



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 300 223**

② Número de solicitud: 200702478

⑤ Int. Cl.:
C07D 231/06 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **07.07.2006**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2008**

Fecha de la concesión: **29.07.2009**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **11.09.2009**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la patente:
11.09.2009

⑲ Número de la solicitud inicial: **200601917**

⑳ Titular/es: **Universidad de Granada
Hospital Real - Cuesta del Hospicio, s/n
18071 Granada, ES**

㉑ Inventor/es: **Espinosa Úbeda, Antonio;
Acuña Castroviejo, Darío;
Gallo Mezo, Miguel Ángel;
Entrena Guadix, Antonio José;
Camacho Quesada, Encarnación;
Germaine Escames, Rosa;
Carrión Peregrina, María Dora y
López Cara, Luisa Carlota**

㉒ Agente: **No consta**

㉓ Título: **3-Benzoilpirazoles inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS) con actividad neuroprotectora.**

㉔ Resumen:

3-Benzoilpirazoles inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS) con actividad neuroprotectora, identificados como 3-(2,5-disustituido-benzoil)-1-sustituido-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y 3-(2,5-disustituido-benzoil)-1-sustituido-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, que muestran interesantes propiedades biológicas como inhibidores de distintas isoformas de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) y que, consecuentemente, encuentran aplicación en el tratamiento de procesos inflamatorios y por su capacidad neuroprotectora, para poder ser usados en animales y humanos.

ES 2 300 223 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

3-Benzoilpirazoles inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS) con actividad neuroprotectora.

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere al diseño, síntesis y actividad biológica de compuestos químicos.

Objeto de la invención

10 Esta invención tiene por objeto la síntesis de nuevas familias de compuestos químicos identificados como 3-(2,5-disustituido-benzoil)-1-sustituido-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo y 3-(2,5-disustituido-benzoil)-1-sustituido-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, que muestran interesantes propiedades biológicas como inhibidores de distintas isoformas de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) y que, consecuentemente, encuentran aplicación en el tratamiento de procesos inflamatorios y por su capacidad neuroprotectora, para poder ser usados en animales y humanos.

Estado de la técnica20 *Óxido Nítrico: Consideraciones generales*

El óxido nítrico (NO) es un radical libre en estado gaseoso, reconocido como un mensajero fisiológico con importantes funciones reguladoras en los sistemas nervioso, inmune y cardiovascular.

25 El NO es vasodilatador y es el mediador responsable de la relajación vascular [Waldman, S. A.; Murad, F. *Pharmacol. Rew.*, 1987, 39, 163]. Una producción insuficiente de NO podría ser la causa de accidentes cardiovasculares severos, incluidas ciertas formas de hipertensión [Kojda, G.; Harrison, D. *Cardiovascular Research*, 1999, 43, 562-571].

30 Además de su papel en la musculatura vascular lisa, el NO inhibe la agregación plaquetaria [Radonski, M. W.; Palmer, R. M.; Moncada, S. *Brit. J. Pharmacol.*, 1987, 92, 181].

Por otro lado, a pesar de su simplicidad, el NO es un importante neurotransmisor que interviene en el proceso de señalización especializada de regulación y comunicación neuronal.

35 Por último, el NO actúa como agente citotóxico en el sistema inmune, a través de su rápida reacción con otras especies de oxígeno reactivas, especialmente el peroxinitrito [Radi, R.; Bedkman, J. S.; Bush, K. M.; Freeman, B. A. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 4244].

40 *Biosíntesis de Óxido Nítrico*

El NO se sintetiza en diversos tipos de células, tales como neuronas [Bredt, D. S.; Snyder, S. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1990, 87, 682] células endoteliales [Pollock, J. S.; Förstermann, U.; Mitchel, J. A.; Warner, T. D.; Schmidt, H. W.; Nakane, M.; Murad, F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1991, 88, 10480] y macrófagos [Hevel, J. M.; White, K. A.; Marietta, M. A. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 22789], mediante la acción de una familia de isoenzimas denominadas óxido nítrico sintasa (NOS).

45 El precursor biológico del NO es la L-arginina. Se acepta que el NO se genera por oxidación del nitrógeno guanidínico terminal de la L-arginina en una reacción que implica dos fases: en la primera de ellas se forma un intermedio identificado como N^w-hidroxi-L-arginina (NHA), que evoluciona para dar los productos finales del proceso, L-citrulina y NO [Griffith, O. W.; Stuehr, D. J., *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57, 707], siendo necesaria la participación del cofactor nicotinamida adenosina dinucleótido (NADPH) [Kwon, N. S.; Nathan, C. F.; Stuehr, D. J. *J. Biol. Chem.*, 1989, 264, 20496].

55 *Isoformas de Óxido Nítrico Sintasa (NOS)*

Se había postulado la existencia de tres isoenzimas de la NOS responsables de la síntesis de NO los diferentes tejidos y células. Cada una de las tres isoformas presentan propiedades bioquímicas similares y catalizan la misma reacción, pero difieren en su estructura primaria, pesos moleculares y funciones. Su denominación está en función de dónde se localizan: nNOS o neuronal, iNOS o inducible y eNOS o endotelial.

65 No obstante, se han descubierto otras dos isoformas en la mitocondria; una constitutiva (mtcNOS), similar a la forma nNOS, y otra inducible (mtiNOS), similar a la iNOS [López, L. C.; Escames, G.; Tapias, V.; Utrilla, M. P.; León, J.; Acuña-Castroviejo, D. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* en prensa, 2005]. Las isoformas eNOS y nNOS requieren de la unión a la calcio-calmodulina (CaCaM) para su activación [Dawson, T. M.; Snyder, S. H. *J. Neurosci.*, 1994, 14, 5147] y son constitutivas en el organismo. En cambio, en la iNOS, la calmodulina (CaM) es una subunidad de la enzima, la cual se activa fuertemente a niveles de calcio basales. Diversos agentes inductores como los lipopolisacáridos

bacterianos (LPS) y citoquinas, entre las que se destacan el interferon Y (IFN) y el factor de necrosis tumoral α (TNF), inducen la formación de iNOS [Nathan, C.; Xie, QW. *Cell.*, 1994, 78, 915].

5 La nNOS se encuentra en el tejido neuronal [Bredt, D. S.; Hwang, P. M.; Glatt, C. E.; Lowenstein, C.; Reed, R. R.; Snyder, S. H. *Nature*. 1991, 351, 714]; el tejido neuronal periférico tipo NANC (neuronas no adrenérgicas/no colinérgicas), esquelético, en el páncreas y en algunas células epiteliales [Bredt, D. S.; Snyder, S. H. *Annu. Rev. Biochem.*, 1994, 63, 175].

10 La eNOS se encuentra en el endotelio vascular [Griffith, O. W.; Stuehr, D. *J. Annu. Rew. Physiol.*, 1995, 57, 707], en células epiteliales tubulares de riñón [Tracey, W. R.; Pollock, J. S.; Murad, F.; Nakane, M.; Förstermann, U. *Am. J. Physiol.*, 1994, 266-C 22], en plaquetas [Sase, K.; Mitchel, T. *Trends in Cardiovascular Medicine.*, 1997, 7, 28] y en neuronas tipo CA1 del hipocampo [Odell, T. J.; Huang, P. L.; Dawson, T. M.; Dinerman, J. L.; Snyder S. H.; Kandel, E. R.; Fishman, M. C. *Science.*, 1994, 265, 542], donde ejerce un papel presumiblemente ligado a fenómenos relacionados con los procesos de memoria y aprendizaje [Williams, J. H. *J. Lipid Mediators Cell. Signalling.*, 1996, 14, 331]. Una deficiencia en esta isoforma estaría relacionada con la hipertensión y con la patología vascular [Awolesi, M. A.; Sessa, W. C.; Sumpio, B. E. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 1449].

20 La isoforma inducible (iNOS) ha sido identificada en macrófagos, [Yui, Y.; Hattori, R.; Kosuga, K.; Eizawa, H.; Hiki, K.; Kawai, C. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 12544] hepatocitos [Geller, D. A.; Lowenstein, C. J.; Shapiro, R. A.; Nussler, A. K.; Disil Vio, M.; Wang, S. C.; Nakayama, D. K.; Simmon, R. L.; Snyder, S. H.; Billiar, T. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1993, 90, 3491.], endotelio vascular [Gross, S. S.; Levi, R. *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, 25722], miocardio [Schulz, R.; Nava, E.; Moncada, S. *Br. J. Pharmacol.*, 1992, 105, 575], microglía [Liu, J.; Zhao, M. L.; Brosnan, C. F.; Lee, S. C. *J. Immunol.*, 1996, 157, 3569], y astrocitos [Arbones, M. L.; Ribera, J.; Agullo, L.; Baltrons, M. A.; Casanovas, A.; Riveros Moreno, V.; Garcia, A. *Glia.*, 1996, 18, 224] una vez expresada, la iNOS se encuentra 25 activada permanentemente y proporciona una fuente de NO con alto rendimiento, constituyendo una respuesta del sistema inmune frente a agentes invasores patógenos o células tumorales.

30 Por último, las isoformas mitocondriales (mtNOS) se encuentran en la membrana interna y matriz de la mitocondria, próximas a la cadena de transporte electrónico [López, L. C.; Escames, G.; Tapias, V.; Utrilla, M. P.; León, J.; Acuña-Castroviejo, D. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* en prensa, 2005]. [Giulivi, C.; Poderoso, J. J.; Boveris, A. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 11038-11043]. El NO sintetizado por estas isoformas participa en la regulación fisiológica de la respiración (mtcNOS), o en la redistribución de oxígeno dentro de la célula [Acuña-Castroviejo, D.; Escames, G.; López, L. C.; Hitos, A. B.; León, J. *Endocrine* 27 (2):159-168, 2005]. Además, el aumento de NO en la mitocondria (mtiNOS) está relacionado con el proceso de apoptosis. Las isoenzimas NOS son complejas y actúan como dímeros. 35 Cada monómero contiene un dominio oxigenasa en su extremo N-terminal y un dominio reductasa en su extremo C-terminal, interconectados a través de la cadena de transporte electrónico (CTE). El dominio reductasa es homólogo al citocromo P450 en un 60%. Las tres isoenzimas contienen sitios de unión específicos en este dominio para los grupos prostéticos flavina mononucleótido (FMN), flavina adenina dinucleótido (FAD), NADPH y CaCaM. El dominio oxigenasa contiene sitios de unión para tetrahidrobiopterina (BH4), para una protoporfirina XI (grupo hemo) y para la L-arginina. [Bredt, D. S.; Snyder, S. H. *Annu. Rev. Biochem.*, 1994, 63, 175]. 40

Neurodegeneración y enfermedades inflamatorias

45 Las enfermedades neurodegenerativas producidas por la muerte neuronal progresiva (Parkinson, Alzheimer, Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica, etc.) representan uno de los problemas sanitarios y económicos más frecuentes. [Dorheim, M. A.; Tracey, W. R.; Pollock, J. S.; Grammas, P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 205, 659].

50 Entre los mecanismos moleculares conducentes a la muerte neuronal destaca el aumento de calcio intracelular, que conduce a la activación de proteasas intracelulares, lipasas, nucleasas y de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), la cual cataliza la formación de óxido nítrico (NO). [Siesjo, B. K.; Bengtsson, F. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, 1989, 9, 127-149]. Otra causa de degeneración es la excesiva formación de radicales libres [Jaswinder, S.; Christopher, A. S. *Brain Research Review.*, 1997, 25, 335-358].

55 Actualmente, se están estudiando antagonistas de los receptores de glutamato, depuradores de radicales libres y bloqueantes de los canales voltaje-dependientes, buscando agentes terapéuticos selectivos que ayuden a luchar contra la neurodegeneración. Se considera esencial el desarrollo de nuevos fármacos que ejerzan su efecto en sitios comunes y cruciales de la complicada cascada neurotóxica para que manifiesten una neuroprotección eficaz [Shimojo, M.; Takasugi, K.; Yamamoto, I.; Funato, H.; Mochizuki, H.; Shinichi, K. *Brain Research.*, 1999, 815, 131-139]. 60

65 La investigación y desarrollo de agentes neuroprotectores eficaces pasa por la síntesis de nuevos fármacos que interfieran en algún punto de la compleja señalización química de la que forma parte la NOS, incluyendo la inhibición de la propia enzima. Se sabe que el NO participa en la regulación de diversas funciones fisiológicas y que una exposición prolongada al mismo inhibe una gran cantidad de enzimas y procesos, como la aconitasa, la fosforilación oxidativa y la producción de adenosina trifosfato (ATP). Por otro lado, la inhibición que provoca sobre la ribonucleótido reductasa produce una alteración en la síntesis de ADN.

El óxido nítrico actúa como neurotransmisor en el SNC, regulando diferentes procesos enzimáticos. Se degrada por oxidación o por transformación en compuestos tales como el superóxido o la oxihemoglobina. Todo esto confirma que no se trata de un neurotransmisor clásico [Tzeng, T. B.; Fung, H. L. *J. Pharmacokinetic Biopharm.* 1992, 20, 227-251] [Lancaster, J. R. *Neuropharmacology*, 1994, 33, 1235-1244].

Su papel fisiológico es el de neurotransmisor retrógrado, viajando desde la membrana postsináptica a la presináptica, y está involucrado en la actividad neuronal a largo plazo (LTP); por ejemplo, en los procesos de plasticidad neuronal, aprendizaje y memoria. Este papel se bloquea con inhibidores de la NOS o mediante hemoglobina que elimina NO [Vanderkooi, J. M.; Wright, W. W.; Erecinska, M. *Biochem. Biophys. Acta*, 1994, 1207, 249-254] [Schuman, E.M.; Madison, D.V. *Science*, 1991, 254, 1503-1506].

Además, puede ejercer un papel neurotóxico desencadenando diferentes patologías [Dawson, T. M.; Dawson, V. L.; Snyder, S. H. *Ann. Neurol.*, 1992, 32, 297]. Un incremento de la producción de glutamato estimula los receptores NMDA (N-metil-D-Aspartato) y provoca una entrada masiva de iones calcio en las células, los cuales activan las enzimas NOS a través de la activación de la CaCaM. El NO difunde fuera de la célula y entra en la célula presináptica, donde se une a la enzima guanilato ciclasa y provoca una nueva síntesis de glutamato. Cuando se produce una activación persistente de este mecanismo se produce la neurotoxicidad, que puede corregirse mediante inhibidores de NOS. Este mecanismo está sobreestimulado en diferentes enfermedades neurodegenerativas [Meldrum, B.; Garthwaite, J. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1990, 11, 379].

La excitotoxicidad del glutamato produce una reacción inflamatoria en el tejido neuronal, como consecuencia de la inducción de la iNOS, lo que aumenta el NO y produce más excitotoxicidad y muerte neuronal [Liberatore, G. T.; Jackson-Lewis, V.; Vukosavic, S.; Mandir, A. S.; Vila, M.; Mcauliffe, W. G.; Dawson, V. L.; Dawson, T. M.; Przedborski, S. *Nature Medicine* 1999, 5, 1403-1409].

Existen otros desórdenes neurológicos en los que está implicado el NO, como son nitrosilación de ácidos nucleicos, rotura del ADN e inactivación de enzimas con centros ferrosulfurados que alteran los procesos energéticos celulares [Gross, S. S.; Wolin, M. S. *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57, 737-769].

Otras patologías en las que se ha demostrado la implicación de niveles excesivos de NO son la sepsis y el choque séptico [Petros, A.; Bennett, D.; Valiance, P. *Lancet.*, 1991, 338, 1157], así como la artritis reumatoide [McCarney-Francis, N.; Allen, J. B.; Mizel, D. E.; Albina, J. E.; Xie, Q.; Nathan, C. F.; Wahl, S. M. *J. Exp. Med.*, 1993, 178, 749].

Una producción insuficiente de NO provoca una disfunción endotelial y podría ser la causa de accidentes cardiovasculares severos, incluidas ciertas formas de hipertensión [Kojda, G.; Harrison, D. *Cardiovascular Research*, 1999, 43, 562-571].

Otra acción directa del NO sería la estimulación de la ciclooxigenasa en los macrófagos, bloqueo de varias enzimas mitocondriales (citotoxicidad) y la actuación como neurotransmisor en diversas áreas del SNC (sistema límbico, áreas olfatorias, nociceptivas y de memoria) o del SNP [Waldman, S. A.; Murad, F., *Pharmacol. Rev.*, 1987, 39, 163]. Dichas vías intervienen en procesos de vasodilatación neurogénica y su actividad neuromuscular en el tracto gastrointestinal, genitourinario y respiratorio.

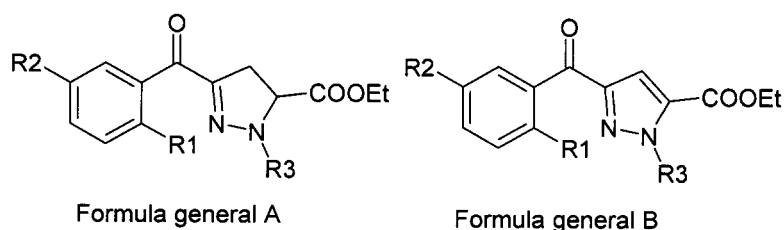
Enfermedades tan diversas tienen un factor común en su causa: la producción excesiva y descontrolada de NO. El NO se produce en diversos tipos de células a partir del aminoácido L-arginina, y dependiendo de dónde se produzca la disfuncionalidad de las isoformas de la enzima NOS, las consecuencias serán diferentes.

Todo esto da idea de la importancia que tiene la búsqueda de inhibidores de la NOS, tanto para su utilidad terapéutica en el campo clínico como para definir el papel exacto de sus distintas isoformas en el sistema biológico [Lee, Y.; Martasek, P.; Roman, J. L.; Masters, B.S.S.; Silverman, R.B. Imidazol-containing amoni acids as selective inhibitors of nitric oxide synthases. *Biorg. Med. Chem.*, 1999, 7, 1941-1951].

Descripción de la invención

Compuestos objeto de la invención

Los compuestos objeto de esta invención corresponden a los representados por las fórmulas generales A y B.



ES 2 300 223 B1

Dentro de las tres familias, representadas por las fórmulas generales A y B, los compuestos se individualizan mediante los descriptores estructurales R1, R2, y R3. El sustituyente R1 es un grupo amino (-NH₂) o nitro (-NO₂). El sustituyente R2 puede ser cualquier grupo funcional, tal como -H, OCH₃, -Cl, etc. El sustituyente R3 presenta naturaleza variada ya que puede ser hidrógeno, cualquier grupo alquilo (metilo, etilo, propilo, etc.), cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), fenilo o arilo, fenilalquilo o arilalquilo, o fenilcicloalquilo o arilcicloalquilo.

Síntesis general de los compuestos de la familia A: 1-alquil-3-(2-aminobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alquil-3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alquil-3-(2-amino-5-clorobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo]

Se adicionan 0.200-0.400 g (3.613-7.227 mmol) de hierro en polvo y 0.100-0.200 g (0.607-1.321 mmol) de sulfato ferroso, sobre una suspensión de 0.607-1.321 mmol de 1-alquil-3-(2-nitrobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alquil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alquil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo] en 15-30 ml de agua, a 70-100°C. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a esta temperatura entre 3 y 5 horas. Transcurrido dicho tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra a través de celita y ésta se lava varias veces con diclorometano. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 × 15 ml) y acetato de etilo (3 × 15 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y concentran al rotavapor. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía flash de gel de sílice, usando como eluyente acetato de etilo/hexano 1:13.

El producto de partida, 1-alquil-3-(2-nitrobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alquil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alquil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo] se prepara a su vez de la siguiente forma: Sobre una solución de 3-(2-nitrobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 3-(5-metoxi-2-nitrobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 3-(5-cloro-2-nitrobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo] (0.5-1.5 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), se adicionan 1.0-3.0 mmol del sulfato de dialquilo adecuado (ó bromuro de dialquilo, ó cloruro de alquilo) y 0.20-0.50 g (2.4 mmol) de K₂CO₃. Dicha mezcla se mantiene a reflujo durante un período de 22 horas. Transcurrido este tiempo se añade agua sobre la mezcla de reacción y se extrae con cloruro de metileno (3 × 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), filtran y concentran al rotavapor. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/hexano 1:9.

Síntesis general de los compuestos de la familia B: 1-alquil-3-(2-aminobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alquil-3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alquil-3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo]

Se adicionan 0.200-0.400 g (3.613-7.227 mmol) de hierro en polvo y 0.100-0.200 g (0.607-1.321 mmol) de sulfato ferroso, sobre una suspensión de 0.607-1.321 mmol de 1-alquil-3-(2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alquil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alquil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo] en 15-30 ml de agua, a 70-100°C. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a esta temperatura entre 3 y 5 horas. Transcurrido dicho tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra a través de celita y ésta se lava varias veces con diclorometano. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 × 15 ml) y acetato de etilo (3 × 15 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y concentran al rotavapor. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía flash de gel de sílice, usando como eluyente acetato de etilo/hexano 1:13.

El producto de partida, 1-alquil-3-(2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alquil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alquil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo] se prepara a su vez de la siguiente forma: Sobre una solución de 3-(2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 3-(5-metoxi-2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 3-(5-cloro-2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo] (0.5-1.5 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), se adicionan 1.0-3.0 mmol del sulfato de dialquilo adecuado (ó bromuro de dialquilo, ó cloruro de alquilo) y 0.20-0.50 g (2.4 mmol) de K₂CO₃. Dicha mezcla se mantiene a reflujo durante un período de 22 horas. Transcurrido este tiempo se añade agua sobre la mezcla de reacción y se extrae con cloruro de metileno (3 × 25 ml). Los extractos orgánicos se secan (Na₂SO₄), filtran y concentran al rotavapor. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/hexano 1:9.

Actividad biológica como inhibidores de las isoenzimas nNOS e iNOS

La principal importancia de los compuestos objeto de la invención es su actividad biológica como inhibidores de las isoenzimas nNOS e iNOS. Para el estudio de su capacidad de inhibición de las enzimas nNOS e iNOS se han seguido métodos experimentales publicados previamente (Carrión, M. D.; Camacho, M. E.; León, J.; Escames, G.; Tapias, V.; Acuña-Castroviejo, D. Gallo, M. A.; Espinosa, A. *Tetrahedron* 2004, 60 4051-4069). Los ensayos se han realizado a concentraciones 1 mM del inhibidor y los resultados se expresan como porcentaje de inhibición a esa concentración.

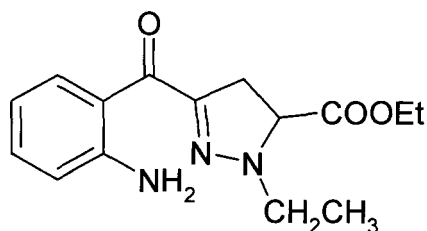
Las siguiente tabla indica, a título de ejemplo y no con carácter excluyente, los resultados obtenidos en algunos de los compuestos objeto de esta invención.

Compuesto	% inhibición nNOS	% inhibición iNOS	Compuesto	% inhibición nNOS	% inhibición iNOS
GRQF-211	---	35.16 ± 0.27	GRQF-312	39.49 ± 9.92	12.53 ± 9.92
GRQF-212	29.09 ± 9.92	-1.156 ± 9.92	GRQF-314	21.98 ± 9.92	5.39 ± 9.92
GRQF-214	---	12.22 ± 9.92	GRQF-319	21.95 ± 9.92	13.47 ± 9.92
GRQF-219	28.38 ± 9.92	9.39 ± 9.92	GRQF-322	20.27 ± 9.92	24.56 ± 9.92
GRQF-221	---	52.25 ± 8.96	GRQF-324	26.19 ± 9.92	20.49 ± 9.92
GRQF-222	1.68 ± 9.92	17.11 ± 9.92	GRQF-329	19.38 ± 9.92	30.54 ± 9.92
GRQF-224	-9.98 ± 0.92	18.61 ± 9.92	GRQF-330	40.20 ± 9.92	12.83 ± 9.92
GRQF-229	9.35 ± 9.92	10.55 ± 0.27	GRQF-331	14.55 ± 9.92	7.32 ± 9.92
GRQF-231	1.33 ± 2.32	62.08 ± 5.05	GRQF-332	35.47 ± 9.92	27.49 ± 9.92
GRQF-232	41.55 ± 9.92	14.66 ± 9.92	GRQF-334	17.86 ± 9.92	18.71 ± 9.92
GRQF-234	38.53 ± 9.92	17.33 ± 9.92	GRQF-339	2.69 ± 9.92	50.36 ± 9.92
GRQF-239	32.14 ± 9.92	19.11 ± 9.92			

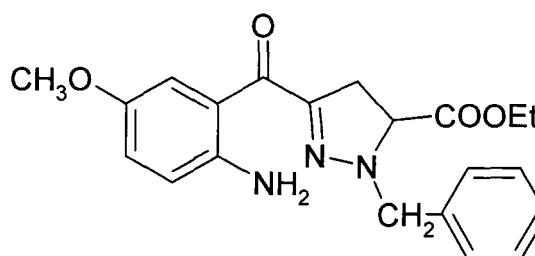
25 Modos de realización de la invención

A título de ejemplo ilustrativo, pero no limitativo, se representan algunos compuestos concretos de estas familias:

30 Para la familia A, se representan los compuestos denominados GRQF-212 [3-(2-aminobenzoi)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, para el que R1 = NH₂, R2 = H y R3 = CH₂CH₃] y GRQF-229 [3-(2-amino-5-metoxibenzoi)-1-bencil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, para el que R1 = NH₂, R2 = OCH₃ y R3 = CH₂Ph].

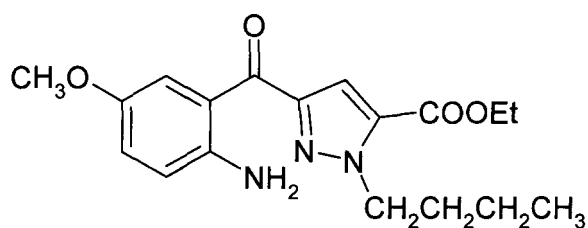


GRQF-212

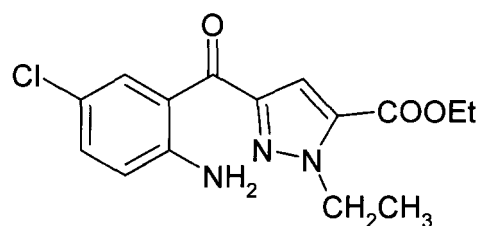


GRQF-229

50 Por último, para la familia B se representan los compuestos denominados GRQF-324 [3-(2-amino-5-metoxibenzoi)-1-butyl-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, R1 = NH₂, R2 = OCH₃ y R3 = CH₂CH₂CH₂CH₃], y GRQF-332 [3-(2-amino-5-clorobenzoi)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, R1 = NH₂, R2 = Cl y R3 = CH₂CH₃].



GRQF-324



GRQF-332

Modos preferidos de realización

Los ejemplos se proponen a continuación a modo ilustrativo u orientativo, sin que estos sean limitativos:

5 Ejemplo nº 1

3-(2-aminobenzoil)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 212

10 Características estructurales del compuesto intermedio 1-etil-3-(2-nitrobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (dd, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 8.1 Hz, J_{3'-5'} = 1.1 Hz); 7.67 (pdt, 1H, H-5', J_{5'-4'} = 7.7 Hz, J_{5'-6'} = 7.5 Hz, J_{5'-3'} = 1.1 Hz); 7.56 (pdt, 1H, H-4', J_{4'-5'} = 7.7 Hz, J_{4'-3'} = 8.1 Hz, J_{4'-6'} = 1.6 Hz); 7.50 (dd, 1H, H-6', J_{6'-5'} = 7.5 Hz, J_{6'-4'} = 1.6 Hz); 4.37 (dd, 1H, H-5, J_{5-4a} = 13.0 Hz, J_{5-4b} = 10.4 Hz); 4.23 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 3.37 (m, 4H, H-4, -CH₂CH₃); 1.29 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 1.12 (t, 3H, -CH₂CH₃, J = 7.2 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 186.08 (Ph-CO); 169.81 (-COOCH₂CH₃); 148.23 (C-2'); 144.58 (C-3); 135.39 (C-1'); 133.48 (C-5'); 130.56 (C-4'); 129.55 (C-6'); 123.75 (C-3'); 66.05 (C-5); 61.94 (-COOCH₂CH₃); 46.95 (-CH₂CH₃); 34.44 (C-4); 14.18 (-COOCH₂CH₃); 12.46 (-CH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₅H₁₇N₃O₅Na (M + Na)⁺ 342.106591; encontrado 342.106724 (desviación -0.4 ppm).

20 Características estructurales del compuesto 3-(2-aminobenzoil)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 212: Rendimiento 84%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (dd, 1H, H-6', J_{6'-4'} = 1.6 Hz, J_{6'-5'} = 8.2 Hz); 7.23 (ddd, 1H, H-4', J_{4'-3'} = 8.4 Hz, J_{4'-5'} = 7.2 Hz, J_{4'-6'} = 1.6 Hz); 6.64 (m, 2H, H-3', H-5'); 5.95 (sa, 2H, -NH₂); 4.25 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 4.18 (dd, 1H, H-5, J_{5-4a} = 12.5 Hz, J_{5-4b} = 11.5 Hz); 3.41 (m, 4H, H-4, -CH₂CH₃); 1.31 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 1.27 (t, 3H, -CH₂CH₃, J = 7.3 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 188.13 (Ph-CO); 170.78 (-COOCH₂CH₃); 150.51 (C-2'); 146.93 (C-3); 133.90, 133.84 (C-4', C-6'); 118.35 (C-1'); 116.87 (C-5'); 115.93 (C-3'); 65.39 (C-5); 61.78 (-COOCH₂CH₃); 47.72 (-CH₂CH₃); 36.91 (C-4); 14.28 (-COOCH₂CH₃); 12.77 (-CH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₅H₁₉N₃O₃Na (M + Na)⁺ 312.132411; encontrado 312.131762 (desviación 2.1 ppm). Análisis Elemental (C₁₅H₁₉N₃O₃): Teórico (%) C 62.27, H 6.62, N 14.52; Obtenido (%) C 62.02, H 6.41, N 14.52.

30 Ejemplo nº 2

3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-bencil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 229

35 Características estructurales del compuesto intermedio 1-bencil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoil)-1-bencil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 9.1 Hz); 7.30 (m, 3H, H-3, H-4, H-5_{bencilo}); 7.12 (m, 2H, H-2, H-6_{bencilo}); 7.00 (dd, 1H, H-4', J_{4'-3'} = 9.1 Hz, J_{4'-6'} = 2.8 Hz); 6.88 (d, 1H, H-6', J_{6'-4'} = 2.8 Hz); 4.69 (d, 1H, H_{aCH₂}, J_{H_a-H_b} = 14.8 Hz); 4.45 (d, 1H, H_{bCH₂}, J_{H_b-H_a} = 14.8 Hz); 4.17 (m, 3H, -COOCH₂CH₃, H-5); 3.91 (s, 3H, -OCH₃); 3.36 (dd, 1H, H-4a, J_{4a-4b} = 17.2 Hz, J_{4a-5} = 12.8 Hz); 3.29 (dd, 1H, H-4b, J_{4b-4a} = 17.2 Hz, J_{4b-5} = 11.7 Hz,); 1.26 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 186.59 (Ph-CO); 169.67 (-COOCH₂CH₃); 163.79 (C-5'); 145.21 (C-3); 140.52 (C-2'); 138.27 (C-1'); 134.86 (C-1_{bencilo}); 128.82 (C-2, C-6_{bencilo}); 128.75 (C-3, C-5_{bencilo}); 128.17 (C-4_{bencilo}); 126.56 (C-3'); 115.32 (C-4'); 113.75 (C-6'); 64.67 (C-5); 61.92 (-COOCH₂CH₃); 56.32 (-CH₂-); 56.20 (-OCH₃); 34.42 (C-4); 14.16 (-COOCH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₂₁H₂₁N₃O₆Na (M + Na)⁺ 434.132805; encontrado 434.132290 (desviación 1.2 ppm).

45 Características estructurales del compuesto 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-bencil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 229: Rendimiento 75%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, 1H, H-6', J_{6'-4'} = 3.0 Hz); 7.31 (m, 5H, H-2 - H-6_{bencilo}); 6.93 (dd, 1H, H-4', J_{4'-3'} = 8.9 Hz, J_{4'-6'} = 3.0 Hz); 6.60 (d, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 8.9 Hz); 4.78 (d, H_{aCH₂}, J = 14.4 Hz); 4.50 (d, H_{bCH₂}, J = 14.4 Hz); 4.19 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, J = 7.2 Hz); 4.08 (pt, 1H, H-5, J_{5-4a} = 12.3 Hz, J_{5-4b} = 11.5 Hz); 3.64 (s, 3H, -OCH₃); 3.43 (dd, 1H, H-4a, J_{4a-4b} = 17.4 Hz, J_{4a-5} = 12.3 Hz); 3.31 (dd, H-4b, J_{4b-4a} = 17.4 Hz, J_{4b-5} = 11.5 Hz); 1.28 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, J = 7.2 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 187.15 (Ph-CO); 170.37 (-COOCH₂CH₃); 150.23 (C-5'); 147.73 (C-3); 145.37 (C-2'); 135.85 (C-1_{bencilo}); 129.11 (C-2, C-6_{bencilo}); 128.11 (C-3, C-5_{bencilo}); 127.95 (C-4_{bencilo}); 123.23 (C-4'); 118.43 (C-3'); 118.07 (C-1'); 115.87 (C-6'); 64.49 (C-5); 61.74 (-COOCH₂CH₃); 57.07 (-CH₂-); 55.79 (-OCH₃); 36.87 (C-4); 14.21 (-COOCH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₂₁H₂₃N₃O₄Na (M + Na)⁺ 404.158626; encontrado 404.159030 (desviación -1.0 ppm). Análisis Elemental (C₂₁H₂₃N₃O₄): Teórico (%) C 66.13, H 6.08, N 11.02; Obtenido (%) C 66.43, H 6.41, N 11.23.

60 Ejemplo nº 3

3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 232

65 Características estructurales del compuesto intermedio 3-(5-cloro-2-nitrobenzoil)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 8.7 Hz); 7.53 (dd, 1H, H-4', J_{4'-3'} = 8.7 Hz, J_{4'-6'} = 2.2 Hz); 7.49 (d, 1H, H-6', J_{6'-4'} = 2.2 Hz); 4.38 (dd, 1H, H-5, J_{5-4a} = 13.3 Hz, J_{5-4b} = 10.0 Hz); 4.25 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 3.38 (m, 4H, H-4, -CH₂CH₃); 1.32 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 1.13 (t, 3H, -CH₂CH₃, J = 7.2 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 184.29 (Ph-CO); 169.60 (-COOCH₂CH₃); 146.35 (C-

ES 2 300 223 B1

2'); 143.96 (C-3); 140.18 (C-5'); 136.96 (C-1'); 130.23 (C-4'); 129.63 (C-6'); 125.25 (C-3'); 66.06 (C-5); 62.04 (-COOCH₂CH₃); 46.89 (-CH₂CH₃); 34.22 (C-4); 14.18 (-COOCH₂CH₃); 12.53 (-CH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₅H₁₆N₃O₅ClNa (M + Na)⁺ 376.067618; encontrado 376.067314 (desviación 0.8 ppm).

5 Características estructurales del compuesto 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 232: Rendimiento 60%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (d, 1H, H-6', J_{6'-4'} = 2.5 Hz); 7.16 (dd, 1H, H-4', J_{4'-3'} = 8.8 Hz, J_{4'-6'} = 2.5 Hz); 6.58 (d, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 8.8 Hz); 5.96 (sa, 2H, -NH₂); 4.25 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz) 4.22 (pt, 1H, H-5, J_{5-4a} = 12.8 Hz, J_{5-4b} = 11.2 Hz); 3.75 (m, 4H, H-4, -CH₂CH₃); 1.31 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 1.29 (t, 3H, -CH₂CH₃, J = 7.2 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 186.69 (Ph-CO); 170.49 (-COOCH₂CH₃); 148.91 (C-3); 146.11 (C-2'); 133.53 (C-4'); 133.00 (C-6'); 120.36 (C-5'); 118.86 (C-3'); 118.13 (C-1'); 65.39 (C-5); 61.82 (-COOCH₂CH₃); 47.57 (-CH₂CH₃); 36.55 (C-4); 14.24 (-COOCH₂CH₃); 12.79 (-CH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₅H₁₈N₃O₅ClNa (M + Na)⁺ 346.093439; encontrado 346.093268 (desviación 0.5 ppm). Análisis Elemental (C₁₅H₁₈N₃O₅Cl): Teórico (%) C 55.64, H 5.60, N 12.98; Obtenido (%) C 55.90, H 5.62, N 13.33.

15

Ejemplo nº 4

3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-butil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 234

20

Características estructurales del compuesto intermedio 1-butil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 8.7 Hz); 7.50 (dd, 1H, H-4', J_{4'-3'} = 8.7 Hz, J_{4'-6'} = 2.3 Hz); 7.45 (d, 1H, H-6', J_{6'-4'} = 2.3 Hz); 4.46 (dd, 1H, H-5, J_{5-4a} = 13.3 Hz, J_{5-4b} = 10.3 Hz); 4.23 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 3.33 (m, 4H, H-4, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.50 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.29 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 1.26 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 0.86 (t, 3H, -CH₂CH₂CH₂CH₃, J = 7.2 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 184.20 (Ph-CO); 169.56 (-COOCH₂CH₃); 146.28 (C-2'); 143.71 (C-3); 140.14 (C-5'); 137.04 (C-1'); 130.19 (C-4'); 129.62 (C-6'); 125.27 (C-3'); 66.36 (C-5); 62.03 (-COOCH₂CH₃); 51.81 (-CH₂CH₂CH₂CH₃); 34.13 (C-4); 29.54 (-CH₂CH₂CH₂CH₃); 19.92 (-CH₂CH₂CH₂CH₃); 14.17 (-COOCH₂CH₃); 13.66 (-CH₂CH₂CH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₇H₂₀N₃O₅ClNa (M + Na)⁺ 404.098918; encontrado 404.099045 (desviación -0.3 ppm).

30

Características estructurales del compuesto 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-butil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 234: Rendimiento 54%. P.f. 90-92°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, 1H, H-6', J_{6'-4'} = 2.6 Hz); 7.16 (dd, 1H, H-4', J_{4'-3'} = 8.8 Hz, J_{4'-6'} = 2.6 Hz); 6.58 (d, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 8.8 Hz); 5.93 (sa, 2H, -NH₂); 4.25 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 4.23 (pt, 1H, H-5, J_{5-4a} = 12.8 Hz, J_{5-4b} = 11.0 Hz); 3.39 (m, 4H, H-4, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.70 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.42 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.31 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 0.96 (t, 3H, -CH₂CH₂CH₂CH₃, J = 7.3 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 186.63 (Ph-CO); 170.48 (-COOCH₂CH₃); 148.82 (C-3); 145.44 (C-2'); 133.42 (C-4'); 133.01 (C-6'); 120.37 (C-5'); 118.98 (C-1'); 118.11 (C-3'); 65.76 (C-5); 61.81 (-COOCH₂CH₃); 52.50 (-CH₂CH₂CH₂CH₃); 36.42 (C-4); 29.86 (-CH₂CH₂CH₂CH₃); 20.19 (-CH₂CH₂CH₂CH₃); 14.24 (-COOCH₂CH₃); 13.85 (-CH₂CH₂CH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₇H₂₂N₃O₅ClNa (M + Na)⁺ 374.124739; encontrado 374.124996 (desviación -0.7 ppm). Análisis Elemental (C₁₇H₂₂N₃O₅Cl): Teórico (%) C 58.04, H 6.30, N 11.94; Obtenido (%) C 58.32, H 6.35, N 11.53.

40

Ejemplo nº 5

45

3-(2-aminobenzoil)-1-bencil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 319

Características estructurales del compuesto intermedio 1-bencil-3-(2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo: P.f. 106-108°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (dd, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 8.1 Hz, J_{3'-5'} = 1.0 Hz); 7.76 (pdt, 1H, H-5', J_{5'-6'} = 7.5 Hz, J_{5'-4'} = 7.7 Hz, J_{5'-3'} = 1.0 Hz); 7.66 (pdt, 1H, H-4', J_{4'-5'} = 7.7 Hz, J_{4'-3'} = 8.1 Hz, J_{4'-6'} = 1.5 Hz); 7.60 (dd, 1H, H-6', J_{6'-5'} = 7.5 Hz, J_{6'-4'} = 1.5 Hz); 7.51 (s, 1H, H-4); 7.26 (m, 3H, H-3 - H-5_{bencilo}); 7.12 (m, 2H, H-2_{bencilo}, H-6_{bencilo}); 5.66 (s, 2H, -CH₂-); 4.30 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 1.32 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 186.84 (Ph-CO); 159.02 (-COOCH₂CH₃); 148.76 (C-3); 148.08 (C-2'); 135.90 (C-1'); 135.33 (C-1_{bencilo}); 134.29 (C-5); 133.96 (C-5'); 130.96 (C-4'); 129.58 (C-6'); 128.64 (C-2_{bencilo}, C-6_{bencilo}); 128.05 (C-4_{bencilo}); 127.59 (C-3_{bencilo}, C-5_{bencilo}); 124.02 (C-3'); 113.05 (C-4); 61.61 (-COOCH₂CH₃); 55.95 (-CH₂-); 14.17 (-COOCH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₂₀H₁₇N₃O₅Na (M + Na)⁺ 402.106591; encontrado 402.106448 (desviación 0.4 ppm).

55

Características estructurales del compuesto: 3-(2-aminobenzoil)-1-bencil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 319: Rendimiento 45%. P.f. 116-118°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (dd, 1H, H-6', J_{6'-4'} = 1.5 Hz, J_{6'-5'} = 8.1 Hz); 7.40 (s, 1H, H-4); 7.29 (m, 6H, H-4', H-2 - H-6_{bencilo}); 6.69 (m, 2H, H-3', H-5'); 5.84 (sa, 2H, -CH₂-); 4.32 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz); 1.33 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 188.79 (Ph-CO); 159.40 (-COOCH₂CH₃); 151.42, 150.53 (C-3, C-2'); 136.56 (C-1_{bencilo}, C-5); 134.57, 134.53 (C-4', C-6'); 128.69 (C-2, C-6_{bencilo}); 128.02 (C-4_{bencilo}); 127.82 (C-3, C-5_{bencilo}); 118.02 (C-1'); 117.00 (C-5'); 115.89 (C-3'); 114.74 (C-4); 61.46 (-COOCH₂CH₃); 55.72 (-CH₂-); 14.23 (-COOCH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₂₀H₁₉N₃O₅Na (M + Na)⁺ 372.132411; encontrado 372.131500 (desviación 2.5 ppm). Análisis Elemental (C₂₀H₁₉N₃O₅): Teórico (%) C 68.75, H 5.48, N 13.74; Obtenido (%) C 68.35, H 5.86, N 13.71.

65

ES 2 300 223 B1

Ejemplo nº 6

3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 322

5 Características estructurales del compuesto intermedio *1-etil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo*: P.f. 104-106°C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, 1H, H-3', $J_{3'-4'} = 9.1$ Hz); 7.43 (s, 1H, H-4); 7.05 (dd, 1H, H-4', $J_{4'-3'} = 9.1$ Hz, $J_{4'-6'} = 2.8$ Hz); 6.99 (d, 1H, H-6', $J_{6'-4'} = 2.8$ Hz); 4.51 (c, 2H, -CH₂CH₃, $J = 7.2$ Hz); 4.34 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz); 3.91 (s, 3H, -OCH₃); 1.31 (t, 6H, -COOCH₂CH₃, -CH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz, $J = 7.2$ Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 186.72 (Ph-CO); 163.92 (C-5'); 159.14 (-COOCH₂CH₃); 148.34 (C-3); 140.94 (C-2'); 10
137.95 (C-1'); 133.81 (C-5); 126.50 (C-3'); 115.57 (C-4'); 114.07 (C-6'); 112.72 (C-4); 61.52 (-COOCH₂CH₃); 56.24 (-OCH₃); 48.11 (-CH₂CH₃); 15.53 (-CH₂CH₃); 14.22 (-COOCH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₆H₁₈N₃O₆Na (M + H)⁺ 348.119561; encontrado 348.119038 (desviación 1.5 ppm).

15 Características estructurales del compuesto *3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 322*: Rendimiento 75%. P.f. 78-80°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, 1H, H-6', $J_{6'-4'} = 2.9$ Hz); 7.40 (s, 1H, H-4); 6.99 (dd, 1H, H-4', $J_{4'-3'} = 8.9$ Hz, $J_{4'-6'} = 2.9$ Hz); 6.66 (d, 1H, H-3', $J_{3'-4'} = 8.9$ Hz); 5.90 (sa, 2H, -NH₂); 4.69 (c, 2H, -CH₂CH₃, $J = 7.2$ Hz) 4.36 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz); 3.76 (s, 1H, -OCH₃); 1.50 (t, 3H, -CH₂CH₃, $J = 7.2$ Hz); 1.38 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 188.10 (Ph-CO); 159.48 (-COOCH₂CH₃); 150.26, 150.07 (C-3, C-5'); 146.20 (C-2'); 132.77 (C-5); 123.70 (C-4'); 118.33 (C-20
3'); 117.84 (C-1'); 116.52 (C-6'); 114.53 (C-4); 61.39 (-COOCH₂CH₃); 55.88 (-OCH₃); 48.87 (-CH₂CH₃); 15.70 (-CH₂CH₃); 14.24 (-COOCH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₆H₁₉N₃O₄Na (M + Na)⁺ 340.127326; encontrado 340.127195 (desviación 0.4 ppm). Análisis Elemental (C₁₆H₁₉N₃O₄): Teórico (%) C 60.56, H 6.03, N 13.24; Obtenido (%) C 60.71, H 6.25, N 13.12.

25 Ejemplo nº 7

3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-butil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 324

30 Características estructurales del compuesto intermedio *1-butil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo*: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, 1H, H-3', $J_{3'-4'} = 9.1$ Hz); 7.45 (s, 1H, H-4); 7.06 (dd, 1H, H-4', $J_{4'-3'} = 9.1$ Hz, $J_{4'-6'} = 2.8$ Hz); 6.97 (d, 1H, H-6', $J_{6'-4'} = 2.8$ Hz); 4.47 (t, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃, $J = 7.3$ Hz); 4.35 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz); 3.92 (s, 3H, -OCH₃); 1.72 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.37 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz); 1.23 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 0.88 (t, 3H, -CH₂CH₂CH₂CH₃, $J = 7.3$ Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 186.79 (Ph-CO); 163.98 (C-5'); 159.14 (-COOCH₂CH₃); 148.26 (C-3); 140.90 (C-2'); 35
138.03 (C-1'); 134.07 (C-5); 126.51 (C-3'); 115.60 (C-4'); 113.99 (C-6'); 112.69 (C-4); 61.49 (COOCH₂CH₃); 56.23 (-OCH₃); 52.54 (-CH₂CH₂CH₂CH₃); 32.26 (-CH₂CH₂CH₂CH₃); 19.91 (-CH₂CH₂CH₂CH₃); 14.26 (-COOCH₂CH₃); 13.57 (-CH₂CH₂CH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₈H₂₁N₃O₆Na (M + Na)⁺ 398.132805; encontrado 398.132388 (desviación 1.0 ppm).

40 Características estructurales del compuesto *3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-butil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 324*: Rendimiento 82%. P.f. 82-84°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, 1H, H-6', $J_{6'-4'} = 3.0$ Hz); 7.40 (s, 1H, H-4); 6.99 (dd, 1H, H-4', $J_{4'-3'} = 8.9$ Hz, $J_{4'-6'} = 3.0$ Hz); 6.66 (d, 1H, H-3', $J_{3'-4'} = 8.9$ Hz); 5.91 (sa, 2H, -NH₂); 4.64 (t, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃, $J = 7.3$ Hz); 4.36 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz); 3.76 (s, 1H, -OCH₃); 45
1.88 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.38 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz); 1.36 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃); 0.94 (t, 3H, -CH₂CH₂CH₂CH₃, $J = 7.3$ Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 188.11 (Ph-CO); 159.52 (-COOCH₂CH₃); 150.21, 150.09 (C-3, C-5'); 146.23 (C-2'); 133.04 (C-5); 123.78 (C-4'); 118.33 (C-3'); 117.85 (C-1'); 116.47 (C-6'); 114.50 (C-4); 61.36 (-COOCH₂CH₃); 55.87 (-OCH₃); 52.39 (-CH₂CH₂CH₂CH₃); 32.65 (-CH₂CH₂CH₂CH₃); 19.87 (-CH₂CH₂CH₂CH₃); 14.26 (-COOCH₂CH₃); 13.71 (-CH₂CH₂CH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₈H₂₃N₃O₄Na (M + Na)⁺ 368.158626; encontrado 368.158716 (desviación -0.2 ppm). Análisis Elemental (C₁₈H₂₃N₃O₄): Teórico (%) C 62.59, H 6.71, N 12.17; Obtenido (%) C 62.34, H 6.65, N 12.20.

55 Ejemplo nº 8

3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 332

60 Características estructurales del compuesto intermedio *1-etil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo*: P.f. 100-102°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, 1H, H-3', $J_{3'-4'} = 8.7$ Hz); 7.59 (dd, 1H, H-4', $J_{4'-3'} = 8.7$ Hz, $J_{4'-6'} = 2.3$ Hz); 7.53 (d, 1H, H-6', $J_{6'-4'} = 2.3$ Hz); 7.45 (s, 1H, H-4); 4.50 (c, 2H, -CH₂CH₃, $J = 7.2$ Hz); 4.34 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz); 1.33 (t, 3H, -CH₂CH₃, $J = 7.2$ Hz); 1.31 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 185.17 (Ph-CO); 159.04 (-COOCH₂CH₃); 147.97 (C-3); 146.43 (C-2'); 140.64 (C-5'); 136.74 (C-1'); 134.05 (C-5); 130.83 (C-4'); 129.64 (C-6'); 125.40 (C-3'); 112.75 (C-4); 61.62 (-COOCH₂CH₃); 48.19 (-CH₂CH₃); 15.26 (-CH₂CH₃); 14.22 (-COOCH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₅H₁₄N₃O₅ClNa (M + Na)⁺ 374.051968; encontrado 374.052214 (desviación -0.7 ppm).

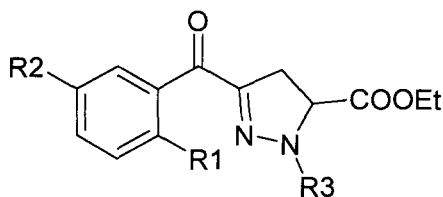
65 Características estructurales del compuesto *3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo GRQF 332*: Rendimiento 80%. P.f. 111-113°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, 1H, H-6', $J_{6'-4'} = 2.4$ Hz);

ES 2 300 223 B1

7.37 (s, 1H, H-4); 7.23 (dd, 1H, H-4', $J_{4'-3'} = 8.9$ Hz, $J_{4'-8'} = 2.4$ Hz); 6.64 (d, 1H, H-3', $J_{3'-4'} = 8.9$ Hz); 6.19 (sa, 2H, -NH₂); 4.69 (c, 2H, -CH₂CH₃, $J = 7.2$ Hz) 4.37 (c, 2H, -COOCH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz); 1.51 (t, 3H, -CH₂CH₃, $J = 7.2$ Hz); 1.38 (t, 3H, -COOCH₂CH₃, $J = 7.1$ Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 187.65 (Ph-CO); 159.36 (-COOCH₂CH₃); 149.87, 149.69 (C-3, C-2'); 134.38 (C-4'); 133.52 (C-6'); 132.91 (C-5); 120.27 (C-5'); 118.48 (C-1'); 118.33 (C-3'); 114.46 (C-4); 61.44 (-COOCH₂CH₃); 47.99 (-CH₂CH₃); 15.71 (-CH₂CH₃); 14.26 (-COOCH₂CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₅H₁₆N₃O₃Cl (M)⁺ 321.088019; encontrado 321.087660 (desviación 1.1 ppm). Análisis Elemental (C₁₅H₁₆N₃O₃Cl): Teórico (%) C 55.99, H 5.01, N 13.06; Obtenido (%) C 55.87, H 5.05, N 12.89.

En resumen, en la presente invención se proponen los compuesto siguientes:

Un compuesto que representa la fórmula general A:



Formula general A

donde,

R1 representa NH₂, NO₂;

R2 representa H, Cl, OMe, o cualquier otro grupo polar;

R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por H y C₁₋₁₀ alquilo.

R3 representan un radical seleccionado del grupo formado por C₃₋₇ cicloalquilo.

R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por fenilo, C₁₋₆-Ph fenilalquilo ó C₃₋₇-Ph fenilcicloalquilo

R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por arilo, C₁₋₆-arilo arilalquilo ó C₃₋₇-arilo arilcicloalquilo.

En particular los compuestos:

3-(2-aminobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-210).

3-(2-aminobenzoil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-211).

3-(2-aminobenzoil)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF 212).

3-(2-aminobenzoil)-1-propil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-213).

3-(2-aminobenzoil)-1-butil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-214).

3-(2-aminobenzoil)-1-ciclopropil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-215).

3-(2-aminobenzoil)-1-ciclobutil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-216).

3-(2-aminobenzoil)-1-ciclopentil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-217).

3-(2-aminobenzoil)-1-ciclohexil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-218).

3-(2-aminobenzoil)-1-bencil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-219).

3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-220).

3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-221).

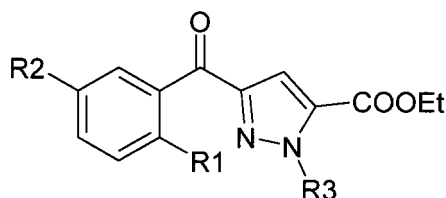
3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-222).

3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-propil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-223).

ES 2 300 223 B1

- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-butil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-224).
3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-ciclopropil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-225).
5 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-ciclobutil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-226).
3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-ciclopentil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-227).
3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-ciclohexil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-228).
10 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-bencil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-229).
3-(2-amino-5-clorobenzoil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-230).
15 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-231).
3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-etil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-232).
3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-propil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-233).
20 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-butil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-234).
3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-ciclopropil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-235).
25 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-ciclobutil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-236).
3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-ciclopentil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-237).
3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-ciclohexil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-238).
30 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-bencil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-239).
3-(2-amino-5-clorobenzoil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-240).

35 Y un compuesto que representa la fórmula general B:



45 **Formula general B**

donde,

50 R1 representa NH₂, NO₂;

R2 representa H, Cl, OMe, o cualquier otro grupo polar;

55 R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por H y C₁₋₁₀ alquilo.

R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por C₃₋₇ cicloalquilo.

60 R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por fenilo, C₁₋₆-Ph fenilalquilo ó C-3 - 7-Ph fenilcicloalquilo

R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por arilo, C₁₋₆-arilo arilalquilo o C₃₋₇-arilo arilcicloalquilo.

65 En particular, los compuestos:

3-(2-aminobenzoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-310).

ES 2 300 223 B1

- 3-(2-aminobenzoil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-311).
- 3-(2-aminobenzoil)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF 312).
- 5 3-(2-aminobenzoil)-1-propil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-313).
- 3-(2-aminobenzoil)-1-butil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-314).
- 3-(2-aminobenzoil)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-315).
- 10 3-(2-aminobenzoil)-1-ciclobutil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-316).
- 3-(2-aminobenzoil)-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-317).
- 15 3-(2-aminobenzoil)-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-318).
- 3-(2-aminobenzoil)-1-bencil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-319).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-320).
- 20 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-321).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-322).
- 25 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-propil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-323).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-butil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-324).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-325).
- 30 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-ciclobutil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-326).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-327).
- 35 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-328).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-bencil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-329).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-330).
- 40 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-331).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF 332).
- 45 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-propil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-333).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-butil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-334).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-335).
- 50 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-ciclobutil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-336).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-337).
- 55 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-338).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-bencil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-339).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-340).
- 60

Cualquiera de los compuestos mencionados posee actividad como inhibidor de cualquiera de las isoformas de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), por lo que pueden formar parte, como ingrediente activo en formulaciones farmacéutica, o ser utilizadas en tratamientos de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo envejecimiento, inflamatorias y cancerosas. También pueden servir para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de las 65 mencionadas enfermedades neurodegenerativas.

Además, parte de esta invención son los métodos de preparación de los compuestos de fórmulas generales A y B.

ES 2 300 223 B1

En particular, el procedimiento de preparación de la fórmula general A comprende los siguientes pasos:

- 5 - Adición de entre 0.200-0.400 g (3.613-7.227 mmol) de hierro en polvo y 0.100-0.200 g (0.607-1.321 mmol) de sulfato ferroso, sobre una suspensión de 0.607-1.321 mmol de 1-alkuil-3-(2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alkuil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alkuil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo] en 15-30 ml de agua, a 70-100°C.
- 10 - Agitación de la mezcla a esta temperatura entre 3 y 5 horas y enfriado posterior a temperatura ambiente (entre 18° y 25°).
- Filtrado de la mezcla a través de celita o cualquier otro tipo de filtro y lavado de éste con diclorometano.
- Extracción de la fase acuosa con diclorometano y acetato de etilo.
- 15 - Lavado de los extractos orgánicos combinados con salmuera, secado (Na₂SO₄) y concentración al rotavapor.
- Purificación del sólido resultante mediante recristalización o, alternativamente, purificación del sólido resultante mediante cualquier técnica cromatográfica, para dar lugar a los compuestos de la familia A con un rendimiento variable, dependiendo de cada compuesto en cuestión.
- 20

Los compuestos 1-alkuil-3-(2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alkuil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alkuil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo], precursores necesarios para la preparación de los compuestos fórmula general A, se obtienen mediante un procedimiento que comprende los siguientes pasos:

- 25 - Adición sobre una suspensión de 3-(2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0.5-1.5 mmol) [ó 3-(5-metoxi-2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 3-(5-cloro-2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo] en tetrahidrofurano (4-8 ml), los siguientes reactivos en el siguiente orden: a) 1.0-3.0 mmol del sulfato de dialquilo (ó bromuro de dialquilo, ó cloruro de alquilo) correspondiente. b) 0.20-0.50 g (2.4 mmol) de K₂CO₃.
- 30 - Calentamiento a reflujo de dicha disolución durante un período de 15-30 horas.
- 35 - Enfriamiento de la misma a temperatura ambiente (entre 18 y 25°C).
- Adición de agua sobre la mezcla de reacción y extracción de la misma con cloruro de metileno.
- Secado (Na₂SO₄) de las fases orgánicas combinadas, filtrado y concentrado al rotavapor.
- 40 - Purificación del crudo resultante mediante cromatografía para dar lugar a los correspondientes precursores con rendimientos variables.

El procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula general B comprende los siguientes pasos:

- 45 - Adición sobre una suspensión de 0.607-1.321 mmol de 1-alkuil-3-(2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alkuil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alkuil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo] en 15-30 ml de agua, de 0.200-0.400 g (3.613-7.227 mmol) de hierro en polvo y 0.100-0.200 g (0.607-1.321 mmol) de sulfato ferroso, a 70-100°C.
- 50 - Agitación de dicha suspensión durante un período de entre 3 y 5 horas y enfriado posterior a temperatura ambiente (entre 18 y 25°C).
- Filtrado a través de celita y otro tipo de filtro y lavado del mismo varias veces con diclorometano.
- 55 - Extracción de la fase acuosa con diclorometano y acetato de etilo.
- Lavado de los extractos orgánicos combinados con salmuera, secado (Na₂SO₄) y concentración al rotavapor.
- 60 - Purificación del sólido resultante mediante recristalización o, alternativamente, purificación del sólido resultante mediante cualquier técnica cromatográfica, para dar lugar a los compuestos de la familia B con un rendimiento variable, dependiendo de cada compuesto en cuestión.

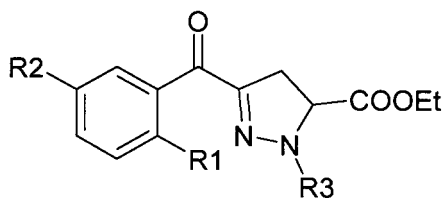
Los compuestos 1-alkuil-3-(2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alkuil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alkuil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo], precursores necesarios para la preparación de los compuestos fórmula general B, se obtienen mediante un procedimiento que comprende los siguientes pasos:

ES 2 300 223 B1

- 5
- Adición sobre una solución de 3-(2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0.5-1.5 mmol) [ó 3-(5-metoxi-2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 3-(5-cloro-2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo] en tetrahidrofurano (4-8 ml), los siguientes reactivos en el siguiente orden: a) 1.0-3.0 mmol del sulfato de dialquilo (ó bromuro de dialquilo, ó cloruro de alquilo) correspondiente. b) 0.20-0.50 g (2.4 mmol) de K₂CO₃.
- 10
- Calentamiento a reflujo de dicha disolución durante un período de 15 y 30 horas.
 - Enfriamiento de la misma a temperatura ambiente (entre 18 y 25°C).
- 15
- Adición de agua sobre la mezcla de reacción y extracción de la misma con cloruro de metileno.
 - Secado (Na₂SO₄) de las fases orgánicas combinadas, filtrado y concentrado al rotavapor.
 - Purificación del crudo resultante mediante cromatografía para dar lugar a los correspondientes precursores con rendimientos variables.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que representa la fórmula general A:



Formula general A

donde,

R1 representa NH₂, NO₂;

R2 representa H, Cl, OMe, o cualquier otro grupo polar;

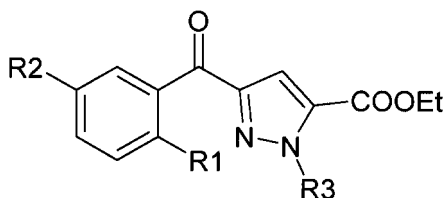
R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por H y C₁₋₁₀ alquilo.

R3 representan un radical seleccionado del grupo formado por C₃₋₇ cicloalquilo.

R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por fenilo, C₁₋₆-Ph fenilalquilo ó C₃₋₇-Ph fenilcicloalquilo

R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por arilo, C₁₋₆-arilo arilalquilo ó C₃₋₇-arilo arilcicloalquilo.

2. Un compuesto que representa la fórmula general B:



Formula general B

donde,

R1 representa NH₂, NO₂;

R2 representa H, Cl, OMe, o cualquier otro grupo polar;

R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por H y C₁₋₁₀ alquilo.

R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por C₃₋₇ cicloalquilo.

R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por fenilo, C₁₋₆-Ph fenilalquilo ó C₃₋₇-Ph fenilcicloalquilo

R3 representa un radical seleccionado del grupo formado por arilo, C₁₋₆-arilo arilalquilo o C₃₋₇-arilo arilcicloalquilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

3-(2-aminobenzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-210).

3-(2-aminobenzoil)-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-211).

3-(2-aminobenzoil)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF 212).

ES 2 300 223 B1

- 3-(2-aminobenzoil)-1-propil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-213).
- 3-(2-aminobenzoil)-1-butil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-214).
- 5 3-(2-aminobenzoil)-1-ciclopropil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-215).
- 3-(2-aminobenzoil)-1-ciclobutil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-216).
- 10 3-(2-aminobenzoil)-1-ciclopentil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-217).
- 3-(2-aminobenzoil)-1-ciclohexil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-218).
- 3-(2-aminobenzoil)-1-bencil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-219).
- 15 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-220).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-221).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-etil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-222).
- 20 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-propil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-223).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-butil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-224).
- 25 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-ciclopropil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-225).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-ciclobutil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-226).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-ciclopentil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-227).
- 30 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-ciclohexil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-228).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoil)-1-bencil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-229).
- 35 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-230).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-231).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-etil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-232).
- 40 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-propil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-233).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-butil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-234).
- 45 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-ciclopropil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-235).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-ciclobutil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-236).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-ciclopentil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-237).
- 50 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-ciclohexil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-238).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-1-bencil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-239).
- 55 3-(2-amino-5-clorobenzoil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-240).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 seleccionado entre:

- 60 3-(2-aminobenzoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-310).
- 3-(2-aminobenzoil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-311).
- 3-(2-aminobenzoil)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-312).
- 65 3-(2-aminobenzoil)-1-propil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-313).
- 3-(2-aminobenzoil)-1-butil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-314).

ES 2 300 223 B1

- 3-(2-aminobenzoi)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-315).
- 3-(2-aminobenzoi)-1-ciclobutil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-316).
- 5 3-(2-aminobenzoi)-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-317).
- 3-(2-aminobenzoi)-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-318).
- 10 3-(2-aminobenzoi)-1-bencil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-319).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-320).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-321).
- 15 3-(2-amino-5-metoxibenzoi)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-322).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoi)-1-propil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-323).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoi)-1-butil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-324).
- 20 3-(2-amino-5-metoxibenzoi)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-325).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoi)-1-ciclobutil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-326).
- 25 3-(2-amino-5-metoxibenzoi)-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-327).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoi)-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-328).
- 3-(2-amino-5-metoxibenzoi)-1-bencil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-329).
- 30 3-(2-amino-5-clorobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-330).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-331).
- 35 3-(2-amino-5-clorobenzoi)-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-332).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoi)-1-propil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-333).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoi)-1-butil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-334).
- 40 3-(2-amino-5-clorobenzoi)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-335).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoi)-1-ciclobutil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-336).
- 45 3-(2-amino-5-clorobenzoi)-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-337).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoi)-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-338).
- 3-(2-amino-5-clorobenzoi)-1-bencil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-339).
- 50 3-(2-amino-5-clorobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (GRQF-340).

5. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto definido en las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en medicina, en particular para su uso en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo envejecimiento, inflamatorias y cancerosas.

7. Empleo de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4 en la elaboración de un medicamento, en particular para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo envejecimiento, inflamatorias y cancerosas.

8. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula general A que comprende los siguientes pasos:

- Adición de entre 0.200-0.400 g (3.613-7.227 mmol) de hierro en polvo y 0.100-0.200 g (0.607-1.321 mmol) de sulfato ferroso, sobre una suspensión de 0.607-1.321 mmol de 1-alkil-3-(2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alkil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alkil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo] en 15-30 ml de agua, a 70-100°C.

ES 2 300 223 B1

- Agitación de la mezcla a esta temperatura entre 3 y 5 horas y enfriado posterior a temperatura ambiente (entre 18° y 25°).
- Filtrado de la mezcla a través de celita o cualquier otro tipo de filtro y lavado de éste con diclorometano.
- Extracción de la fase acuosa con diclorometano y acetato de etilo.
- Lavado de los extractos orgánicos combinados con salmuera, secado (Na_2SO_4) y concentración al rotavapor.
- Purificación del sólido resultante mediante recristalización o, alternativamente, purificación del sólido resultante mediante cualquier técnica cromatográfica, para dar lugar a los compuestos de la familia A con un rendimiento variable, dependiendo de cada compuesto en cuestión.

9. Procedimiento de preparación de 1-alkuil-3-(2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alkuil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alkuil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo], precursores necesarios para la preparación de los compuestos fórmula general A, que comprende los siguientes pasos:

- Adición sobre una suspensión de 3-(2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0.5-1.5 mmol) [ó 3-(5-metoxi-2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 3-(5-cloro-2-nitrobenzoi)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo] en tetrahidrofurano (4-8 ml), los siguientes reactivos en el siguiente orden: a) 1.0-3.0 mmol del sulfato de dialquilo (ó bromuro de dialquilo, ó cloruro de alquilo) correspondiente. b) 0.20-0.50 g (2.4 mmol) de K_2CO_3 .
- Calentamiento a reflujo de dicha disolución durante un período de 15-30 horas.
- Enfriamiento de la misma a temperatura ambiente (entre 18 y 25°C).
- Adición de agua sobre la mezcla de reacción y extracción de la misma con cloruro de metileno.
- Secado (Na_2SO_4) de las fases orgánicas combinadas, filtrado y concentrado al rotavapor.
- Purificación del crudo resultante mediante cromatografía para dar lugar a los correspondientes precursores con rendimientos variables.

10. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula general B que comprende los siguientes pasos:

- Adición sobre una suspensión de 0.607-1.321 mmol de 1-alkuil-3-(2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alkuil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alkuil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo] en 15-30 ml de agua, de 0.200-0.400 g (3.613-7.227 mmol) de hierro en polvo y 0.100-0.200 g (0.607-1.321 mmol) de sulfato ferroso, a 70-100°C.
- Agitación de dicha suspensión durante un período de entre 3 y 5 horas y enfriado posterior a temperatura ambiente (entre 18 y 25°C).
- Filtrado a través de celita y otro tipo de filtro y lavado del mismo varias veces con diclorometano.
- Extracción de la fase acuosa con diclorometano y acetato de etilo.
- Lavado de los extractos orgánicos combinados con salmuera, secado (Na_2SO_4) y concentración al rotavapor.
- Purificación del sólido resultante mediante recristalización o, alternativamente, purificación del sólido resultante mediante cualquier técnica cromatográfica, para dar lugar a los compuestos de la familia B con un rendimiento variable, dependiendo de cada compuesto en cuestión.

11. Procedimiento de preparación de 1-alkuil-3-(2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo [ó 1-alkuil-3-(5-metoxi-2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 1-alkuil-3-(5-cloro-2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo], precursores necesarios para la preparación de los compuestos fórmula general B, que comprende los siguientes pasos:

- Adición sobre una solución de 3-(2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0.5-1.5 mmol) [ó 3-(5-metoxi-2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, ó 3-(5-cloro-2-nitrobenzoi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo] en tetrahidrofurano (4-8 ml), los siguientes reactivos en el siguiente orden: a) 1.0-3.0 mmol del sulfato de dialquilo (ó bromuro de dialquilo, ó cloruro de alquilo) correspondiente. b) 0.20-0.50 g (2.4 mmol) de K_2CO_3 .
- Calentamiento a reflujo de dicha disolución durante un período de 15 y 30 horas.

ES 2 300 223 B1

- Enfriamiento de la misma a temperatura ambiente (entre 18 y 25°C).
- Adición de agua sobre la mezcla de reacción y extracción de la misma con cloruro de metileno.
- 5 - Secado (Na_2SO_4) de las fases orgánicas combinadas, filtrado y concentrado al rotavapor.
- Purificación del crudo resultante mediante cromatografía para dar lugar a los correspondientes precursores con rendimientos variables.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 300 223

② Nº de solicitud: 200702478

③ Fecha de presentación de la solicitud: 07.07.2006

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	CARRION, M.D. et al.: "Spectral assignments and reference data. Structural elucidation of a new delta2-pyrazoline derivatives using 1H and 13C NMR spectroscopy", Magnetic Resonance in chemistry, 2005, vol. 43, páginas 1063-1065, página 1064, esquema 1, compuesto 3.	1
X	CARRION, M.D. et al.: "Synthesis and iNOS/nNOS inhibitory activities of new benzoylpyrazoline derivatives", Tetrahedron, 2004, vol. 60, páginas 4051-4069, página 4053, compuestos 5 a-c.	1
A	KANO, K. et al.: "Benzoyl phenyl 1-methylpyrazoles. Synthesis, characterization, and spectra" Canadian Journal of Chemistry, 1986, vol. 64, nº 11, páginas 2211-2219, todo el documento.	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

31.03.2008

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 231/06 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)