

Los 5-aminopirazoles como bloque de construcción de compuestos heterocíclicos fusionados

Jairo Quiroga Puello

Departamento de Química, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Artículo de posesión para el ingreso como miembro correspondiente a la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales el 18 de julio del 2019

Resumen

Los compuestos heterocíclicos ocupan un lugar importante entre los grandes grupos o familias de compuestos que conforman la química orgánica, no solo por la diversidad estructural y las propiedades químicas que los hacen atractivos como auxiliares sintéticos, sino porque los núcleos heterocíclicos son constituyentes de productos naturales y juegan un papel clave en los procesos biológicos, lo que explica su aplicación como agentes terapéuticos. Además, muchos de los medicamentos para el tratamiento de diversas enfermedades poseen unidades estructurales heterocíclicas, lo que convierte a estos compuestos en objetivos de la química medicinal. En este estudio se presenta un resumen de la investigación del autor y su grupo sobre el tema de los aminopirazoles y su importancia en la síntesis de compuestos heterocíclicos de mayor complejidad. El diseño, la síntesis y el estudio estructural de los nuevos compuestos sintetizados que contienen el núcleo del pirazol se hicieron en el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos (GICH) del Departamento de Química de la Universidad del Valle, con la colaboración de instituciones nacionales e internacionales, con el objetivo de estudiar la posible actividad antitumoral, antifúngica y antibacteriana de algunos de los nuevos compuestos sintetizados.

Palabras clave: Hidracinas; Nitrilos; Aminopirazol; Bielectrófilos; Compuestos con metileno activo; Pirazolopiridina; Pirazolopirimidina.

5-Aminopyrazoles as a building block for fused heterocyclic compounds

Abstract

Heterocyclic compounds have an important place among the large groups or families of compounds that make up organic chemistry. This is not only due to its structural diversity and chemical properties, which makes them attractive as synthetic auxiliaries, but also because their heterocyclic nuclei are constituents of natural products and play a key role in biological processes. Their application as therapeutic agents for the treatment of various diseases also turns their structural units in targets of medicinal chemistry. This study is a summary of the research conducted by the author and his group on the subject of aminopyrazoles and their importance in the synthesis of heterocyclic compounds of greater complexity. The design, synthesis, and study of new compounds containing the pyrazole nucleus have been carried out in the Heterocyclic Compounds Research Group (GICH) of the Chemistry Department at Valle University where together with other national and international institutions, we have studied the possible antitumor, antifungal, and antibacterial activity of some of the new compounds.

Key words: Hydrazines; Nitriles; Aminopyrazole; Bielectrophiles; Methylene active compounds; Pyrazolopyridine; Pyrazolopyrimidine.

Introducción

La química de aminopirazoles se ha investigado ampliamente. La considerable actividad biológica y el gran potencial farmacológico de los pirazoles y los azolopirazoles, cuyos precursores preferidos son los aminopirazoles, han servido de estímulo para estas investigaciones. Recientemente, el interés por la síntesis y la química de los aminopirazoles ha venido resurgiendo gracias a la bioactividad del zaleplon

(1) (Kumar, V, *et al.*, 2013), el Viagra (2) (Elmaati, T. M. A., *et al.*, 2004) y el alopurinol (3) (Anwara, H. F., *et al.*, 2009), tres pirazoles de reconocida importancia farmacológica (Figura 1).

Correspondencia:

Jairo Quiroga Puello; jairo.quiroga@correounivalle.edu.co

Recibido: 7 de septiembre de 2018

Aceptado: 30 de enero de 2019

Editor: Fernando Martínez

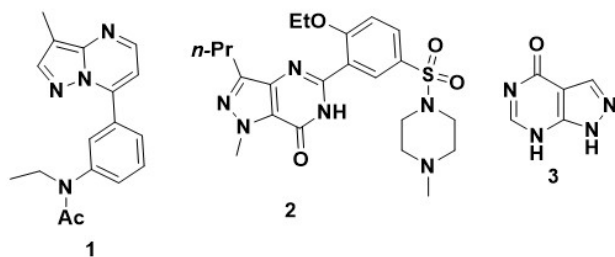


Figura 1. Estructura de derivados del pirazol con actividad biológica (1) zaleplon, (2) viagra, (3) alopurinol

La síntesis de los 5-aminopirazoles

Los derivados de los 5-aminopirazoles (**8**) se han sintetizado mediante la reacción de nitrilos α,β -funcionalizados (**4,9**) con hidracina (Sadek, K. U., *et al.*, 1993) (Furukawa, M., *et al.*, 1973) (Cai, J., *et al.*, 2006) (Figura 1S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2524>). Sin embargo, existen otras metodologías que han permitido acceder a dichos compuestos, algunas de las cuales se mencionan a continuación.

Otro método para la síntesis de los 5-aminopirazoles consiste en la interacción de hidracinas con 3-oxoalcanonitrilos (**10**) (Pask, C. M., *et al.*, 2006) (Elnagdi, M. H., *et al.*, 1976). Una modificación de este método consiste en utilizar 3-iminoalcanonitrilos (**11**) en lugar del oxonitrilo (Figura 2S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2525>) (Riyadh, S. M., *et al.*, 2008) (Grandberg, I. I. *et al.*, 1961). Los derivados de 1-aroil- o (1-heteroaroil)-5-aminopirazoles se obtienen de manera simple mediante la reacción de β -aminocrotononitrilo con diferentes hidracinas (**4**) ($X = \text{ArCO}$ (**12**)) (Quiroga, J. *et al.*, 2008a).

Por otro lado, la reacción de beta-clorocinamonitrilos (**13**) con hidracinas también es un método eficiente para la síntesis de los 5-aminopirazoles (**8**) (Figura 3S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2526>). Los beta-cloronitrilos se obtienen fácilmente a partir de acetofenonas (Hartmann, H., *et al.*, 1984) (Quiroga, J., *et al.*, 1997).

Además de los métodos ya descritos, la síntesis de aminopirazoles utilizando los métodos tradicionales en solución se ha aplicado en fase sólida. Por ejemplo, se han obtenido 5-aminopirazoles (**15**) mediante la reacción de 3-oxoalcanonitrilos (**14**) anclados a una resina con hidracinas (Figura 4S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2527>) (Furukawa, M., *et al.*, 1973) (Watson, S. P., *et al.*, 1997).

Otra aplicación de la fase sólida en la síntesis de 5-aminopirazoles consiste en la interacción de arilacetoneitrilos (**16**) anclados a una resina con DMF-DMA (i), hidrólisis ácida (ii), y ciclación con hidracinas (iii) (Figura 5S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2528>) (Wilson, R. D., *et al.*, 1998) (Tupper, D. E., *et al.*, 1997).

Las ditionhidrazidas ancladas (**21**) sobre la resina de Merrifield también reaccionan de manera eficiente con acrilonitrilos beta-funcionalizados para formar aminopirazoles (Figura 6S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2529>) (Hwang, J. Y., *et al.*, 2005).

En nuestro grupo hemos desarrollado una ruta para la modificación química de los 5-aminopirazoles (**25**) mediante la reacción de 5-aminopirazoles NH-no sustituidos (**8**) con 4-fluorobenzoatos activados (**24**) mediante una reacción de sustitución nucleófila, la cual se ha llevado a cabo en solución y en fase sólida con buenos rendimientos (Figura 7S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2530>) (Portilla, J., *et al.*, 2008).

La reactividad de aminopirazoles

Los aminopirazoles son sistemas π -excedentes y se consideran como 1,3-dinucleófilos de alta reactividad (Figura 2). En el caso de los NH-5-aminopirazoles aparece un tercer centro nucleófilo, lo que incrementa las posibilidades de reacción con diferentes bi-electrófilos (Figura 2b) (Hartmann, H., *et al.*, 1984) (Quiroga, J., *et al.*, 1997).

Dada esta propiedad de los 5-aminopirazoles, estos actúan como importantes bloques de construcción de una gran variedad de sistemas heterocíclicos fusionados, entre los que se destacan las pirazolopiridinas, las pirazoloquinolinas, las pirazolopirimidinas, las *bis*-pirazolopiridinas y las pirazoloquinazolininas. Los compuestos que contienen estos bloques han presentado interesantes propiedades biológicas (Figura 3).

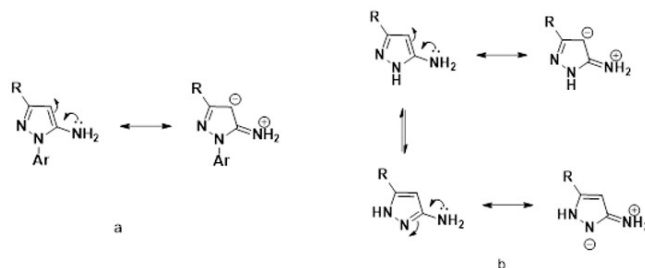


Figura 2. Los aminopirazoles como sistemas π -excedentes

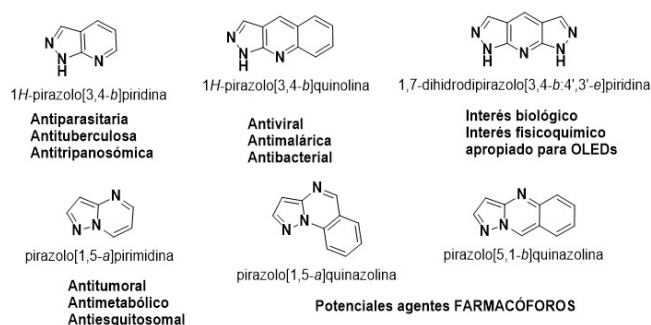


Figura 3. Diferentes estructuras obtenidas a partir de los 5-aminopirazoles y su campo de aplicación

Los aminopirazoles en la reacción con compuestos bi-electrófilos

Los aminopirazoles reaccionan con componentes bi-electrofilicos como las chalconas (**26**) y con compuestos 1,3-dicarbonílicos (**27**) para dar pirazolopiridinas (**31**). El uso de las chalconas (**26**) permite obtener las pirazolopiridinas parcialmente hidrogenadas (**30**) (dihidropirazolopiridinas). Estos productos son estables y se pueden aromatizar mediante el tratamiento con un agente oxidante. El uso de otros bi-electrófilos como las α,β -dibromo- (**28**) y α,β -epoxichalconas (**29**) en la reacción también lleva a la obtención de pirazolopiridinas (**30**) (Orlov, V. D., *et al.*, 1987) (Insuasty, B., *et al.*, 1997) (Figura 4).

La interacción de 5-amino-1-arylpirazoles (**8**) con β -dimetilaminopropiofenonas (**32**) (bases de Mannich) también conlleva la formación de dihidropirazolopiridinas (**30**). Cabe agregar que las β -dimetilaminopropiofenonas son precursores de cetonas α,β -insaturadas, las cuales son análogas de las chalconas (Figura 5) (Quiroga, J., *et al.*, 1998a).

En el caso de los 5-amino-1-arylpirazoles NH-no sustituidos en la reacción con compuestos carbonílicos α,β -insaturados, se obtuvieron dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidinas (**33**) (Figura 5) (Quiroga, J., *et al.*, 1994) (Orlov, V. D., *et al.*, 1988). La reacción mostró ser regioselectiva y la orientación se determinó fácilmente mediante el análisis del espectro de ^1H RMN. En estos se observó la señal característica del protón en posición 4 del anillo pirazólico desplazada a campo alto. Estos compuestos se pueden aromatizar al tratarlos con NBS en etanol. Cuando se utilizaron las β -dimetilaminopropiofenonas (bases de Mannich) (**32**) en lugar de las chalconas se obtuvieron resultados idénticos (**26**) en la reacción con *NH*-aminopirazoles, obteniéndose también las dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidinas (**33**) (Figura 5) (Quiroga, J., *et al.*, 1999a). Las α -cianochalconas también reaccionan con los *NH*-aminopirazoles llevando a la

formación de cianodihidro-pirazolopiridinas (Figura 8S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2531>) (Quiroga, J., *et al.*, 2001a).

Los 5-amino-1-arylpirazoles (**8**) se comportan de manera análoga en la reacción con otros sistemas α,β -insaturados. Por ejemplo, la reacción entre 5-amino-1-arylpirazoles con bencilidenderivados del malonodinitrilo (**35**) y el cianoacetato de etilo (**36**) conlleva la formación de aminopirazolopiridinas (**37**) y oxopirazolopiridinas (**38a**), respectivamente (Figura 9S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2532>) (Quiroga, J., *et al.*, 1999b).

La reacción de aminopirazoles (**8**) con bencilidenderivados del ácido de Meldrum (**39a**) también conllevó la formación de pirazolopiridonas (**38b**) (Quiroga, J., *et al.*,

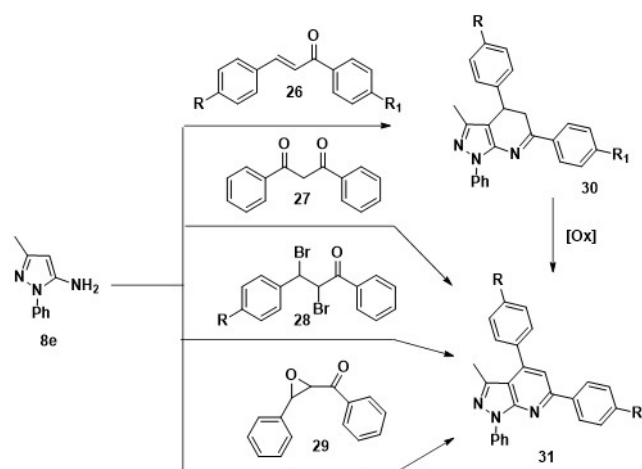


Figura 4. Síntesis de pirazolopiridinas. **8e** 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol; **26** chalconas; **27** compuesto 1,3-dicarbonílico; **28** dibromochalcona; **29** epoxichalcona; **30** dihidropirazolo[3,4-*b*]piridina; **31** pirazolo[3,4-*b*]piridina

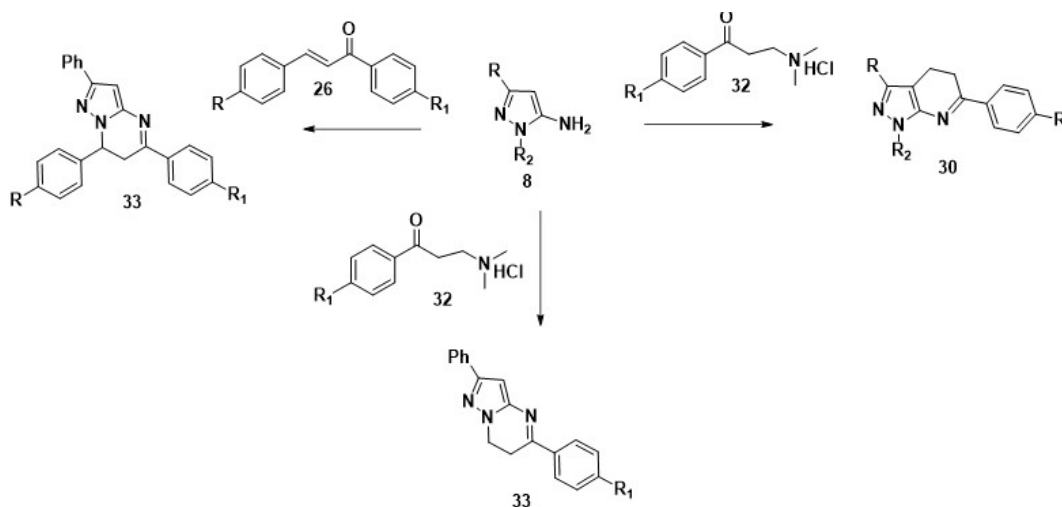


Figura 5. Síntesis de pirazolopiridinas y pirazolopirimidinas. **8** 5-amino-1-arylpirazoles, **30** 4,5-dihidro[3,4-*b*]piridinas, **32** dimetilaminopropiofenonas, **33** 6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidinas

1998b). Esta reacción presentó una alta regioselectividad. Los *NH*-aminopirazoles también reaccionan con los bencilidenderivados del ácido de Meldrum formando pirazolo-piridonas (**38b**) con la participación del carbono C-4 (Figura 10S, <https://www.raccefyfyn.co/index.php/raccefyfyn/article/view/762/2533>) (Quiroga, J., *et al.*, 1999c).

Resulta interesante destacar que los sistemas carbonílicos α,β -insaturados que incluyen un heterociclo en su estructura también participan en la reacción de ciclocondensación con 5-aminopirazoles (**8**). Por ejemplo, el sistema α,β -insaturado (**39b**) que presentaba el anillo benzofuránico reaccionó con los *NH*-5-aminopirazoles (**8f**) mediante un proceso de adición y eliminación con apertura del anillo furánico (Quiroga, J., *et al.*, 2007a). Este procedimiento permitió la síntesis de nuevas pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas altamente funcionalizadas (**40**) (Figura 6a). Un comportamiento similar presentó el 4-oxocromeno-3-carbaldehído (**41**) en la reacción con aminopirazoles (Quiroga, J., *et al.*, 2002). La ciclocondensación transcurre con la apertura del anillo croménico y la formación de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas funcionalizadas (**42**) (Figura 6b). Lo mismo se observó en el caso de la 3-benzoil-2-metil-cromen-4-ona (**43**) (Quiroga, J., *et al.*, 2008b) en la reacción con aminopirazoles (**8**), obteniéndose también nuevas pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas (**44**) funcionalizadas (Figura 6c).

Los sistemas α,β -insaturados incluidos en un anillo heterocíclico también se presentan como materiales de partida versátiles en la reacción con los 5-aminopirazoles. La reacción de bencilidenderivados de la rodanina (**45**) con 5-aminopirazoles (**8e**) conllevó la formación de sistemas tricíclicos tiazolopirazolopiridínicos (**46**) (Sortino, M., *et al.*, 2007) (Delgado, P., *et al.*, 2005), los cuales presentaron una importante actividad antifúngica *in vitro*

(Figura 11S, <https://www.raccefyfyn.co/index.php/raccefyfyn/article/view/762/2534>). Como en todas las interacciones estudiadas, la reacción transcurrió a través de la formación de un β -aducto intermedio.

Las cetonas α,β -insaturadas heterocíclicas, análogas de las chalconas, también reaccionaron con los 5-aminopirazoles. Por ejemplo, las chalconas indólicas (**47**) reaccionaron con el 5-amino-1-fenilpirazol (**8e**) para formar indolilpirazolopiridinas (**48**) (Quiroga, J., *et al.*, 2009a), reacción que fue inducida por radiación de microondas. Los mismos indolilderivados se obtuvieron mediante la interacción tricomponente del aminopirazol (**8e**), el 3-cianoacetilindol (**49**) y diversos benzaldehídos (**50**) (Quiroga, J., *et al.*, 2009a) (Quiroga, J., *et al.*, 2009b). (Figura 12S, <https://www.raccefyfyn.co/index.php/raccefyfyn/article/view/762/2535>).

Aminopirazoles en reacciones de ciclación tricomponentes

Las reacciones multicomponentes son una clase importante de reacciones orgánicas en tándem; son procesos de una sola etapa con mínimo tres componentes diferentes conjugados para formar un solo producto que incorpora la mayoría o, incluso, la totalidad de los materiales de partida (Isambert, N., *et al.*, 2011) (Dömling, A. 2006) (Simon, C., *et al.*, 2004). Debido a estas ventajas, en nuestro grupo se llevó a cabo el estudio de la reacción tricomponente entre aminopirazoles (**8**), aldehídos (**50**) y compuestos con metileno activo (**51**) (la interacción entre aldehídos y compuestos con metileno activo es un método para la formación de diferentes compuestos α,β -insaturados ampliamente utilizados en nuestra investigación). Este procedimiento permitió llevar a cabo procesos de ciclocondensación, con el fin de obtener sistemas

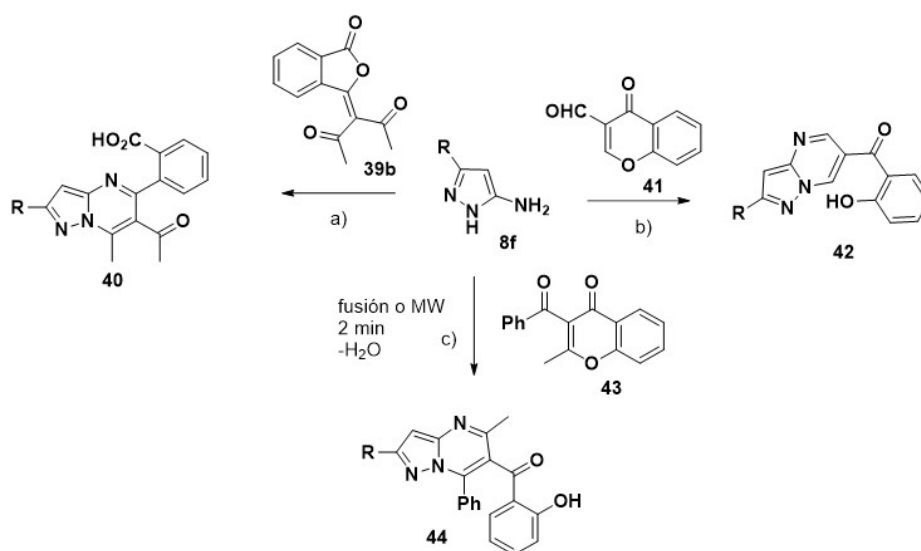


Figura 6. Síntesis de pirazolopirimidinas altamente funcionalizadas. **39b** 3-(3-oxo-2-benzofuran-1(3*H*)-ilidene)pentano-2,4-diona, **40** acetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina, **41** cromona-3-carboxaldehído, **42** hidroxibenzoilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina, **43** 3-benzoilcromona, **44** 7-fenil-6-hidroxibenzoil-5-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina

piridínicos (**52**) fusionados al anillo del pirazol, lo que evita la etapa previa de obtención del sistema α,β -insaturado (Figura 13S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2536>).

La interacción de la 5-aminopirazolona (**53**) con aldehídos (**50**) y benzoilacetonitrilo (**54**) llevó a la formación de cianodihidropirazolopiridinas (**55**). La reacción se realizó en una atmósfera inerte (Quiroga, J., *et al.*, 2000). El calentamiento de los productos (**55**) en dimetilformida (DMF) y en contacto con el aire permitió la aromatización de los dihidroderivados a cianopirazolopiridinas (**56**), las cuales se obtuvieron en un solo paso cuando la reacción fue asistida por microondas (Figura 14S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2537>) (Quiroga, J., *et al.*, 2000).

Este tipo de reacciones tricompuestas, en las cuales el compuesto con metileno activo presenta una estructura cíclica, permitió obtener sistemas más complejos. Por ejemplo, la reacción entre 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (**8**), aldehídos (**50**) y dimedona (**57**) conllevó la formación de tetrahidropirazoloquinolinas (**58**) (Quiroga, J.; *et al.*, 1998c). (Figura 7a). Igual fue el comportamiento de los *NH*-aminopirazoles, obteniéndose el sistema tricíclico lineal (**59**) (Figura 7b) (Quiroga, J., *et al.*, 2001b). En esta misma reacción tricompuesta la indandiona (**60**), como compuesto con metileno activo, presentó el mismo comportamiento y llevó a la formación de indenopirazolopiridinas (**61**) (Figura 7c) (Quiroga, J.; *et al.*, 2008c). Estas reacciones tricompuestas también mostraron una gran regioselectividad.

Con esta misma aproximación se hizo la reacción entre aminopirazoles (**8e**), aldehídos aromáticos (**50**) y la 2-hidroxi-naftoquinona (**62**) (Quiroga, J., *et al.*, 2014), la cual demostró una gran eficiencia y regioselectividad. La presencia de grupos receptores de electrones sobre el anillo del benzaldehído (**50**) favoreció la formación de las

benzopirazoloquinolinas aromáticas (**63**). En el caso de los grupos receptores sobre el aldehído, se obtuvieron los dihidroderivados (**64**) (Diaz, *et al.*, 2010) (Figura 15S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2538>).

Una de las ventajas de las reacciones de varios componentes es que se pueden llevar a cabo inducidas por microondas y sin disolvente, lo cual permite reacciones más limpias y amigables con el medio ambiente. Por ejemplo, la fusión directa de aminopirazoles (**8e**), aldehídos (**50**) y beta-tetralona (**65**) nos llevó a la formación de benzopirazoloquinolinas con alto rendimiento (**66**) (Figura 16S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2539>) (Quiroga, J., *et al.*, 2007b)

Cabe destacar que con la reacción tricompuesta entre aminopirazoles (**8**), aldehídos y α -tetralona (**67**) no se obtuvieron las esperadas benzopirazoloquinolinas (**68**), pero sí las *bis*-pirazolopiridinas (**69**) (Figura 16S). Para la obtención de las benzopirazoloquinolinas (**68**), se preparó previamente el bencilidenderivado de la tetralona (**70**), el cual se sometió a fusión con los aminopirazoles (**8**) (Quiroga, J., *et al.*, 2007b). Nuestro grupo ya había sintetizado anteriormente estas *bis*-pirazolopiridinas mediante la reacción inducida por microondas de dos moles de aminopirazoles (**8**) y uno de aldehído (**50**). Estos compuestos se caracterizan por presentar alta fluorescencia tanto en estado sólido como en solución (Quiroga, J., *et al.*, 2005).

Por otro lado, los compuestos espiránicos son moléculas orgánicas que contienen dos anillos unidos por un solo átomo, por lo general de carbono (carbono espiro). Este tipo de compuestos es interesante en la síntesis orgánica, primero por su difícil obtención, ya que exhiben rigidez estructural debido a la tensión que presenta el carbono espiro, y segundo, porque proporcionan plataformas sobre las que se pueden organizar farmacóforos para la generación

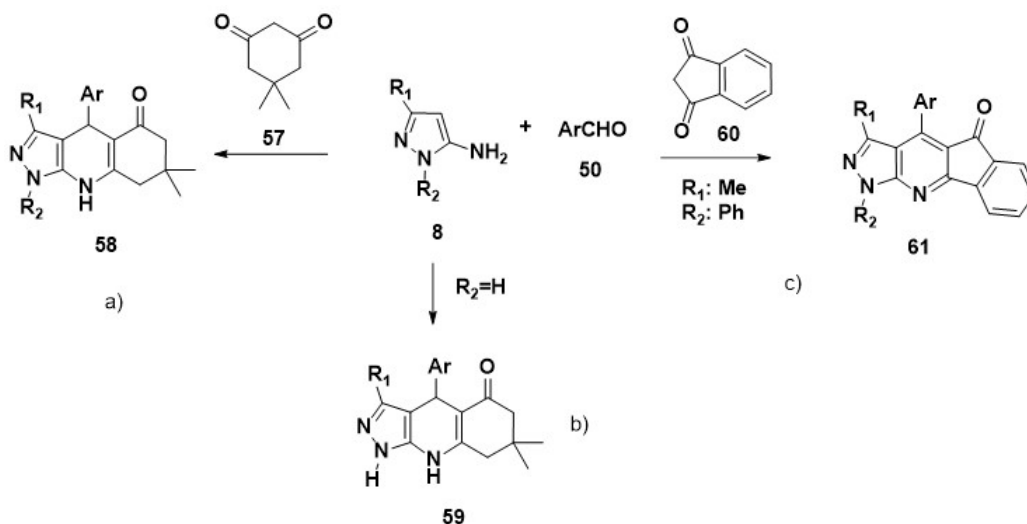


Figura 7. Síntesis de pirazoloquinolinas e indenopirazolopiridinas. **8** 5-aminopirazoles, **50** benzaldehídos, **57** dimedona, **58** 1-arilpirazolo [3,4-*b*]quinolona, **59** 3-aril-1H-pirazolo[3,4-*b*]quinolona, **60** indandiona, **61** indenopirazolo[3,4-*b*]quinolona

de nuevos compuestos útiles en el desarrollo de potentes y selectivas drogas, por lo que el estudio y el diseño de nuevas metodologías para la síntesis de heterociclos espiranos es de gran valor en áreas como la medicina. Recientemente se hizo la síntesis de compuestos espiránicos que contenían el sistema pirazolopiridínico. La reacción de N-bencilaminopirazoles (**71**) con cicloalcanodionas (**72**) (dimedona, 1,3-ciclohexanodiona, 1,3-ciclopentanodiona e indandiona) y exceso de formaldehído (**73**) llevó a la formación de pirazolopiridin-5-espirocicloalcanodionas (**74**) (Figura 17S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2540>) (Quiroga, J., *et al.*, 2010) (Quiroga, *et al.*, 2013).

Continuando con la síntesis de sistemas espiránicos que contienen el núcleo pirazolopiridínico, se hizo la reacción tricomponente de aminopirazoles (**8**), compuestos con metileno activo (**72**) y derivados de la isatina (**75**) como componente carbonílico, la cual permitió sintetizar una amplia librería de espiranos derivados de pirazolopiridinas (**76**) que contenían el núcleo de la isatina y, además, un anillo adicional fusionado al sistema de base (Figura 18S, <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2541>) (Quiroga, J., *et al.*, 2011).

Conclusiones

En la presente revisión se reportan las contribuciones más recientes del autor y sus colaboradores en la línea de la síntesis de sistemas heterocíclicos fusionados que contenían el anillo pirazólico, en la cual se utilizaron como precursores los 5-aminopirazoles, moléculas sencillas y de una gran reactividad frente a los reactivos bi-electrofilicos. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando calentamiento convencional y fuentes de energía no convencionales como la radiación de microondas y el ultrasonido. Algunos de los compuestos sintetizados presentaron una interesante actividad biológica, lo que abre la perspectiva de seguir investigando en esta área. Además, dada su alta y múltiple funcionalidad, los nuevos compuestos fusionados sintetizados se pueden usar como precursores para la síntesis de sistemas heterocíclicos más complejos.

Agradecimientos

El autor agradece a todos los integrantes del Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos (GICH) del Departamento de Química de la Universidad del Valle y a todos sus estudiantes (egresados y activos) por su colaboración. A la doctora Susana Zacchino de la Universidad de Rosario, Argentina; a los doctores Manuel Noguera y Justo Cobo de la Universidad de Jaén, España; al doctor Jean Rodríguez del Institut des Sciences Moleculaires, Aix-Marseille Université; al profesor Herber Meier del Instituto de Química Orgánica de la Universidad de Mainz, Alemania; al Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos, y a las entidades que han financiado la investigación: COLCIENCIAS, Banco de la República y Universidad del Valle.

Material suplementario

Figura 1S. Síntesis de aminopirazoles a partir de acrilonitrilo. **4**, **9** nitrilos funcionalizados; **5** hidrato de hidracina; **6** cianoetilhidracina; **7** dihidropirazol; **8a** 5-aminopirazol. Vea la figura 1S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2524>

Figura 2S. Síntesis de aminopirazoles a partir de oxo- e iminoalcanonitrilos. **4,12** arilhidracinas; **8b** 5-amino-3-hetarilpirazol; **8c** 5-amino-1-aril-3-metilpirazoles; **10** hetariloxopropanonitrilo; **11** aminocrotononitrilo. Vea la figura 2S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2525>

Figura 3S. Síntesis de aminopirazoles a partir de β -clorocinamonitrilos. **4** hidrato de hidracina; **8d** 5-amino-3-arilpirazoles; **13** b-clorocinamonitrilos. Vea la figura 3S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2526>

Figura 4S. Síntesis de aminopirazoles en fase sólida a partir de aroilacetoneitrilos. **14** carboxifenil-3-oxoalcanonitrilo; **15** 5-amino-3-carboxifenilpirazoles. Vea la figura 4S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2527>

Figura 5S. Síntesis de aminopirazoles en fase sólida a partir de arilacetoneitrilos. **16** arilacetoneitrilo; **17** dimetilaminometilenoarilacetoneitrilo; **18** 2-formilarilacetoneitrilo; **19** 5-acilamino-4-arilpirazoles. Vea la figura 5S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2528>

Figura 6S. Síntesis de aminopirazoles soportados sobre resina de Merrifield. **20** resina de Merrifield; **21** ditioidrazidas; **22** 5-amino-1-ditiocarboxipirazoles; **23** 5-aminopirazoles. Vea la figura 6S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2529>

Figura 7S. Modificación de aminopirazoles en fase sólida. **8** 5-amino-3-R-pirazoles NH-no sustituidos; **24** 4-fluorobenzoatos activados; **25** 5-amino-1-arilpirazoles. Vea la figura 7S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2530>

Figura 8S. Aminopirazoles en la reacción con cianochalconas. **8** 5-amino-3-arilpirazoles; **34** cianopirazol[3,4-*b*]piridinas. Vea la figura 8S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2531>

Figura 9S. Síntesis de aminocianopirazolopiridinas y cianopirazolopiridonas. **8e** 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol; **37** 6-amino-5-cianopirazol[3,4-*b*]piridinas; **38a** 5-cianopirazol[3,4-*b*]piridin-6-onas. Vea la figura 9S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2532>

Figura 10S. Reacción de 5-aminopirazoles con bencilidenderizados del ácido de Meldrum. **8** 5-aminopirazoles; **38b** 4,5-dihidropirazol[3,4-*b*]piridin-6-onas; **39a** arilidenderizados del ácido de Meldrum. Vea la figura 10S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2533>

Figura 11S. Síntesis de tiazolopirazolopiridinas. **8e** 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol; **45** arilidenderizados de la rodanina; **46** tiazolopirazol[3,4-*b*]piridinas. Vea la figura 11S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2534>

Figura 12S. Síntesis de indolilpirazolopiridinas. **8e** 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol; **47** 2-indolilcarbonilcinamonitrilo; **48** 6-indolilpirazol[3,4-*b*]piridinas; **49** 3-cianoacetilindol; **50** benzaldehídos. Vea la figura 12S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2535>

Figura 13S. Síntesis tricomponente de pirazolopiridinas. **8** 5-aminopirazoles; **50** benzaldehídos; **51** compuestos con metilenoactivo; **52** 4,7-dihidropirazol[3,4-*b*]piridinas. Vea la figura 13S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2536>

Figura 14S. Síntesis de dihidro- y pirazolopiridonas. **50** benzaldehídos; **53** 5-amino-3-pirazolona; **54** 3-fenil-3-oxopropanonitrilo; **55** 5-ciano-4,7-dihidropirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ona; **56** 5-ciano-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ona. Vea la figura 14S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2537>

Figura 15S. Síntesis tricomponente de benzopirazoloquinolonas. **8e** 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol; **50** benzaldehídos; **62** 2-hidroxi-1,4-naftoquinona; **63** naftopirazolo[3,4-*b*]piridinas; **64** dihidro-naftopirazolo[3,4-*b*]piridinas. Vea la figura 15S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2538>

Figura 16S. Síntesis de benzopirazoloquinolinas. **8e** 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol; **50** benzaldehídos; **65** β-tetralona; **66** nafto[1,2-*e*]pirazolo[3,4-*b*]piridinas; **67** α-tetralona; **68** nafto[2,1-*e*]pirazolo[3,4-*b*]piridinas; **69** bis-pirazolopiridinas; **70** 2-ariliden-1-tetralona. Vea la figura 16S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2539>

Figura 17S. Síntesis de espiropirazolopiridinas. **71** 5-bencilamino-1-fenil-3-ter-butilpirazol; **72** compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos; **73** formaldehído; **74** espirocicloalcanodionapirazolo[3,4-*b*]piridinas. Vea la figura 17S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2540>

Figura 18S. Síntesis de espiroisatinpirazolopiridinas fusionadas con otro anillo. **8** 5-aminopirazoles; **72** compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos; **75** isatina; **76** espiroisatinpirazolo[3,4-*b*]piridinas. Vea la figura 18S en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/762/2541>

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Anwara, H. F., Elnagdi, M. H. (2009). Recent developments in aminopyrazole chemistry. *ARKIVOC* 198-250.
- Cai, J., Jiang H., Lin, X. (2006). Improvement in the synthetic method of 3(5)-aminopyrazole. *Huagong Shikan*. **20**: 15-16.
- Delgado, P., Cruz, S., Cobo, J., Low, J. N., Glidewell, C. (2005). 3-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-1,7-dihydro-6H-pirazolo[3,4-*b*]thiazolo[5,4-*e*]pyridine-6-thione-dimethylformamide (1/1). *Acta Cryst.* **E61**: 3998-4000.
- Diaz, Y., Quiroga, Y., Cobo, J., Glidewell, C. (2010). Two similarly substituted benzo[*h*]pirazolo[3,4-*b*]quinoline-5,6(10*H*)-diones: supramolecular structures in two and three dimensions. *Acta Cryst.* **C66**: 305-309.
- Dömling, A. (2006). Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. *Chem. Rev.* **106**: 17-89.
- Elmaati, T. M. A., El-Taweel, F. M. (2004). New trends in the chemistry of 5-aminopyrazoles. *J. Heterocycl. Chem.* **41**: 109-134.
- Elnagdi, M. H., El-Moghayar, M. R. H., Fleita, D. H., Hafez, E. A. A., Fahmy, S. M. (1976). Pyrimidine derivatives and related compounds. 4. A route for the synthesis of pyrazolo[3,4-*e*]-*as*-triazines, pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines, and pyrazolo[1,5-*c*]-*as*-triazines. *J. Org. Chem.* **41**: 3781-3784.
- Furukawa, M., Yuki, T., Hayashi, S. (1973). A Convenient Synthesis of Pyrazolines from β-Carbonylethylthiosulfates. *Chem. Pharm. Bull.* **21**: 1845-1846.

- Grandberg, I. I. Din, V. Kost, A. N. (1961). Study on Pyrazole. XX. Synthesis of 5-aminopyrazoles and their sulphonyl derivatives. *Zh. Obshchei Khim.* **31**: 2311-2315.
- Hartmann, H., Liebscher, J. (1984). A Facile Synthesis of 5-Aminopyrazoles by the Reaction of β-Chlorocinnamionitriles with Hydrazine Hydrate. *Synthesis* 276-277.
- Hwang, J. Y., Choi, H.-S., Lee, D.-H., Yoo, S., Gong, Y.-D. (2005). Solid-Phase Synthesis of 5-Amino-1-(Substituted Thiocarbamoyl)pyrazole and 1,2,4-Triazole Derivatives via Dithiocarbamate Linker. *J. Comb. Chem.* **7**: 136-141.
- Insuasty, B., Quiroga, J., Meier, H. (1997). Synthesis of fused Heterocycles from Chalcones and Bifunctional Amines. *Trends in Heterocyclic Chem.* **5**: 83-89.
- Isambert, N., Sánchez Duque, M. D. M., Plaquevent, J.-C., Génisson, Y., Rodriguez, J., Constantieux, T. (2011). Multicomponent reactions and ionic liquids: a perfect synergy for eco-compatible heterocyclic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **40**: 1347-1357.
- Kumar, V., Kaur, K., Gupta, G. K., Sharma, A. K. (2013). Pyrazole containing natural products: Synthetic preview and biological significance. *Eur. J. Med. Chem.* **69**: 735-753.
- Orlov, V. D., Quiroga, J., Kolos, N. N. (1987). Synthesis of Aromatic Derivatives of Pyrazolo[4,5-*b*]pyridine. *Khim. Geterosikl. Soedin.* **9**: 1247-1251.
- Orlov, V. D., Quiroga, J., Kolos, N. N., Desenko, S. M. (1988). Arylderivatives of 6,7-Dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine. *Chem. Heterocycl. Compd.* 962-965.
- Pask, C. M., Camm, K. D., Kilner, C. A., Halcrow, M. A. (2006). Synthesis of a new series of ditopic proligands for metal salts: differing regiochemistry of electrophilic attack at 3{5}-amino-5{3}-(pyrid-2-yl)-1*H*-pyrazole. *Tetrahedron Lett.* **47**: 2531-2534.
- Portilla, J., Quiroga, J., Abonia, R., Insuasty, B., Noguera, M., Cobo, J., Mata, E. G. (2008). Solution and solid-phase synthesis of 1-pyrazol-3-ylbenzimidazoles. *Synthesis*. 387-394.
- Quiroga, J., Cobo, C., Insuasty, B., Abonia, R., Cruz, S., Noguera, M., Cobo, J. (2008c). Regioselective Three-component Synthesis of Novel Indeno[1,2-*b*]pyrazolo[4,3-*e*]pyridines-Fused Derivatives of 4-Azafluorenone Alkaloid. *J. Heterocyclic Chem.* **45**: 155-159.
- Quiroga, J., Portilla, J., Abonia, R., Insuasty, B., Noguera, M., Cobo, J. (2008a). Synthesis of novel 5-amino-1-arylpyrazoles. *Tetrahedron Lett.* **49**: 5943-5945.
- Quiroga, J., Alvarado, M., Insuasty, B., Moreno, R., Raviña, E., Estevez, I., de Almeida, R. H. (1999b). Synthesis of 5-Cyanopyrazolo[3,4-*b*]pyridines in the Reaction of 5-Amino-3-methyl-1-phenylpyrazole with Arylidene Derivatives of Malonodinitrile and Ethyl Cyanoacetate. *J. Heterocyclic Chem.* **36**: 1311-1316.
- Quiroga, J., Cruz, S., Insuasty, B., Abonia, R. (2000). Synthesis of 5-Cyano-4,7-dihydropyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-ones and 5-Cyano-4,7-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-ones in one-step by the Reaction of 5-Aminopyrazolone with Benzaldehyde and Benzoylacetonitrile in Ethanol and by Microwave Radiation in Dry Media. *Heterocyclic Commun.* **6**: 275-282.
- Quiroga, J., Cruz, S., Insuasty, B., Abonia, R., Noguera, M., Sánchez, A., Cobo, J., Low, J. N. (2001a). Synthesis and Structural Analysis of 5-Cyanodihydropyrazolo[3,4-*b*]pyridines. *J. Heterocyclic Chem.* **38**: 53-60.

- Quiroga, J., Diaz, Y., Bueno, J., Insuasty, B., Abonia, R., Ortiz, A., Noguerras, M., Cobo, J.** (2014). Microwave induced three-component synthesis and antimycobacterial activity of benzopyrazolo[3,4-*b*]quinolindiones. *Eur. J. Med. Chem.* **74**: 216-224.
- Quiroga, J., Hormaza, A., Insuasty, B., Márquez, M.** (1998b). Reaction of 5-Amino-1-aryl-3-methylpyrazoles with Benzyldiene Derivatives of Meldrum's Acid: synthesis and characterization of pyrazolo[3,4-*b*]pyridinones. *J. Heterocyclic Chem.* **35**: 409-412.
- Quiroga, J., Insuasty, B., Cruz, S., Hernández, P., Bolaños, A., Moreno, R., Hormaza, A., de Almeida, R. H.** (1998a). Reaction of 5-Aminopyrazoles with β -Dimethylaminopropiophenones. Synthesis of new Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. *J. Heterocyclic Chem.* **35**: 333-338.
- Quiroga, J., Insuasty, B., Foces-Foces, C., Infantes, I., Claramunt, R., Cabildo, P., Jiménez, A., Elguero, J.** (1997). Structure and Tautomerism of 3(5)-Amino-5(3)-arylpyrazoles in the Solid State and in Solution: an X-Ray and NMR Study. *Tetrahedron.* **53**: 10783-10802.
- Quiroga, J., Insuasty, B., Hormaza, A., Cabildo, P., Claramunt, R. M., Elguero, J.** (1999c). Synthesis, Molecular Structure and Tautomerism of 1(2)*H*-Dihydropyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-ones. *Heterocyclic Commun.* **5**: 115-122.
- Quiroga, J., Insuasty, B., Hormaza, A., Gamenara, D., Domínguez, L., Saldaña, J.** (1999a). Synthesis, Characterization and *In Vitro* Anthelmintic Activity against *Nippostrongylus brasiliensis* of New 5-Aryl-2-phenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *J. Heterocyclic Chem.* **36**: 11-13.
- Quiroga, J., Insuasty, B., Rincón, R., Larrahondo, M., Hanold, N., Meier, H.** (1994). The Formation of Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines by the Reaction of 3-(4-Chlorophenyl)pyrazol-5-amine with Chalcones. *J. Heterocyclic Chem.* **31**: 1333-1335.
- Quiroga, J., Mejía, D., Insuasty, B., Abonia, R., Noguerras, M., Sánchez, A., Cobo, J., Low, J. N.** (2002). Synthesis of 6-(2-hidroxybenzoyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines by Reaction of 5-Amino-1*H*-pyrazoles and 3-formylchromone. *J. Heterocyclic Chem.* **39**: 51-54.
- Quiroga, J., Mejía, D., Insuasty, B., Abonia, R., Noguerras, M., Sánchez, A., Cobo, J., Low, J. N.** (2001b). Regiospecific Synthesis of 4,7,8,9-Tetrahydro-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5(6*H*)-ones. *Tetrahedron.* **57**: 6947-6953.
- Quiroga, J., Pantoja, D., Cobo, J., Glidewell, C.** (2013). Hydrogen-bonded bilayers in 7-benzyl-3-*tert*-butyl-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-spiro[pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5,2'-indan]-1',3'-dione. *Acta Cryst.* **C69**: 884-887.
- Quiroga, J., Portilla, J., Abonia, R., Insuasty, B., Noguerras, M., Cobo, J.** (2007a). Regioselective synthesis of novel polyfunctionally substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **48**: 6352-6355.
- Quiroga, J., Portilla, J., Abonia, R., Insuasty, B., Noguerras, M., Cobo, J.** (2008b). Regioselective synthesis of novel substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **49**: 6254-6256.
- Quiroga, J., Portilla, J., Insuasty, B., Abonia, R., Noguerras, M., Sortino, M., Zacchino, S.** (2005). Free-solvent Microwave Synthesis of bis-pyrazolo[3,4-*b*:4',3'-*e*]pyridines and Study of their Antifungal Properties. *J. Heterocyclic Chem.* **42**: 61-66.
- Quiroga, J., Portilla, J., Serrano, H., Abonia, R., Insuasty, B., Noguerras, M., Cobo, J.** (2007b). Regioselective synthesis of fused benzopyrazolo[3,4-*b*]quinolines under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **48**: 1987-1990.
- Quiroga, J., Portillo, S., Pérez, A., Gálvez, J., Abonia, R., Insuasty, B.** (2011). An efficient synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones by a three-component reaction of 5-aminopyrazoles, isatin and cyclic β -diketones. *Tetrahedron Lett.* **52**: 2664-2666.
- Quiroga, J., Sánchez, A. I., Cobo, J., Glidewell, C.** (2009b). 4-(2-Fluorophenyl)-6-(1*H*-indol-1-yl)-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carbonitrile: a chain of rings built from N-H...N, C-H...N and C-H... π (arene) hydrogen bonds. *Acta Cryst.* **C65**: 374-376.
- Quiroga, J., Trilleras, J., Pantoja, D., Abonia, R., Insuasty, B., Noguerras, M., Cobo, J.** (2010). Microwave-Assisted Synthesis of Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-Spirocycloalkanediones by Three-Component Reaction of 5-Aminopyrazole Derivatives, Paraformaldehyde and Cyclic β -Diketones. *Tetrahedron Lett.* **51**: 4717-4719.
- Quiroga, J., Trilleras, J., Sánchez, A. I., Insuasty, B., Abonia, R., Noguerras, M., Cobo, J.** (2009a). Regioselective three-component synthesis of indolylpyrazolo[3,4-*b*]pyridines induced by microwave and under solvent-free conditions. *Lett. Org. Chem.* **6**: 381-383.
- Quiroga, J.; Hormaza, A.; Insuasty, B.; Saitz, C.; Jullian, C.** (1998c). Synthesis of 4-Aryl-4,7,8,9-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-ones. *J. Heterocyclic Chem.* **35**: 575-578.
- Riyadh, S. M., Al-Matar, H. M., Elnagdi, M. H.** (2008). Studies with β -oxoalkanonitriles: Simple novel synthesis of 3-[2,6-diaryl-4-pyridyl]-3-oxopropanenitriles. *Molecules.* **13**: 3140-3148.
- Sadek, K. U., Ali Selim, M., Elnagdi, M. H., Otto, H. H.** (1993). Studies on Fused Azoles: Synthesis of Several New Polyfunctionally Substituted Fused Pyrazoles. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **66**: 2927-2930.
- Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J.** (2004). Utilisation of 1,3-Dicarbonyl Derivatives in Multicomponent Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* 4957-4980.
- Sortino, M. A., Delgado, P., Juárez, S. F., Quiroga, J., Abonia, R., Insuasty, B., Noguerras, M., Rodero, L., Gariboto, F. M., Enriz, R. D., Zacchino, S.** (2007). Synthesis and Antifungal Activity of (*Z*)-5-Arylidenerhodanines. *Bioorg. Med. Chem.* **15**: 484-494.
- Tupper, D. E., Bray, M. R.** (1997). Steric and Electronic Control in the Addition of Hydrazine and Phenylhydrazine to α -[(Dimethylamino)methylene]- β -oxoarylpropanenitriles. *Synthesis* 337-340.
- Watson, S. P., Wilson, R. D., Judd, D. B., Richards, S. A.** (1997). Solid phase synthesis of 5-aminopyrazoles and derivatives. *Tetrahedron Lett.* **38**: 9065-9068.
- Wilson, R. D., Watson, S. P., Richards, S. A.** (1998). Solid phase synthesis of 5-aminopyrazoles and derivatives part II. *Tetrahedron Lett.* **39**: 2827-2830.