

SÍNTESIS Y ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y ANTITUBERCULOSA DE ANÁLOGOS HETEROCÍCLICOS ENÓNICOS DERIVADOS DEL PIRAZOL

Jorge Trilleras
Universidad del Atlántico

Braulio Insuasty
Universidad del Valle

Rodrigo Abonía
Universidad del Valle

Manuel Noguera
Universidad de Jaén

Justo Cobo
Universidad de Jaén

Recibido: enero 26, 2009 Aceptado: julio 29, 2009

Resumen

Se ha sintetizado una serie de derivados enónicos del tipo (*E*)-3-(1-aryl-5-cloro-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona **6** y (1*E*)-*N,N*-dimetil-*N'*-(3-metil-4-((*E*)-3-oxo-3-fenilprop-1-enil)-1-aryl-1*H*-pirazol-5-il)formamidine **7** para evaluar su potencial actividad antitumoral y antituberculosa. Estas chalconas, especialmente los derivados **6**, podrían usarse en un futuro como modelos para obtener medicamentos nuevos y más potentes. La elucidación estructural de los derivados **6** y **7** se realizó por técnicas espectroscópicas (IR, RMN ¹H y ¹³C mono y bidimensional), espectrometría de masas y análisis elemental.

Palabras clave: Pirazol, condensación, chalconas, antitumoral, antituberculosa.

Abstract

A series of (*E*)-3-(1-aryl-5-chloro-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one **6** and (1*E*)-*N,N*-dimethyl-*N'*-(3-methyl-4-((*E*)-3-oxo-3-phenylprop-1-enyl)-1-aryl-1*H*-pyrazol-5-yl)formamidine **7** derivatives were synthesized to evaluate their antitumoral and antitubercular potential activities. These chalcones, especially derivatives **6**, might be further used as models to obtain new and more potent drugs. The structure of compounds **6** and **7** was assigned by IR, GC-MS, Elemental Analyses, ¹H and ¹³C NMR spectra, and 2D experiments.

Keywords: Pyrazol, chalcones, antitumoral, antitubercular

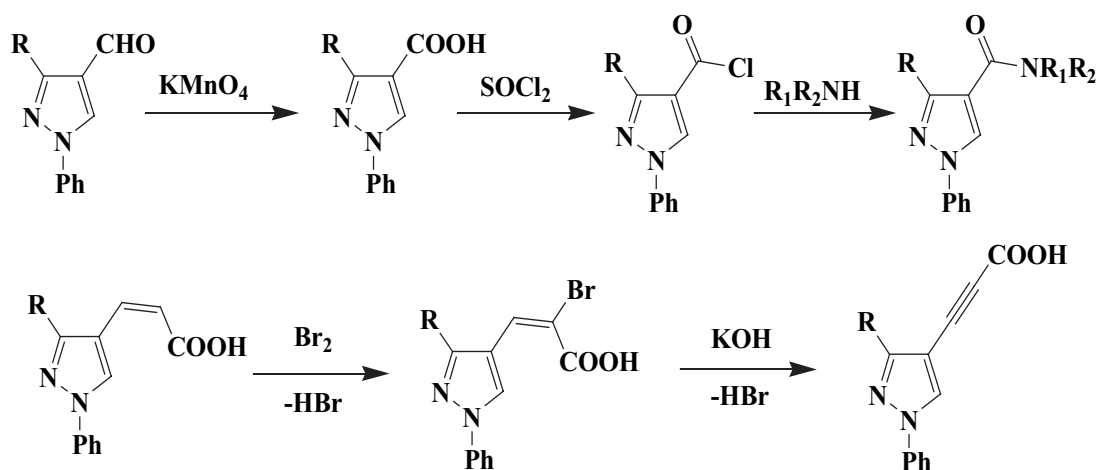
1 Introducción

Dentro de los grandes grupos o familias de compuestos que conforman la química orgánica, los sistemas heterocíclicos ocupan un lugar importante, no solo por su diversidad estructural y propiedades químicas que los han hecho atractivos como auxiliares sintéticos, sino que además, cada día crece el número de reportes encontrados en la literatura en los cuales se resalta el hecho de que unidades estructurales heterocíclicas hacen parte, principalmente, de productos naturales como componentes claves de procesos biológicos y de allí su aplicación como agentes terapéuticos.

El pirazol pertenece a la familia de los azoles, compuestos heterocíclicos aromáticos de cinco miembros y seis electrones π , con dos o más heteroátomos, de los cuales uno es nitrógeno. Muchos azoles han sido utilizados comercialmente como fármacos, plaguicidas y colorantes [1], algunos han presentado actividad antiinflamatoria y analgésica [2], otros han mostrado actividad antibacterial y antifúngica [3] y también se han estudiado para el tratamiento del asma, entre otros [4].

Como parte de la continua búsqueda de moléculas biológicamente activas que contengan el núcleo pirazólico, se han reportado estrategias que permiten obtener derivados fusionados. En especial la reacción de formilación de Vilsmeier-Haack sobre fenilhidrazonas, semicarbazonas y pirazonas [5] se presenta como una interesante ruta para la obtención de aldehídos, compuestos de gran reactividad química [6].

El grupo carbonilo en los 1-fenil-4-formilpirazoles es usado para introducir diversidad estructural. Se han reportado trabajos sobre la síntesis de 4-iminopirazoles, pirazolil vinil cetonas, reacciones de oxidación para obtener el correspondiente ácido, ácidos propenoicos y propanoicos entre otros (Esquema 1) [7].

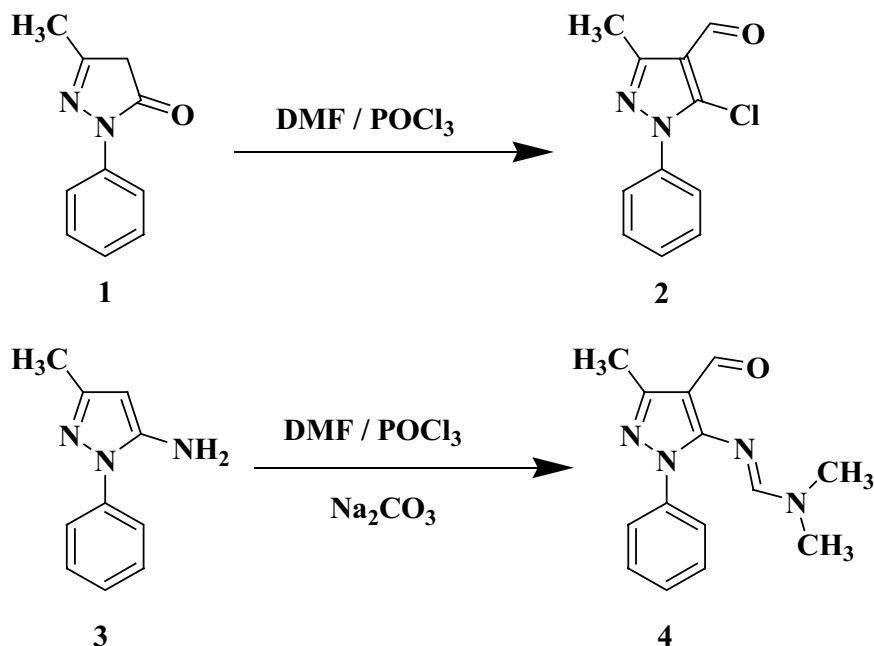


Esquema 1. Aplicación sintética de 1-fenil-4-formilpirazol.

Por otro lado, las chalconas y sus derivados funcionalizados representan un importante grupo de compuestos naturales con una variada actividad biológica [8] entre las cuales se destaca antibacterial [9] y antifúngica [10]. Se han encontrado para ellas numerosas aplicaciones como pesticidas, cremas solares, aditivos para alimentos además de antiinflamatorios [11] y agentes anticancerígenos [12]. Estos sistemas enónicos se preparan mediante la reacción de condensación de Claisen-Schmidt entre aldehídos y acetofenonas usando catálisis ácida o básica. Dado el carácter 1,3-dielectrofilico del sistema α,β -insaturado de las chalconas, estos compuestos son bastante atractivos en síntesis orgánica, específicamente en la obtención de diversos sistemas heterocíclicos [13].

2 Resultados y discusión

En vista del interés en derivados del pirazol funcionalizado, estudiamos la reacción de Vilsmeier-Haack sobre derivados del pirazol. Como precursores para la síntesis de formilpirazoles se utilizaron la 1-fenil-3-metil-1H-pirazol-5(4H)-ona **1** y 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol **3**, los cuales bajo las condiciones de formilación generan el 5-cloro-1-fenil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído **2** y la N'-(1-fenil-4-formil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilformamidina **4** (Esquema 2) [14,15].

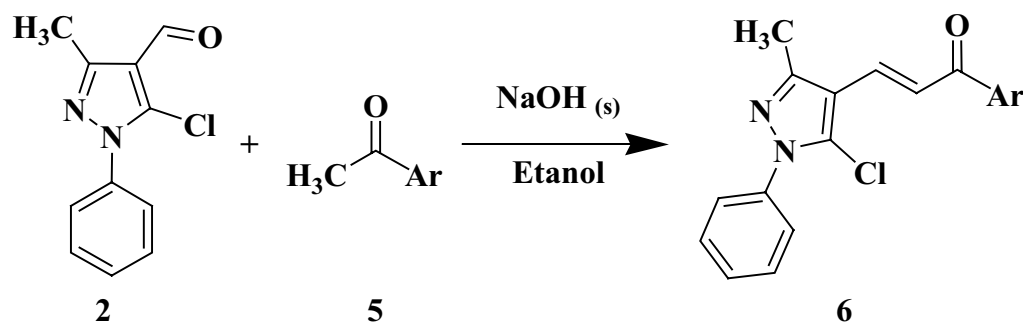


Esquema 2. Síntesis de pirazolo-4-carbaldehídos

La obtención de los aldehídos **2** y **4** se corroboró mediante espectroscopía de RMN y espectrometría de masas (ver parte experimental).

La reacción de condensación de *Claisen-Schmidt* entre acetofenonas y aldehídos heteroaromáticos es una herramienta sintética para la generación de enlaces C-C permitiendo la obtención de cetonas α,β -insaturadas (chalconas). Tradicionalmente la condensación de *Claisen-Schmidt* es realizada a 323 K, usando hidróxidos alcalinos (10-60%) o alcóxidos.

Se realizó la reacción de condensación entre 5-cloro-1-fenil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído **2** con acetofenonas sustituidas **5**, produciendo 3-(5-cloro-1-fenil-3-metil-4-pirazolil)-1-aryl-2-propen-1-onas **6** con rendimiento moderado. Cantidades equimolares de los reactantes (1.0 mmol) en 10 mL de etanol con una cantidad catalítica de NaOH (1 lenteja) se agitaron a temperatura ambiente por un periodo de 30 a 120 minutos. El precipitado obtenido se filtró y lavó con etanol frío (Esquema 3).



6	Ar	Rend. (%)	P.f. °C	Tr, min.
a	C ₆ H ₅	65	116-118	60
b	4-H ₃ CC ₆ H ₄	63	113-115	30
c	4-BrC ₆ H ₄	40	155-157	10
d	4-ClC ₆ H ₄	61	153-155	30
e	4-FC ₆ H ₄	40	125-127	10
f	4-O ₂ NC ₆ H ₄	50	204-206	30
g	4-H ₃ COC ₆ H ₄	60	98-100	30
h	3,4,5- <i>tri</i> -H ₃ COC ₆ H ₂	60	140-142	120
i	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄	60	188-190	120
j	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	60	206-208	30

Esquema 3. Síntesis de chalconas pirazólicas.

La estructura de las chalconas **6a-j** se determinó mediante el análisis de sus espectros de RMN (ver sección experimental) y en ellos se observa la constante de acoplamiento *trans* para el sistemas α,β -insaturado. En el espectro de masas de los nuevos compuestos muestra el pico correspondiente a la masa del ión molecular con eliminación del átomo de cloro ($M^+ - \text{Cl}$). El análisis cristalográfico mediante difracción de rayos X para los derivados enónicos **6g**, **6h** y **6i** corroboró la estructura propuesta y la configuración *trans* del doble enlace C=C (Figura 1) [16].

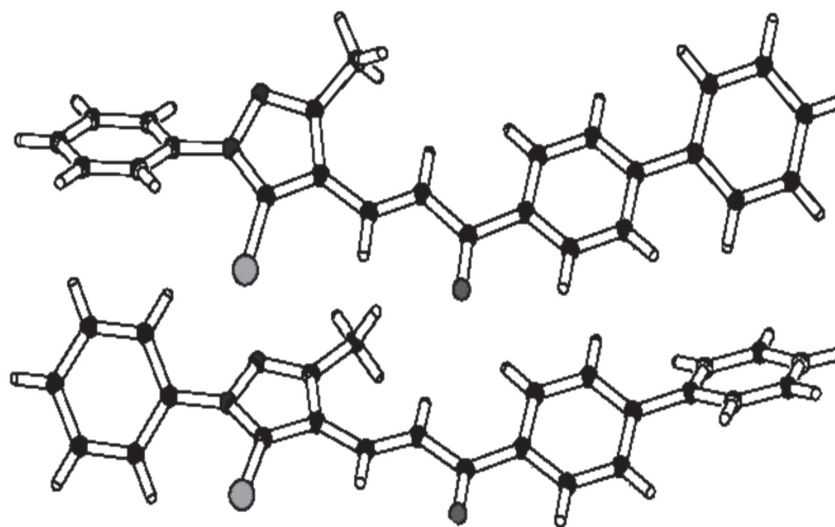
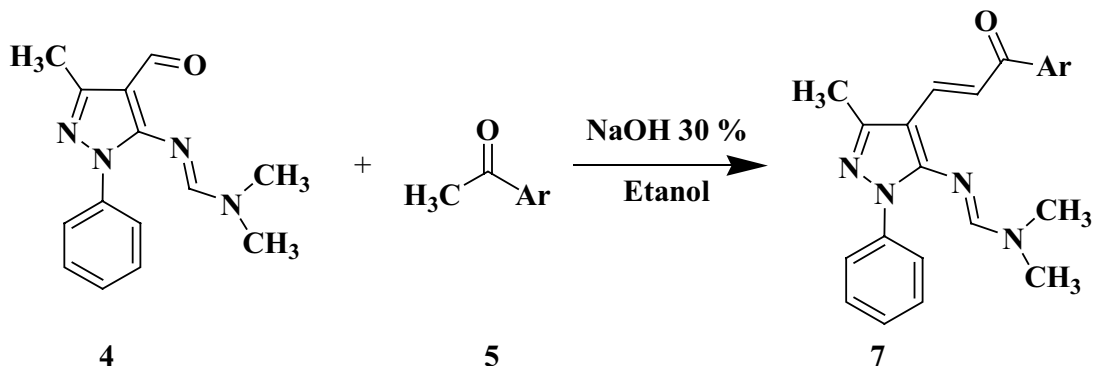


Figura 1. Estructura molecular del derivado 6i.

Bajo similares condiciones de reacción se llevó a cabo la condensación de *Claisen-Schmidt* entre *N'*-(1-fenil-4-formil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N,N* dimetil-formamidina **4** con acetofenonas **5** para generar los respectivos derivados enónicos **7** con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 4).



7	Ar	Rend. (%)	P.f. °C
b	4-H ₃ CC ₆ H ₄	50	150-152
c	4-BrC ₆ H ₄	75	154-156
d	4-ClC ₆ H ₄	70	159-161
e	4-FC ₆ H ₄	50	155-157
g	4-H ₃ COC ₆ H ₄	70	162-164
h	3,4,5-tri-H ₃ COC ₆ H ₂	80	135-137
i	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄	50	144-146
j	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	70	150-152
k	4-piridil	70	145-147

Esquema 4. Síntesis de chalconas pirazólicas

Todos los compuestos fueron aislados como sólidos y sus estructuras se determinaron por análisis espectroscópico y difracción de rayos X. Los análisis de los espectros de RMN ¹H, ¹³C y espectrometría de masas permitieron corroborar las estructuras propuestas para los compuestos **7** (ver parte experimental).

3 Estudios de actividad citotóxica y antitumoral

El cáncer, una de las principales causas de muerte en el mundo, es una de las enfermedades más complejas del hombre. Se conoce que diferentes líneas celulares presentan sensibilidad hacia compuestos citotóxicos, por lo tanto una biblioteca de nuevos compuestos con diversidad estructural y complejidad, como los preparados durante el desarrollo de este trabajo, son objeto de evaluación antitumoral.

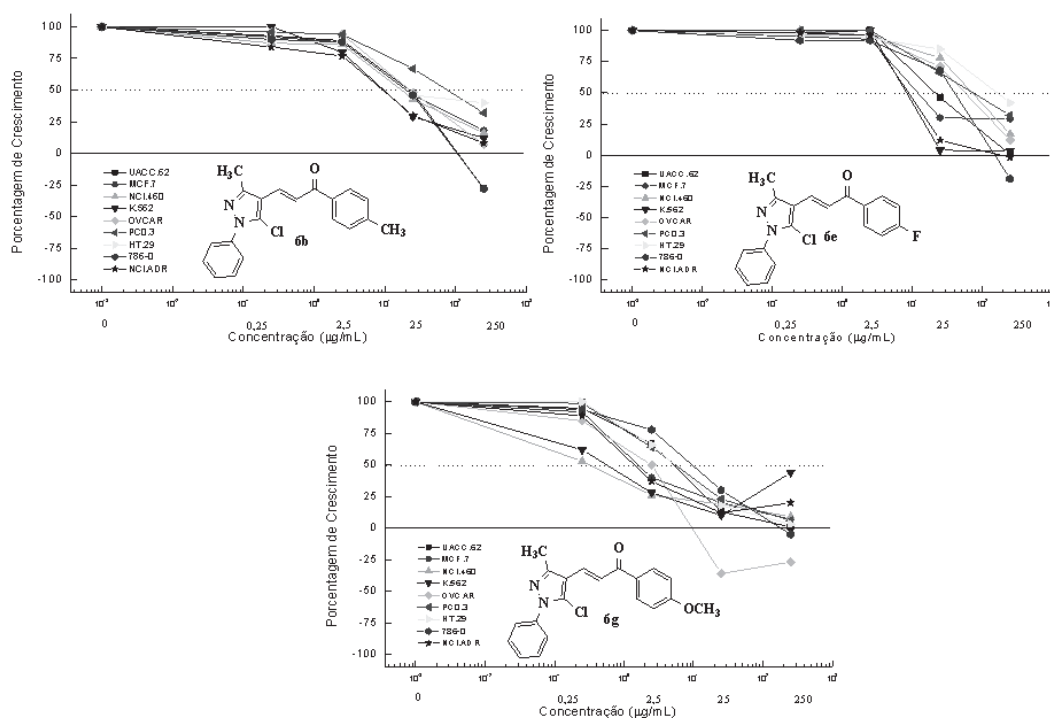
En el presente estudio se han usado líneas celulares de diferente origen histológico [MCF-7 (mama), NCI.ADR (mama-adryamycin), NCI.460 (pulmón), UACC.62 (melanoma), 786-0 (Kidney), OVCAR-03 (ovario), PCO.3 (próstata) y HT.29 (colon)] los cuales se han hecho crecer *in vitro*. En el ensayo, las células tratadas con distintas concentraciones del compuesto en estudio y las células control, son teñidas con sulforrodamina B (SRB), colorante que ha demostrado la mejor combinación entre intensidad de color y número de células, midiéndose sus valores de absorbancia a 560 nm. El porcentaje relativo de crecimiento celular se determina utilizando la siguiente ecuación:

$$\% C_{\text{celular}} = \frac{\text{Abs. Células tratadas } 48h - \text{Abs. Células tratadas } 0h}{\text{Abs. Células control } 48h - \text{Abs. Células control } 0h} \times 100$$

Con los resultados obtenidos se construye gráficos que relacionan % de crecimiento celular con las concentraciones de la sustancia probada. Los porcentajes de crecimiento que figuran debajo de la línea cero significan muerte celular (actividad citocida); los que figuran por encima de dicha línea corresponden a la inhibición del crecimiento (actividad citostática). Para determinar la citotoxicidad se preparan diluciones del compuesto desde 0.25 a 100 µg/mL. Se considera citotóxico un compuesto que a 100 µg/mL produce más del 50% de muerte celular en al menos tres líneas de células humanas. Este ensayo permite también determinar la concentración a la cual el compuesto produce el 50% de muerte celular.

El porcentaje de crecimiento de cada línea celular en función de la concentración de la chalcona; permitió encontrar que estos compuestos presentan actividad citostática en ocho de las nueve líneas celulares ensayadas, los valores de IC_{50} (concentración a la cual se inhibe el 50% del crecimiento de las células cancerosas) para los compuestos **6e** y **6g** se encuentran por debajo del medicamento de referencia y por lo tanto los compuestos son considerados activos. Para determinar la citotoxicidad de los compuestos se examinó el porcentaje de muerte celular a 100 µg/mL.

Las chalconas ensayadas no presentaron actividad citocida ya que de acuerdo a los gráficos solo se presenta muerte celular en una sola línea y sus valores de citotoxicidad superan la concentración 100 µg/mL, lo cual indica que los compuestos no presentan una citotoxicidad considerable (Tabla 1).



	$IC_{50}(\mu\text{g/mL})$								
	UACC.62	MCF-7	NCI-460	K562	OVCAR03	PCO.3	HT-29	T86-0	NCI-ADR
6b	110.83	C	C	C	C	C	C	108.0	C
6c	C	C	C	C	C	C	I	C	C
6e	C	C	C	C	C	C	C	161.63	137.44
6g	C	C	C	C	19.23	C	C	162.79	C
DOX	4.77	-	10.90	29.40	90.72	44.22	89.60	68.55	757.37

Tabla 1. Evaluación in vitro de la actividad citotóxica de **6b,e,g** en células de cáncer humano con 12-72 h de observación. El medicamento de referencia Doxorubicina (DOX).

C: Actividad citostática;

I: Inactivo

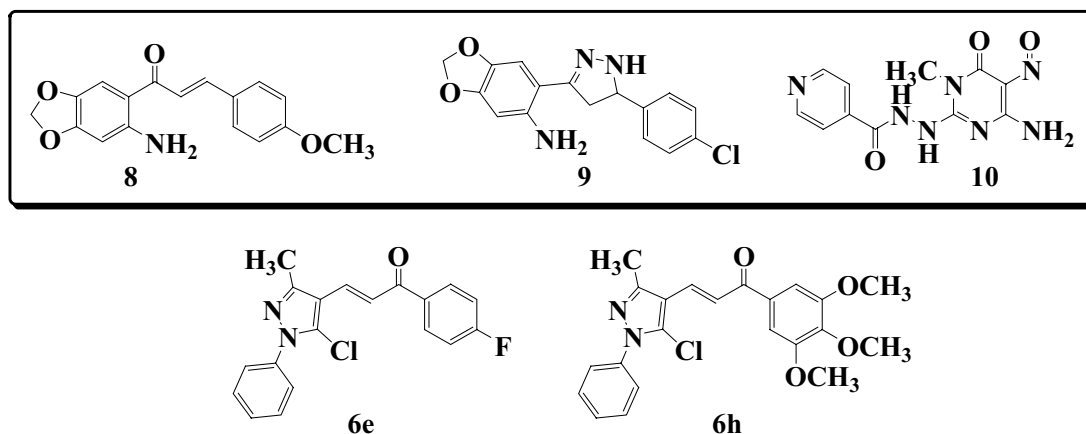
IC_{50} : Concentración a la cual el compuesto produce la muerte celular en un 50%

4 Estudios de actividad antituberculosa

La tuberculosis (TB), causada por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y otras micobacterias, constituye uno de los principales problemas de salud para la humanidad. Las características del patógeno y de la enfermedad, su presencia en forma latente, el desarrollo de cepas resistentes a los fármacos habituales, el sinergismo oportunista con enfermedades inmunodepresoras, como el SIDA, etc. han alertado a la comunidad científica a enfocar sus esfuerzos hacia la búsqueda y el desarrollo de nuevos agentes para combatir esta enfermedad. Los fármacos utilizados para el tratamiento de la TB incluyen agentes de amplio espectro, así como combinaciones de varios fármacos, que pueden llegar a ser

cinco, en función del tipo de infección, con el fin de: conseguir cultivos negativos de esputos en el menor tiempo posible; prevenir la aparición de resistencias y asegurar una cura completa sin recaídas. La aparición de resistencias a numerosos fármacos anti-tuberculosos (MDR-TB) ha complicado aún más el control de la TB. Se han encontrado resistencias prácticamente a todos los fármacos de primera línea, por lo que existe una necesidad urgente de encontrar nuevos fármacos frente a esta enfermedad.

Algunos de los derivados enónicos sintetizados también fueron sometidos a un análisis de actividad anti-MTB. Adicionalmente, se tiene conocimiento que algunos de los derivados heterocíclicos preparados en el *GICH* han presentado actividad anti-MTB y actualmente se encuentra en estudios *in vivo* (Compuestos 8-10) [17].



Compuesto	Esqueleto	MIC (µg/mL)	
		H ₃₇ Rv	MDR
6e	Enónico	>25	≤ 25
6h	Enónico	>25	>25
8	Enónico	>25	≤ 12.5
9	Prazolina	>25	12.5-25
10	Pirimidina	≤ 0.8	6.25

Tabla 2. MIC (µg/mL) determinada para los compuestos de las series 8, 9 y 10 contra dos cepas virulentas de MTB.

Los ensayos fueron realizados sobre dos cepas virulentas de MTB (H₃₇Rv y MDR). En el protocolo empleado, cuando la concentración del compuesto necesaria para la inhibición supera los 25 µg/mL, éste es considerado inactivo; si por el contrario la MIC se encuentra por debajo de los 25 µg/mL, el compuesto puede ser considerado activo. El compuesto usado como control fue el *Rifampicin*, cuya

MIC es 0.25 µg/mL. En la tabla 2 se resumen los resultados encontrados para los compuestos ensayados.

Como se observa en la tabla 2, la enona **6e** presentó actividad anti-MTB, en especial contra la cepa resistente MDR. Actualmente este compuesto ha pasado a un segundo estudio y con el fin de mejorar los resultados encontrados, se tiene como perspectivas realizar algunas modificaciones estructurales en dichos sistemas, como por ejemplo, evaluarse la hidrogenación selectiva del doble enlace, la reducción del grupo carbonilo al alcohol, esto para evaluar su relevancia en la actividad.

Aunque estos compuestos no resultaron tan activos, la síntesis de estos sistemas a través de procedimientos simples y con un incremento en la diversidad estructural y complejidad y sus evaluaciones de actividad contribuye un aporte al continuo trabajo en la búsqueda de medicamentos más específicos y efectivos. Además, los valores obtenidos de la relación actividad-estructura permiten conocer rasgos estructurales mínimos responsables de la actividad, es decir, de acuerdo a los datos es de interés preparar derivados con grupos CH₃, OCH₃ y F.

Es importante aclarar que todos los compuestos preparados durante el desarrollo de este trabajo se han sometido a evaluaciones de actividad biológica, por conveniencia solo reportamos aquellos que han presentado un resultado para efectos de discusión.

5 Conclusiones

Se prepararon aldehídos heterocíclicos derivados de pirazol con buen rendimiento, mediante la reacción de formilación de *Vilsmeier-Haack*. Estos formilderivados proporcionan acceso a un gran número de estructuras heterocíclicas por la introducción de funcionalidades vía el grupo formilo, permitiendo sintetizar nuevos sistemas enónicos que contienen el núcleo pirazólico, a través de la reacción de condensación de *Claisen-Schmidt* catalizada por base.

Los compuestos obtenidos se sometieron a evaluación de actividad antitumoral y antituberculosa. Algunos derivados enónicos **6** presentaron mayor actividad citostática en ocho líneas celulares de diferente origen histológico comparando con la referencia (DOX). La enona **6e** presentó actividad anti-MTB, en especial contra la cepa resistente MDR y actualmente se está evaluando en segundo estudio.

Estos resultados preliminares son datos importantes para continuar con el desarrollo de esta línea de investigación enfocada al diseño y síntesis de nuevos derivados con el propósito de mejorar sus propiedades farmacológicas.

6 Parte experimental

General

Los puntos de fusión no están corregidos y se tomaron en un fusiómetro *Stuart SMP3*. Los espectros de IR se tomaron en un equipo *Shimadzu FTIR-8400* utilizando pastillas de KBr. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se tomaron en un equipo *Bruker UltraShield 400* en DMSO- d_6 o Cloroformo- d como disolventes y TMS como estándar interno. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro *Hewlett Packard HP Engine-5989* o un en un *Shimadzu GCMS2010*. Los espectros de masas de alta resolución (HR-MS) se tomaron en un espectrómetro *Waters Micromass AutoSpec NT* (STIUJA). El análisis elemental se realizó en un equipo *LECO CHNS-900*.

Química

Síntesis de los aldehídos heterocíclicos

Procedimiento general: Al POCl_3 (0.35 mol, 32 mL) se adicionó gota a gota a DMF (0.16 mol, 12 mL) a 0 °C. A la mezcla se le adicionó la correspondiente pirazolona **1** y el 5-aminopirazol **3** (0.05 mol), y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se vertió sobre agua-hielo (1:3) y se dejó agitado durante 12 horas. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se recrystalizó de etanol.

5-Cloro-1-fenil-3-metil-4-formilpirazol 2. Este compuesto se obtuvo como sólido de color café claro, 90%, P.f. 140-142 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 RT) δ (ppm): δ 2.49 (s, 3H, CH_3), 7.60-7.54 (m, 5H, CH), 9.89 (s, 1H, CHO). RMN ^{13}C δ (ppm): 13.3 (CH_3), 116.2 (C4), 128.4 (C_p), 125.9 (C5), 128.7 (C_m), 129.1 (C_o), 136.6 (C_i), 150.8 (C3), 184.1 (C=O). IR, KBr (cm^{-1}): 1676 cm^{-1} (C=O *st*). MS 70 eV, m/z (%): 221 (38), 222/220 (31/94 M^+/M^+), 77 (100), 51 (98). Análisis elemental calculado C: 59.88; H: 4.11; N: 12.70, encontrado C: 61.04; H: 4.23; N: 12.39.

(E)-N'-(1-fenil-4-formil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilformamidina 4. Este compuesto se preparó de acuerdo a la metodología reportada por *Hauofel, J* y *Breitmeir, E.*¹⁵ Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C y espectrometría de masas para el compuesto son congruentes con los datos reportados para la estructura. Se obtuvo como un sólido café, 75%. P.f. 110-112 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 RT) δ (ppm): 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.52 (s, 3H, NCH_3), 3.10 (s, 3H, NCH_3), 7.49 (s, 1H, CH), 7.58 (m, 5H, CH), 9.70 (s, 1H, CHO). RMN ^{13}C δ (ppm): 15.1 (CH_3), 34.5 (NCH_3), 40.4 (CH_3), 105.4 (C4), 123.4 (C_o), 126.7 (C_p), 129.3 (C_m), 138.9 (C_i), 153.2 (CH), 188.6 (CHO). HR-MS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ 256.1073, encontrado 256.1063.

Preparación de análogos heterocíclicos enónicos

Procedimiento general: En un erlenmeyer de 50 mL se mezclaron cantidades equimolares de aldehído con las acetofenonas 4-sustituidas (1.0 mmol). Se adicionó 5 mL de etanol e hidróxido de sodio (1 lenteja ó 20%), se agitó a temperatura ambiente durante 5-120 minutos. El seguimiento de la reacción se realizó por CCD, el sólido formado se filtró y se recrystalizó de EtOH y DMF.

(E)-3-(5-Cloro-1-fenil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona 6a.

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco. 65%. P.f. 116-118 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.23 (s, 3H, CH₃), 7.39 (t, 1H, H_p, *J* = 5.21 Hz), 7.49 (m, 8H, CH, H_α, H_β), 7.63 (t, 1H, H_p, *J* = 7.81 Hz), 7.96 (d, 2H, H_o, *J* = 7.14 Hz). RMN ¹³C δ (ppm): 12.9 (CH₃), 118.4 (C4), 120.5 (C_α), 124.5 (C_p), 125.0 (C_m), 127.9 (C_m), 128.7 (C_p), 129.1 (C_o), 133.2 (C_β), 136.5 (C_i), 137.8 (C_i), 148.1 (C3), 198.6 (CHO). IR (KBr) cm⁻¹: 3049 (CH), 1665 (C=O), 1605 (C-N). MS IE *m/z*: 325/323 (M⁺/M⁺, 11/29), 105 (100). Análisis elemental calculado C: 70.70; H: 4.68; N: 8.68, encontrado C: 70.04; H: 4.93; N: 8.38.

(E)-3-(5-Cloro-1-fenil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-*p*-tolilprop-2-en-1-ona 6b.

Este compuesto se obtuvo como un sólido amarillo. 63%; P.f. = 113-115 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.49 (s, 3H, CH₃), 7.61-7.49 (m, 7H, CH, H_α, H), 7.36 (d, 2H, H_m, aril, *J* = 7.69 Hz), 7.96 (d, 2H, H_o, aril, *J* = 7.96 Hz). RMN ¹³C δ (ppm): 14.0 (CH₃), 21.2 (CH₃), 113.7 (C4), 120.5 (C_α), 125.0 (C_m), 128.4 (C_m, aril), 128.9 (C_p), 129.3 (C_o, aril), 129.4 (C_o), 132.0 (C_β), 135.0 (C_i), 137.2 (C_i, aril), 143.5 (C5), 149.5 (C3), 188.20 (CHO). MS IE *m/z* : 301 (100, M⁺ - Cl), 302 (28), 91 (14), 77 (15), 51 (8). Análisis elemental calculado C: 74.41; H: 5.31; N: 8.68, encontrado C: 71.54; H: 5.23; N: 8.39.

(E)-1-(4-Bromofenil)-3-(5-cloro-1-fenil-3-metil-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona 6c. Este compuesto se obtuvo como un sólido amarillo. 40%. P.f.= 155-157 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.49 (s, 3H, CH₃), 7.59-7.50 (m, 7H, CH, H_α, H_β), 7.96 (d, 2H, H_m, aril, *J* = 9.00 Hz), 7.99 (d, 2H, H_o, aril, *J* = 9.00 Hz). RMN ¹³C δ (ppm): 14.1 (CH₃), 113.7 (C4), 120.1 (C_α), 125.0 (C_m), 127.2 (C_p, aril), 128.9 (C_p), 129.4 (C_m, aril), 130.3 (C_o), 131.9 (C_o, aril), 132.9 (C_β), 136.5 (C_i), 137.1 (C_i, aril), 149.7 (C3), 187.9 (CHO). IR (KBr) cm⁻¹: 3073 (CH), 1661 (C=O), 1598 (C-N). MS IE *m/z*: 365 (91), 77 (100, M⁺ - Cl), 51 (64). Análisis elemental calculado C: 56.81; H: 3.51; N: 6.97, encontrado C: 57.20; H: 3.77; N: 7.25.

(E)-3-(5-Cloro-1-fenil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona 6d. Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco. 61%. P.f. 153-155 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.49 (s, 3H, CH₃), 7.59-7.51 (m, 7H, CH, H_α, H_β), 7.63 (d, 2H, H_m, aril *J* = 7.11 Hz), 8.06 (d, 2H, H_o, *J* = 6.58 Hz). RMN ¹³C δ (ppm): 14.0 (CH₃), 113.7 (C4), 120.1 (C_α), 125.0 (C_m), 128.8 (C_p), 128.9 (C_m, aril), 129.3 (C_o), 130.2 (C_o, aril), 132.8 (C_β), 136.2 (C_i), 137.1 (C_i, aril), 138.0 (C_p, aril), 149.7 (C3), 187.7 (CHO). IR, (KBr) cm⁻¹: 3059 (CH), 1662 (C=O), 1599 (C-N). MS IE *m/z*: 321 (100, M⁺ - Cl), 77 (98), 51 (62). Análisis elemental calculado C: 63.88; H: 3.95; N: 7.84, encontrado C: 64.04; H: 3.96; N: 7.83.

(E)-3-(5-Cloro-1-fenil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona 6e. Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco. 40%, P.f. 125-127 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.51 (s, 3H, CH₃), 7.61-7.30 (m, 7H, H_o, H_α, H_β), 7.39 (t, 2H, H_m, aril *J* = 8.79 Hz), 8.16 (d, 2H, H_o, *J* = 5.49 Hz). RMN ¹³C δ (ppm): 14.1 (CH₃), 113.7 (C4), 120.3 (C_α), 125.0 (C_m), 128.9 (C_p), 129.4 (C_o), 131.3 (C_o), 131.4 (C_m, aril), 132.5 (C_β), 134.2 (C_p, aril), 137.2 (C_i), 149.6 (C3), 163.3 (C5), 187.6 (CHO). IR, (KBr) cm⁻¹: 3055 (CH), 1665 (C=O), 1610 (C-N). MS IE *m/z*: 305 (100, M⁺ - Cl), 77 (56), 51 (37). Análisis elemental calculado C: 66.97; H: 4.14; N: 8.22, encontrado C: 66.30; H: 4.44; N: 8.33.

(E)-3-(5-Cloro-1-fenil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 6f. Este compuesto se obtuvo como un sólido amarillo. 50%. P.f. 204-206 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.49 (s, 3H, CH₃), 7.63-7.51 (m, 5H, CH), 7.65 (1H, H_α, *J*_{trans} = 15.91 Hz), 7.52 (1H, H_β, *J*_{trans} = 15.92 Hz), 8.22 (d, 2H, H_m, *J* = 8.78 Hz), 8.35 (d, 2H, H_o, *J* = 8.51 Hz). RMN ¹³C δ (ppm): 13.1 (CH₃), 120.3 (C_α), 123.2 (C_m, aril), 124.3 (C_m), 128.3 (C_p), 128.6 (C_o, aril), 128.9 (C_o), 133.2 (C_β), 149.2 (C3), 188.0 (CHO). IR (KBr) cm⁻¹: 3068 (CH), 1664 (C=O), 1585 (C-N), 1524 (=C-NO₂ asimétrica), 1345 (=C-NO₂ simétrica). MS IE *m/z*: 334/332 (100, M⁺/M⁺), 77 (84), 51 (67). Análisis elemental calculado C: 62.20; H: 3.85; N: 11.45, encontrado C: 61.79; H: 3.94; N: 11.64.

(E)-3-(5-Cloro-1-fenil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona 6g. Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco. 60%. P.f. 98-100 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.47 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.08 (d, 2H, H_m, aril, *J* = 9.00 Hz), 7.56 (m, 7H, CH, H_α, H_β), 8.05 (d, 2H, H_o, aril, *J* = 9.00 Hz). RMN ¹³C δ (ppm): 14.0 (CH₃), 55.5 (OCH₃), 113.8 (C4), 114.1 (C_m, aril), 120.6 (C_α), 125.0 (C_m), 128.9 (C_p), 129.3 (C_o), 130.7 (C_o, aril), 131.5 (C_β), 137.2 (C_i), 163.2 (C_p, aril), 187.0 (CHO). IR (KBr) cm⁻¹: 3058 (CH), 1662 (C=O). MS IE *m/z*: 317 (M⁺ - Cl, 100). A. E: calculado para C₂₀H₁₇ClN₂O₂ C: 68.09, H: 4.86, N: 7.94, encontrado C: 67.91, H: 4.99, N: 8.23.

(E)-3-(5-Cloro-1-fenil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona 6h. Este compuesto se obtuvo como un sólido amarillo. 60%. P.f. 140-142 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.50 (s, 3H, CH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 6H, OCH₃), 7.30 (s, 2H, H_o, aril), 7.56 (m, 7H, CH, H_α, H_β). RMN ¹³C δ (ppm): 14.0 (CH₃), 56.1 (OCH₃), 60.2 (OCH₃), 105.9 (C_o, aril), 113.8 (C4), 121.0 (C_α), 125.0 (C_m), 128.4 (C_p, aril), 128.8 (C_p), 129.3 (C_o), 132.1 (C_β), 133.0 (C_i, aril), 137.2 (C_i), 141.9 (C5), 149.5 (C3), 152.9 (C_m, aril), 187.8 (CHO). IR (KBr) cm⁻¹: 2944 (CH), 1657 (C=O). MS IE *m/z*: 414/412 (M⁺/M⁺ 3/7), 377 (M⁺ - Cl, 100). Análisis elemental calculado C: 64.00; H: 5.13; N: 6.79, encontrado C: 64.54; H: 5.53; N: 6.39.

(E)-3-(5-Cloro-1-fenil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-fenilfenil)prop-2-en-1-ona 6i. Este compuesto se obtuvo como un sólido amarillo. 60%. P.f. 188-190 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.48 (s, 3H, CH_3), 7.43 (m, 1H, CH), 7.49 (m, 3H, CH), 7.59 (m, 4H, CH), 7.64 (s, 2H, CH), 7.78 (d, 2H, H_o , $J = 7.14$ Hz), 7.86 (d, 2H, H_m , aril, $J = 8.24$ Hz), 8.15 (d, 2H, H_o , aril, $J = 8.23$ Hz). RMN ^{13}C δ (ppm): 14.0 (CH_3), 113.7 (C4), 120.5 (C_m), 125.0 (C_a), 125.0 (C_m), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 128.4 (C_p), 128.9 (C_p), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (C_o), 132.3 (C_p), 136.3 (C_p , aril), 137.2 (C_i), 144.5 (C5), 149.6 (C3), 188.2 (CHO). IR (KBr) cm^{-1} : 3044 (CH), 1667 (C=O). MS IE m/z : 363 (M^+ -Cl, 100). Análisis elemental calculado C: 75.28; H: 4.80; Cl: 8.89; N: 7.02; O: 4.01, encontrado C: 74.77; H: 4.82; N: 7.32.

(E)-1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(5-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona 6j. Este compuesto se obtuvo como un sólido amarillo. 60%. P.f. 206-298 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.50 (s, 3H, CH_3), 6.15 (s, 2H, CH_2), 7.07 (d, 1H, H_5 , aril, $J = 7.95$ Hz), 7.57 (m, 8H, CH, H_a , H_p), 7.74 (d, 1H, H_6 , aril, $J = 8.23$ Hz). RMN ^{13}C δ (ppm): 14.0 (CH_3), 102.1 (CH_2), 107.7 (C2, aril), 108.2 (C5, aril), 113.8 (C4), 120.5 (C_a), 124.8 (C6, aril), 125.0 (C_m), 128.8 (C_p), 129.3 (C_o), 131.8 (C_p), 132.2 (C_p , aril), 137.2 (C_i), 148.1 (C4, aril), 149.5 (C3), 151.6 (C3, aril), 186.6 (CHO). IR (KBr) cm^{-1} : 2920 (CH), 1658 (C=O). MS IE m/z : 331 (M^+ - Cl, 100). Análisis elemental calculado C: 65.49; H: 4.12; Cl: 9.67; N: 7.64; O: 13.09, encontrado C: 65.02; H: 4.15; N: 7.95.

(1E)-N,N-dimetil-N'-(3-metil-4-((E)-3-oxo-3-p-tolilprop-1-enil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)formamidina 7b. Sólido amarillo, 40%. P.f. 150-152 °C. RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ (ppm): 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.52 (s, 3H, CH_3), 3.02 (s, 3H, NCH_3), 3.08 (s, 3H, NCH_3), 7.26 (m, 3H, H_p , H_o), 7.31 (d, 1H, H_a , $J_t = 15.56$ Hz), 7.39 (t, 2H, H_m , $J = 7.78$ Hz), 7.49 (s, 1H, CH), 7.75 (d, 2H, H_o , $J = 7.53$ Hz), 7.69 (d, 1H, H_p , $J_t = 15.31$ Hz), 7.90 (d, 2H, H_m , $J = 8.28$ Hz). RMN ^{13}C δ (ppm): 15.1 (CH_3), 21.6 (CH_3), 34.7 (NCH_3), 40.4 (NCH_3), 106.2 (C4), 116.7 (C_a), 123.3 (C_o), 126.2 (C_p), 128.2 (C_m), 128.5 (C_m), 129.2 (C_o), 136.4 (C_p), 136.5 (C_p), 139.2 (C_i), 141.1 (C_i), 142.9 (C5), 148.8 (C3), 155.7 (CH), 189.8 (C=O). IR (KBr) cm^{-1} 1637, (C=O *st*). MS (70 eV) m/z (%) = 372 (M^+ , 100), 371 (22), 301 (19), 253 (65), 91 (41), 77 (36), 42 (82). HR-MS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ 372.4629, encontrado 372.4688

(1E)-N'-(4-((E)-3-(4-bromofenil)-3-oxoprop-1-enil)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilformamidina 7c. Sólido amarillo, 75%, P.f. 154-156 °C. RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ (ppm): 2.53 (s, 3H, CH_3), 3.04 (s, 3H, NCH_3), 3.09 (s, 3H, NCH_3), 7.26 (t, 1H, H_p , $J = 8.28$ Hz), 7.27 (d, 1H, H_a , $J_t = 16.00$ Hz), 7.41 (t, 2H, H_m , $J = 7.53$ Hz), 7.49 (s, 1H, CH), 7.62 (d, 2H, H_m , $J = 8.53$ Hz), 7.72 (d, 1H, H_p , $J_t = 16.00$ Hz), 7.76 (d, 2H, H_o , $J = 8.28$ Hz), 7.86 (d, 2H, H_o , $J = 8.00$ Hz). RMN ^{13}C δ (ppm): 15.2 (CH_3), 34.6 (NCH_3), 40.4 (NCH_3), 106.1 (C4), 115.7 (C_a), 123.3 (C_o), 126.3 (C_p), 127.0 (C_p), 128.6 (C_m), 129.7 (C_m), 131.7 (C_o), 137.8 (C_p), 137.9 (C_i), 139.2 (C_i), 149.8 (C3), 152.6 (C5), 155.6 (CH), 189.1 (C=O). IR (KBr) cm^{-1} , 1634 (C=O *st*). MS (70 eV) m/z (%) = 436 (M^+ , 100), 253 (75), 210 (22), 183 (58). HR-MS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OBr}$ 436.0899, encontrado 436.0902.

(1E)-N'-(4-((E)-3-(4-clorofenil)-3-oxoprop-1-enil)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilformamidina 7d. Sólido amarillo, 70%. P.f. 159-161 °C. RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ (ppm): 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.05 (s, 3H, N- CH_3), 3.10 (s, 3H, NCH $_3$), 7.26 (t, 1H, H_p , $J = 6.28$ Hz), 7.29 (d, 1H, H_α , $J_t = 15.31$ Hz), 7.40 (t, 2H, H_m , $J = 8.03$ Hz), 7.48 (d, 3H, H_m , $J = 8.53$ Hz), 7.50 (s, 1H, CH), 7.71 (d, 1H, H_β , $J = 15.31$ Hz), 7.77 (d, 2H, H_o , $J = 8.28$ Hz), 7.95 (d, 2H, H_o , $J = 8.53$ Hz). RMN ^{13}C δ (ppm): 15.2 (CH_3), 34.6 (NCH $_3$), 40.4 (NCH $_3$), 106.1 (C4), 115.7 (C_α), 123.3 (C_o), 126.2 (C_p), 128.6 (C_m), 128.6 (C_m), 129.5 (C_o), 137.5 (C_i), 137.7 (C_β), 138.4 (C_p), 139.2 (C_i), 148.9 (C3), 152.6 (C5), 155.6 (CH), 188.9 (C=O). IR (KBr) cm^{-1} 1640, (C=O *st*). MS (70 eV) m/z (%) = 392 (M^+ , 100), 321 (11), 253 (44), 139 (43), 44 (16). HRMS MS m/e calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}$ 392.1404, encontrado 392.1404.

(1E)-N'-(4-((E)-3-(4-fluorofenil)-3-oxoprop-1-enil)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilformamidina 7e. Sólido amarillo, 40%. P.f. 155-157 °C. RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ (ppm): 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.04 (s, 3H, NCH $_3$), 3.08 (s, 3H, NCH $_3$), 7.26 (t, 1H, H_p , $J = 7.53$ Hz), 7.31 (d, 1H, H_α , $J_t = 15.56$ Hz), 7.40 (t, 2H, H_m , $J = 8.28$ Hz), 7.49 (m, 3H, H_o , aril), 7.51 (CH), 7.71 (d, 1H, H_β , $J_t = 15.56$ Hz), 7.76 (d, 2H, H_o , $J = 7.53$ Hz). RMN ^{13}C δ (ppm): 15.2 (CH_3), 34.6 (NCH $_3$), 40.4 (NCH $_3$), 106.0 (C4), 116.5 (C_α), 123.3 (C_o), 126.2 (C_p), 128.1 (C_m , aril), 128.5 (C_m), 132.1 (C_p , aril), 137.2 (C_β), 139.1 (C_i), 139.3 (C_i), 148.9 (C3), 152.5 (C5), 155.6 (CH), 190.4 (C=O). IR (KBr) cm^{-1} 1637, (C=O *st*). MS (70 eV) m/z (%) = 372 (M^+ , 100), 371 (22), 301 (19), 253 (65), 91 (41), 77 (36), 42 (82). HR-MS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}$ 376.1699, encontrado 376.1733.

(1E)-N'-(4-((E)-3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-enil)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilformamidina 7g. Sólido amarillo, 70%. P.f. 162-163 °C. RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ (ppm): 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.04 (s, 3H, NCH $_3$), 3.09 (s, 3H, NCH $_3$), 3.89 (s, 3H, OCH $_3$), 6.98 (d, 2H, H_m , $J = 8.78$ Hz), 7.26 (t, 1H, H_p , $J = 7.53$ Hz), 7.33 (d, 1H, H_α , $J_t = 15.56$ Hz), 7.40 (t, 2H, H_m , $J = 7.78$ Hz), 7.52 (s, 1H, CH), 7.71 (d, 1H, H_β , $J_t = 15.31$ Hz), 7.78 (d, 2H, H_o , $J = 8.54$ Hz), 8.02 (d, 2H, H_o , $J = 8.04$ Hz). RMN ^{13}C δ (ppm): 15.3 (CH_3), 34.5 (NCH $_3$), 40.4 (NCH $_3$), 55.4 (OCH $_3$), 106.0 (C4), 113.7 (C_m), 116.3 (C_α), 123.2 (C_o), 126.1 (C_p), 128.5 (C_m), 130.3 (C_o), 131.9 (C_i), 136.3 (C_β), 139.4 (C_i), 148.8 (C3), 152.3 (C5), 155.6 (CH), 163.0 (C_p), 188.6 (C=O). IR (KBr) cm^{-1} 1644, (C=O *st*). MS (70 eV) m/z (%) = 388 (M^+ , 100), 317 (14), 253 (50), 135 (87), 44 (11). HR-MS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ 388.1899, encontrado 388.1881.

(1E)-N'-(4-((E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-oxoprop-1-enil)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilformamidina 7h. Sólido amarillo, 80%. P.f. 135-137 °C. RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ (ppm): 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.04 (s, 3H, NCH $_3$), 3.09 (s, 3H, NCH $_3$), 3.94 (s, 9H, OCH $_3$), 7.28 (m, 4H, H_o , H_p , H_α), 7.41 (t, 2H, H_m , $J = 7.78$ Hz), 7.51 (s, 1H, CH), 7.69 (d, 1H, H_β , $J_t = 15.31$ Hz), 7.76 (d, 2H, H_o , $J = 8.28$ Hz). RMN ^{13}C δ (ppm): 15.1 (CH_3), 34.6 (NCH $_3$), 40.4 (NCH $_3$), 56.3 (OCH $_3$), 60.9 (OCH $_3$), 105.8 (C_o), 106.1 (C4), 116.2 (C_α), 123.3 (C_o), 126.2 (C_p), 128.6 (C_m), 134.5 (C_i),

137.1 (C_β), 139.3 (C_i), 148.8 (C3), 152.4 (C5), 155.6 (CH), 189.2 (C=O). IR (KBr) cm⁻¹ 1641, (C=O *st*). MS (70 eV) *m/z* (%) = 448 (M⁺, 45), 253 (57), 77 (71), 58 (43), 46 (52), 44 (100), 42 (94). HR-MS calculado para C₂₅H₂₈N₄O₄ 448.1045, encontrado 448.1057. A. E: calculado para C₂₅H₂₈N₄O₄ C: 66.95, H: 6.29, N: 12.49, encontrado C: 67.06, H: 6.29, N: 12.03.

(1E)-N'-(4-((E)-3-(4-fenilfenil)-3-oxoprop-1-enil)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilformamidina 7i. Sólido amarillo, 50%. P.f. 144-146 °C. RMN ¹H (400 MHz CDCl₃) δ (ppm): 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.05 (s, 3H, NCH₃), 3.10 (s, 3H, NCH₃), 7.27 (t, 1H, H_p, *J* = 7.28 Hz), 7.38 (d, 1H, H_α, *J*_t = 15.31 Hz), 7.40 (m, 3H, H_p, H_m), 7.49 (t, 2H, H_m, *J* = 7.53 Hz), 7.53 (s, 1H, CH), 7.66 (d, 2H, H_o, *J* = 7.28 Hz), 7.76 (m, 5H, H_o, H_m, H_β), 8.09 (d, 2H, H_o, *J* = 8.28 Hz). RMN ¹³C δ (ppm): 15.6 (CH₃), 34.9 (NCH₃), 40.7 (NCH₃), 106.4 (C4), 116.7 (C_α), 123.6 (C_o), 126.5 (C_i), 127.5 (C_m), 128.4 (C_p), 128.9 (C_m), 129.0 (C_o), 129.2 (C_o), 137.4 (C_β), 138.2 (C_i), 139.6 (C_i), 140.4 (C_i), 145.2 (C_p), 149.2 (C3), 152.8 (C5), 155.9 (CH), 190.0 (C=O). IR (KBr) cm⁻¹ 1631, (C=O *st*). MS (70 eV) *m/z* (%) = 434 (M⁺, 78), 253 (70), 181 (100), 152 (49), 77 (65), 58 (31), 42 (73). HR-MS calculado para C₂₈H₂₆N₄O 434.1078, encontrado 434.1070.

(1E)-N,N-dimetil-N'-(3-metil-4-((E)-3-oxo-3,4-metilendioxfenil-1-enil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)formamidina 7j. Sólido amarillo, 70%. P.f. 150-152 °C. RMN ¹H (400 MHz CDCl₃) δ (ppm): 2.54 (s, 3H, CH₃), 3.05 (s, 3H, NCH₃), 3.10 (s, 3H, NCH₃), 6.06 (s, 2H, CH₂), 6.90 (d, 1H, H5 aril, *J* = 8.03 Hz), 7.26 (m, 3H, H_p, H_α, H2 aril), 7.41 (t, 2H, H_m, *J* = 7.8 Hz), 7.52 (s, 1H, CH), 7.70 (d, 1H, H_β, *J*_t = 15.56 Hz), 7.77 (d, 2H, H_o, *J* = 7.78 Hz), 8.62 (d, 1H, H6, *J* = 8.03 Hz). RMN ¹³C δ (ppm): 15.2 (CH₃), 34.5 (NCH₃), 40.4 (NCH₃), 101.7 (CH₂), 106.0 (C4), 107.9 (C2 aril), 108.3 (C5 aril), 116.2 (C_α), 123.3 (C_o), 123.9 (C6 aril), 126.1 (C_p), 128.5 (C_m), 133.8 (C_i aril), 136.6 (C_β), 139.3 (C_i), 148.1 (C4 aril), 148.8 (C3 aril), 151.1 (C3), 152.3 (C5), 155.6 (CH), 188.2 (C=O). IR (KBr) cm⁻¹ 1637, (C=O *st*). MS (70 eV) *m/z* (%) = 402 (M⁺, 100), 323 (16), 253 (36), 149 (61), 121 (15), 77 (18), 57 (11), 44 (14), 42 (17). HR-MS calculado para C₂₃H₂₂N₄O₃ 402.1692, encontrado 402.1682. A. E: calculado para C₂₃H₂₂N₄O₃ C: 68.64, H: 5.51, N: 13.92, encontrado C: 67.73, H: 5.45, N: 14.01.

(1E)-N,N-dimetil-N'-(3-metil-4-((E)-3-oxo-3-(piridin-4-il)prop-1-enil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)formamidina 7k. Sólido amarillo, 60%. P.f. 145-147 °C. RMN ¹H (400 MHz CDCl₃) δ (ppm): 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.00 (s, 3H, NCH₃), 3.09 (s, 3H, NCH₃), 7.29 (t, 1H, H_p, *J* = 7.53 Hz), 7.53 (t, 2H, H_m, *J* = 7.27 Hz), 7.68 (d, 1H, H_α, *J*_t = 15.56 Hz), 8.00 (d, 2H, H_o aril, *J* = 8.03 Hz), 8.01 (d, 2H, H_o, *J* = 6.02 Hz), 8.11 (d, 1H, H_β, *J*_t = 15.31 Hz), 8.36 (d, 2H, H_m aril, *J* = 6.02 Hz). RMN ¹³C δ (ppm): 12.5 (CH₃), 99.8 (C4), 114.0 (C_α), 120.4 (C_o aril), 121.3 (C_o), 125.3 (C_p), 128.8 (C_m), 130.0 (C_β), 132.2 (C_i aril), 139.4 (C_i), 150.3 (CH), 150.9 (C5), 153.5 (C3), 192.9 (C=O). IR (KBr) cm⁻¹ 1658, (C=O *st*). MS (70 eV) *m/z* (%) = 359 (M⁺, 25), 314 (13), 287 (21), 286 (100), 285 (38), 271 (18), 245 (13), 77 (28), 51 (14). HR-MS calculado para C₂₁H₂₁N₅O 359.2025, encontrado 359.2013.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad del Atlántico, Universidad del Valle, a COLCIENCIAS, a los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Jaén y a la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa (Junta de Andalucía, España).

Referencias bibliográficas

- [1] Kost, A.; Grandberg, I. *Adv. Heterocyclic Chem.*, 1996, 6, 347 – 350; (b) Gilchrist, T. L., Gymer, G. E.; Katritzky, A. R., Boulton, J. A. *Adv. Heterocyclic Chem.*, 1974, 16, 33 – 37; (c) Butler, R. N. *Adv. Heterocyclic Chem.*, 1997, 21, 323-326.
- [2] Penning, T.; Tally, J.; Bertenshaw, S., Carter, J.; Collins, P.; Doctor, S.; Graneto, M.; Lee, L.; Malecha, J.; Miyashiro, J.; Rogers, R.; Rogier, D.; Yu, S.; Anderson, G.; Burton, E.; Cogburn, J.; Gregory, S.; Koboldt, C.; Perkins, W.; Seibert, K.; Veenhuizen, A.; Zhang, Y.; Isakson, P. *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 1347-1365.
- [3] Demirayak, S.; Benklin, K.; Güven, K. *Pharm. Acta Helv.*, 1998, 72, 285-290; (b) Sortino, M.; Delgado, P.; Juárez, S.; Quiroga, J.; Abonía, R.; Insuasty, B.; Nogueras, M.; Roderio, L.; Garibotto, F., Enriz, R.; Zacchino, S. *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15, 484-494.
- [4] Campos-Buzzi, F.; Padaratz, P.; Vergilina Meira, A.; Corrêa, R.; Nunes, R. J.; Cechinel-Filho, V. *Molecules* 2007, 12, 896-906; (b) Naito, Y., Akahoshi, F.; Takeda, S.; Okada, T.; Kajii, M.; Nishumura, H.; Sigiura, M., Fukaya, C.; Kagitani, Y. *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 3019-3020.
- [5] Jachak, M. N., Avhale, A. B., Tantak, C. D.; Toche, R. B.; Reidlinger, C.; Stadlbauer, W. *J. Heterocyclic Chem.*, 2005, 42, 1311-1319; (b) De Luca, L.; Giacomelli, G., Masala, S.; Porcheddu, A. *Synlett*, 2004, 13, 2299-2302; Sakya, S. M.; Abrams, B., Snow, S. L.; Rast, B. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 2280-2282; (c) Lebedev, A. V.; Lebedeva, A. B.; Sheludyakov, V. D.; Kovaleva, E. A.; Ustinova, O. L.; Kozhevnikov, I. B. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2005, 75, 412-416; (d) Abd El-Nabi, H. A. *Tetrahedron*, 2000, 56, 3013-3020.
- [6] Mekheimer, R. A.; El – Hameid, A. M. A.; Sadek, K. U. *J. Heterocyclic Chem.*, 2008, 45, 97-101; (b) Quiroga, J.; Trilleras, J.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 2689-2691.
- [7] Rathelot, P., Azas, N.; El-Kashef, H.; Delmas, F.; Di Giorgio, C., Timon – David, P.; Maldonado, J.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.*, 2002, 37, 671-679; (b) Bratenko, M. K.; Panimarchuk, O. I.; Chornous, V. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.*, 2005, 41, 98-102; (c) Bratenko, M. K.; Chornous, V. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.*, 2002, 38, 1171-1177; (d) Bratenko, M. K.; Chornous, V. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.*, 2001, 37, 560-563;

- (e) Bratenko, M. K.; Chornous, V. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.*, 2001, 37, 556-559; (f) Bratenko, M. K.; Chornous, V. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.*, 2001, 37, 552-555.
- [8] Yarishkin, O. V.; Ryu, H. W.; Park, J. Y.; Yang, M. S.; Hong, S. G.; Park, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 137-140.
- [9] Liu, X. L.; Xu, Y. J.; Go, M. L. *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, 43, 1681-1687.
- [10] Prakash, O.; Kumar, R.; Parkash, V. *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, 43, 435-440.
- [11] (a) Chiaradia, L. D.; dos santos, R.; Vitor, C. E.; Vieira, A. A.; Leal, P. C.; Nunes, R. J.; Calixto, J. B.; Yunes, R. A. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 658-667; (b) Foroumadi, A.; Samzadeh – Kermani, A.; Emami, S.; Dehgahn, G.; Sorkhi, M.; Arabsorkhi, F.; Heidari, M. R.; Abdollahi, M.; Shafiee, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 6764-6769; (c) Won, S.-J.; Liu, C.-T.; Tsao, L.-T.; Weng, J.-R.; Ko, H.-H.; Wang, J.-P.; Lin, C. N. *Eur. J. Med. Chem.*, 2005, 40, 103-112.
- [12] Nowakowska, Z. *Eur. J. Med. Chem.*, 2007, 42, 125-137; (b) Go, M. L., Wu, X., Liu, X. L. *Curr. Med. Chem.*, 2005, 12, 483-499; (c) Dimmock, J. R.; Elias, D. W.; Beazely, M. A., Kandepu, N. M. *Curr. Med. Chem.*, 1999, 6, 1125-1149; (d) Iwata, S.; Nishino, T.; Inoue, H.; Nagata, N.; Satomi, Y.; Nishino, H.; Shibata, S. *Biol. Pharm. Bull.*, 1997, 20, 1266-1270; (e) Anto, R.; Sukumaran, K.; Kuttan, G.; Rao, M.; Subbaraju, V.; Kuttar, R. *Cancer Lett.*, 1995, 97, 33-37.
- [13] Xie, Z.; Mo, X., Liu, G.; Liu, F. *J. Heterocyclic Chem.*, 2008, 45, 1485 – 1488; (b) Insuasty, B.; Orozco, F.; Lizarazo, C.; Quiroga, J., Abonía, R., Hursthouse, M.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 8492 – 8500; (c) Insuasty, B.; Orozco, F.; Quiroga, J., Abonía, R.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, 43, 1955 – 1962; (d) Abonía, R.; Cuervo, P.; Insuasty, B.; Quiroga, J.; Nogueras, M.; Cobo, J.; Meier, H.; Lotero, E. *Open J. Org. Chem.*, 2008, 2, 26-34; (e) Insuasty, B.; Torres, H.; Cobo, J.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Crystallogr., Sect. C*, 2006, C62, 30-32.
- [14] Trilleras, J.; Quiroga, J.; Cobo, J.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Cryst.*, 2005, E61, 1055-1057.
- [15] Hauofel, J.; Breitmeier, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1974, 13, 604.
- [16] Trilleras, J.; Quiroga, J.; Cobo, J.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Crystallogr., Sect. C*, 2005, 61, 414-416.
- [17] Cuervo, P. A. Síntesis y transformaciones químicas de 2-amino-4,6-metilendioxicalconas. Tesis doctoral, Universidad del Valle, 2008.

Dirección de los autores

Jorge Trilleras

Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos, Programa de Química,
Facultad de Ciencias Básicas, Universidad del Atlántico, Barranquilla - Colombia
jorgetrilleras@mail.uniatlantico.edu.co

Braulio Insuasty

Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos,
Departamento de Química, Universidad del Valle, Cali - Colombia
brainsu@univalle.edu.co

Rodrigo Abonía

Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos,
Departamento de Química, Universidad del Valle, Cali - Colombia
roabonia@univalle.edu.co

Manuel Nogueras

Departamento de Química Inorgánica y Orgánica
Universidad de Jaén, Jaén - España
mmontiel@ujaen.es

Justo Cobo

Departamento de Química Inorgánica y Orgánica
Universidad de Jaén, Jaén - España
jcobo@ujaen.es