

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 323**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2009 E 09766150 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2303861**

54 Título: **Compuestos de piridina**

30 Prioridad:

17.06.2008 US 73055 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.06.2014

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BARLAAM, BERNARD, CHRISTOPHE;
FOOTE, KEVIN, MICHAEL;
PLE, PATRICK y
JONES, CLIFFORD, DAVID**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 472 323 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridina

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con derivados de piridina nuevos, los procesos para su preparación y las composiciones que los contienen. Además, la presente invención se relaciona con el uso de los derivados de piridina en tratamientos.

Antecedentes de la invención

10 La quinasa de adhesión focal (FAK) integra la subfamilia no receptora de las tirosina quinasas y se expresa en numerosos tipos de células y tejidos. La FAK actúa como un modulador temprano en la cascada de señalización de la integrina de forma tal que la integrina que se agrupa en respuesta a diferentes estímulos ocasiona la autofosforilación de la FAK en el Tyr397. Esto crea un motivo que es reconocido por varias proteínas que contienen el dominio SH2, como la src. El complejo FAK-src se une y fosforila numerosas moléculas en dirección 3' como la p130Cas, la proteína Grb2 y la PI3K (fosfoinositida-3 cinasa) y transduce las señales por numerosas rutas diferentes y complejas que interactúan unas con otras¹.

15 En las células normales, la FAK regula varias funciones celulares básicas como la proliferación y el crecimiento, la protección contra la apoptosis, la adhesión y propagación celular, la invasión y la migración. La actividad, señalización o expresión de FAK elevada está asociada a la malignidad en numerosas células cancerígenas, lo que deriva en la promoción de la proliferación de las células cancerosas, una mayor invasión in vitro y una mayor metástasis in vivo⁴.

20 Además, parecería ser que la FAK es una molécula clave en la activación de varias rutas de señalización iniciadas por factores angiogénicos, inclusive la proliferación, migración y diferenciación. La eliminación celular endotelial específica de la FAK reveló que era un elemento crucial en la estabilidad vascular durante el desarrollo vascular³.

25 Por lo tanto, la FAK puede ser útil para tratar la angiogenia patológica, como ejemplo, en un tratamiento antiangiogénico para enfermedades como cáncer y retinopatías. Los inhibidores de la FAK también pueden tener efectos beneficiosos en la proliferación o en la capacidad de invasión de las células tumorales². Existen elementos de juicio que avalan una posible correlación entre la expresión de la FAK y la transformación maligna, con lo cual la inhibición de la FAK podría demorar la progresión de la enfermedad.

30 Las solicitudes de patente internacional WO2008/115369, WO2008/073687, WO2007/072158, WO2007/063384, WO2006/074057, WO2006/021457, WO2006/021454, WO2005/123191, WO2005/016894, WO2004/080980 y WO2001/64655 revelan compuestos que poseen propiedades de inhibición de la FAK. El compuesto PF-00562271 está en las primeras etapas de desarrollo como inhibidor de la FAK para usar en tratamientos para el cáncer.

Sin embargo, es necesario hallar más compuestos que logren inhibir la FAK, particularmente compuestos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas, y que posean también los perfiles de selectividad apropiados contra otras quinasas y receptores.

1. Chatzizacharias, N.A. *et al.* Expert Opin. Ther. Targets. 2007; 11(10):1315-1328

35 2. Angelucci, A *et al.* Current Pharmaceutical Design. 2007; 13:2129-2145

3. Braren, R. *et al.* JCB 2006; 1:151-162

4. Mitra, SK. Current opinion in Cell Biology 2006; 18:516-523

5. Chatzizacharias, N.A. *et al.* Histology Histopathol. 2008; 23: 629-650

Compendio de la invención

40 De conformidad con la presente invención, los solicitantes han descubierto nuevos compuestos de piridina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad de inhibición de la FAK y que por lo tanto, se espera sean útiles debido a su actividad contra la proliferación y/o invasión y/o la motilidad celular y/o actividad proapoptótica y/o actividad antiangiogénica y en tratamientos para humanos y otros animales, por ejemplo, en tratamientos para inhibir el crecimiento de tumores y la metástasis en diferentes tipos de cáncer. La invención también

45 se relaciona con los procesos de fabricación de dichos compuesto de piridina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en la fabricación de medicamentos que producen una actividad antiproliferativa y/o proapoptótica y/o antiinvasiva y/o antiinmovilidad celular y/o antiangiogénica en animales de sangre caliente, como el ser humano.

50 Se espera que las propiedades de los compuestos que se reivindican en esta invención sean útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la proliferación celular y la angiogenia patológica. Por "angiogenia patológica" se entiende una angiogenia nociva que resulta en una afección o enfermedad indeseable como enfermedades oculares

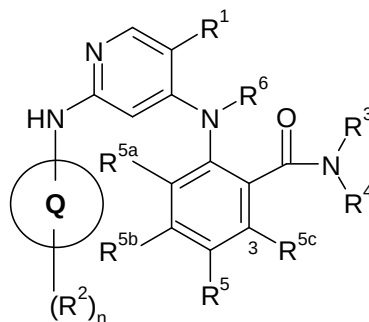
con proliferación de vasos retinales, por ejemplo, degeneración macular senil (AMD). La angiogenia patológica también se da en muchos tumores sólidos, como los que se mencionan en la presente, y Los compuestos de la invención pueden ser útiles para inhibir dicha angiogenia. Concretamente, se espera que los compuestos de conformidad con la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sean útiles para tratar diferentes tipos de cáncer (tumores sólidos y leucemias), por ejemplo, para en el tratamiento o profilaxis de diferentes tipos de cáncer como el

5 (cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervicouterino, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, de mama, colorrectal, de próstata, de vejiga, melanoma, carcinomas broncopulmonares -carcinomas broncopulmonares no microcíticos (NSCLC) y carcinoma broncopulmonar microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de las vías respiratorias y digestivas altas, cáncer renal, linfomas y leucemias;

10 particularmente, cáncer de ovario, de mama, colorrectal, de próstata, pancreático y carcinomas broncopulmonares (NSCLC y SCLC).

Descripción detallada de la invención

De conformidad con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:



I

en donde:

el **anillo Q** se selecciona entre pirazolilo e imidazolilo;

R¹ se selecciona entre halo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alquiloC₁₋₄ y alcoxiC₁₋₄;

n es 0, 1, 2 ó 3; donde los valores de **R²** pueden ser iguales o diferentes;

20 **R²** se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, ureido, sulfonilamino, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, alcoxiC₁₋₆, alqueniloxiC₂₋₆, alquiniloxiC₂₋₆, alcanoiloC₁₋₆, alcanoiloxiC₁₋₆, *N*-(alquilC₁₋₆)amino, *N,N*-(alquilC₁₋₆)₂amino, *N'*-(alquilC₁₋₆)ureido, *N',N'*-(alquilC₁₋₆)₂ureido, *N'*-(alquilC₁₋₆)-*N*-(alquilC₁₋₆)ureido, *N',N'*-(alquilC₁₋₆)₂-*N*-(alquilC₁₋₆)ureido, alcanoilC₁₋₆amino, *N*-(alquilC₁₋₆)-alcanoilC₁₋₆amino, *N*-(alquilC₁₋₆)carbamoilo, *N,N*-(alquilC₁₋₆)₂carbamoilo, alquilC₁₋₆S(O)_a donde *a* es de 0 a 2, alquilC₁₋₆sulfonilamino, *N*-(alquilC₁₋₆)aminosulfonilo, *N,N*-(alquilC₁₋₆)₂aminosulfonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilamino, *N*-(alquilC₁₋₆)alcoxiC₁₋₆carbonilamino, alquilC₁₋₆sulfonilaminocarbonilo, *N*-(alquilC₁₋₆)alquilC₁₋₆sulfonilaminocarbonilo, carbocicilil-X¹, heterocicilil-X² y heteroaril-X³;

30 donde **R²** puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más **R⁷**; y donde si un heterocicililo o heteroarilo dentro de **R²** contiene una porción -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre **R⁸**;

y donde cualquier heterocicililo dentro de **R²** tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

o dos grupos **R²** adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico, heteroaromático o heterocíclico, anillo carbocíclico, heteroaromático o heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más **R⁹**; y donde si el anillo heteroaromático o heterocíclico formado de esa manera contiene una porción -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre **R¹⁰**; y donde un anillo carbocíclico o heterocíclico formado de esa manera tiene opcionalmente 1 sustituyente oxo;

R³ se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₄ y alcoxiC₁₋₄; y donde **R³** puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, alcoxiC₁₋₄, *N*-(alquilC₁₋₄)amino y *N,N*-(alquilC₁₋₄)₂amino;

40 **R⁴** se selecciona entre hidrógeno y alquiloC₁₋₄; y donde **R⁴** puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, alcoxiC₁₋₄, *N*-(alquilC₁₋₄)amino y *N,N*-(alquilC₁₋₄)₂amino;

o **R³** y **R⁴** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 ó 5 miembros, anillo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más alquiloC₁₋₄;

o el grupo $C(O)NR^3R^4$ junto con el átomo de carbono al que está unido y el grupo R^{5c} junto con el átomo de carbono al que está unido (posición 3 del anillo fenilo) forman un anillo heterocíclico, anillo heterocíclico que contiene un grupo $-C(O)N(R^3)-$ como miembro del anillo; donde R^3 es como se definió anteriormente en la presente, o el $N(R^3)$ del anillo junto con el miembro del anillo adyacente forman juntos un anillo heterocíclico;

- 5 y donde cualquier anillo heterocíclico formado de esa manera por el $C(O)NR^3R^4$ o el miembro del anillo NR^3 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{3a} seleccionados entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, ciano, hidroxilo y oxo; y donde si dicho anillo heterocíclico contiene una porción $-NH-$ ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{3b} seleccionado entre alquilo C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} sulfonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, carbamoilo, N -(alquil C_{1-4})carbamoilo y N,N -(alquil C_{1-4})carbamoilo;
- 10 R^5 se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcaniloilo C_{1-6} , alcaniloiloxi C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6})2amino, alcaniloilo C_{1-6} amino, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})2carbamoilo, alquil $C_{1-6}S(O)_b$ donde b es de 0 a 2, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilamino, N -(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})2sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfonilamino, carbocicilil- X^7 -, heterocicilil- X^8 - y heteroaril- X^9 -;
- 15 y donde R^5 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más grupos seleccionados entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})2amino, carbocicilil- X^{10} -, heterocicilil- X^{11} - y heteroaril- X^{12} -; y donde si un heterocicilo o heteroarilo dentro de R^5 contiene una porción $-NH-$, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-4} , alcaniloilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} sulfonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, carbamoilo, N -(alquil C_{1-4})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})2carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;
- 20

y donde cualquier heterocicilo dentro de R^5 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R^{5a} se selecciona entre hidrógeno y halo;

- R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcaniloilo C_{1-4} alcaniloiloxi C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})2amino, alcaniloilo C_{1-4} amino, N -(alquil C_{1-4})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})2carbamoilo, alquil $C_{1-4}S(O)_c$ donde c es de 0 a 2, alcoxi C_{1-4} carbonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilamino, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})2sulfamoilo y alquil C_{1-4} sulfonilamino;
- 25

y donde R^{5b} y R^{5c} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o más grupos seleccionados entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})amino y N,N -(alquil C_{1-4})2amino;

- 30 R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

- R^7 y R^9 se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcaniloilo C_{1-6} , alcaniloiloxi C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6})2amino, alcaniloilo C_{1-6} amino, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})2carbamoilo, alquil $C_{1-6}S(O)_d$ donde d es de 0 a 2, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilamino, N -(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})2sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfonilamino, carbocicilil- X^4 -, heterocicilil- X^5 - y heteroaril- X^6 -; donde R^7 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{11} ; y donde si algún heterocicilo en R^7 y R^9 contiene una porción $-NH-$, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre R^{12} ;
- 35

y donde cualquier heterocicilo dentro de R^7 y R^9 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

- 40 R^8 , R^{10} y R^{12} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcaniloilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carbamoilo, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})2carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^8 , R^{10} y R^{12} pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{13} ; y

- R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N -metil- N -etilamino, acetilamino, N -metilcarbamoilo, N -etilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, N,N -dietilcarbamoilo, N -metil- N -etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N -metilsulfamoilo, N -etilsulfamoilo, N,N -dimetilsulfamoilo, N,N -dietilsulfamoilo y N -metil- N -etilsulfamoilo;
- 45

X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan independientemente entre un enlace directo, $-O-$, $-N(R^{22})-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{14})C(O)-$, $-C(O)N(R^{14})-$, $-N(R^{16})CON(R^{17})-$, $-OC(R^{18})_2-$, $-SC(R^{19})_2-$ y $-N(R^{20})C(R^{21})_2-$;

- 50 X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan independientemente entre un enlace directo, $-O-$, $-N(R^{22})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{14})C(O)-$, $-C(O)N(R^{14})-$, $-S(O)_e-$, $-SO_2N(R^{15})-$, $-N(R^{15})SO_2-$, $-N(R^{16})CON(R^{17})-$, $-OC(R^{18})_2-$, $-SC(R^{19})_2-$ y $-N(R^{20})C(R^{21})_2-$;

X^7 , X^8 y X^9 se seleccionan independientemente entre un enlace directo, $-O-$, $-N(R^{22})-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{14})C(O)-$, $-C(O)N(R^{14})-$, $-N(R^{16})CON(R^{17})-$, $-OC(R^{18})_2-$, $-SC(R^{19})_2-$ y $-N(R^{20})C(R^{21})_2-$;

X^{10} , X^{11} y X^{12} se seleccionan independientemente entre un enlace directo, $-O-$, $-N(R^{22})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{14})C(O)-$, $-C(O)N(R^{14})-$, $-S(O)_e-$, $-SO_2N(R^{15})-$, $-N(R^{15})SO_2-$, $-N(R^{16})CON(R^{17})-$, $-OC(R^{18})_2-$, $-SC(R^{19})_2-$ y $-N(R^{20})C(R^{21})_2-$; y

R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} y e es independientemente 0-2;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En esta especificación, el término "alquilo" incluye tanto a los grupos alquilo de cadena recta y como a los de cadena ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales como "propilo" son específicas para la versión de cadena recta únicamente, y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada, como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada únicamente. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " incluye alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-3} , propilo, isopropilo y *t*-butilo. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo "fenilalquilo C_{1-6} " incluye fenilalquilo C_{1-4} , bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

El término " C_{m-n} " o "grupo C_{m-n} " utilizado solo o como prefijo se refiere a cualquier grupo que tiene de m a n átomos de carbono.

15 Un grupo "alquilenio," "alquenilenio," o "alquinilenio" es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo ubicado entre dos grupos químicos y que sirve para unir dichos grupos. Por lo tanto, "alquilenio C_{1-6} " significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

"Alquenilenio C_{2-6} " significa un radical hidrocarburo divalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un doble enlace, como por ejemplo, en etenileno, 2,4-pentadienileno, y similares.

"Alquinilenio C_{2-6} " significa un radical hidrocarburo divalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un triple enlace, como por ejemplo, en etinileno, propinileno y butinileno y similares.

25 "Cicloalquilo C_{3-7} " significa un anillo hidrocarburo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.1]heptilo.

"Cicloalquenilo C_{3-7} " significa un anillo hidrocarburo que contiene por lo menos, un enlace doble, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, como 3-ciclohexen-1-ilo o ciclooctenilo.

"Cicloalquil C_{3-7} alquilenio C_{1-6} " significa un grupo cicloalquilo C_{3-7} unido covalentemente a un grupo alquilenio C_{1-6} , grupos ambos definidos en la presente.

30 El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" significa alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, iguales o diferentes, como por ejemplo, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ y similares.

El término "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" significa un sistema heterocíclico de anillos, no aromático, saturado o parcialmente saturado, monocíclico, o bicíclico fusionado, en puente, o espiro. El término heterociclilo incluye tanto especies monovalentes como divalentes. Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de 3 a 12 (preferentemente de 3 a 7) átomos en el anillo, con de 1 a 5 (preferentemente 1, 2 ó 3) heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos en el anillo, más adecuadamente, de 7 a 12 átomos. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro o en puente. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos como oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, dioxanilo y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahydrotriazinilo, tetrahydropirazinilo y similares. Los heterociclos que contienen azufre típicos incluyen tetrahydrotienilo, dihidro-1,3-ditio, tetrahydro-2*H*-tiopirano y hexahidrotiepina. Otros heterociclos incluyen dihidro-oxatíolilo, tetrahydro-oxazolilo, tetrahydro-oxadiazolilo, tetrahydrodioxazolilo, tetrahydro-oxatriazinilo, hexahidrotiazinilo, tetrahydro-oxazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydropirimidinilo, dioxolinilo, octahydrobenzofuranilo, octahydrobencimidazolilo y octahydrobenzotiazolilo. Los heterociclos que contienen azufre incluyen también los heterociclos con azufre oxidado que contienen grupos SO o SO₂. Los ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona del tetrahydrotienilo y el tiomorfolinilo, como por ejemplo, 1,1-dióxido de tetrahydrotieno y 1,1-dióxido de tiomorfolinilo. Un valor adecuado para un grupo heterociclilo que tiene 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S) es, por ejemplo 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo. Un caso concreto de grupos heterociclilo son los heterociclos monocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo azetidínilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahydrotienilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo o homopiperazinilo. Como entenderá el entendido en la materia, cualquier heterociclo puede estar unido a otro grupo a través de cualquier átomo apropiado, por ejemplo, a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Sin

embargo, cuando en la presente se hace referencia al piperidino o morfolino se refiere al anillo piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo que está unido a través del nitrógeno del anillo.

Por "sistemas de anillos en puente" se entiende sistemas de anillos donde dos anillo comparten más de dos átomos, ver por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Los ejemplos de sistemas de anillos heterocíclico en puente incluyen aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[3.2.1]octano y quinuclidina.

"HeterociclaquiloC₁₋₆" significa un grupo heterocíclico unido covalentemente a un grupo alquenoC₁₋₆, grupos ambos definidos en la presente.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" significa un anillo aromático mono, bi o policíclico que incorpora uno o más (por ejemplo 1-4, particularmente 1, 2 ó 3) heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. El término heteroarilo incluye tanto especies monovalentes como divalentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros en el anillo, y más comúnmente, de cinco a diez miembros en el anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros, por ejemplo una estructura bicíclica formada por anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos aproximadamente, seleccionados típicamente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Habitualmente, el anillo heteroarilo tendrá hasta 3 heteroátomos, más comúnmente, hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en el anillo heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o una piridina, o esencialmente no básicos, como en el caso del nitrógeno de un indol o un pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, inclusive cualquier grupo amino sustituyente del anillo, será menor de cinco.

Los ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, bencisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furanilo, 2H-furo[3,2-b]-piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo. El término "heteroarilo" también abarca sistemas de anillos bicíclicos o policíclicos parcialmente aromáticos donde por lo menos un anillo es aromático y uno o más de los otros anillos son anillos no aromáticos saturados o parcialmente saturados, con la condición de que por lo menos un anillo contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo parcialmente aromáticos incluyen por ejemplo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, dihydrobenztienilo, dihydrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2-benzotienilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuranilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, sin limitación, grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, sin limitación, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado entre:

- un anillo benceno fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo;
- un anillo piridina fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo;
- un anillo pirimidina fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- un anillo pirrol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo;
- un anillo pirazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- un anillo pirazina fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- un anillo imidazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- un anillo oxazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- un anillo isoxazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- un anillo tiazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;

- k) un anillo isotiazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- l) un anillo tiofeno fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo;
- m) un anillo furano fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo;
- 5 n) un anillo ciclohexilo fusionado con un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo; y
- o) un anillo ciclopentilo fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo;
- Los ejemplos concretos de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado con un anillo de cinco miembros incluyen, sin limitación, los grupos benzfuranilo, benztiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benztiazolilo, bencisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, purínilo (por ejemplo, adenínilo, guanínilo), indazolilo, benzodioxolilo y pirazolopiridinilo.
- 10 Los ejemplos concretos de grupos heteroarilo bicíclicos que contiene dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, sin limitación, los grupos quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, tiocromanilo, cromenilo, isocromenilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizínilo, benzoxazinilo, benzodiazínilo, piridopiridinilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazínilo, naftiridinilo y pteridinilo.
- 15 “HeteroarilalquiloC₁₋₆” significa un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo alquilenoc₁₋₆, grupos ambos definidos en la presente. Los ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridin-3-ilmetilo, 3-(benzofuran-2-il)propilo y similares.
- El término “arilo” significa un anillo aromático cíclico o policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. El término arilo incluye tanto especies monovalentes como divalentes. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, bifenilo, naftilo y similares.
- 20 El término “arilalquiloC₁₋₆” significa un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilenoc₁₋₆, grupos ambos definidos en la presente. Los ejemplos de grupos arilalquiloC₁₋₆ incluyen bencilo, feniletilo y similares
- Un grupo “carbociclilo”, “carbocíclico” o “carbociclo” es un anillo de carbonos mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene de 3 a 12 átomos, donde un grupo -CH₂- en el carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un -C(O)-. Particularmente, un “carbociclilo” es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Los valores apropiados de “carbociclilo” incluyen cicloalquiloC₃₋₇, cicloalquenoC₃₋₇ y arilo, por ejemplo “carbociclilo” incluye ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexenilo, 4-oxociclohex-1-ilo, 3-oxociclohept-5-en-1-ilo, fenilo, naftilo, tetralínilo, indanilo o 1-oxoindanilo.
- 25 Esta especificación también usa varios términos compuestos para describir grupos que comprenden más de un grupo funcional. Esos términos deben interpretarse según el uso habitual en la materia. Por ejemplo, un heterociclilalquiloC_{m-n} comprende un alquiloC_{m-n} sustituido con un heterociclilo y N-(alquilC₁₋₆)alcoxyc₁₋₆carbonilamino comprende un N-(alquilC₁₋₆)amino sustituido por un grupo carbonilo donde el carbonilo está sustituido con un grupo alcoxic₁₋₆, es decir el alcoxic₁₋₆ está unido al amino a través del grupo carbonilo, es decir, -N(alquilC₁₋₆)-C(O)-OalquiloC₁₋₆.
- 30 A continuación se dan ejemplos de sustituyentes dentro del compuesto de fórmula I. Muchos de estos ejemplos también se aplican para otros valores C_{m-n}, por ejemplo, los ejemplos de alquiloC₁₋₄ también incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo. Los ejemplos incluyen (pero no necesariamente se limitan a estos ejemplos):
- | | |
|--|---|
| para halógeno: | fluoro, cloro, bromo y yodo; |
| para alquiloC ₁₋₆ : | metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo; |
| 40 para alquenoC ₂₋₆ : | vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo; |
| para alquíniloC ₂₋₆ : | etinilo, 2-propinilo y but-2-inilo; |
| para alcoxic ₁₋₆ : | metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi; |
| para alquéniloC ₂₋₆ : | vinilo y alilo; |
| para alquíniloC ₂₋₆ : | etinilo y 2-propinilo; |
| 45 para alquilC ₁₋₆ tio: | metiltio, etiltio y propiltio; |
| para alquilC ₁₋₆ sulfínilo: | metilsulfínilo y etilsulfínilo; |
| para alquilC ₁₋₆ sulfonilo: | metilsulfonilo y etilsulfonilo; |

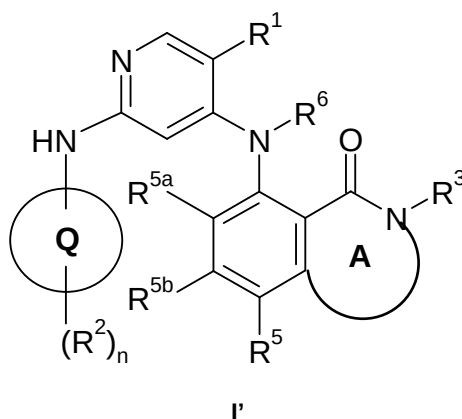
- para *N*-(alquilC₁₋₆)amino: metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino;
- para *N,N*-(alquilC₁₋₆)₂amino: dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y diisopropilamino;
- para alcoxiC₁₋₆carbonilo: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo;
- 5 para *N*-(alquilC₁₋₆)carbamoilo: *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo y *N*-propilcarbamoilo;
- para *N,N*-(alquilC₁₋₆)₂carbamoilo: *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N*-etil-*N*-metilcarbamoilo y *N,N*-dietilcarbamoilo;
- para alcanoiloC₁₋₆: formilo, acetilo y propionilo;
- para alcanoiloxiC₁₋₆: acetoxi y propioniloxi;
- para alcanoilC₁₋₆amino: acetamido y propionamido;
- 10 para *N*-(alquilC₁₋₆)-alcanoilC₁₋₆amino: *N*-metilacetamido y *N*-metilpropionamido;
- para *N*-(alquilC₁₋₆)sulfamoilo: *N*-metilsulfamoilo y *N*-etilsulfamoilo;
- para *N,N*-(alquilC₁₋₆)₂sulfamoilo: *N,N*-dimetilsulfamoilo;
- para alquilC₁₋₆sulfonilamino: metanosulfonilamino y etanosulfonilamino;
- para *N*-(alquilC₁₋₆)alquilC₁₋₆sulfonilamino: *N*-metilmetanosulfonilamino y *N*-metiletanosulfonilamino;
- 15 para alquilC₁₋₆sulfonilaminocarbonilo: metilsulfonilaminocarbonilo;
- para *N*-(alquilC₁₋₆)alquilC₁₋₆sulfonilaminocarbonilo: *N*-metil-metilsulfonilaminocarbonilo;
- para *N'*-(alquilC₁₋₆)ureido: *N'*-metilureido y *N'*-etilureido;
- para *N',N'*-(alquilC₁₋₆)₂ureido: *N',N'*-dimetilureido y *N'*-metil-*N'*-etilureido;
- para *N*-(alquilC₁₋₆)-, *N'*-(alquilC₁₋₆)ureido: *N,N'*-dimetilureido, *N*-metil-*N'*-etilureido y *N*-etil-*N'*-metilureido;
- 20 para *N',N'*-(alquilC₁₋₆)₂-*N*-(alquilC₁₋₆)ureido: *N,N',N'*-trimetilureido;
- para alcoxiC₁₋₆carbonilamino: metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, y terc-butoxycarbonilamino;
- para *N*-(alquilC₁₋₆)alcoxiC₁₋₆carbonilamino: *N*-metil-metoxycarbonilamino y *N*-metil-etoxycarbonilamino.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere tanto a grupos, estructuras o moléculas sustituidas como a aquellas que no están sustituidas.

- 25 Cuando se eligen sustituyentes opcionales a partir de "uno o más" grupos, se entenderá que esta definición incluye a todos los sustituyentes que se eligen a partir de uno de los grupos especificados o a los sustituyentes que se eligen a partir de dos o más de los grupos especificados. "Uno o más" incluye (pero no se limita a) "1, 2 ó 3", "1 ó 2" y "1".

- 30 Cuando, como se define en la presente, que por ejemplo, R² es carbociclil-X¹- y, por ejemplo, X¹, es un grupo de unión -N(R¹⁴)C(O)-, es el átomo de nitrógeno átomo, y no el átomo de carbono, del grupo de unión -N(R¹⁴)C(O)- el que está unido al grupo carbociclilo. El mismo principio se aplica a los otros grupos de la fórmula "carbociclil-X-", "heterociclil-X" y "heteroaril-X-" definidos en la presente, por ejemplo cuando, R² es heterociclil-X³- y X³ s -N(R²⁰)C(R²¹)₂- el átomo de nitrógeno del grupo de unión -N(R²⁰)C(R²¹)₂- está unido al heterociclilo. Se comprenderá que, cuando por ejemplo, el heterociclil-X³- es heterociclil-N(R¹⁴)C(O)- ese grupo heterociclilo está unido al grupo -N(R¹⁴)C(O)- por un átomo de carbono del anillo.

- 35 Cuando en la presente se indica que el grupo C(O)NR³R⁴ junto con el átomo de carbono al que está unido y el grupo R-^{5c} junto con el átomo de carbono al que está unido (en la posición 3 del anillo fenilo) forman un anillo heterocíclico, anillo heterocíclico que contiene un grupo -C(O)N(R³)- como miembro del anillo, el anillo formado de esa manera está fusionado con el anillo fenilo de tal manera que el compuesto de fórmula I formado de esa manera posee la fórmula I':



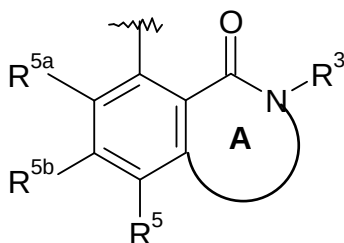
en donde:

el anillo Q, n, R¹, R², R⁵, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ son como se definió anteriormente en la presente; y

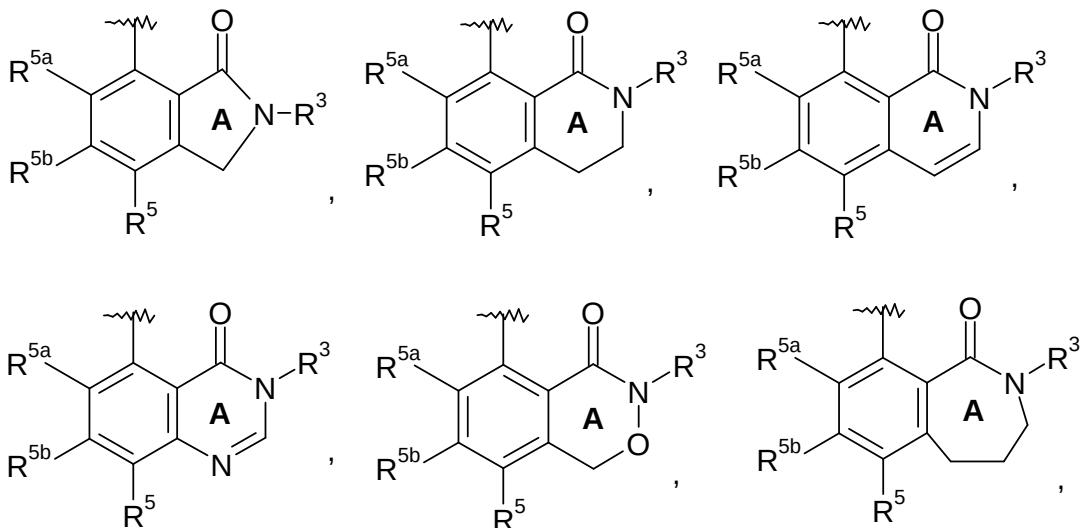
- 5 el anillo A es un anillo heterocíclico que contiene el grupo C(O)N(R³) como miembro del anillo; donde R³ es como se definió anteriormente en la presente; o el N(R³) del anillo junto con el miembro del anillo adyacente forman juntos un anillo heterocíclico;

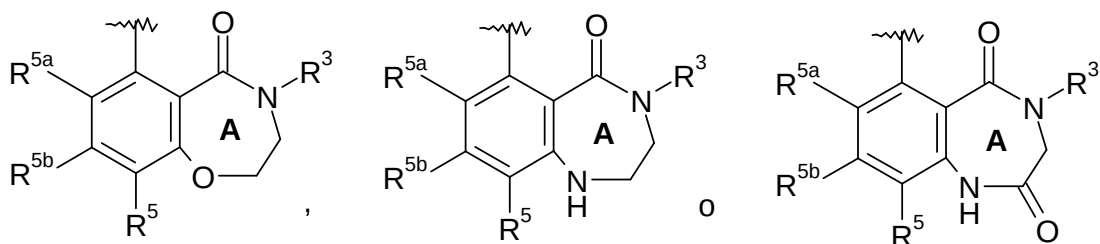
- y donde el anillo A o cualquier anillo heterocíclico formado por el miembro NR³ del anillo puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{3a} seleccionados entre alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, halo, ciano, hidroxí y oxo; y donde
10 si dicho anillo heterocíclico contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{3b} seleccionado entre alquiloC₁₋₄, alcaniloC₁₋₄, alquilC₁₋₄sulfonilo, alcoxiC₁₋₄carbonilo, carbamoilo, N-(alquilC₁₋₄)carbamoilo y N,N-(alquilC₁₋₄)carbamoilo.

- El anillo A es convenientemente, un anillo heterocíclico monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros fusionado al anillo fenilo, y
ese anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido como se definió anteriormente en la presente. Por ejemplo, en
15 Los compuestos de Fórmula I' el grupo de fórmula:



puede ser, por ejemplo:



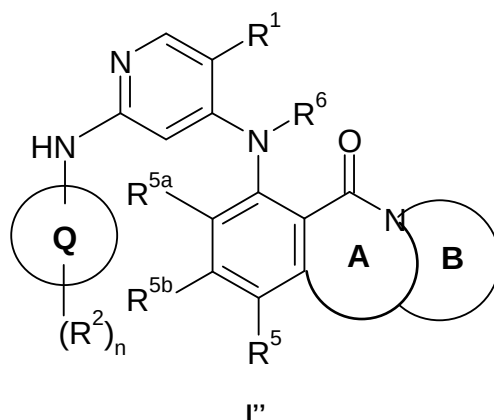


donde en cada caso, el anillo A está opcionalmente sustituido como se definió anteriormente en la presente;

R^5 , R^{5a} y R^{5b} son como se definió anteriormente en la presente; y

5 R^3 es como se definió anteriormente en la presente o el $N(R^3)$ del anillo junto con el miembro del anillo adyacente forman juntos un anillo heterocíclico, anillo heterocíclico que está opcionalmente sustituido como se definió anteriormente en la presente.

Cuando como se definió anteriormente en la presente o el miembro $N(R^3)$ del anillo junto con un miembro del anillo adyacente forman juntos un anillo heterocíclico, el compuesto de fórmula I tiene la fórmula I'':



10

en donde:

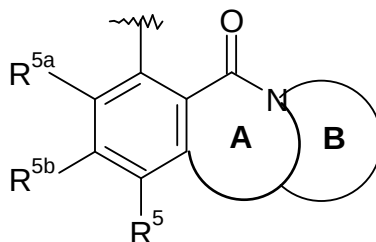
el anillo Q, n, R^1 , R^2 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} y R^6 son como se definió anteriormente en la presente;

el anillo A es un heterociclilo que contiene el grupo $C(O)N(R^3)$ como miembro del anillo (anillo que está fusionado al anillo fenilo en la fórmula I'');

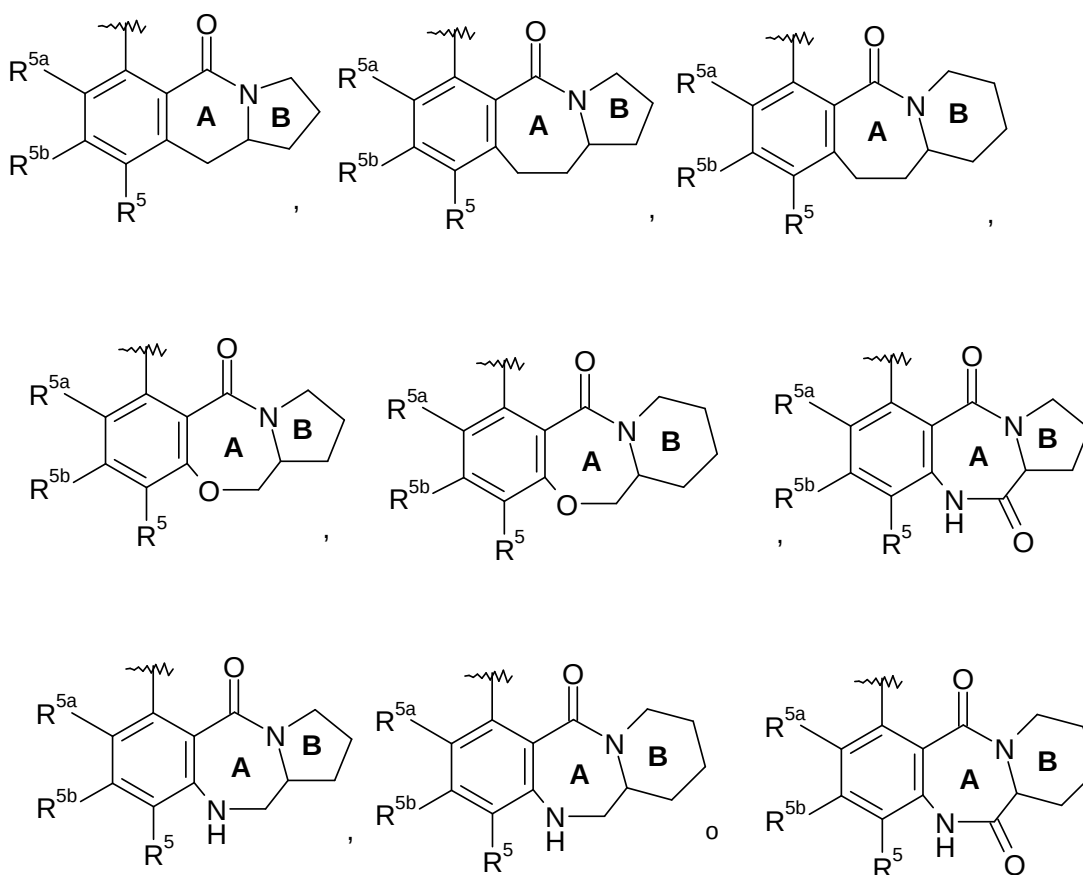
15 el anillo B es un anillo heterociclilo (anillo que está fusionado al anillo A en la fórmula I'');

y donde el anillo A y el anillo B pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{3a} seleccionados entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, ciano, hidroxilo y oxo; y donde si dicho anillo heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{3b} seleccionado entre alquilo C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} sulfonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, carbamoilo, *N*-(alquil C_{1-4})carbamoilo y *N,N*-(alquil C_{1-4})carbamoilo.

20 Apropiadamente, el anillo B es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que está fusionado al anillo A. Por ejemplo, en Los compuestos de Fórmula I'' el grupo de fórmula:



puede ser, por ejemplo:



donde en cada caso, los anillos A y B están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente en la presente; y R^5 , R^{5a} y R^{5b} son como se definió anteriormente en la presente.

Cuando R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 ó 5 miembros, el anillo heterociclilo formado de esa manera es un anillo de 4 ó 5 miembros saturado o parcialmente saturado unido al grupo carbonilo en la fórmula I mediante un nitrógeno del anillo. Por ejemplo R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman azetidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo. Como se mencionó anteriormente en la presente, el anillo formado de esa manera está opcionalmente sustituido en el carbono por un alquilo C_{1-4} como metilo.

Los diferentes sustituyentes y grupos funcionales que integran Los compuestos de fórmula I se eligen habitualmente, de forma tal que la masa molecular del compuesto de fórmula I es menor de 1.000. Más usualmente, la masa molecular del compuesto será menor de 750, por ejemplo menor de 700, o menor de 650, o menor de 600, o menor de 550. Más preferentemente, la masa molecular es menor de 525 y, por ejemplo, es 500 o menos.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición ácida con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

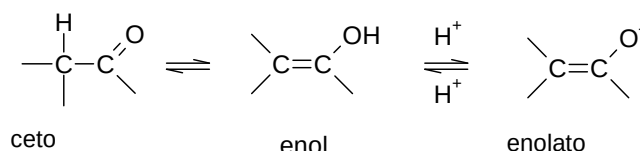
Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno del otro se denominan "diaestereoisómeros" y los que no son imágenes especulares superponibles uno del otro se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto posee un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, puede haber un par de enantiómeros. Se puede caracterizar un enantiómero por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se le describe según las reglas de secuencia R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula rota el plano de la luz polarizada, y se le designa como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene porciones iguales de enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; dichos compuestos pueden, por lo tanto, ser producidos como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto en particular en la memoria descriptiva y reivindicaciones incluye tanto los enantiómeros individuales como sus mezclas, racémicas o de otro tipo. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son ampliamente conocidos en la técnica (ver discusión en el Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo mediante síntesis de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la invención pueden tener centros de isomería geométrica (isómeros E y Z). Se entenderá que la presente invención abarca todos los isómeros ópticos, geométricos y diaestereoisómeros y mezclas de los mismos que inhiben la FAK.

Se entenderá también que determinados compuestos de fórmula I pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas, como por ejemplo, en formas hidratadas. Se entenderá que la invención abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad de inhibición de la FAK.

Se entenderá también que algunos compuestos de fórmula I pueden exhibir polimorfismo y la invención abarca todas las formas que poseen actividad de inhibición de la FAK.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en varias formas tautoméricas diferentes y las referencias a compuestos de fórmula I incluyen todas esas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas tautoméricas y solo se describe o muestra específicamente una, igualmente la fórmula I abarca a todas las otras. Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen las formas ceto, enol y enolato, como por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo y nitro/acinitro.



Los compuestos de fórmula I que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Las referencias en la presente a un compuesto de fórmula I que contiene una función amina también incluyen el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más átomos de nitrógeno pueden oxidarse para formar un N-óxido. En particular, los ejemplos de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterocíclico que contiene un nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante como peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo, un ácido peroxycarboxílico), ver por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden obtenerse mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) donde el compuesto amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte como diclorometano.

Los efectos *in vivo* de un compuesto de fórmula I puede ser ejercidos en parte por uno o más metabolitos formados dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de fórmula I. Como se indicó anteriormente en la presente, los efectos *in vivo* de un compuesto de fórmula I también pueden ser ejercicios por medio de la metabolización de un compuesto precursor (un profármaco).

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

1. prevenir la enfermedad, es decir, causar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto o tener predisposición a la enfermedad, pero que aún no ha tenido o mostrado síntomas de la enfermedad;
2. inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o
3. aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de compuesto que, cuando se le administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para lograr dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc. del mamífero que se desea tratar.

La frase "compuesto de la invención" se refiere a aquellos compuestos que se revelan en la presente, tanto de forma genérica como específica.

Los compuestos nuevos en particular de la invención incluyen, por ejemplo, compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, a menos que se especifique lo contrario, cada uno del anillo Q,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 y n tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente o en los párrafos (1) a (89) siguientes:

- (1) R^1 se selecciona entre halo, trifluorometilo, ciclopropilo y ciano (particularmente halo, trifluorometilo y ciano).
- (2) R^1 se selecciona entre fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo y ciclopropilo.
- 5 (3) R^1 se selecciona entre fluoro, cloro, ciano y trifluorometilo.
- (4) R^1 es halo.
- (5) R^1 se selecciona entre fluoro y cloro.
- (6) R^1 es fluoro.
- (7) R^1 es cloro.
- 10 (8) R^1 es ciano.
- (9) R^1 es trifluorometilo.
- (10) R^2 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , N -(alquilo C_{1-6})amino, N,N -(alquilo C_{1-6}) $_2$ amino, alcanilo C_{1-6} amino, N -(alquilo C_{1-6})alcanilo C_{1-6} amino, N -(alquilo C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquilo C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, alquilo C_{1-6} io, alcoxi C_{1-6} carbonilo, cicloalquilo C_{3-7} - X^1 -, fenil- X^1 -, heterocicli- X^2 - y heteroaril- X^3 -;
- 15 donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y donde si un heterocicli o heteroarilo en R^2 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona de R^8 ;
- y donde cualquier heterocicli en R^2 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;
- 20 R^7 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , N -(alquilo C_{1-6})amino, N,N -(alquilo C_{1-6}) $_2$ amino, alcanilo C_{1-6} amino, N -(alquilo C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquilo C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, alquilo C_{1-6} S(O) $_d$ donde d es 0 a 2, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilamino, N -(alquilo C_{1-6})sulfamoilo, N,N -(alquilo C_{1-6}) $_2$ sulfamoilo, alquilo C_{1-6} sulfonilamino, cicloalquilo C_{3-7} - X^4 -, fenil- X^4 -, heterocicli- X^5 - y heteroaril- X^6 -;
- 25 donde R^7 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{11} que se selecciona entre halo, amino, hidroxilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y N -metil- N -etilamino; y donde si cualquier heterocicli en R^7 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^{12} ;
- y donde cualquier heterocicli en R^7 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;
- 30 R^8 y R^{12} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sulfonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carbamoilo, N -(alquilo C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquilo C_{1-6})carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;
- donde R^8 y R^{12} pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{13} que se selecciona entre halo, amino, hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y N -metil- N -etilamino; y
- 35 X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan independiente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{22})-, -S-, -C(O)-, -N(R^{14})C(O)-, -C(O)N(R^{14})-, -N(R^{16})CON(R^{17})-, -OC(R^{18}) $_2$ -, -SC(R^{19}) $_2$ - y -N(R^{20})C(R^{21}) $_2$ -;
- X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan independiente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{14})C(O)-, -C(O)N(R^{14})-, -S(O) $_e$ -, -SO $_2$ N(R^{15})-, -N(R^{15})SO $_2$ -, -N(R^{16})CON(R^{17})-, -OC(R^{18}) $_2$ -, -SC(R^{19}) $_2$ - y -N(R^{20})C(R^{21}) $_2$ -; y
- R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independiente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} y e es 0 a 2,
- 40 (11) R^2 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , N -(alquilo C_{1-6})amino, N,N -(alquilo C_{1-6}) $_2$ amino, alcanilo C_{1-6} amino, N -(alquilo C_{1-6})alcanilo C_{1-6} amino, N -(alquilo C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquilo C_{1-6}) $_2$ carbamoilo y alcoxi C_{1-6} carbonilo, o R^2 se selecciona de:
- (i) cicloalquilo C_{3-7} - X^1 -;
- 45 (ii) fenil- X^1 -;

- (iii) heterociclil- X^2 -, heterociclilo que es un anillo heterociclilo de 3 a 7 miembros monocíclico no aromático, saturado o parcialmente saturado o un heterociclilo bicíclico fusionado, espiro o en puente que contiene de 7 a 12 átomos en el anillo, heterociclilo que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y
- 5 (iv) heteroarilo- X^3 -, heteroarilo que es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y
- y donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y donde si un heterociclilo o heteroarilo en R^2 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^8 ;
- y donde cualquier heterociclilo en R^2 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;
- 10 R^7 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ amino, alcanoil C_{1-6} amino, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, alquil C_{1-6} S(O) $_d$ donde d es 0 a 2, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilamino, N -(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ sulfamoilo y alquil C_{1-6} sulfonilamino, o R^7 se selecciona de:
- 15 (a) cicloalquil C_{3-7} - X^4 -;
- (b) fenil- X^4 -;
- (c) heterociclil- X^5 -, heterociclilo que es un anillo de 3 a 7 miembros monocíclico saturado o parcialmente saturado no aromático que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y
- 20 (d) heteroaril- X^6 -, heteroarilo que es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
- donde R^7 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{11} que se selecciona entre halo, amino, hidroxilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y N -metil- N -etilamino; y donde si cualquier heterociclilo en R^7 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^{12} ;
- 25 y donde cualquier heterociclilo en R^7 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;
- R^8 y R^{12} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carbamoilo, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;
- donde R^8 y R^{12} pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{13} que se selecciona entre halo, amino, hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y N -metil- N -etilamino;
- 30 X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan independiente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{14})C(O)- y -C(O)N(R^{14})-;
- X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan independiente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{14})C(O)-, -C(O)N(R^{14})-, -S(O) $_e$ -, -SO $_2$ N(R^{15})- y -N(R^{15})SO $_2$ -; y
- R^{22} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independiente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} y e es 0 a 2,
- 35 **(12)** R^2 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ amino, alcanoil C_{1-6} amino, N -(alquil C_{1-6})alcanoil C_{1-6} amino, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo y alcoxi C_{1-6} carbonilo, o R^2 se selecciona de:
- (i) cicloalquil C_{3-7} - X^1 -;
- 40 (ii) fenil- X^1 -;
- (iii) heterociclil- X^2 -, heterociclilo que es un anillo heterociclilo de 3 a 7 miembros monocíclico no aromático, saturado o parcialmente saturado (por ejemplo, que se selecciona entre azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dióxido de tiomorfolino, piperidino, piperazino, tetrahidrotieno, 1,1-dióxido de tetrahidrotieno, homopiperidino, homopiperazino, diazepamilo, quinuclidino y tetrahidropiridazino (como 1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo); y
- 45 (iv) heteroarilo- X^3 -, heteroarilo que es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, furano, tienilo, pirrolilo, 1,3-oxazolilo, isoxazolilo, 1,3-tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazino, pirimidino o pirazino);

y donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y donde si un heterociclilo o heteroarilo en R^2 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^8 ;

y donde cualquier heterociclilo en R^2 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

- 5 R^7 se seleccionan independiente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , *N*-(alquil C_{1-6})amino, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ amino, alcanoil C_{1-6} amino, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, alquil C_{1-6} S(O) $_d$ donde d es 0 a 2, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ sulfamoilo y alquil C_{1-6} sulfonilamino, o R^7 se selecciona de:

- 10 (ai) cicloalquil C_{3-7} - X^4 -;

(bi) fenil- X^4 -;

(ci) heterocicli X^5 -, heterociclilo que se selecciona entre azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo y diazepanilo; y

- 15 (di) heteroaril- X^6 -, heteroarilo que es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, furanilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-oxazolilo, isoxazolilo, 1,3-tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo);

donde R^7 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{11} que se seleccionan entre halo, amino, hidroxilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y *N*-metil-*N*-etilamino; y donde si cualquier heterociclilo en R^7 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^{12} ;

- 20 y donde cualquier heterociclilo o cicloalquilo en R^7 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

R^8 y R^{12} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carbamoilo, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

- 25 donde R^8 y R^{12} pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{13} que se selecciona entre halo, amino, hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y *N*-metil-*N*-etilamino;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan independiente entre un enlace directo, -O-, -S-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{14})C(O)- y -C(O)N(R^{14})-; y

- 30 R^{22} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

(13) R^2 se selecciona entre halo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , *N*-(alquil C_{1-6})amino, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ amino, alcanoil C_{1-6} amino, *N*-(alquil C_{1-6})-alcanoil C_{1-6} amino, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo y *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo o R^2 se selecciona de:

(i) cicloalquil C_{3-7} - X^1 -; y

- 35 (ii) heterocicli X^2 -, heterociclilo que se selecciona entre azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, quinuclidinilo y tetrahidropiridazinilo (como 1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo);

y donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y donde si un heterociclilo en R^2 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^8 ;

- 40 y donde cualquier heterociclilo en R^2 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

R^7 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , *N*-(alquil C_{1-6})amino, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ amino, alcanoil C_{1-6} amino, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, alquil C_{1-6} S(O) $_d$ donde d es 0 a 2, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ sulfamoilo y alquil C_{1-6} sulfonilamino, o R^7 se selecciona de:

- 45 (ai) cicloalquil C_{3-7} - X^4 -;

(bi) fenilo- X^4 -;

(ci) heterociclil- X^5 -, heterociclilo que se selecciona entre azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidino, morfolino, piperidino, piperazino, homopiperidino, homopiperazino y diazepano; y

(di) heteroaril- X^6 -, heteroarilo que se selecciona entre furano, tienilo, pirrolo, 1,3-oxazolilo, isoxazolilo, 1,3-tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, piridilo, piridazino, pirimidino y pirazino;

- 5 donde R^7 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{11} que se selecciona entre halo, amino, hidroxilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y *N*-metil-*N*-etilamino; y donde si cualquier heterociclilo en R^7 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^{12} ;

y donde cualquier heterociclilo en R^7 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

- 10 R^8 y R^{12} se seleccionan independiente entre alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carbamoilo, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo y *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo;

donde R^8 y R^{12} pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{13} que se selecciona entre halo, hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi y etoxi; y

- 15 X^1 , X^2 , X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan independiente entre un enlace directo, -O-, - $N(R^{22})$ -, -C(O)-, - $N(R^{14})C(O)$ - y -C(O) $N(R^{14})$ -; y

R^{22} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

(14) R^2 se selecciona entre ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} amino, *N*-(alquil C_{1-6})-alcanilo C_{1-6} amino, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo y *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo,

o R^2 se selecciona de:

- 20 (i) cicloalquilo C_{3-7} - X^1 -, donde X^1 se selecciona entre un enlace directo, - $N(R^{14})C(O)$ - y -C(O) $N(R^{14})$ -, y R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

- (ii) heterociclil- X^2 -, donde X^2 es un enlace directo, heterociclilo que es carbono unido a X^2 y es un heterociclilo saturado o parcialmente saturado no aromático (por ejemplo, un anillo heterociclilo de 3 a 7 miembros monocíclico saturado o parcialmente saturado no aromático que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre);

- 25 (iii) heterociclil- X^2 -, donde X^2 es -C(O) $N(R^{14})$ - o - $N(R^{14})C(O)$ -, y R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , heterociclilo que es carbono o nitrógeno unido a X^2 y es un heterociclilo saturado o parcialmente saturado no aromático (por ejemplo, un anillo heterociclilo de 3 a 7 miembros monocíclico saturado o parcialmente saturado no aromático que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre);

- 30 (iv) heterociclil- X^2 -, donde X^2 es -C(O)-, heterociclilo que es nitrógeno unido a X^2 y es un heterociclilo saturado o parcialmente saturado no aromático que contiene al menos 1 heteroátomo de nitrógeno (por ejemplo, un anillo heterociclilo de 3 a 7 miembros monocíclico saturado o parcialmente saturado no aromático que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre); y

- 35 (v) heteroaril- X^3 -, donde X^3 se selecciona entre - $N(R^{14})C(O)$ - y -C(O) $N(R^{14})$ -, y R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , (por ejemplo, el heteroarilo es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un anillo heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros, particularmente el heteroarilo es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre);

y donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y donde si un heterociclilo o heteroarilo en R^2 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^8 ;

- 40 y donde cualquier heterociclilo en R^2 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

R^7 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} oxi, *N*-(alquil C_{1-6})amino, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ amino, alcanilo C_{1-6} amino, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, alquil C_{1-6} S(O) $_c$ donde *c* es 0 a 2, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ sulfamoilo y alquil C_{1-6} sulfonilamino, o R^7 se selecciona de:

- 45 (ai) cicloalquil C_{3-7} - X^4 ;

(bi) fenil- X^4 -,

(ci) heterociclil- X^5 -, heterociclilo que se selecciona entre un heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo, azetidino, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo y diazepanilo; y

5 (di) heteroaril- X^6 -, heteroarilo que se selecciona entre un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, por ejemplo furanilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-oxazolilo, isoxazolilo, 1,3-tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo;

donde R^7 puede estar independiente y opcionalmente sustituido sobre carbono por uno o más R^{11} ; y donde si cualquier heterociclilo o heteroarilo en R^7 , contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^{12} ;

10 y donde cualquier heterociclilo en R^7 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

R^8 y R^{12} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carbamoilo, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

donde R^8 y R^{12} pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{13} ;

15 X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan independiente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{14})C(O)-, -C(O)N(R^{14})-, -S(O) $_e$ -, -SO $_2$ N(R^{15})-, -N(R^{15})SO $_2$ -, -N(R^{16})CON(R^{17})-, -OC(R^{18}) $_2$ -, -SC(R^{19}) $_2$ - y -N(R^{20})C(R^{21}) $_2$ -;

R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independiente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} y e es 0 a 2; y

20 R^{11} y R^{13} se seleccionan independiente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo y *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo.

25 **(15)** R^2 se selecciona entre ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} amino, *N*-(alquil C_{1-6})alcanilo C_{1-6} amino, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo y *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ;

o R^2 se selecciona de:

(i) cicloalquil C_{3-7} - X^1 -, donde X^1 se selecciona entre un enlace directo, -O-, -N(R^{14})C(O)- y -C(O)N(R^{14})-, y R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

30 (ii) heterociclil- X^2 -, donde X^2 es un enlace directo, heterociclilo que es carbono unido a X^2 y se selecciona entre azetidino, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, quinuclidinilo y tetrahidropiridazinilo (como 1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo); y

35 cicloalquilo o heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y donde si un heterociclilo en R^2 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^8 ;

y donde cualquier heterociclilo en R^2 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

40 R^7 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} oxi, *N*-(alquil C_{1-6})amino, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ amino, alcanilo C_{1-6} amino, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, alquil C_{1-6} S(O) $_d$ donde d es 0 a 2, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6}) $_2$ sulfamoilo y alquil C_{1-6} sulfonilamino, o R^7 se selecciona de:

(ai) cicloalquil C_{3-7} - X^4 -;

(bi) fenil- X^4 -;

45 (ci) heterociclil- X^5 -, heterociclilo que se selecciona entre azetidino, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo y diazepanilo; y

donde R^7 puede estar independiente y opcionalmente sustituido sobre carbono por uno o más R^{11} que se selecciona entre halo, amino, hidroxilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y *N*-metil-*N*-etilamino; y donde si cualquier heterociclilo en R^7 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^{12} ;

50 y donde cualquier heterociclilo o cicloalquilo en R^7 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

R^8 y R^{12} se seleccionan independiente entre alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carbamoilo, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo y N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo;

donde R^8 y R^{12} pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{13} que se selecciona entre halo, hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi y etoxi;

- 5 X^4 y X^5 se seleccionan independiente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{14})C(O)- y -C(O)N(R^{14})-; y

R^{22} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

(16) R^2 se selecciona entre ciano, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , donde alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ;

o R^2 se selecciona de:

- 10 (i) cicloalquil C_{3-7} - X^1 -, donde X^1 se selecciona entre un enlace directo, -O-, -N(R^{14})C(O)- y -C(O)N(R^{14})-, y R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

(ii) heterociclil- X^2 -, donde X^2 es un enlace directo, heterociclilo que es carbono unido a X^2 y se selecciona entre azetidino, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, quinuclidinilo y tetrahidropiridazinilo (como 1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo); y

- 15 cicloalquilo o heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y donde si un heterociclilo en R^2 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^8 ;

y donde cualquier heterociclilo en R^2 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

- 20 R^7 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcaniloalcoxi C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ amino, alcanilo C_{1-6} amino, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, alquil C_{1-6} S(O) $_d$ donde d es 0 a 2, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilamino, N -(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ sulfamoilo y alquil C_{1-6} sulfonilamino, o R^7 se selecciona de:

- 25 (ai) cicloalquil C_{3-7} - X^4 -;

(bi) fenil- X^4 -;

(ci) heterociclil- X^5 -, heterociclilo que se selecciona entre azetidino, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo y diazepanilo;

- 30 donde R^7 puede estar independiente y opcionalmente sustituido sobre carbono por uno o más R^{11} que se selecciona entre halo, amino, hidroxilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y N -metil- N -etilamino; y donde si cualquier heterociclilo en R^7 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^{12} ;

y donde cualquier heterociclilo o cicloalquilo en R^7 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

- 35 R^8 y R^{12} se seleccionan independiente entre alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carbamoilo, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo y N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo;

donde R^8 y R^{12} pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{13} que se selecciona entre halo, hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi y etoxi;

X^4 y X^5 se seleccionan independiente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{14})C(O)- y -C(O)N(R^{14})-;

R^{22} y R^{14} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

- 40 **(17)** R^2 se selecciona entre ciano, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , donde alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ;

o R^2 se selecciona de:

(i) cicloalquil C_{3-7} - X^1 -, donde X^1 se selecciona entre un enlace directo, -O-, -N(R^{14})C(O)- y -C(O)N(R^{14})-, y R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

- 45 (ii) heterociclil- X^2 -, donde X^2 es un enlace directo, heterociclilo que es carbono unido a X^2 y se selecciona entre azetidino, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo,

piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, quinuclidinilo y tetrahidropiridazinilo (como 1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo); y

cicloalquilo o heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y donde si un heterociclilo en R^2 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^8 ;

y donde cualquier heterociclilo en R^2 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

R^7 se selecciona entre halo, hidroxilo, amino, carbamoilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ amino, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo, heterociclilo que se selecciona entre azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo y diazepanilo;

y donde R^7 puede estar independiente y opcionalmente sustituido sobre carbono por uno o más R^{11} que se selecciona entre halo, amino, hidroxilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y N -metil- N -etilamino; y donde si cualquier heterociclilo en R^7 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^{12} ;

y donde cualquier heterociclilo o cicloalquilo en R^7 porta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

R^8 y R^{12} se seleccionan independiente entre alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carbamoilo, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo y N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo;

donde R^8 y R^{12} pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{13} que se selecciona entre halo, hidroxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi y etoxi; y

R^{14} se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

(18) R^2 se selecciona entre ciano, metilo, metoxi, ciclopropilo, metilo que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{7a} ; o

R^2 es alquilo C_{1-4} (preferentemente metilo, etilo, isopropilo, isobutilo o terc-butilo), alquilo C_{1-4} que puede estar opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos halo, hidroxilo o metoxi; o

R^2 es heterociclil- X^2 -, donde X^2 es un enlace directo, heterociclilo que es carbono unido a X^2 y se selecciona entre tetrahidropiranilo, piperidinilo y piperazinilo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{7b} y donde si un heterociclilo en R^2 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^8 ; y donde cualquier heterociclilo en R^2 porta opcionalmente un sustituyente oxo;

R^{7a} se selecciona entre N -(alquil C_{1-6})carbamoilo o N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, o R^{7a} es heterociclil- X^5 -, heterociclilo que se selecciona entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y diazepanilo;

donde R^{7a} puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{11} que se selecciona entre metilo, metoxi, metilamino, dimetilamino, dietilamino; y R^{7a} puede estar opcionalmente sustituido en el nitrógeno por metilo;

R^{7b} es metilo o acetilo;

R^8 se selecciona entre que se selecciona entre metilo, etilo, acetilo, metilo, metoxycarbonilo, carbamoilo, N -(metil)carbamoilo y N,N -(metil) $_2$ carbamoilo;

X^5 es $-C(O)-$ o $-C(O)NR^{14}$; y

R^{14} es hidrógeno, metilo o etilo.

(19) R^2 se selecciona entre ciano, metilo, metoxi, ciclopropilo, metilo que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{7a} ; o

R^2 es heterociclil- X^2 -, donde X^2 es un enlace directo, heterociclilo que es carbono unido a X^2 y se selecciona entre tetrahidropiranilo, piperidinilo y piperazinilo, heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{7b} y donde si un heterociclilo en R^2 contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre R^8 ; y donde cualquier heterociclilo en R^2 porta opcionalmente un sustituyente oxo;

R^{7a} se selecciona entre N -(alquil C_{1-6})carbamoilo o N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoilo, o R^{7a} es heterociclil- X^5 -, heterociclilo que se selecciona entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y diazepanilo;

donde R^{7a} puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{11} que se selecciona entre metilo, metoxi, metilamino, dimetilamino, dietilamino; y R^{7a} puede estar opcionalmente sustituido en el nitrógeno por metilo;

R^8 se selecciona entre que se selecciona entre metilo, etilo, acetilo, metilo, metoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-(metil)carbamoilo y *N,N*-(metil)₂carbamoilo;

donde X^5 es $-C(O)-$ o $-C(O)NR^{14}$; y

R^{14} es hidrógeno, metilo o etilo.

- 5 **(20)** R^2 se selecciona entre alquilo_{C₁₋₄} (opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halo, hidroxilo o alcoxi_{C₁₋₄}), alcoxi_{C₁₋₄}, ciano, ciclopropilo, alquil_{C₁₋₄}aminocarbonilo, *N,N*-(alquil_{C₁₋₄})₂amino carbonilo; o

R^2 es un anillo heterocíclico que se selecciona entre piperidilo, piperazinilo y tetrahidropiranilo, anillo que en sí mismo está opcionalmente sustituido por metilo o acetilo y porta opcionalmente un sustituyente oxo; o

- 10 R^2 es 2-oxoetilo opcionalmente sustituido (preferentemente en la posición 2) por un anillo heterocíclico que se selecciona entre pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino y 1,4-diazepanilo, anillo que en sí mismo está opcionalmente sustituido por metilo, metilamino, o dimetilamino; o

R^2 es carbamoilmetilo opcionalmente sustituido en nitrógeno por 2-metoxietilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, piperidilo o 1-metilpiperidilo, carbamoilmetilo que está adicional y opcionalmente sustituido en nitrógeno por metilo.

- 15 **(21)** R^2 se selecciona entre metilo, metoxi, ciano y ciclopropilo; o

R^2 es un anillo heterocíclico que se selecciona entre piperidilo, piperazinilo y tetrahidropiranilo, anillo que en sí mismo está opcionalmente sustituido por metilo o acetilo y porta opcionalmente un sustituyente oxo; o

- 20 R^2 es 2-oxoetilo opcionalmente sustituido (preferentemente en la posición 2) por un anillo heterocíclico que se selecciona entre pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino y 1,4-diazepanilo, anillo que en sí mismo está opcionalmente sustituido por metilo, metilamino, o dimetilamino; o

R^2 es carbamoilmetilo opcionalmente sustituido en nitrógeno por 2-metoxietilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, piperidilo o 1-metilpiperidilo, carbamoilmetilo que está adicional y opcionalmente sustituido en nitrógeno por metilo.

- 25 **(22)** R^2 se selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoximetilo, 2-hidroxietilo, metoxi, ciano, ciclopropilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperid-4-ilo, 1-metilpiperid-4-ilo, 1-acetilpiperid-4-ilo, piperid-3-ilo, 6-oxopiperidin-3-ilo, 1-metilpiperazin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo, 2-(3-metilaminopirrolidin-1-il)-2-oxoetilo, 2-(4-dimetilaminopiperid-1-il)-2-oxoetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetilo, 2-morfolino-2-oxoetilo, 2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetilo, 2-{N-[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-oxoetilo, 2-{N-[3-(dimetilamino)propil]amino}-2-oxoetilo, 2-[N-(2-metoxietil)amino]-2-oxoetilo, 2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]-2-oxoetilo y 2-[metil-(1-metilpiperid-4-il)amino]-2-oxoetilo.

- 30 **(23)** R^2 se selecciona entre metilo, metoxi, ciano, ciclopropilo, piperid-4-ilo, 1-metilpiperid-4-ilo, 1-acetilpiperid-4-ilo, piperid-3-ilo, 6-oxopiperidin-3-ilo, 1-metilpiperazin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo, 2-(3-metilaminopirrolidin-1-il)-2-oxoetilo, 2-(4-dimetilaminopiperid-1-il)-2-oxoetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetilo, 2-morfolino-2-oxoetilo, 2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetilo, 2-{N-[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-oxoetilo, 2-{N-[3-(dimetilamino)propil]amino}-2-oxoetilo, 2-[N-(2-metoxietil)amino]-2-oxoetilo, 2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]-2-oxoetilo y 2-[metil-(1-metil-4-piperidil)amino]-2-oxoetilo.

(24) R^2 es metilo.

(25) n es 1, 2 ó 3,

(26) n es 2 ó 3,

- 40 **(27)** n es 1 ó 2,

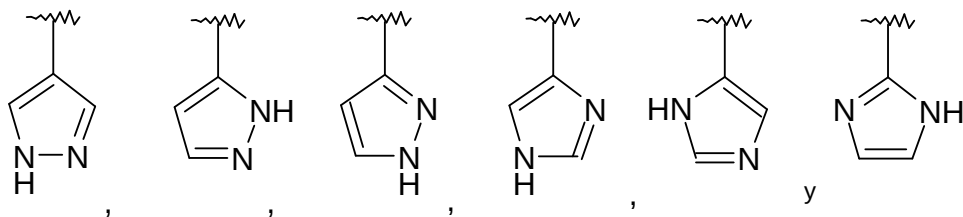
(28) n es 3,

(29) n es 2,

(30) n es 1,

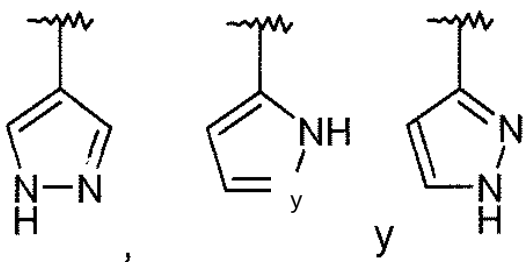
(31) El anillo Q se selecciona entre pirazol e imidazol.

- 45 **(32)** El anillo Q se selecciona de:



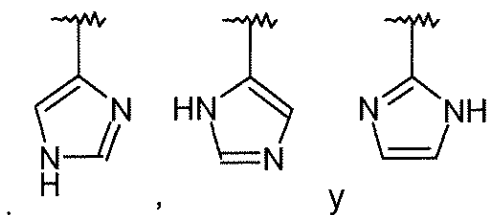
donde muestra el punto del enlace del anillo Q al grupo NH en la fórmula I.

(33) El anillo Q se selecciona de



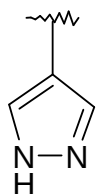
5 donde muestra el punto del enlace del anillo Q al grupo NH en la fórmula I.

(34) El anillo Q se selecciona de



donde muestra el punto del enlace del anillo Q al grupo NH en la fórmula I.

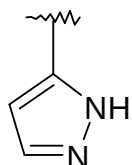
(35) El anillo Q es



10

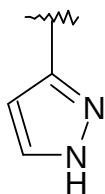
donde muestra el punto del enlace del anillo Q al grupo NH en la fórmula I.

(36) El anillo Q es



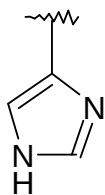
donde muestra el punto del enlace del anillo Q al grupo NH en la fórmula I.

15 (37) El anillo Q es



donde  muestra el punto del enlace del anillo Q al grupo NH en la fórmula I.

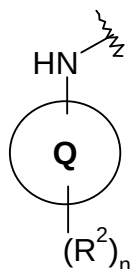
(38) El anillo Q es



5 donde  muestra el punto del enlace del anillo Q al grupo NH en la fórmula I.

Como se apreciará, el anillo Q en (31) a (38) anteriormente está opcionalmente sustituido por n grupos R^2 como se define anteriormente, por ejemplo n y R^2 son como define en cualquiera de (10) a (30) anteriores.

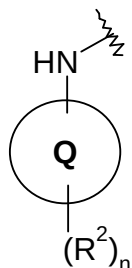
(39) El grupo en la fórmula I de fórmula:



10 que se selecciona entre 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 5-metoxi-2-metilpirazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 1,5-dimetilpirazol-3-ilo, 1-(1-metilpiperid-4-il)pirazol-4-ilo,

1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)pirazol-4-ilo, 1-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-ilo, 1-(2-morfolino-2-oxo-etil)pirazol-4-ilo, 1-{2-[2-metoxietil(metil)amino]-2-oxoetil}pirazol-4-ilo, 1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]pirazol-4-ilo, 2,5-dimetilpirazol-3-ilo, 1-(1-acetilpiperid-4-il)pirazol-4-ilo, 1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metilimidazol-4-ilo, 1-(piperdin-4-il)pirazol-4-ilo, 1-(1-metilpiperid-4-il)pirazol-4-ilo, 1-[N-(2-metoxietil)carbamoilmetil]pirazol-4-ilo, 1-[N-(2-metoxietil)-N-metilcarbamoilmetil]pirazol-4-ilo, 1-[N-(2-dimetilaminoetil)carbamoilmetil]pirazol-4-ilo, 1-(2-morfolino-2-oxoetil)pirazol-4-ilo, 1-(piperid-3-il)pirazol-4-ilo, 1-[2-[metil(1-metilpiperid-4-il)amino]-2-oxo-etil]pirazol-4-ilo, 1-[2-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]pirazol-4-ilo, 1-[(3R)-6-oxopiperidin-3-il]pirazol-4-ilo, 1-[N-(3-dimetilaminopropil)carbamoilmetil]pirazol-4-ilo y 1-[2-(3-metilaminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]pirazol-4-ilo.

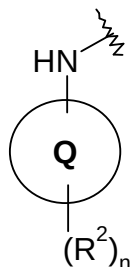
El grupo en la fórmula I de fórmula:



que se selecciona adicionalmente entre 1,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1-etil-3-metilpirazol-4-ilo, 1-isobutilpirazol-4-ilo, 1-etilpirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 1-isopropilpirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-

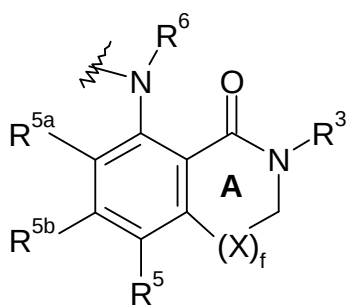
5 ilo, 1-metilpirazol-5-ilo, 1-metil-3-ciclopropilpirazol-5-ilo, 1-etilpirazol-5-ilo, 1-tercbutil-3-etil-4-metilpirazol-5-ilo, 1-piperidin-4-ilpirazol-3-ilo, 4-ciano-5-(4-metilpiperazidin-1-il)pirazol-3-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 1-etilpirazol-3-ilo, 1-metil-3-metoxipirazol-5-ilo, 3-metilpirazol-4-ilo, 1-metil-3-metoxipirazol-4-ilo, 1-metil-3-cianopirazol-4-ilo, 1-metil-3-(metoximetil)pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(metilaminocarbonil)pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(dimetilaminocarbonil)pirazol-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)pirazol-4-ilo, 1-difluorometil-3-metilpirazol-4-ilo y 1-isopropil-3-metilpirazol-4-ilo.

(40) El grupo en la fórmula I de fórmula:



es 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo o 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo.

- (41) R^3 se selecciona entre hidrógeno, hidroxil, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .
- 10 (42) R^3 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} .
- (43) R^3 se selecciona entre hidroxil y alcoxi C_{1-4} (particularmente R^3 es alcoxi C_{1-4} como metoxil).
- (44) R^3 es alquilo C_{1-4} .
- (45) R^3 es metilo.
- (46) R^3 es hidrógeno.
- 15 (47) R^3 es alquilo C_{1-4} y R^4 es hidrógeno.
- (48) R^3 es alcoxi C_{1-4} .
- (49) R^3 es metoxil.
- (50) R^3 es etoxil.
- (51) R^3 es alcoxi C_{1-4} y R^4 es hidrógeno.
- 20 (52) R^3 es metoxil y R^4 es hidrógeno.
- (53) R^3 es etoxil y R^4 es hidrógeno.
- (54) R^3 es metoxil y R^4 es metilo.
- (55) R^3 se selecciona entre hidroxil y alcoxi C_{1-4} (particularmente R^3 es alcoxi C_{1-4} como metoxil) y R^4 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} .
- 25 (56) R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.
- (57) R^3 y R^4 son ambos independientemente alquilo C_{1-4} .
- (58) R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno.
- (59) R^4 es hidrógeno.
- (60) R^4 es metilo.
- 30 (61) El grupo $C(O)NR^3R^4$ junto con el átomo de carbono al que está unido y el grupo R^{5c} junto con el átomo de carbono (en la posición 3 en el anillo fenilo) forman un anillo heterocíclico fusionado al anillo fenilo de modo tal que la anilina en la posición 4 en el anillo de piridina en la fórmula I es de fórmula:



donde:

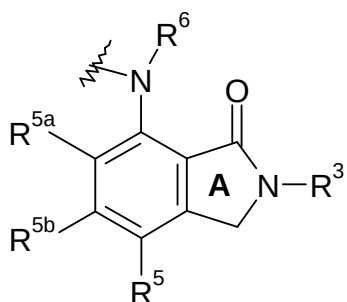
R^3 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} y R^6 tiene cualquiera de los valores que se definen en la presente;

f es 0 ó 1;

- 5 X se selecciona entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^x)-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-N(R^x)CH_2-$, $-CH_2-$ y $-(CH_2)_2-$ donde R^x se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , C_{1-4} alcanoilo, alquil C_{1-4} sulfonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, carbamoilo, N -(alquil C_{1-4})carbamoilo y N,N -(alquil C_{1-4})carbamoilo;

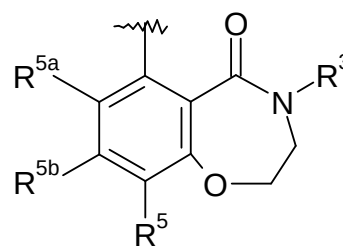
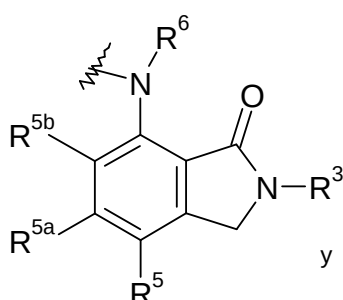
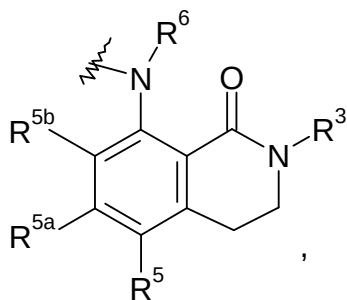
y donde el anillo A puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{3a} que se selecciona entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, ciano, hidroxilo y oxo (preferentemente alquilo C_{1-4} como metilo).

- 10 Cuando f es 0, el anillo A es un anillo heterociclilo de 5 miembros de modo tal que la anilina en la posición 4 en el anillo de piridina en la fórmula I es de fórmula:



(62) El grupo $C(O)NR^3R^4$ junto con el átomo de carbono al que está unido y el grupo R^{5c} junto con el átomo de carbono al que está unido (en la posición 3 en el anillo fenilo) forman un anillo heterocíclico fusionado al anillo fenilo de modo tal que la anilina en la posición 4 en el anillo de piridina en la fórmula I es de fórmula:

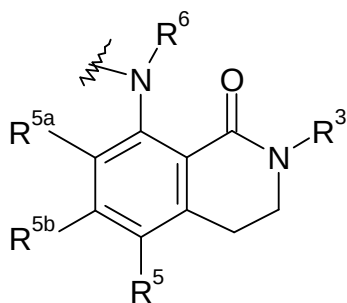
15



donde el anillo heterocíclico formado de esa manera por el miembro del anillo $C(O)NR^3R^4$ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{3a} que se selecciona entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, ciano, hidroxilo y oxo; y R^3 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} y R^6 tiene cualquiera de los valores que se definen en la presente.

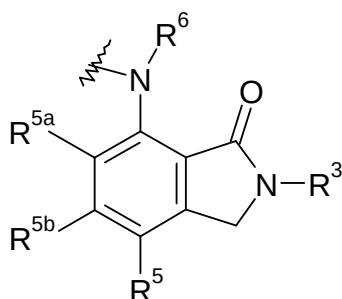
20

(63) El grupo $C(O)NR^3R^4$ junto con el átomo de carbono al que está unido y el grupo R^{5c} junto con el átomo de carbono al que está unido (en la posición 3 en el anillo fenilo) forman un anillo heterocíclico fusionado al anillo fenilo de modo tal que la anilina en la posición 4 en el anillo de piridina en la fórmula I es de fórmula:



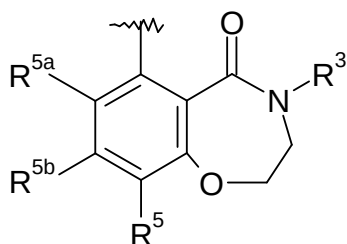
donde el anillo heterocíclico formado de esa manera por el miembro del anillo C(O)NR³R⁴ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{3a} como se define en la presente y R³, R⁵, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ tiene cualquiera de los valores que se definen en la presente.

- 5 **(64)** El grupo C(O)NR³R⁴ junto con el átomo de carbono al que está unido y el grupo R^{5c} junto con el átomo de carbono al que está unido (en la posición 3 en el anillo fenilo) forman un anillo heterocíclico fusionado al anillo fenilo de modo tal que la anilina en la posición 4 en el anillo de piridina en la fórmula I es de fórmula:



- 10 donde el anillo heterocíclico formado de esa manera por el miembro del anillo C(O)NR³R⁴ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{3a} como se define en la presente y R³, R⁵, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ tiene cualquiera de los valores que se definen en la presente.

(65) El grupo C(O)NR³R⁴ junto con el átomo de carbono al que está unido y el grupo R^{5c} junto con el átomo de carbono al que está unido (en la posición 3 en el anillo fenilo) forman un anillo heterocíclico fusionado al anillo fenilo de modo tal que la anilina en la posición 4 en el anillo de piridina en la fórmula I es de fórmula:



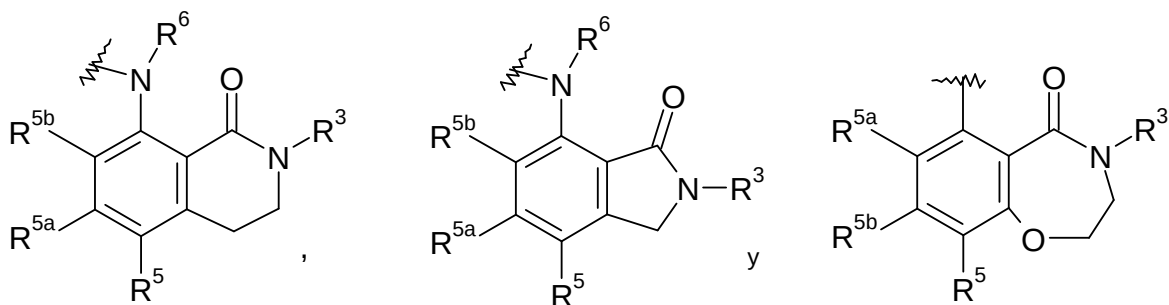
- 15 donde el anillo heterocíclico formado de esa manera por el miembro del anillo C(O)NR³R⁴ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{3a} como se define en la presente y R³, R⁵, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ tiene cualquiera de los valores que se definen en la presente.

- 20 **(66)** R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, sulfamoilo, sulfonilamino, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, C₁₋₄alkiltio o heterociclil-X⁸- donde X⁸ es un enlace directo, heterociclilo que se selecciona entre azetidino, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, pirrolidino, morfolino, piperidino, piperazino, homopiperidino y homopiperazino y donde heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más grupos que se selecciona entre halo, amino, hidroxilo, metilo, etilo, prop-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y N-metil-N-etilamino ; y donde si un heterociclilo contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo
- 25 que se selecciona entre alquiloC₁₋₄, C₁₋₄alcanoilo, alquilC₁₋₄sulfonilo, alcoxiC₁₋₄carbonilo, carbamoilo, N-(alquilC₁₋₄)carbamoilo y N,N-(alquilC₁₋₄)carbamoilo.

- (67)** R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, sulfamoilo, sulfonilamino, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄ o heterociclil-X⁸- donde X⁸ es un enlace directo, heterociclilo que se selecciona entre azetidino, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, pirrolidino, morfolino, piperidino, piperazino, homopiperidino y homopiperazino y donde heterociclilo puede estar
- 30 opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más grupos que se selecciona entre halo, amino, hidroxilo, metilo, etilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y *N*-metil-*N*-etilamino ; y donde si un heterocicilo contiene una fracción -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo que se selecciona entre alquiloC₁₋₄, C₁₋₄alcanoilo, alquilC₁₋₄sulfonilo, alcoxiC₁₋₄carbonilo, carbamoilo, *N*-(alquilC₁₋₄)carbamoilo y *N,N*-(alquilC₁₋₄)carbamoilo.

- 5 (68) R⁵ es hidrógeno, halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, alquilC₁₋₄S(O)_j (donde j es 0, 1 ó 2) o heterocicilo, heterocicilo que puede estar opcionalmente sustituido en el nitrógeno por alquiloC₁₋₄.
- (69) R⁵ es hidrógeno, halo, metilo, metoxi, metiltio, morfolino o piperazinilo donde piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido en el nitrógeno por alquiloC₁₋₄.
- 10 (70) R⁵ es hidrógeno, halo o piperazinilo donde piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido en el nitrógeno por alquiloC₁₋₄.
- (71) R⁵ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, metiltio, morfolino, 4-metilpiperazinilo o 4-isopropilpiperazinilo.
- (72) R⁵ es hidrógeno, fluoro, 4-metilpiperazinilo o 4-isopropilpiperazinilo.
- (73) R⁵ es hidrógeno o fluoro.
- (74) R⁵ es hidrógeno.
- 15 (75) R^{5a} es hidrógeno o halo.
- (76) R^{5a} es hidrógeno o fluoro.
- (77) R^{5a} es hidrógeno.
- (78) R^{5b} se selecciona entre hidrógeno, halo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄ y alquilC₁₋₄sulfonil.
- (79) R^{5b} es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi o metilsulfonilo.
- 20 (80) R^{5b} es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo.
- (81) R^{5b} es hidrógeno o fluoro.
- (82) R^{5b} es hidrógeno.
- (83) R^{5c} es hidrógeno, halo o alcoxiC₁₋₄.
- (84) R^{5c} es hidrógeno, fluoro o metoxi.
- 25 (85) R^{5c} es hidrógeno o fluoro (particularmente hidrógeno).
- (86) R^{5c} es hidrógeno o metoxi.
- (87) R⁶ es hidrógeno.
- (88) R⁶ es alquiloC₁₋₄, por ejemplo metilo.
- (89) R⁶ es hidrógeno o metilo.
- 30 En una realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:
- el anillo Q es pirazolilo;
- R¹ se selecciona entre fluoro y cloro (particularmente R¹ es cloro, más particularmente R¹ es fluoro);
- n es 1 ó 2;
- 35 R² es como se define anteriormente, por ejemplo como se definió en cualquiera de (10) a (24) anteriores;
- R³ se selecciona entre hidrógeno, alquiloC₁₋₃ y alcoxiC₁₋₃ (particularmente R³ es hidrógeno o alquiloC₁₋₃);
- R⁴ se selecciona entre hidrógeno y alquiloC₁₋₃ (por ejemplo, R³ es alquiloC₁₋₃ como metilo y R⁴ es hidrógeno); o
- El grupo C(O)NR³R⁴ junto con el átomo de carbono al que está unido y el grupo R^{5c} junto con el átomo de carbono al que está unido (en la posición 3 en el anillo fenilo) forman un anillo heterocíclico fusionado al anillo fenilo de modo tal que la anilina en la posición 4 en el anillo de piridina en la fórmula I se selecciona de:
- 40



donde el anillo heterocíclico formado de esa manera por el miembro del anillo $C(O)NR^3R^4$ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{3a} que se selecciona entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, ciano, hidroxí y oxo;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son como se definen en la presente; y

5 R^6 es hidrógeno.

En esta realización, n también puede ser 3.

En una realización adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

El anillo Q es pirazolilo;

10 R^1 es ciano;

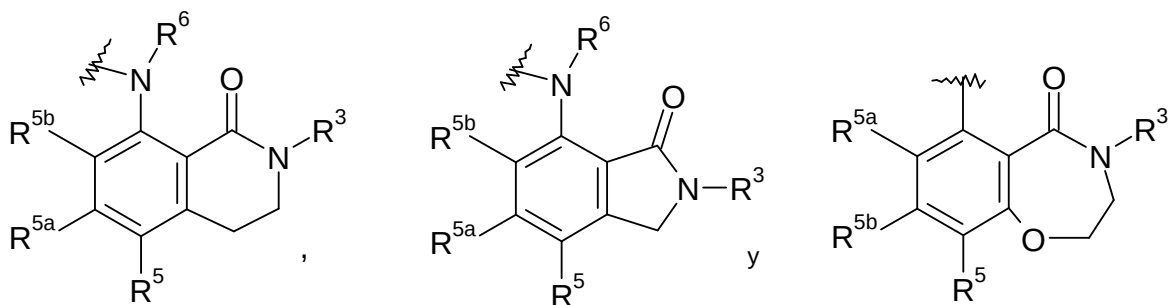
n es 1 ó 2;

R^2 es como se define anteriormente, por ejemplo como se definió en cualquiera de (10) a (24) anteriores;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} (particularmente R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3});

R^4 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} (por ejemplo, R^3 es alquilo C_{1-3} como metilo y R^4 es hidrógeno); o

15 El grupo $C(O)NR^3R^4$ junto con el átomo de carbono al que está unido y el grupo R^{5c} junto con el átomo de carbono al que está unido (en la posición 3 en el anillo fenilo) forman un anillo heterocíclico fusionado al anillo fenilo de modo tal que la anilina en la posición 4 en el anillo de piridina en la fórmula I se selecciona de:



20 donde el anillo heterocíclico formado de esa manera por el miembro del anillo $C(O)NR^3R^4$ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{3a} que se selecciona entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, ciano, hidroxí y oxo; y R^3 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} y R^6 tiene cualquiera de los valores que se definen en la presente. R^5 , R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son como se definen en la presente; y

R^6 es hidrógeno.

En esta realización, n también puede ser 3.

25 En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

El anillo Q es pirazolilo;

R^1 es trifluorometilo;

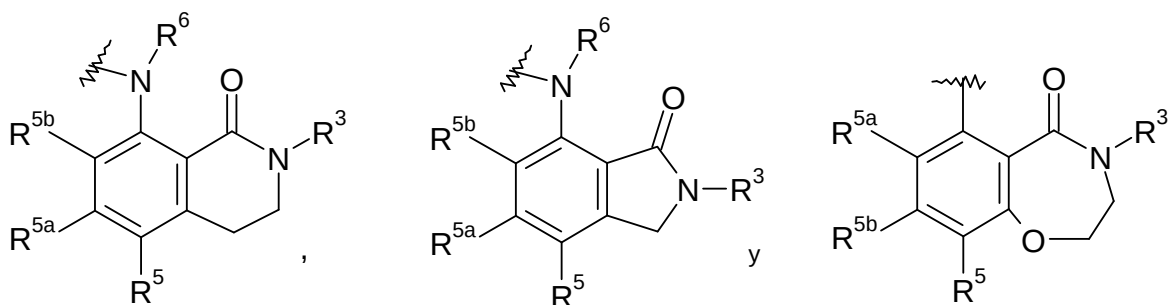
n es 1 ó 2;

R^2 es como se define anteriormente, por ejemplo como se definió en cualquiera de (10) a (24) anteriores;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} (particularmente R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3});

R^4 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} (por ejemplo, R^3 es alquilo C_{1-3} como metilo y R^4 es hidrógeno); o

5 El grupo $C(O)NR^3R^4$ junto con el átomo de carbono al que está unido y el grupo R^{5c} junto con el átomo de carbono al que está unido (en la posición 3 en el anillo fenilo) forman un anillo heterocíclico fusionado al anillo fenilo de modo tal que la anilina en la posición 4 en el anillo de piridina en la fórmula I se selecciona de:

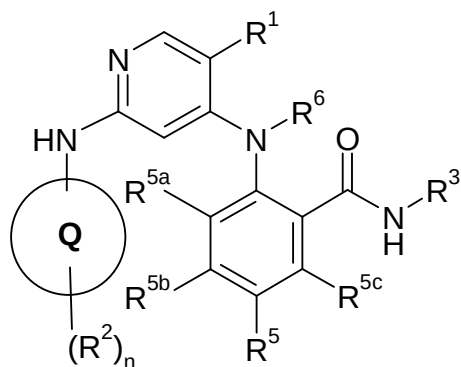


10 donde el anillo heterocíclico formado de esa manera por el miembro del anillo $C(O)NR^3R^4$ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{3a} que se selecciona entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, ciano, hidroxi y oxo; R^5 , R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son como se definen en la presente;

R^6 es hidrógeno.

En esta realización, n también puede ser 3.

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de fórmula Ia:



15 Ia

donde:

el anillo Q, R^1 , R^2 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y n tiene cualquiera de los valores que se definen en la presente;

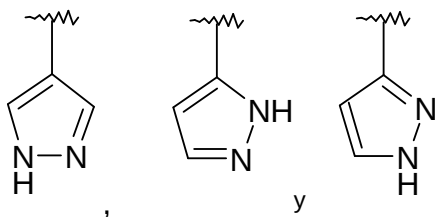
20 R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} (particularmente R^3 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} , más particularmente R^3 es alquilo C_{1-4} como metilo); y

R^6 es hidrógeno.

En una realización particular en el compuesto de fórmula Ia, R^3 es alquilo C_{1-4} como metilo y R^4 es hidrógeno.

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula Ia (como se muestra anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

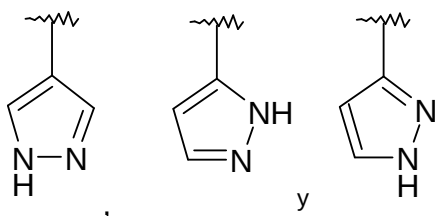
25 el anillo Q se selecciona de:



5 R^1 es trifluorometilo; R^2 es como se define en (20) anteriormente, y más particularmente como se definió en (22) anteriores; n es 1, 2 ó 3; R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} (particularmente R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-4} como metilo y alcoxi C_{1-4} como metoxi); R^5 es hidrógeno, halo o piperazinilo donde piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido en el nitrógeno por alquilo C_{1-4} ; R^{5a} es hidrógeno o halo; R^{5b} se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sulfonilo; R^{5c} es hidrógeno, halo o alcoxi C_{1-4} ; y R^6 es hidrógeno.

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula Ia (como se muestra anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

el anillo Q se selecciona de:

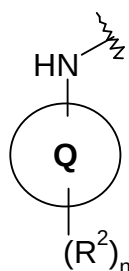


10

R^1 es trifluorometilo; R^2 es metilo; n es 2 ó 3; R^3 es metilo o metoxi; R^5 hidrógeno o fluoro; R^{5a} es hidrógeno o fluoro; R^{5b} se selecciona entre hidrógeno, fluoro, cloro o metilo (particularmente hidrógeno o fluoro); R^{5c} es hidrógeno o metoxi; y R^6 es hidrógeno.

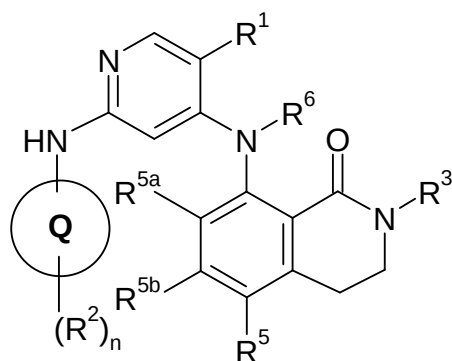
15 En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula Ia (como se muestra anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

El grupo en la fórmula Ia de fórmula:



20 que se selecciona entre 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo o 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo; R^1 es trifluorometilo; R^3 es metilo o metoxi; R^5 hidrógeno o fluoro; R^{5a} es hidrógeno o fluoro; R^{5b} se selecciona entre hidrógeno o fluoro; R^{5c} es hidrógeno o metoxi; y R^6 es hidrógeno.

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de fórmula Ib:



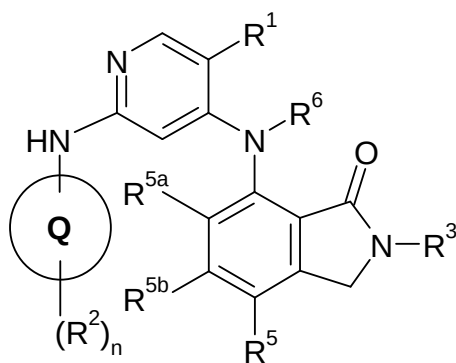
Ib

donde:

el anillo Q, R¹, R², R⁵, R⁵ᵃ, R⁵ᵇ y n tiene cualquiera de los valores que se definen en la presente;

- 5 R³ se selecciona entre hidrógeno y alquiloC₁-₄; y R⁶ es hidrógeno.

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de fórmula Ic:



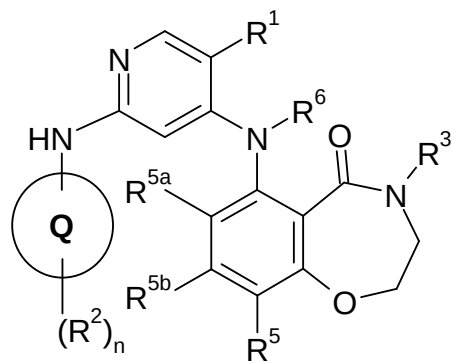
Ic

- 10 donde:

el anillo Q, R¹, R², R⁵, R⁵ᵃ, R⁵ᵇ y n tiene cualquiera de los valores que se definen en la presente;

R³ se selecciona entre hidrógeno y alquiloC₁-₄; y R⁶ es hidrógeno.

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de fórmula Id:



Id

donde:

el anillo Q, R^1 , R^2 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} y n tiene cualquiera de los valores que se definen en la presente;

R^3 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y R^6 es hidrógeno.

En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^1 es halo (por ejemplo, R^1 es cloro. Alternativamente R^1 es fluoro).

5 En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id (particularmente Ib, Ic, Id) un valor particular para R^1 es ciano.

En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^1 es trifluorometilo.

En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^5 es hidrógeno.

En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^5 es fluoro.

10 En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^5 es piperazinilo opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} .

En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^{5a} es hidrógeno o fluoro.

En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^{5a} es hidrógeno.

En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^{5b} es hidrógeno.

En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^{5b} es fluoro.

15 En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^{5c} es hidrógeno o fluoro.

En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^{5c} es hidrógeno.

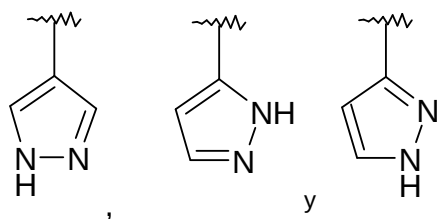
En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^{5c} es metoxi.

En los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} . Particularmente, R^3 es alquilo C_{1-3} como metilo o etilo (particularmente R^3 es metilo). Particularmente, R^3 es alcoxi C_{1-3} como metoxi.

20 En una realización adicional, en los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para n es 1 ó 2 y R^2 tiene cualquiera de los valores definidos anteriormente. Por ejemplo R^2 es como se define en cualquiera de (10) a (24) anteriores.

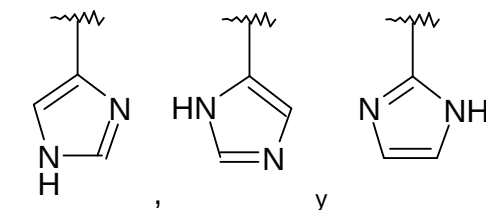
En otra realización, en los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic, Id un valor particular para n es 1, y R^2 tiene cualquiera de los valores definidos anteriormente. Por ejemplo R^2 es como se define en cualquiera de (10) a (24) anteriores.

25 En otra realización, en los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic el anillo Q es



donde  muestra el punto del enlace del anillo Q al grupo NH en las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id y el anillo Q está opcionalmente sustituido por n grupos R^2 como se define en la presente, como n es 2 ó 3, y R^2 es cualquiera de (20) o (22).

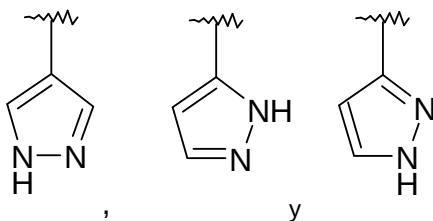
30 En otra realización, en los compuestos de fórmulas Ia, Ib, Ic el anillo Q se selecciona de



donde  muestra el punto del enlace del anillo Q al grupo NH en las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id y el anillo Q está opcionalmente sustituido por n grupos R² como se define en la presente.

De conformidad con una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula I de fórmula Ia, Ib, Ic o Id como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

5 el anillo Q se selecciona de



donde  muestra el punto del enlace del anillo Q al grupo NH en las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id y el anillo Q está opcionalmente sustituido por n grupos R²;

R¹ se selecciona entre cloro y fluoro (particularmente R¹ es cloro. Más particularmente R¹ es fluoro);

10 R³ es alquilo_{C1-3} como metilo;

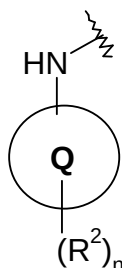
R⁵ es hidrógeno o piperazinilo opcionalmente sustituido por alquilo_{C1-4};

R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} (cuando están presentes) son hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

n es 1, 2 ó 3; y

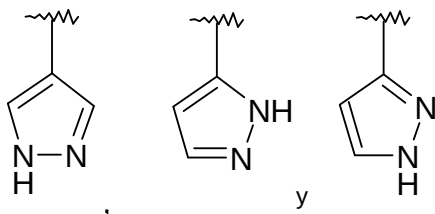
15 R² tiene cualquiera de los valores definidos en la presente, por ejemplo como se definió en cualquiera de (10) a (24). Particularmente, en esta realización el grupo en la fórmula Ia, Ib, Ic y Id de fórmula:



es como se define en (39) o (40) anteriores.

20 De conformidad con una realización adicional se proporciona un compuesto de fórmula I de fórmula Ia, Ib, Ic o Id como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

el anillo Q se selecciona de



donde  muestra el punto del enlace del anillo Q al grupo NH en las fórmulas Ia, Ib y Ic; y el anillo Q está opcionalmente sustituido por n grupos R² como se define en la presente;

25 R¹ es ciano;

R³ es alquilo_{C1-3} como metilo;

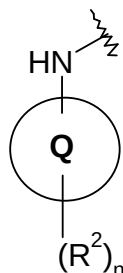
R^5 es hidrógeno o piperazinilo opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} ;

R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} (cuando están presentes) son hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

n es 1, 2 ó 3; y

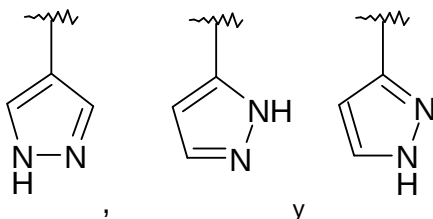
- 5 R^2 tiene cualquiera de los valores definidos en la presente, por ejemplo como se definió en cualquiera de (10) a (24). Particularmente, en esta realización el grupo en la fórmula Ia, Ib, Ic y Id de fórmula:



es como se define en (39) o (40) anteriores.

- 10 De conformidad con una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula I de fórmula Ia, Ib, Ic o Id como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

el anillo Q se selecciona de



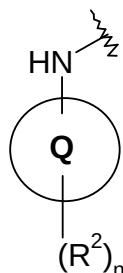
donde muestra el punto del enlace del anillo Q al grupo NH en las fórmulas Ia, Ib y Ic; y el anillo Q está opcionalmente sustituido por n grupos R^2 como se define en la presente;

- 15 R^1 es trifluorometilo;
 R^3 es alquilo C_{1-3} como metilo o alcoxi C_{1-3} como metoxi;
 R^5 es hidrógeno, fluoro o piperazinilo opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} ;
 R^{5a} y R^{5b} son independientemente hidrógeno o fluoro;
 R^{5c} (cuando están presentes) es hidrógeno, fluoro o metoxi;

- 20 R^6 es hidrógeno;

n es 2 ó 3; y

R^2 tienen cualquiera de los valores definidos en la presente, por ejemplo como se definió en cualquiera de (10) a (24). Particularmente, en esta realización el grupo en la fórmula Ia, Ib, Ic y Id de fórmula:



es como se define en **(39)** o **(40)** anteriores.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I que se selecciona de:

- 2-[[5-ciano-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-ciano-2-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida;
- 5 2-[[5-ciano-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metoxi-N-metil-benzamida;
- 4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-6-[(1-metilpirazol-4-il)amino]piridina-3-carbonitrilo;
- 6-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridina-3-carbonitrilo;
- 6-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridina-3-carbonitrilo;
- 4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-6-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]piridina-3-carbonitrilo;
- 10 6-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridina-3-carbonitrilo;
- 6-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-[[7-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxo-isoindolin-4-il]amino]piridina-3-carbonitrilo;
- 2-[[2-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metoxi-benzamida;
- 15 2-[[5-cloro-2-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metoxi-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[[1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[[1-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[[1-(2-morfolino-2-oxo-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[[1-[2-(2-metoxietil-metil-amino)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 20 2-[[5-cloro-2-[[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 25 2-[[5-cloro-2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[[1-(1-acetil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-5-cloro-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[(1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida;
- 30 2-[[5-cloro-2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metoxi-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metoxi-N-metil-benzamida;
- 35 6-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-5-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[[1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 2-4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]-N-(2-metoxietil)acetamida;

- 2-[4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]-N-(2-metoxietil)-N-metil-acetamida;
- 2-[4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]-N-(2-dimetilaminoetil)acetamida;
- 5 8-[[5-cloro-2-[[1-(2-morfolino-2-oxo-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[2-[[1-(1-acetil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-5-cloro-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 10 8-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[[1-(3-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 7-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-isoindolin-1-ona;
- 2-[[5-cloro-2-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 15 2-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 7-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-metil-isoindolin-1-ona;
- 2-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-6-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-fluoro-2-[[1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 20 2-[[5-fluoro-2-[[1-[2-[metil-(1-metil-4-piperidil)amino]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-fluoro-2-[[1-[2-(2-metoxietil-metil-amino)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-fluoro-2-[[1-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-fluoro-2-[[1-(2-morfolino-2-oxo-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[[1-[2-(4-dimetilamino-1-piperidil)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-5-fluoro-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 25 2-[[5-fluoro-2-[[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-fluoro-2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-fluoro-2-[(1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-fluoro-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[5-fluoro-2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 30 8-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-fluoro-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-fluoro-2-[[1-[(3R)-6-oxopiperidin-3-il]pirazol-4-il]amino]piridin-4-il]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-fluoro-2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-fluoro-2-[(1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-fluoro-2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 35 8-[[5-fluoro-2-[[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-fluoro-2-[[1-(3-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-fluoro-2-[[1-(4-piperidil)pirazol-3-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;

- 8-[[5-fluoro-2-[[1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
N-(3-dimetilaminopropil)-2-[4-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]acetamida;
- 5 N-(2-dimetilaminoetil)-2-[4-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]acetamida;
- 2-[4-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]-N-(2-metoxietil)acetamida;
- 2-[4-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]-N-(2-metoxietil)-N-metil-acetamida;
- 8-[[5-fluoro-2-[[1-(2-morfolino-2-oxo-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 10 8-[[5-fluoro-2-[[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-fluoro-2-[[1-[2-(3-metilaminopirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 7-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-fluoro-4-piridil]amino]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-metil-isoindolin-1-ona; y
- 15 3-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Además, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) que se selecciona entre cualquiera de:
- 2-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-5-fluoro-N-metil-benzamida;
- 20 2-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-4-fluoro-N-metil-benzamida;
- 8-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-6-metoxi-N-metil-benzamida;
- 6-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-5-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 25 8-[[5-cloro-2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[(1,5-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[(2-etilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 30 8-[[5-cloro-2-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[2-[(2-terc-butil-5-etil-4-metil-pirazol-3-il)amino]-5-cloro-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[(1-isobutilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- N-metil-2-[[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]benzamida;
- 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 35 2-[[2-[(1,5-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[(1-etilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;

- 2-[[2-[(2-etilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[(1-isobutilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- N-metil-2-[[5-(trifluorometil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]benzamida;
- 2-[[2-[(1-isopropilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 5 N-metil-2-[[2-[[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]benzamida;
- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-5-metoxi-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N,4-dimetil-benzamida;
- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N,5-dimetil-benzamida;
- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-4-metoxi-N-metil-benzamida;
- 10 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-4-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 5-cloro-2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metoxi-benzamida;
- 4-cloro-2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 15 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-5-metilsulfanil-benzamida;
- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-5-morfolino-benzamida;
- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-4-metilsulfonil-benzamida;
- 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-6-metoxi-N-metil-benzamida;
- 4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]-N,1-dimetil-pirazol-3-carboxamida;
- 20 4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]-N,N,1-trimetil-pirazol-3-carboxamida;
- 8-[[5-cloro-2-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 8-[[5-cloro-2-[[3-(metoximetil)-1-metil-pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]-1-metil-pirazol-3-carbonitrilo;
- 8-[[5-cloro-2-[(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 25 N,1-dimetil-4-[[4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]pirazol-3-carboxamida;
- N,N,1-trimetil-4-[[4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]pirazol-3-carboxamida;
- N-metil-2-[[2-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]benzamida;
- 2-[[2-[[3-(metoximetil)-1-metil-pirazol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[(3-ciano-1-metil-pirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 30 2-[[2-[(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 8-[[5-cloro-2-[(1-isopropil-3-metil-pirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 2-[[2-[(1-isopropil-3-metil-pirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[[1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 8-[[5-cloro-2-[[1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 35 8-[[5-cloro-2-[[1-(2-idrossietil)-3-metil-pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona;
- 2-[[2-[[1-(2-idrossietil)-3-metil-pirazol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida;
- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N,6-dimetoxi-benzamida;

- 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metoxi-benzamida;
 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N,6-dimetoxi-benzamida;
 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-4-fluoro-N-metoxi-benzamida;
 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-4-fluoro-N-metoxi-benzamida;
 5 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-4-fluoro-N-metil-benzamida;
 2-metoxi-N-metil-6-[[5-(trifluorometil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]benzamida;
 N,2-dimetoxi-6-[[5-(trifluorometil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]benzamida;
 N-metoxi-2-[[5-(trifluorometil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]benzamida;
 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-etoxi-benzamida;
 10 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxietoxi)benzamida;
 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-5-fluoro-N-metoxi-benzamida; y
 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-5-fluoro-N-metoxi-benzamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Síntesis

- 15 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diferentes maneras usando métodos análogos a los métodos ampliamente conocidos de síntesis orgánica. Más específicamente, los nuevos compuestos de la presente invención se pueden preparar usando las reacciones y técnicas descritas en la presente. En la descripción de los métodos de síntesis que se realiza a continuación, se comprenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, inclusive la elección de solventes, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de preparación, se pueden elegir para ser las condiciones estándares de esa reacción. El entendido en síntesis orgánicas comprenderá que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula deberá ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Tales restricciones en relación a los sustituyentes, que no son compatibles con las condiciones de reacción, serán obvias para el entendido en la técnica y deberán usarse por lo tanto, métodos alternativos.

- 25 Se comprenderá que durante algunos de los procesos siguientes, será necesario proteger ciertos sustituyentes para impedir que reaccionen de forma indeseada. El químico entendido se dará cuenta cuándo es necesario dicha protección, cómo usar grupos protectores y cómo eliminarlos posteriormente.

- 30 Para ejemplos de grupos protectores, ver uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora Green (editor: John Wiley & Sons). Los grupos protectores se pueden eliminar mediante cualquier método conveniente descrito en la bibliografía o conocido por el químico entendido como método apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, y que debe elegirse de forma tal que la eliminación del grupo protector cause las mínimas molestias posibles a los otros grupos en la molécula.

Por lo tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos como amino, carboxi o hidroxilo, podría ser deseable proteger en grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente.

- 35 Un grupo protector apropiado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían según el grupo protector elegido. Por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroilo se pueden eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. Alternativamente, un grupo acilo como un grupo *t*-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado, como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetoxicarbonilo como un grupo benciloxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo, que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

- Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían según el grupo protector elegido. Por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o un grupo aroilo se pueden eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base

apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio o amoníaco. Alternativamente, un grupo arilmetilo como un grupo bencilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón.

- 5 Un grupo protector apropiado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón.

También se pueden usar resinas como grupo protector.

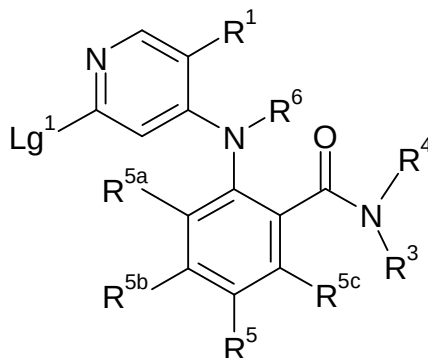
- 10 Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente, mediante síntesis, usando las técnicas convencionales conocidas en la materia.

- 15 Los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, se pueden preparar mediante cualquier proceso adecuado para la preparación de compuestos químicamente relacionados. Tales procesos, cuando se usan para preparar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, se proporcionan como una característica más de la invención y se ilustran mediante los siguientes ejemplos representativos. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos estándares de química orgánica (ver, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March). La preparación de tales materiales de partida se describen dentro de los Ejemplos no limitativos que acompañan esta invención.
- 20 Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los ilustrados, y que están dentro del conocimiento habitual de un químico orgánico.

La presente invención establece también que los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar mediante el proceso (a) a (d) que se describe a continuación (donde las variables son como se definió anteriormente en la presente a menos que se indique lo contrario):

Proceso (a)

- 25 Acoplamiento catalizado por paladio en presencia de una base apropiada de un compuesto de fórmula II:

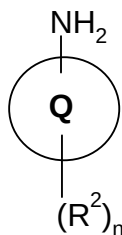


II

donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁵ᵃ, R⁵ᵇ, R⁵ᶜ y R⁶ son como se definió anteriormente en la presente, salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario,

- 30 y Lg¹ es un grupo desplazable apropiado,

con un compuesto de fórmula III:

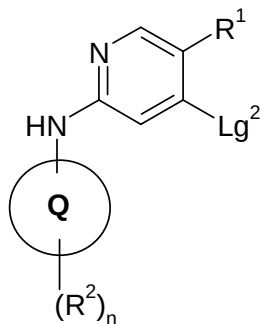


III

donde el anillo Q, R^2 y n son como se definió anteriormente en la presente, salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario; o

Proceso (b)

acoplamiento catalizado por paladio en presencia de una base apropiada de un compuesto de fórmula IV:

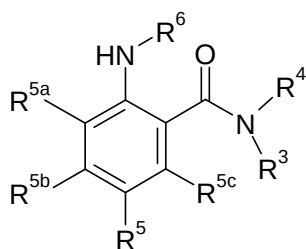


IV

donde el anillo Q, R^1 , R^2 y n son como se definió anteriormente en la presente, salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario,

y Lg^2 es un grupo desplazable apropiado,

con un compuesto de fórmula V:



V

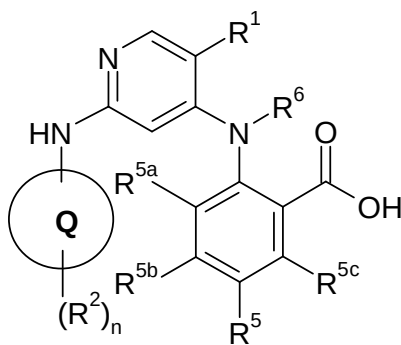
donde R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^6 son como se definió anteriormente en la presente, salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario; o

Proceso (b')

acoplamiento de un compuesto de fórmula IV (como se mostró anteriormente) con un compuesto de fórmula V (como se mostró anteriormente) en condiciones ácidas; o

Proceso (c)

acoplamiento de un compuesto de fórmula VI o un derivado reactivo del mismo:



VI

donde el anillo Q, R^1 , R^2 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^6 y n son como se definió anteriormente en la presente, salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario,

con una amina de fórmula VII:

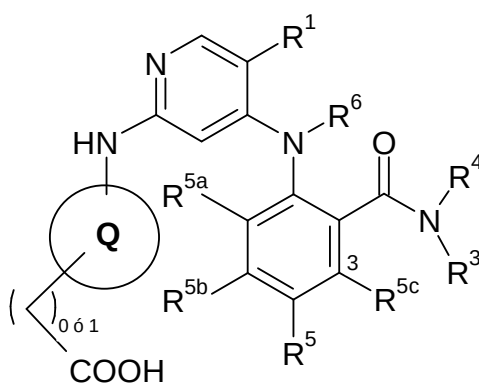


VII

donde R^3 y R^4 son como se definió anteriormente en la presente, salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario; o

Proceso (d)

para la preparación de los compuestos de fórmula I donde un R^2 está unido al anillo Q por medio de un grupo $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})-$ o un grupo $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, acoplamiento de un compuesto de fórmula VIII, o un derivado reactivo del mismo:



VIII

donde el anillo Q, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^6 son como se definió anteriormente en la presente, salvo que se protege cualquier grupo funcional si es necesario,

con una amina apropiada de forma tal que el acoplamiento con el compuesto de fórmula VIII proporciona un sustituyente R^2 unido a una amida como se definió anteriormente en la presente;

y posteriormente, en caso de ser necesario (en cualquier orden):

(i) conversión de un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I;

(ii) eliminación de cualquier grupo protector; y

(iii) formación de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I.

Condiciones de reacción para el Proceso (a)

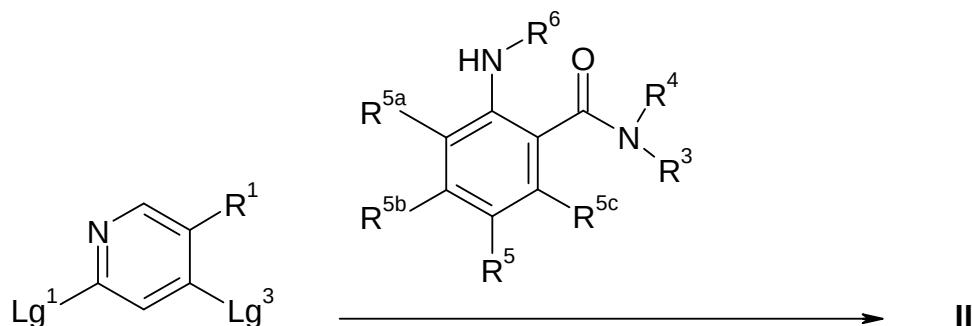
Un grupo desplazable apropiado Lg^1 es, por ejemplo, un grupo halógeno, alcanosulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, 4-nitrobenzenosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi. Lg^1 se selecciona de forma tal que es más lábil que el grupo R^1 . Por ejemplo cuando R^1 es fluoro un Lg^1 apropiado es cloro.

La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base. Una base apropiada es, por ejemplo, una base amina orgánica como, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio. Alternativamente, esa base es, por ejemplo, un terc-butóxido de metal alcalino como terc-butóxido de sodio o potasio. Una base concreta es carbonato de cesio.

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio apropiado. Preferentemente, el catalizador se forma in situ mediante una reacción entre una fuente de paladio como acetato de paladio(II) con un ligando apropiado, particularmente uno fosforoso que contiene un ligando como 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos).

La reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente o diluyente inerte, por ejemplo un solvente aprótico dipolar como N,N-dimetilformamida, N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido; a un hidrocarburo como tolueno; o un éter como dioxano. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada por ejemplo en el intervalo de, por ejemplo, 50 a 180 °C (o el punto de ebullición del solvente), convenientemente a unos 150 °C.

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar usando métodos ampliamente conocidos por el entendido en química orgánica. Los Ejemplos descritos en la presente ilustran algunos métodos representativos. Por ejemplo los compuestos de fórmula II se pueden preparar de conformidad con el *Esquema de reacción 1*



5

Esquema de reacción 1

donde Lg^3 es un grupo desplazable apropiado como yodo o cloro.

La reacción se lleva a cabo en condiciones análogas a las descritas para el Proceso (a) anterior o en condiciones muy básicas (como por ejemplo, usando hidruro de sodio en THF a 60 °C). Las condiciones elegidas deben permitir la formación del anión de la anilina.

10

Los compuestos de fórmula III están disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía o se pueden preparar mediante procesos conocidos en la materia.

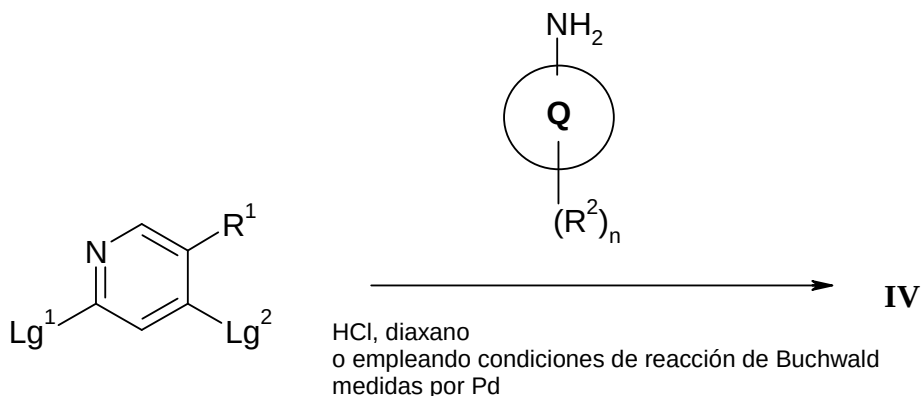
Condiciones de reacción para el Proceso (b)

Lg^2 es un grupo desplazable apropiado como yodo o cloro.

La reacción se lleva a cabo en condiciones análogas a las descritas para el Proceso (a) anterior.

15

Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar usando métodos ampliamente conocidos por el entendido en química orgánica. Los Ejemplos descritos en la presente ilustran algunos métodos representativos. Por ejemplo los compuestos de fórmula IV se pueden preparar de conformidad con el *Esquema de reacción 2*:



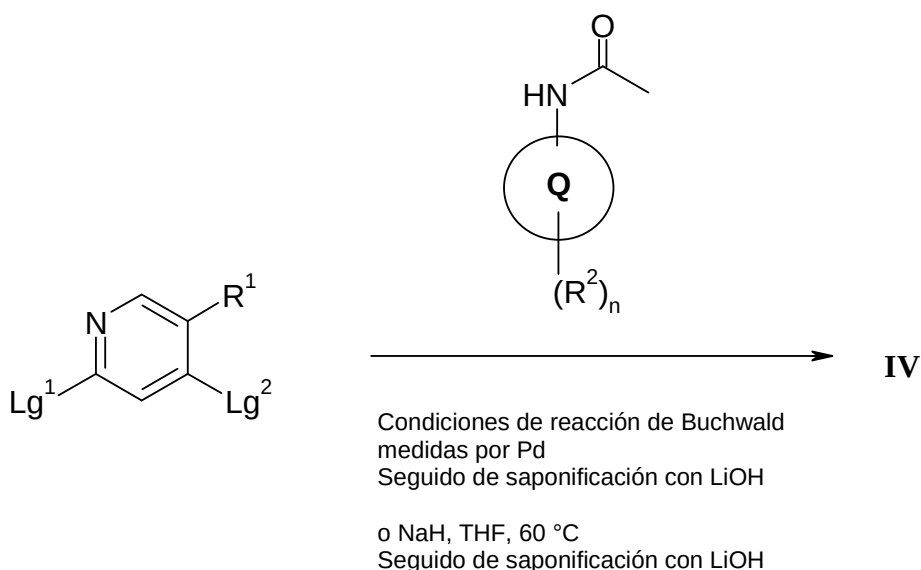
Esquema de reacción 2

20

donde Lg^1 es como se definió anteriormente en la presente, por ejemplo fluoro o cloro.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo a unos 80 °C.

Los compuestos de fórmula IV también se pueden preparar de conformidad con el *Esquema de reacción 3*:



Esquema de reacción 3

Los compuestos de fórmula V están disponibles comercialmente, o son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar mediante procesos estándares conocidos en la materia.

Condiciones de reacción para el Proceso (b')

- 5 El acoplamiento de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V en condiciones ácidas puede involucrar, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico en solventes como ciclohexanol. Esa reacción se lleva a cabo apropiadamente a una temperatura elevada como 160 °C. Para las reacciones de este tipo, Lg^2 es comúnmente cloro y R^1 es comúnmente ciano.

Condiciones de reacción para el Proceso (c)

- 10 La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo usando métodos estándares de acoplamiento de ácidos y aminos. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo convenientemente, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado. Como reactivos de acoplamiento apropiados se pueden utilizar reactivos de acoplamiento peptídicos conocidos en la materia, como por ejemplo tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), o por ejemplo carbonildiimidazol o a
- 15 carbodimida como diciclohexilcarbodiimida o N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), opcionalmente en presencia de un catalizador como dimetilaminopiridina, 4-pirrolidinopiridina o 2-hidroxi-piridina-N-óxido, opcionalmente en presencia de una base por ejemplo una tri-alquilamina como trietilamina o N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, o 2,6-di-*alquil*-piridinas como 2,6-lutidina o 2,6-di-*terc*-butilpiridina.

- 20 La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un solvente inerte apropiado. Los solventes apropiados incluyen por ejemplo un solvente aprótico dipolar como N,N-dimetilformamida, N,N -dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido; diclorometano; benceno o tetrahidrofurano. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo entre -40 y 40 °C, convenientemente a temperatura ambiente aproximadamente.

- 25 Un "derivado reactivo" del ácido de fórmula VI es un derivado de ácido carboxílico que reaccionará con la amina de fórmula VII para dar la correspondiente amida. Un derivado reactivo apropiado de un ácido carboxílico de fórmula VI es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado mediante la reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico como por ejemplo, cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo, un anhídrido formado mediante la reacción del ácido y un cloroformato como cloroformato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo, un éster formado por la reacción del ácido y un fenol como pentafluorofenol, un éster como trifluoroacetato de pentafluorofenilo o un alcohol
- 30 como metanol, etanol, isopropanol, butanol o N-hidroxibenzotriazol; o una azida de acilo, por ejemplo una azida formada por la reacción del ácido y la azida como azida de fenilfosforilo; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro como cianuro de dietilfosforilo. La reacción de esos derivados reactivos de ácido carboxílico con aminos es bien conocida en la materia, por ejemplo pueden reaccionar en presencia de una base como las descritas anteriormente, y en un solvente apropiado, como los descritos anteriormente. La reacción con un derivado reactivo se lleva a cabo convenientemente, a las temperaturas que se describieron anteriormente.
- 35

Los compuestos de fórmula VI se pueden preparar usando métodos ampliamente conocidos por el entendido en química orgánica. Los Ejemplos descritos en la presente ilustran algunos métodos representativos.

Los compuestos de fórmula VII están disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar mediante procesos estándares conocidos en la materia.

Condiciones de reacción para el Proceso (d)

5 La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo usando condiciones análogas a las descritas en el proceso (c) anterior. El Proceso (d) es apropiado para preparar Los compuestos de fórmula I donde un sustituyente R^2 está unido al anillo Q mediante un enlace amida ($-N(R^{14})C(O)-$ o $-N(R^{14})C(O)CH_2$). Por lo tanto, el proceso (c) es apropiado para preparar Los compuestos de fórmula I en los que R^2 es, por ejemplo carbamoilo, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, carbocicliil- X^1 -, heterocicliil- X^2 - y heteroaril- X^3 -, donde X^1 , X^2 y X^3 son $-N(R^{14})C(O)-$; grupos éstos que pueden estar opcionalmente sustituidos como se describe en la presente. Como se comprenderá, la amina correspondiente reacciona con el compuesto de fórmula VIII para proporcionar la amida deseada. Por ejemplo cuando R^2 es heterocicliil- $N(R^{14})C(O)-$, el compuesto de fórmula VIII reacciona con una amina de fórmula heterocicliil- $NH(R^{14})$ para proporcionar la amida requerida unida por R^2 .

15 Se espera que se puedan usar métodos análogos para preparar sustituyentes R^2 unidos al anillo B mediante una unión $-C(O)N(R^{14})-$ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII donde el grupo carboxi está reemplazado por una amina, con un ácido carboxílico apropiado.

Los compuestos de fórmula VIII se pueden preparar usando métodos ampliamente conocidos por el entendido en química orgánica. En los Ejemplos se ilustran métodos representativos.

20 Los compuestos de fórmula I también se pueden obtener modificando un sustituyente o introduciendo un sustituyente en otro compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo. Las transformaciones químicas adecuadas son bien conocidas por el entendido en química orgánica.

Se comprenderá que algunos de los numerosos sustituyentes del anillo en el compuesto de la presente invención se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromática estándares o se pueden generar mediante modificaciones convencionales de los grupos funcionales, antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente, y como tales, están incluidas en el aspecto de procesos de la presente invención. Esas modificaciones y reacciones, incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y condiciones de reacción de esos procedimientos son ampliamente conocidos en la materia. Los ejemplos concretos de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo (como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos concretos de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico usando calentamiento; oxidación del alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

35 Cuando se necesita una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, por ejemplo una sal de adición ácida o básica, la misma se puede obtener, por ejemplo, mediante reacción del compuesto de fórmula I con un ácido o base apropiados usando un procedimiento convencional. Los métodos para preparar sales farmacéuticamente aceptables son ampliamente conocidos en la materia. Por ejemplo, después de la reacción de un compuesto de fórmula I con un ácido o base, se puede hacer precipitar la sal que se necesita a partir de una solución hipersaturando la solución que contiene el compuesto de fórmula I. La hipersaturación se puede lograr mediante técnicas conocidas, por ejemplo, enfriando la solución, eliminando el solvente mediante evaporación o agregando un antisolvente apropiado para precipitar la sal.

45 Para facilitar el aislamiento de un compuesto de fórmula I durante su preparación, el compuesto se puede preparar en forma de una sal que no es una sal farmacéuticamente aceptable. Luego, la sal resultante se puede modificar mediante técnicas convencionales para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. Esas técnicas de modificación de sales son bien conocidas e incluyen, por ejemplo, técnicas de intercambio iónico o reprecipitación del compuesto a partir de la solución en presencia de un contraión farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente, por ejemplo, mediante la reprecipitación en presencia de un ácido farmacéuticamente aceptable apropiado para proporcionar la sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I que se necesita.

55 Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula I se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden aislar mediante la separación de un racemato, por ejemplo, por cristalización fraccionada, resolución o HPLC. Los diaestereoisómeros se pueden aislar mediante separación en virtud de las diferentes propiedades físicas de los diaestereoisómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, HPLC o cromatografía ultrarrápida. Alternativamente, se pueden obtener estereoisómeros específicos mediante síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales en condiciones que no causarán la racemización o epimerización, o mediante derivación con un reactivo quiral. Cuando se aísla un estereoisómero

específico, el mismo está sustancialmente libre de otros estereoisómeros, por ejemplo contiene menos de un 20%, particularmente menos de un 10% y más particularmente menos de un 5% en peso de otros estereoisómeros.

En la sección de síntesis anterior y en las siguientes, la expresión "solvente inerte" se refiere a un solvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, productos intermedios o demás productos en alguna forma que afecte adversamente el resultado del producto deseado.

Los entendidos en la técnica apreciarán que, para obtener los compuestos de la invención de una forma diferente, y a veces, más conveniente, las etapas individuales del proceso mencionado anteriormente en la presente pueden llevarse a cabo en un orden diferente, y/o pueden realizarse reacciones individuales en diferentes instancias de la ruta general (es decir, se pueden realizar transformaciones químicas sobre intermedios diferentes a los asociados anteriormente en la presente con una reacción en particular).

Algunos productos intermedios usados en los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula I constituyen un aspecto diferente de la invención.

Actividad biológica

Los siguientes ensayos se pueden utilizar para medir la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la FAK.

(a) Ensayo enzimático *in vitro*

Principio del ensayo

Se usó un ensayo de captura de antígeno y detección mediante inmunocomplejos (ELISA sándwich) con un punto final colorimétrico de 3,3',5,5'-tetrametilo bencidina (TMB) para determinar el nivel del efecto de los compuestos seleccionados sobre la inhibición de la actividad de la enzima tirosina quinasa FAK. Se coloca sobre una superficie de plástico, una película de una tirosina sintética que contiene un péptido, se mide el nivel de fosforilación de estos residuos de tirosina por parte de la enzima quinasa, en presencia de inhibidores, usando un anticuerpo que se une específicamente a los residuos de tirosina fosforilados. La cantidad de anticuerpo unido al sustrato es proporcional al nivel de catálisis enzimática.

Protocolo del análisis para identificar inhibidores de la Quinasa de Adhesión Focal (FAK)

Se usó una unidad de dosificación líquida automática PlateMate Plus™ 384 con terminal con punta descartable de 100µl para realizar todas las adiciones de reactivos que no eran compuestos y se usó una lavadora de placas Tecan 384PW con una terminal 384 para todas las etapas de lavado. Inicialmente, se recubrieron placas de poliestireno Matrix 384 (Cat #:4311) con 40µl/pocillo con una solución 0,0375mg/ml de polipéptido sintético de (poliGAT, Sigma Cat #:P3899) disuelto en solución tampón salina fosfatada (PBS). Las placas se guardaron toda la noche a 4°C. Inmediatamente antes de usar, se aspiró la solución de recubrimiento y se lavó cada pocillo con 2 X 100µl de PBS + Tween 20 0,05%. Para eliminar el sobrante de fosfato, se lavaron los pocillos con 2 X 100µl de tampón HEPES 50mM pH 7,4. Las placas se secaron antes de agregar los compuestos. Los compuestos se analizaron en un intervalo de dosis de 12 puntos, se usó un Labcyte Echo 550 para administrar Los compuestos en volúmenes nl, y se rellenó con DMSO. La concentración final del compuesto en el ensayo dependió de la concentración de partida del compuesto. Para un compuesto con una concentración de almacenamiento de 10mM, la dosis final varió de 100µM a 0,1nM en etapas unitarias de logaritmo medio; el punto de dosis final contenía compuesto en una concentración de 0,01nM. En cada placa, se incluyeron pocillos de referencia o control, que contenían 120nl de DMSO (Max) o 120nl de estaurosporina 10mM (LC Laboratories, Boston, USA Cat #: S-9300) (Min). Se agregaron 10ul de dimetilo sulfóxido al 5% v/v (DMSO, Fisher Scientific) en cada pocillo inmediatamente antes de agregar 10µl de una solución co-factor que contenía MgCl₂ 80mM (Sigma Cat #: M1028); 80mM MnCl₂ (Sigma Cat #: M1787); ATP a una concentración calculada para permitir que la velocidad de reacción inicial progrese a la mitad de la velocidad máxima (K_m para ATP) (Sigma Cat #:A7699). Se realizó en cada pocillo una adición final de 20µl de solución enzimática que contenía HEPES 100mM pH7,4; vanadato de sodio 0,2mM (Sigma Cat #:S6508); seroalbúmina bovina 0,2g/l (BSA, Sigma Cat #: A7888); ditioreitol 0,2mM (Sigma Cat #: 5545); Triton X100 0,1% (Sigma Cat #:X100); enzima FAK (2µl/ml), para dar comienzo al ensayo. Se generó enzima FAK a partir de un cultivo de insecto infectado con baculo virus que contenía la secuencia de ADN que codifica el dominio 6 His de la quinasa (GenBank NP_722560).

Se dejaron las placas a temperatura ambiente durante 25 minutos antes de agregar 10µl de ácido etilendiaminetetraacético 500mM (EDTA) para detener el ensayo, y se lavaron los pocillos inmediatamente con 3 X 100µl de PBS + Tween 20 0,05%. Se usó un anticuerpo 4G10 (Millipore Cat #: 16-105; 16-184) con una peroxidasa de rábano (HRP) conjugada directamente para detectar la fosforilación del sustrato vecino a la FAK. Se agregaron 40µl de PBS + Tween 20 0,05% que contenían BSA 0,5% y anticuerpo 0,1µl/ml a cada pocillo, y se dejó estacionar 1 hora a temperatura ambiente para que se uniera el anticuerpo. Después de este período, se lavaron nuevamente los pocillos con 3 X 100µl de PBS + Tween 20 0,05%. Se usó TMB (Sigma Cat #: T2885) como sustrato para la HRP. Se hizo un tampón de citrato de fosfato usando cápsulas de Sigma (Cat #: P4922) y siguiendo las indicaciones de los fabricantes. Se disolvió el TMB a una concentración de 1mg/ml en DMSO y se dejó alcanzar una concentración final de 0,05mg/ml

con el tampón de citrato de fósforo. Se agregaron 40µl de la solución TMB en cada pocillo de análisis y se dejó reposar durante 30 minutos para que apareciera un color azul. Para fijar el color, se agregaron 20µl de ácido sulfúrico 2M a cada pocillo y el color cambia de azul a amarillo. Las placas se leyeron en un Perkin Elmer Envision usando filtros de densidad óptica para una longitud de onda de 450nm. Se analizaron automáticamente los datos importando los archivos con los datos en bruto desde el lector al programa Origin™. Usando la señal Max promedio y la señal Min promedio de cada placa para fijar la parte superior e inferior de la curva, se graficó la densidad óptica en función de la concentración de compuesto. Luego, se extrapoló la CI_{50} a partir de la curva trazada.

(b) Ensayo celular *in vitro*

Principio del ensayo

Este ensayo utiliza HEK293 que se transfectan transitoriamente con un plásmido que codifica la FAK humana de largo total, etiquetada con cMyc, usando lipofectamina 2.000. Las células se transfectan durante toda la noche, antes de tratar con el compuesto durante una hora. Luego, se hace un lisado con las células y se usan en la siguiente etapa del ensayo, que es un ensayo de captura de antígeno y detección mediante inmunocomplejos (ELISA sándwich). El ensayo usa placas previamente recubiertas con un anticuerpo anti-cMyc para derrocar la quinasa marcada con Myc, y luego la detecta con un anticuerpo contra la FAK pY^{397} . Después de incubar primero con anticuerpo contra la IgG-HRP de conejo, y luego con QuantaBlu, se forma un producto fluorescente que se puede medir en un lector óptico. La intensidad de este producto fluorescente es directamente proporcional a la concentración de FAK $[pY^{397}]$ presente en el lisado original.

Protocolo del análisis para identificar inhibidores de la Quinasa de Adhesión Focal (FAK).

Se usó una lavadora Tecan Power para todas las etapas de lavado y un Wellmate o Multidrop para realizar todas las adiciones de reactivos que no son compuestos.

Se cultivaron células HEK293 de la forma habitual, en FCS 10% (Sigma F7524) más L-glutamina 1% (Gibco 25030) en Earle's MEM (Gibco 21090). Las células se sembraron a una densidad de $3-4 \times 10^6$ células por matraz T175 de forma que después de 2 – 3 días en el cultivo tuvieran una confluencia del 85%. En el primer día del ensayo, las células se separaron de su soporte de cultivo enjuagando las células en los matraces una vez con 12ml de HBSS (Gibco 14170) antes de recoger con 2ml de Accutase por matraz (Innovative Cell Technologies Inc Cat # AT104). Se agregó medio de placas previamente calentado (FCS 1% (Sigma F7524) más L-glutamina 1% (Gibco 25030) en Earle's MEM (Gibco 21090)) a cada matraz (13ml por matraz) y se juntaron las células. Las células se contaron usando un contador Coulter y se diluyó con medio de placas a razón de $3,6 \times 10^5$ células/ml. Las células se transfectaron en suspensión agregando una mezcla de transfección en una relación de 5:1 v/v ratio (para una placa de 96 pocillos, 10ml de suspensión celular + 2ml de mezcla de transfección) y se agitó suavemente para mezclar. La mezcla de transfección se preparó incubando 24µl de Lipofectamina 2.000 (Invitrogen Cat # 11668019) con 809µl de OptiMEM (Gibco 31985) por placa, a temperatura ambiente durante 5 minutos. Mientras tanto, se preparó la mezcla de ADN agregando 20ug de plásmido pcDNA3.2 Fak_cmyc (GenBank NP_722560) a 816µl de OptiMEM (Gibco 31985) por placa. Se agregó una cantidad igual (v/v) de Lipofectamina 2.000 /OptiMEM a las soluciones de ADN/OptiMEM para formar la mezcla de transfección, la cual se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de agregarla a las células. Se usó una punta estéril para sembrar la mezcla de transfección/células a razón de 100µl /pocillo, a una concentración celular final de 3×10^5 células/ml en placas BD Biocoat recubiertas con poli-D-lisina (Becton Dickinson Cat #35 6461). Se dejaron reposar las células en las placas durante aproximadamente 2 minutos antes de colocarlas en la incubadora. Las placas se incubaron a 37°C en un incubador con CO_2 al 5% toda la noche.

Las placas ELISA se prepararon diluyendo anticuerpo monoclonal de ratón c-myc 9E10 (generado en el laboratorio) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) hasta una concentración final de 5µg/ml, se agregaron 50µl por pocillo a placas negras de 96 pocillos (Greiner 655077). Las placas se sellaron e incubaron toda la noche a 4°C. Al día siguiente, se lavaron las placas ELISA con 2 x 400µl PBS-Tween para eliminar el anticuerpo que no se había unido. Las placas se bloquearon a temperatura ambiente durante más de una hora, agregando 50µl/pocillo de BSA 3% (Sigma A8022) en PBS-Tween.

Los compuestos se dosificaron en las células en un rango de dosis de 6 ó 8 puntos. Se usó un Labcyte Echo 500 para distribuir Los compuestos en volúmenes nl y se completó con DMSO. La concentración máxima fue 3µM y se disminuyó en etapas de logaritmo medio. En cada placa se incluyeron pocillos de control con DMSO o compuesto. Después de dosificar las placas de células, estas se regresaron a la incubadora durante 1 hora. Se aspiró la solución medio/compuesto y se lisaron las células agregando 70µl /pocillo de tampón de lisis (concentración final: Tris/HCl 25mM (realizado en el laboratorio), EDTA 3mM (realizado en el laboratorio), EGTA 3mM (Sigma E4378), NaF 50mM (Sigma S6508), ortovanadato 2 mM (Sigma S6508), sacarosa 0,27M (Sigma S0389), Beta-glicerofosfato 10mM (Sigma G6251), pirofosfato de sodio 5 mM (Sigma S6422), Triton X-100 0,5% (Sigma X100), comprimidos "Complete Protease Inhibitor Cocktail" (Roche #1 697 498 o #1 836 153)). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10-30 minutos. Se transfirieron 50µl de lisado celular a placas ELISA previamente lavadas (2 x 400µl PBS-Tween) usando un PlateMate Plus. Las placas se lavaron e incubaron a 4°C toda la noche.

Al día siguiente, se lavaron las placas ELISA con 2 x 400µl de PBS-Tween. Se agregaron 50µl de solución de anticuerpo primaria (pY³⁹⁷ FAK (Biosource 44-624G (policlonal) o 44-625G (monoclonal)) diluida 1/2000 en BSA 3% (Sigma A8022) en PBS-0,05%) por pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el anticuerpo que no se había unido lavando con 2 x 400µl PBS-Tween. Se agregaron 50µl de solución de anticuerpo secundaria (anticuerpo caprino contra la HRP de conejo (Cell Signalling CS7074) diluida a 1/5000 en BSA 3% (Sigma A8022) en PBS-0,05%) por pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el anticuerpo que no se había unido lavando con 2 x 400µl PBS-Tween. Se usó un kit QuantaBlu de sustrato de peroxidasa fluorogénico (Pierce #15169) como el sustrato para la HRP.

La solución de peróxido se diluyó 1/10 con solución de sustrato. Se agregaron 35µl/pocillo de solución de trabajo y se incubó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 35µl de solución de detención (incluida en el kit). La fluorescencia se leyó en un Tecan Ultra usando un filtro de excitación de 340nm y un filtro de emisión de 465nm.

A continuación, se describe una variante del Ensayo celular *in vitro* (b):

Principio del ensayo

Este ensayo utiliza HEK293 que se transfectan transitoriamente con un plásmido que codifica la FAK humana de largo total, etiquetada con cMyc, usando lipofectamina 2000. Durante toda la noche se cultivan células criopreservadas previamente transfectadas durante 5 horas, antes de tratar con compuesto durante 1½ - 2 horas. Luego, se hace un lisado con las células y se usan en la siguiente etapa del ensayo, que es un ensayo de captura de antígeno y detección mediante inmunocomplejos (ELISA sándwich). El ensayo usa placas previamente recubiertas con un anticuerpo anti-cMyc para derrocar la quinasa marcada con Myc, y luego la detecta con un anticuerpo contra la FAK pY³⁹⁷. Después de incubar primero con anticuerpo contra la IgG-HRP de conejo, y luego con QuantaBlu, se forma un producto fluorescente que se puede medir en un lector óptico. La intensidad de este producto fluorescente es directamente proporcional a la concentración de FAK [pY³⁹⁷] presente en el lisado original.

Protocolo del análisis para identificar inhibidores de la Quinasa de Adhesión Focal (FAK).

Se usó una lavadora Tecan Power para todas las etapas de lavado y un Wellmate o Multidrop para realizar todas las adiciones de reactivos que no son compuestos.

Las células HEK293 cultivadas en fábricas celulares de 10 capas se transfectaron transitoriamente con un plásmido que codifica la FAK de largo total etiquetada con cMyc en dirección 3' (GenBank NP_722560) usando Lipofectamina 2.000 (Invitrogen Cat # 11668019). Cinco horas después de la transfección, las células se separaron de su soporte de cultivo y se criopreservaron. Para cada ensayo, se descongelaron la cantidad necesaria de frascos, se resuspendieron en medio de ensayo celular (DMEM (Gibco # 41966) que contenía FCS 1% (Sigma F7524) y HEPES (Gibco # 15630)) y se centrifugaron para eliminar el DMSO en el medio de criopreservación. Las células se suspendieron nuevamente en medio de ensayo celular y se ajustó el conteo celular a 1,25x10⁵ /ml. Las células se sembraron usando un Wellmate en placas BD Biocoat recubiertas con D-lisina (Becton Dickinson Cat #35 6461) y se dejó que se adhirieran toda la noche a 37°C en una incubadora a CO₂ 5%.

Las placas ELISA se prepararon diluyendo anticuerpo monoclonal de ratón c-myc 9B11 (Cell Signaling # cs2276) en solución salina tamponada con fosfato (PBS/A) hasta una concentración final de 1µg/ml, se agregaron 20µl por pocillo a placas negras de 384 pocillos (Greiner 781077). Las placas se sellaron e incubaron toda la noche a 4°C. Al día siguiente, se lavaron las placas ELISA con 3 x 400µl PBS-Tween para eliminar el anticuerpo que no se había unido. Las placas se bloquearon a temperatura ambiente durante más de una hora, agregando 40µl/pocillo de BSA 3% (Sigma A8022) en PBS-Tween.

Los compuestos se dosificaron en las células en un rango de dosis de 8 puntos. Se usó un Labcyte Echo 500 para distribuir Los compuestos en volúmenes nl y se completó con DMSO. La concentración máxima fue 3,125µM y se disminuyó en etapas de logaritmo medio. En cada placa se incluyeron pocillos de control con DMSO o compuesto. Después de dosificar las placas de células, estas se regresaron a la incubadora durante 1½ - 2 horas. Se aspiró la solución medio/compuesto y se lisaron las células agregando 40µl /pocillo de tampón de lisis (concentración final: Tris25mM /HCl (realizado en el laboratorio), EDTA 3mM (realizado en el laboratorio), EGTA 3mM (Sigma E4378), NaF 50mM (Sigma S6508), ortovanadato 2 mM (Sigma S6508), sacarosa 0,27M (Sigma S0389), Beta-glicerofosfato 10mM (Sigma G6251), pirofosfato de sodio 5 mM (Sigma S6422), Triton X-100 0,5% (Sigma X100), comprimidos "Complete Protease Inhibitor Cocktail" (Roche #1 697 498 ó #1 836 153)). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10-30 minutos. Se transfirieron 15µl de lisado celular a placas ELISA previamente lavadas (3 x 400µl PBS-Tween) usando un PlateMate Plus. Las placas se lavaron e incubaron a 4°C toda la noche.

Al día siguiente, se lavaron las placas ELISA con 3 x 400µl de PBS-Tween. Se agregaron 20µl de solución de anticuerpo primaria (pY³⁹⁷ FAK (Biosource 44-624G (policlonal) diluida 1/2000 en BSA 3% (Sigma A8022) en PBS-Tween) por pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el anticuerpo que no se había unido lavando con 3 x 400µl PBS-Tween. Se agregaron 20µl de solución de anticuerpo secundaria (anticuerpo caprino contra la HRP de conejo (Cell Signalling CS7074) diluida 1/5000 en BSA 3% (Sigma A8022) en PBS-Tween) por pocillo y se

incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el anticuerpo que no se había unido lavando con 3 x 400µl PBS-Tween. Se usó un kit QuantaBlu de sustrato de peroxidasa fluorogénico (Pierce #15169) como el sustrato para la HRP.

5 La solución de peróxido se diluyó 1/10 con solución de sustrato. Se agregaron 20µl/pocillo de solución de trabajo y se incubó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 20µl de solución de detención (incluida en el kit). La fluorescencia se leyó en un Tecan Safire usando una longitud de excitación de 325 nm y una longitud de onda de emisión de 425 nm.

10 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula I varían con los cambios estructurales de la forma esperada, se encontró que los compuestos de fórmula I eran activos en los análisis anteriores. En general, la actividad de los compuestos de fórmula I se puede demostrar en las siguientes concentraciones o dosis, en uno o más de los análisis anteriores (a) y (b):

Análisis (a):- CI_{50} menor de 25 µM (los compuestos preferidos poseen una CI_{50} menor de 5µM, más preferentemente menor de 1µM);

15 Análisis (b):- La concentración máxima de los compuestos usados en la Prueba (b) fue 3µM. Por consiguiente, los compuestos preferidos poseen una CI_{50} menor de 3µM. Algunos compuestos analizados hubieran necesitado concentraciones mayores de 3µM para determinar su CI_{50} . Para esos compuestos, no se determinó la CI_{50} .

A modo de ejemplo, se observó la actividad de los siguientes compuestos cuando se midió en un ensayo sustancialmente igual al descrito anteriormente como Ensayo enzimático *in vitro*, análisis (a):

Ejemplo	CI_{50} µM	Ejemplo	CI_{50} µM	Ejemplo	CI_{50} µM
1.01	0,065	3.40	0,122	8.07	0,026
1.02	0,102	3.41	0,087	8.08	0,010
1.03	0,554	3.42	0,005	8.09	0,069
1.04	0,014	4.01	1,505	8.10	0,013
1.05	0,004	4.02	1,325	8.11	0,034
1.06	0,020	4.03	2,117	8.12	0,018
1.07	0,128	4.04	0,967	10.01	0,008*
1.08	0,006	4.05	1,299	10.02	0,013*
1.09	0,019	4.06	1,050	10.03	0,002*
2.01	0,019	4.07	0,577	10.04	0,053*
2.02	0,008	4.08	2,187	10.05	0,009*
3.01	0,044	4.09	3,378	10.06	0,010*
3.02	0,041	4.10	1,771	10.07	0,014*
3.03	0,080	4.11	2,082	10.08	0,005
3.04	0,068	4.12	0,121	10.09	0,007*
3.05	0,090	4.13	1,034	10.10	0,011*
3.06	0,099	4.14	0,408	10.11	0,026*
3.07	0,048	4.15	0,454	10.13	0,462*
3.08	0,060	4.16	0,465	11.01	0,005
3.09	0,029	4.17	0,189*	12.01	0,915*

(continuación)

Ejemplo	Cl₅₀ µM	Ejemplo	Cl₅₀ µM	Ejemplo	Cl₅₀ µM
3.10	0,045	4.18	0,676	12.02	1,358*
3.11	0,439	4.19	0,083	12.03	0,002*
3.12	0,195	4.20	0,304	12.04	0,022*
3.13	0,128	4.21	0,188	12.05	0,020*
3.14	0,045	4.22	0,364	12.06	0,008*
3.15	0,670	4.23	0,449	12.07	0,171*
3.16	0,093	4.24	0,294	12.08	0,482*
3.17	0,093	4.25	0,204	12.09	0,003*
3.18	0,275	4.26	0,199	12.10	0,010*
3.19	0,686	4.27	0,072	12.11	0,015*
3.20	1,230	4.28	1,118	12.12	0,003*
3.21	0,324	4.29	22,682	13.01	0,013*
3.22	0,025	5.01	0,006	13.02	0,021*
3.23	0,020	5.02	0,009	13.03	0,050*
3.24	0,018	5.03	0,006	13.04	0,023*
3.25	0,027	6.01	0,006*	13.05	0,004*
3.26	0,038	6.02	0,007*	13.06	0,006*
3.27	0,011	6.03	0,005*	14.01	0,004*
3.28	0,041	6.04	0,006*	14.02	0,002*
3.29	0,118*	6.05	0,010*	14.03	0,006*
3.30	0,059	6.06	0,004*	15.01	0,004*
3.31	0,171	6.07	0,009*	15.02	0,003*
3.32	0,009	6.08	5,623*	15.03	0,006*
3.33	0,191	6.09	0,071*	15.04	0,024*
3.34	0,160	8.01	0,006*	15.05	0,010*
3.35	0,036	8.02	0,008	15.06	0,005*
3.36	0,249	8.03	0,006*	15.07	0,113*
3.37	1,054	8.04	0,006*	15.08	0,620*
3.38	0,036	8.05	0,014*	16.01	0,012*
3.39	0,055	8.06	0,011	16.02	0,006*

A menos que se indique lo contrario en la tabla anterior (indicado mediante *) cada compuesto se analizó por lo menos dos veces en el ensayo ($n > 1$) y el valor de Cl₅₀ consignado es la media geométrica de los valores de Cl₅₀ medidos. Por lo tanto, se comprenderá que los valores de Cl₅₀ consignados más arriba no son absolutos y otras mediciones para determinar el valor Cl₅₀ de un compuesto podrían resultar en un valor Cl₅₀ calculado por media geométrica diferente.

Composiciones farmacéuticas

De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como se definió anteriormente en la presente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas blandas o duras, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles, o suspensiones o soluciones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente molido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente molido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, ampliamente conocidos en la técnica. Es así que las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

- 15 Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento de una infección es una cantidad suficiente como para aliviar los síntomas de infección en un animal de sangre caliente, particularmente en un ser humano, para ralentizar el avance de la infección o en los pacientes con síntomas de infección, para reducir los riesgos de que empeore.

- 20 La cantidad de ingrediente activo que se combinará con uno o más excipientes para producir una forma de dosis única variará necesariamente en función del paciente que se desea tratar y de la ruta de administración. Por ejemplo, una formulación para administrar a seres humanos por vía oral contendrá en general, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g de ingrediente activo, (apropiadamente de 0,5 mg a 1 g de ingrediente activo, por ejemplo de 0,5 mg a 0,5 g de ingrediente activo, y más apropiadamente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que podrán variar desde aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 98 por ciento en peso de la composición total.

La dosis necesaria para usar un compuesto de fórmula I en un tratamiento profiláctico o terapéutico variará en función de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, la edad y el sexo del animal o paciente y la ruta de administración, de conformidad con principios médicos conocidos.

- 30 Al utilizar un compuesto de la invención para fines terapéuticos o profilácticos, se administrará generalmente de manera tal de proporcionar una dosis diaria comprendida dentro del intervalo de por ejemplo, 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, administrándose en dosis separadas en caso de ser necesario. En general, cuando se aplica una ruta parenteral, se administrarán dosis menores. De allí que, por ejemplo, para la administración intravenosa o intraperitoneal, se utilizará generalmente una dosis comprendida en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg a 30 mg por kilo de peso corporal. De manera similar, para administración por inhalación, se utilizará en general, una dosis comprendida en el intervalo, por ejemplo, de 0,05 mg a 25 mg por kilo de peso corporal. También se puede usar la administración oral, en particular, en forma de comprimidos. En general, las formas de dosis unitarias contendrán entre aproximadamente 0,5 mg a 0,5 g del compuesto de esta invención, y la dosis unitaria se podrá administrar una, dos, tres o cuatro veces al día, o más si es necesario.

- 40 Se espera que los compuestos de la presente invención posean, entre otras, propiedades antineoplásicas que se cree son resultado de la inhibición de la FAK, por ejemplo, Los compuestos pueden mostrar actividad antiproliferativa y/o proapoptótica y/o antiinvasiva y/o anti-motilidad celular y/o antiangiogénica. Es probable que tales compuestos sean útiles para tratar, por ejemplo, tumores fomentados por la FAK, en particular, como agentes anticancerosos.

- 45 Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles para tratar enfermedades o afecciones mediadas en todo o en parte por la FAK, es decir, Los compuestos pueden ser útiles para producir un efecto de inhibición de la FAK en un animal de sangre caliente que necesita de ese tratamiento. Por lo tanto, Los compuestos de la presente invención proporcionan un método para tratar las células malignas que se caracteriza por inhibir la FAK. En particular, Los compuestos de la invención se pueden usar para producir un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico y/o antiinvasivo y/o antimotilidad celular y/o antiangiogénico mediado en todo o en parte por la inhibición de la función FAK. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles para prevenir o tratar aquellos tumores sensibles a la inhibición de la FAK involucrados, por ejemplo, en la angiogenia, proliferación y etapas de transducción de señal que impulsan la proliferación, invasión, migración y particularmente, la angiogenia, de esas células tumorales. Por consiguiente, Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar trastornos de hiperproliferación, entre ellos, el cáncer. Los tumores benignos o malignos pueden afectar cualquier tejido e incluyen tumores no sólidos como las leucemias, los mielomas múltiples o los linfomas, y también los tumores sólidos, como por ejemplo tumores biliares, óseos (incluidos el sarcoma de Ewings), de vejiga, cerebro/SNC, mama, colorrectales, endometriales, gástricos, de vías respiratorias y digestivas altas, broncopulmonares (incluidos carcinomas broncopulmonares no microcíticos y carcinomas broncopulmonares microcíticos), neurales (incluidos neuroblastomas), esofágicos, ováricos, pancreáticos, renales, de próstata, de piel, de tiroides, testiculares, uterinos, cervicouterinos y

sarcoma de Kaposi. Se espera que los compuestos de la invención sean útiles para tratar la angiogenia patógena (angiogenia patológica), por ejemplo, para tratar los tipos de cáncer que se indicaron anteriormente en la presente y otras enfermedades en que tiene lugar una angiogenia inapropiada o patógena, como por ejemplo, en la degeneración macular senil (AMD) y en otros tipos de cáncer que involucran un tumor sólido.

- 5 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para usar como un medicamento.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento.

- 10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento o profilaxis de un cáncer, por ejemplo, un cáncer que involucra un tumor sólido.

- 15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento o profilaxis de enfermedades neoplásicas como los carcinomas de mama, ovario, broncopulmonares (incluidos carcinomas broncopulmonares microcíticos, carcinomas broncopulmonares no microcíticos y carcinomas broncoalveolares), de colon, recto, próstata, conductos biliares, huesos, vejiga, vías respiratorias y digestivas altas, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino, vulva u otros tejidos, así como leucemias y linfomas, incluidos CLL y CML, tumores del sistema nervioso central y periférico y otros tipos de tumores como melanomas, mielomas múltiples, fibrosarcomas y osteosarcomas, y tumores cerebrales malignos.

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento o profilaxis de la angiogenia patológica.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en la inhibición de la FAK.

- 25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar agente antiangiogénico en el tratamiento de un tumor sólido.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un cáncer, por ejemplo, un cáncer que involucra un tumor sólido.

- 30 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades neoplásicas como los carcinomas de mama, ovario, broncopulmonares (incluidos carcinomas broncopulmonares microcíticos, carcinomas broncopulmonares no microcíticos y carcinomas broncoalveolares), de colon, recto, próstata, conductos biliares, huesos, vejiga, vías respiratorias y digestivas altas, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino, vulva u otros tejidos, así como leucemias y linfomas, incluidas CLL y CML, tumores del sistema nervioso central y periférico y otros tipos de tumores como melanomas, mielomas múltiples, fibrosarcomas y osteosarcomas, y tumores cerebrales malignos.

- 35 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la angiogenia patológica.

- 40 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para usar en la inhibición de la FAK.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para usar como agente antiangiogénico en el tratamiento de un tumor sólido.

- 45 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para usar para usar en la producción de un efecto de inhibición de la FAK en un animal de sangre caliente como el ser humano.

- 50 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en la producción de un efecto contra el cáncer en un animal de sangre caliente como el ser humano.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente, en

asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para usar como agente antiangiogénico en el tratamiento de un tumor sólido.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento o profilaxis de la angiogenia patológica.

Politerapias

El tratamiento para el cáncer definido anteriormente en la presente puede aplicarse como terapia única o puede involucrar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de fármacos antineoplásicos:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se utilizan en la oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos como fluoropirimidinas (como 5-fluorouracilo y tegafur), raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida e hidroxiurea); antibióticos antineoplásicos (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina C, dactinomomicina y mitramicina); antimicóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxoter e inhibidores de la polioquina); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecinas);

(ii) agentes citostáticos como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestranto, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y iodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas y agonistas de la LHRH (por ejemplo, goserelina, leuporelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa como la finasterida;

(iii) agentes contra la invasión [por ejemplo, inhibidores de la familia de la c-Src quinasa como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de patente internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de la metaloproteína como el marimastat, inhibidores de la función receptora del activador del plasminógeno tipo urocinasa o anticuerpos para la Heparanasa];

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, esos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos receptores del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquier anticuerpo contra el factor de crecimiento o receptor del factor de crecimiento revelado por Stern *et al.* en "Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); esos inhibidores también incluyen inhibidores de la tirosina quinasa por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la familia de tirosina quinasas EGFR como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 como el lapatinib), inhibidores del factor de crecimiento de los hepatocitos; inhibidores del factor de crecimiento de la insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas como el imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de la serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf como los inhibidores de la transferasa de farnesilo, por ejemplo, sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336), inhibidores de la señalización celular a través de las quinasas MEK y/o AKT, inhibidores de la c-kt, inhibidores de la quinasa abl, inhibidores de la quinasa PI3, inhibidores de la quinasa Plt3, inhibidores de la quinasa CSF-1R, inhibidores de la quinasa del receptores del IGF (factor de crecimiento insulinoide); inhibidores de la aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de las quinasas dependientes de la ciclina como los inhibidores CDK2 y/o CDK4.

(v) agentes antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular [por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab (Avastin™) y por ejemplo, un inhibidor del receptor de la tirosina quinasa VEGF como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; el Ejemplo 240 de la WO 00/47212), compuestos como los que se revelan en las solicitudes de patente internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo, la linomida, los inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta 3$ y la angioestatina)];

(vi) agentes de destrucción vascular como la Combretastatina A4 y compuestos revelados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un antagonista del receptor de la endotelina, por ejemplo, zibotentan (ZD4054) o atrasentan;

5 (viii) terapias antisentido, por ejemplo, las dirigidas a uno de los objetivos enumerados anteriormente, como el ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

10 (ix) enfoques de terapia génica, incluidos, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes como el gen p53 aberrante o el BRCA1 aberrante o BRCA2, o enfoques GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos por genes) como los que utilizan citosina desaminasa, quinasa de timidina o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia como por ejemplo, la terapia génica de resistencia a varios fármacos; y

15 (x) enfoques inmunoterapéuticos, incluidos por ejemplo, enfoques ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como transfección con citocinas como interleucina 2, interleucina 4 o un factor de estimulación de la colonia de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de las células T, enfoques que utilizan células inmunes transfectadas como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques utilizando líneas de células tumorales transfectadas con citocina y enfoques utilizando anticuerpos anti-idiotípicos.

20 Dicho tratamiento conjunto podrá llevarse a cabo mediante administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Estos productos de combinación utilizan Los compuestos de esta invención dentro del rango de dosis descrito anteriormente en la presente, y el otro agente farmacéuticamente activo, dentro de su rango de dosis aprobado.

25 De conformidad con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación conveniente para usar en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo, un cáncer que involucra un tumor sólido) que comprende un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cualquiera de los fármacos antineoplásicos de los párrafos (i) a (ix) anteriores.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) – (ix) anteriores.

30 En la presente, cuando se usa el término “combinación” se debe interpretar que se refiere a la administración simultánea, separada o consecutiva. En un aspecto de la invención, “combinación” se refiere a la administración simultánea. En un aspecto de la invención, “combinación” se refiere a la administración separada. En otro aspecto de la invención, “combinación” se refiere a la administración consecutiva. Cuando la administración es separada o consecutiva, el tiempo transcurrido antes de administrar el segundo componente debe ser tal que no se pierda el efecto benéfico de la combinación.

35 De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en la producción de un efecto de inhibición de la FAK en un animal de sangre caliente como el ser humano. De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para usar como agente antiangiogénico en el tratamiento de un tumor sólido.

45 De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento o profilaxis de enfermedades neoplásicas como los carcinomas de mama, ovario, broncopulmonares (incluidos carcinomas broncopulmonares microcíticos, carcinomas broncopulmonares no microcíticos y carcinomas broncoalveolares), de colon, recto, próstata, conductos biliares, huesos, vejiga, vías respiratorias y digestivas altas, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino, vulva u otros tejidos, así como leucemias y linfomas incluidos CLL y CML, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tipos de tumores como melanomas, mielomas múltiples, fibrosarcomas y osteosarcomas, y tumores cerebrales malignos.

De conformidad con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, como el ser humano.

- 5 De conformidad con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores, en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto de inhibición de la FAK en un animal de sangre caliente, como el ser humano.

- 10 De conformidad con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores, en la fabricación de un medicamento para usar como agente antiangiogénico en el tratamiento de un tumor sólido en un animal de sangre caliente, como el ser humano.

- 15 De conformidad con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o profilaxis de enfermedades neoplásicas como los carcinomas de mama, ovario, broncopulmonares (incluidos carcinomas broncopulmonares microcíticos, carcinomas broncopulmonares no microcíticos y carcinomas broncoalveolares), de colon, recto, próstata, conductos biliares, huesos, vejiga, vías respiratorias y digestivas altas, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino, vulva u otros tejidos, así como leucemias y linfomas incluidos CLL y CML, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tipos de tumores como melanomas, mielomas múltiples, fibrosarcomas y osteosarcomas, y tumores cerebrales malignos en un animal de sangre caliente, como el ser humano.

- 20 De conformidad con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores para usar en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, como el ser humano.

- 25 De conformidad con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores para usar en la producción de un efecto de inhibición de la FAK en un animal de sangre caliente, como el ser humano.

- 30 De conformidad con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores para usar como agente antiangiogénico en el tratamiento de un tumor sólido en un animal de sangre caliente, como el ser humano.

- 35 De conformidad con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores para usar en el tratamiento o profilaxis de enfermedades neoplásicas como los carcinomas de mama, ovario, broncopulmonares (incluidos carcinomas broncopulmonares microcíticos, carcinomas broncopulmonares no microcíticos y carcinomas broncoalveolares), de colon, recto, próstata, conductos biliares, huesos, vejiga, vías respiratorias y digestivas altas, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino, vulva u otros tejidos, así como leucemias y linfomas incluidos CLL y CML, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tipos de tumores como melanomas, mielomas múltiples, fibrosarcomas y osteosarcomas, y tumores cerebrales malignos en un animal de sangre caliente, como el ser humano.

- 40 De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosis unitaria;
- 50 b) un fármaco antineoplásico seleccionado entre los mencionados en los párrafos (i) a (ix) anteriores; en una segunda forma de dosis unitaria; y
- c) un contenedor que contiene la primera y la segunda forma de dosis.

Ejemplos

A continuación, la invención se ilustrará mediante los siguientes Ejemplos, en los cuales, en general:

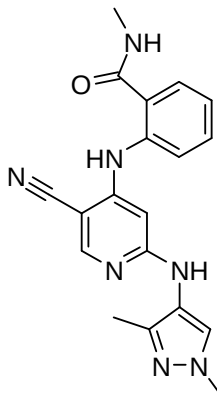
- (i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en un intervalo entre 17 y 25°C y en una atmósfera de gas inerte como nitrógeno o argón, a menos que se indique lo contrario;
- (ii) en general, el curso de las reacciones se siguió mediante un sistema combinado de espectrometría de masa y cromatografía líquida (LCMS); los tiempos de reacción proporcionados no son necesariamente los tiempos mínimos que se pueden conseguir;
- (iii) en los casos necesarios, las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, los procedimientos de preparación se llevaron a cabo utilizando técnicas de separación en capa tradicionales, las evaporaciones se realizaron mediante evaporación rotativa al vacío o en un Genevac HT-4 / EZ-2.
- (iv) los rendimientos, cuando se proporcionan, no son necesariamente los máximos rendimientos que se pueden obtener, y cuando fue necesario, se repitieron las reacciones si se necesitaba una cantidad mayor de producto;
- (v) en general, la estructura de los productos finales de fórmula I se confirmó mediante técnicas de espectrometría de masa y/o resonancia magnética nuclear (NMR); los datos de la espectrometría de masa con pulverización se obtuvieron usando un espectrómetro de masa/LC Waters ZMD o Waters ZQ y se adquirieron datos de ión positivo y negativo; en general, solo se informan los datos de iones relacionados con la estructura madre; a menos que se indique lo contrario, los valores de cambios químicos en la NMR de protón se midieron en la escala delta a 300 o 400 MHz usando un Bruker DPX300, Bruker AV400, Bruker 33 DRX400, o Bruker DPX400 con sondas QNP. Se usaron las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, amplio;
- (vi) a menos que se indique lo contrario, Los compuestos que contienen átomos de carbono y/o azufre asimétricos no se resolvieron;
- (vii) los productos intermedios no necesariamente eran totalmente puros, pero sus estructuras y pureza se evaluaron mediante análisis TLC, HPLC analítica, infrarrojo (IR) y/o NMR;
- (viii) a menos que se indique lo contrario, la cromatografía en columna (por procedimiento ultrarrápido) y la cromatografía líquida de mediana presión (MPLC) se realizaron sobre sílice Merck Kieselgel (Art. 9385);
- (ix) se usaron los siguientes métodos de HPLC analítica; en general, se usó gel de sílice en fase reversa a una velocidad de flujo de 1 ml por minuto y la detección se realizó mediante espectrometría de masa con pulverización y absorbancia UV a una longitud de onda de 254 nm;
- (x) cuando se obtuvieron compuestos como una sal de adición ácida, por ejemplo, una sal monoclóhidrato o una sal diclorhidrato, la estequiometría de la sal se basó en el número y naturaleza de los grupos básicos del compuesto; en general no se determinó la estequiometría exacta de la sal, por ejemplo, por medio de datos de análisis elementales;
- (xi) Los compuestos se purificaron mediante i) cromatografía ultrarrápida usando sílice Merck Kieselgel (Art. 9385); ii) cromatografía de intercambio catiónico (SCX) usando una columna Isolute SPE SCX-2 (International Sorbent Technology Limited, Mid Glamorgan, UK) o iii) HPLC de fase inversa usando una columna Waters FractionLynx XBridge C18 OBD (sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de largo) y se eluyó con mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1-5% de amoníaco) y MeCN con detección MS o ultravioleta;
- (xii) cuando se indica, las reacciones se realizaron en uno de los siguientes reactores de microondas: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smithcreator o CEM Explorer;
- (xiii) se usaron las siguientes abreviaturas:
- EtOAc: acetato de etilo
- DCM diclorometano
- DMA: N-dimetilacetamida
- DMF: N,N-dimetilformamida
- MeOH: metanol
- THF: tetrahidrofurano
- DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo
- DIPEA: N,N-Diisopropiletilamina
- HATU: hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- DME: dimetoxietano

Et₂O: éter dietílico

tBuOMe: éter metil-terc-butílico

Ejemplo 1.01

2-[[5-ciano-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida



5

10

15

Se suspendieron 2-[(2-cloro-5-cianopiridin-4-il)amino]-N-metilbenzamida (200 mg, 0,70 mmol), acetato de paladio(II) (12,53 mg, 0,06 mmol), 1,3-dimetilpirazol-4-amina (155 mg, 1,40 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (48,4 mg, 0,08 mmol) y carbonato de cesio (273 mg, 0,84 mmol) en dioxano (5 mL). La mezcla se purgó durante 5 minutos con nitrógeno y se calentó a 90°C durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se cargó en una columna SCX. La mezcla se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 7N en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 1.01 (126 mg, 50% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,12 (3H, s), 2,84 (3H, d), 3,77 (3H, s), 6,60 (1H, s), 7,21 (1H, ddd), 7,58 (2H, d), 7,79 (1H, d), 7,88 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,72 (1H, d), 10,28 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 362,11.

La 2-[(2-cloro-5-cianopiridin-4-il)amino]-N-metilbenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

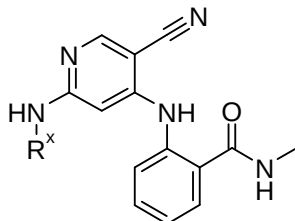
20

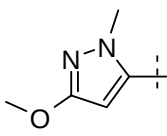
25

a) Se agregó en porciones hidruro de sodio (2,345 g, 58,64 mmol) a una mezcla de 2-amino-N-metilbenzamida (2,201 g, 14,66 mmol), en THF (40 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó en porciones 4,6-dicloropiridina-3-carbonitrilo (2,536 g, 14,66 mmol) (atención - exotérmica y efervescente). La mezcla se calentó durante la noche a 60°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 mL). La mezcla se lavó consecutivamente con agua (200 mL), agua (150 mL) y finalmente con una solución saturada de NaCl (200 mL). La capa orgánica se filtró y el residuo se lavó con agua, seguido de EtOAc y se dejó secar hasta proporcionar 2-[(2-cloro-5-cianopiridin-4-il)amino]-N-metilbenzamida (0,687g, 16% de rendimiento). El filtrado se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta proporcionar un sólido. El sólido se cristalizó a partir de MeOH/Et₂O para proporcionar una segunda partida de 2-[(2-cloro-5-cianopiridin-4-il)amino]-N-metilbenzamida (2,471 g, 59% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,76 (3H, t), 7,10 (1H, d), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,57 (2H, dd), 7,72 - 7,74 (1H, m), 8,56 (1H, s), 8,68 (1H, d), 10,63 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 286,98 y 288,94.

30

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 1.01.



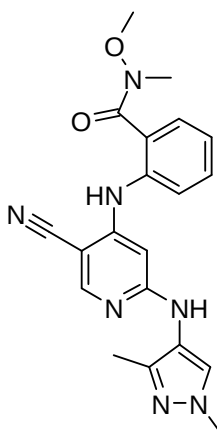
#	R ^x	Nombre	espectro ¹ H NMR (300 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
1.02 ^a		2-[[5-ciano-2-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida	2,78 (3H, d), 3,48 (3H, s), 3,71 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,63 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 7,49 - 7,58 (2H, m), 7,73 (1H, dd), 8,35 (1H, s), 8,67 (1H, d), 9,19 (1H, s), 10,31 (1H, s)	378,32

^a La 5-metoxi-2-metilpirazol-3-amina, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 5 i) Una mezcla de 5-amino-2H-pirazol-3-ol (49,55 g, 0,50 mol) en CH₂Cl₂ (1000 mL) se calentó a reflujo durante 15 minutos y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó trifetilfosfina (157,38 g, 0,60 mol) seguido de la adición por goteo de DIAD (118,95 mL, 0,60 mol) durante un periodo de 50 minutos, manteniendo la temperatura entre -5 y 2°C. La mezcla se agitó durante una hora a 0°C y se agregó por goteo MeOH (24,305 mL, 0,60 mol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se extrajo con HCl 2N (2x 300 mL) y la fase acuosa se ajustó hasta un pH de 9 mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3x 500 mL) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron hasta proporcionar un aceite anaranjado. El aceite se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de 5-10% de MeOH en CH₂Cl₂. Las fracciones menos polares se combinaron y se evaporaron y el residuo se purificó nuevamente mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de 5% de MeOH en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron hasta proporcionar 5-metoxi-2-metilpirazol-3-amina (3,982 g, 6% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 3,34 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,70 (s, 1H), 5,13 (s, 2H).

Ejemplo 1.03

2-[[5-Ciano-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metoxi-N-metil-benzamida



- 20 Una mezcla de 2-[(2-cloro-5-cianopiridin-4-il)amino]-N-metoxi-N-metilbenzamida (100 mg, 0,32 mmol), acetato de paladio(II) (5,67 mg, 0,03 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (21,92 mg, 0,04 mmol), 1,3-dimetilpirazol-4-amina (70,2 mg, 0,63 mmol) y carbonato de cesio (123 mg, 0,38 mmol) se suspendió en dioxano (2 mL). La mezcla se purgó durante 5 minutos con nitrógeno y se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se cargó en una columna SCX. La mezcla se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 7N en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 1.03 (37 mg, 30% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,02 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,69 (3H, s), 6,08 (1H, s), 7,28 (1H, td), 7,41 (1H, d), 7,48 - 7,56 (2H, m), 7,77 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,49 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 392,49.

- 30 La 2-[(2-cloro-5-cianopiridin-4-il)amino]-N-metoxi-N-metilbenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

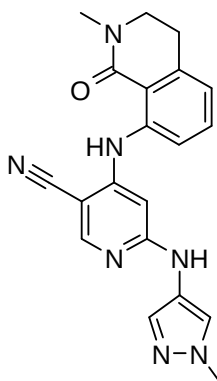
a) Se agregó en porciones hidruro de sodio (0,888 g, 22,20 mmol) a una mezcla de 2-amino-N-metoxi-N-metilbenzamida (1,00 g, 5,55 mmol), en THF (30 mL), enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se agregó en porciones 4,6-dicloropiridina-3-carbonitrilo (0,960 g, 5,55 mmol) y la mezcla calentó durante la noche a 60°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 mL). La mezcla se lavó consecutivamente con agua (50 mL), una solución saturada de NaHCO₃ (50 mL), agua (25 mL) y finalmente con una solución saturada de NaCl (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de Et₂O/MeOH para proporcionar 2-[(2-cloro-5-cianopiridin-4-il)amino]-N-metoxi-N-metilbenzamida (0,602 g, 34% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 3,15 (3H, s), 3,47 (3H, s), 6,56 (1H, s), 7,39 - 7,44 (2H, m), 7,52 - 7,56 (2H, m), 8,45 (1H, s), 9,33 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 317,28 y 319,30.

La 2-amino-N-metoxi-N-metilbenzamida se puede preparar como se describe en la literatura (Frye, S. V.; Johnson, M. C.; Valvano, N. L. Síntesis de 2-aminobenzofenonas mediante intercambio rápido de halógeno-litio en presencia de 2-amino-N-metoxi-N-metilbenzamida. *JOC*, **1991**, 56(11), 3750-2).

Ejemplo 1.04

4-[(2-Metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-6-[(1-metilpirazol-4-il)amino]piridina-3-carbonitrilo



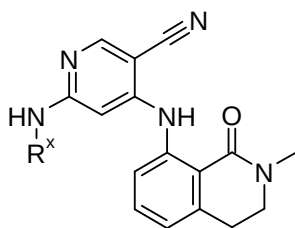
Se suspendieron 6-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridina-3-carbonitrilo (100 mg, 0,32 mmol), acetato de paladio(II) (5,74 mg, 0,03 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (22,20 mg, 0,04 mmol), 1-metilpirazol-4-amina (62,1 mg, 0,64 mmol) y carbonato de cesio (125 mg, 0,38 mmol) en dioxano (2 mL). La mezcla se purgó durante 5 minutos con nitrógeno y se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se cargó en una columna SCX. La mezcla se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 7N en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 1.04 (12,30 mg, 10% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,96 (2H, t), 3,05 (3H, s), 3,57 (2H, t), 3,79 (3H, s), 6,63 (1H, s), 6,94 (1H, t), 7,42 (3H, dd), 7,87 (1H, s), 8,35 (1H, s), 9,25 (1H, s), 11,40 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 374,41.

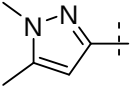
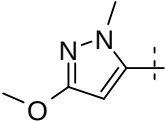
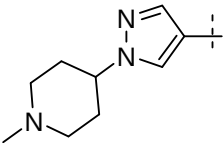
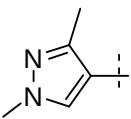
El 6-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridina-3-carbonitrilo, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

a) Se agregó en porciones hidruro de sodio (2,78 g, 69,46 mmol) a 8-amino-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (3,06 g, 17,37 mmol), en THF (8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se agregó en porciones 4,6-dicloropiridina-3-carbonitrilo (3,00 g, 17,37 mmol) y la mezcla calentó durante la noche a 60°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se lavó consecutivamente con agua (100 mL), una solución saturada de NaHCO₃ (100 mL) y finalmente con una solución saturada de NaCl (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó utilizando una mezcla de MeOH en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 50-70% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían el producto necesario se combinaron y se evaporaron para proporcionar 6-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridina-3-carbonitrilo (1,149g, 21% de rendimiento). Las fracciones mezcladas se combinaron y se volvieron a purificar mediante cromatografía de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-20% de EtOAc en CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto necesario se combinaron y se evaporaron hasta proporcionar 6-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridina-3-carbonitrilo (1,287g, 24% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,98 (2H, t), 3,06 (3H, s), 3,58 (2H, t), 7,07 (1H, dd), 7,36 (1H, s), 7,48 - 7,52 (2H, m), 8,63 (1H, s), 12,00 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 313,34 y 315,33.

La 8-amino-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona, utilizada como material de partida, se puede preparar como se describe en la literatura (Glossop, S. C. Una síntesis alternativa asistida por microondas de 8-amino-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona. *Synthesis*, **2007**, 7, 981-983) o como se indica a continuación:

- a) Una mezcla de 1-*terc*-butoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (300 mL, 1452,80 mmol) y 2-metil-6-nitrobenzonitrilo (75 g, 462,55 mmol) se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se agitó vigorosamente en isohexano (1500 mL) durante 2 horas. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con isohexano (2x 500 mL) y se secó al aire para proporcionar (E)-2-(2-(dimetilamino)vinil)-6-nitrobenzonitrilo (96g, 95% de rendimiento); espectro $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,98 (6H, s), 5,52 (1H, d), 7,11 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,60 - 7,70 (2H, m); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 218,50.
- b) Se agregó hidrocloreuro de metilamina (131 g, 1933,49 mmol) a una suspensión de (E)-2-(2-(dimetilamino)vinil)-6-nitrobenzonitrilo (84 g, 386,70 mmol) en MeOH (840 mL) y agua (840 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 17 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (1000 mL), se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido se secó al aire para proporcionar (E)-2-(2-(metilamino)vinil)-6-nitrobenzonitrilo (71,1g, 90% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; espectro $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 2,74 (3H, d), 5,41 (1H, d), 6,93 - 7,03 (1H, m), 7,50 - 7,70 (3H, m), 7,96 - 8,01 (1H, m).
- c) Se agregó en una porción ácido sulfúrico (26,2 mL, 492,13 mmol) a una solución agitada de (E)-2-(2-(metilamino)vinil)-6-nitrobenzonitrilo (50 g, 246,07 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (78 g, 369,10 mmol) en DME (1000 mL), enfriado a -10°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 10 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos adicionales. La mezcla se vertió en agua (1000 mL), se basificó a ~pH 10 con una solución 2N de NaOH y se extrajo con EtOAc (3 x 750 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para proporcionar 2-metil-8-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-imina (45,5g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- d) La siguiente etapa se realizó en 9 partidas diferentes. Se suspendieron 2-metil-8-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-imina (5 g, 24,36 mmol) y arcilla Montmorillonite K10 (2,5 g) en una mezcla de agua (20 mL) y acetonitrilo (30 mL). La mezcla se calentó a 150°C durante 90 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se combinaron las partidas separadas y la mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 2-metil-8-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (23,00 g, 51% de rendimiento); espectro $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 3,00 - 3,08 (5H, m), 3,60 (2H, t), 7,53 - 7,67 (3H, m); Espectro de masa: m/z (ES+) (M+H)⁺ = 207,58.
- e) Una mezcla de 2-metil-8-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (23 g, 111,54 mmol) y 5% de paladio sobre carbono (4,6 g, 1,08 mmol) en MeOH (230 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 atm y 25°C durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de DicaliteTM y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 8-amino-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (17,33 g, 88% de rendimiento); espectro $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 2,80 (2H, t), 2,96 (3H, s), 3,43 (2H, t), 6,26 - 6,32 (1H, m), 6,50 - 6,55 (1H, m), 6,84 (2H, s), 7,00 - 7,06 (1H, m); Espectro de masa: m/z (ES+) (M+H)⁺ = 177,44.
- Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 1.04.



#	R ^x	Nombre	espectro ¹ H NMR (300 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
1.05		6-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridina-3-carbonitrilo	2,19 (3H, s), 2,97 (2H, t), 3,06 (3H, s), 3,54 - 3,61 (5H, m), 5,95 (1H, s), 6,96 (1H, dd), 7,44 - 7,55 (2H, m), 7,67 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,59 (1H, s), 11,57 (1H, s)	388,39
1.06		6-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridina-3-carbonitrilo	2,96 (2H, t), 3,05 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,56 (2H, t), 3,72 (3H, s), 5,71 (1H, d), 6,76 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 7,40 - 7,46 (2H, m), 8,37 (1H, s), 9,22 (1H, s), 11,50 (1H, s)	404,39
1.07 ^a		4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-6-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]piridina-3-carbonitrilo	1,86 - 2,06 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,83 (2H, d), 2,96 (2H, t), 3,05 (3H, s), 3,56 (2H, t), 4,00 - 4,11 (1H, m), 6,61 (1H, s), 6,93 (1H, t), 7,43 (3H, d), 7,92 (1H, s), 8,34 (1H, s), 9,22 (1H, s), 11,41 (1H, s)	457,42
1.08 ^b		6-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridina-3-carbonitrilo	2,13 (3H, s), 3,01 (2H, t), 3,11 (3H, s), 3,62 (2H, t), 3,77 (3H, s), 6,71 (1H, s), 6,99 (1H, d), 7,42 - 7,53 (2H, m), 7,89 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,68 (1H, s), 11,43 (1H, s)	388,39

^a La 1-(1-metilpiperidin-4-il)pirazol-4-amina, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

5 a) Se agregó por goteo DIAD (84 mL, 424,76 mmol) a una solución fría de 1-metilpiperidin-4-ol (39,1 g, 339,81 mmol), trifenilfosfina (111 g, 424,76 mmol) y 4-nitro-1H-pirazol (32,02 g, 283,18 mmol) en THF (550 mL) a 0°C (cuidado: exotérmica). La solución resultante se agitó durante 5 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (600 mL) y HCl 1M (400 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con HCl 1M (2x 250 mL). Las fases acuosas combinadas se hicieron básicas mediante la adición de solución de un 40% de NaOH y se extrajeron con CH₂Cl₂ (2x 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% de MeOH en CH₂Cl₂, las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 1-metil-4-(4-nitropirazol-1-il)piperidina (28,5 g, 48% de rendimiento); espectro ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,94 - 2,07 (6H, m), 2,21 (3H, s), 2,85 - 2,87 (2H, m), 4,20 - 4,27 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,93 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 211,30.

15 b) Una mezcla de 1-metil-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (24,05 g, 114,40 mmol) y un 5% de paladio sobre carbono (5 g, 2,4 mmol) en EtOH (240 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a 25°C durante 16 horas.

La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta proporcionar 1-(1-metilpiperidin-4-il)pirazol-4-amina (16,39 g, 79% de rendimiento); espectro ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,93 - 2,03 (3H, m), 2,10 - 2,16 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,79 (1H, br s), 2,94 - 2,97 (2H, m), 3,97 - 4,05 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,14 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 181,29.

20 ^b El Ejemplo 1.08 se puede preparar alternativamente como se indica a continuación:

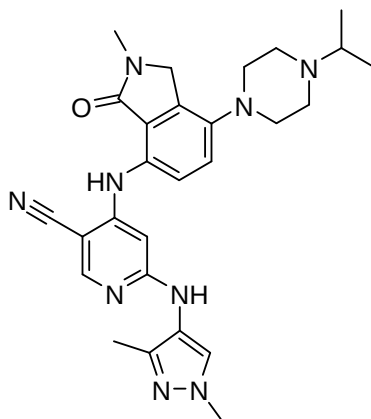
se suspendieron 8-amino-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (5,36 g, 30,44 mmol), 4-cloro-6-(1,3-dimetilpirazol-4-ilamino) piridina-3-carbonitrilo (5,8 g, 23,42 mmol) e hidrato del ácido 4-toluenosulfónico (4,90 g, 25,76 mmol) en ciclohexanol (56,9 mL, 538,59 mmol). La reacción se calentó hasta 160 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente bajo agitación y se agregó tBuOMe (200 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con tBuOMe y volvió a disolver en DCM (400 mL). La solución se lavó con una solución acuosa 0,5N de hidróxido de sodio (400 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto en bruto (15 g) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 6% de MeOH en EtOAc/DCM (1/1). El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido (7,3 g) y se agitó en tBuOMe (100 mL) durante la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con tBuOMe y se secó a un peso constante para proporcionar el compuesto del título (7,50 g, 83 %) como un sólido blanco.

Se preparó 4-cloro-6-(1,3-dimetilpirazol-4-ilamino) piridina-3-carbonitrilo como se indica a continuación:

Se pesaron 4,6-dicloropiridina-3-carbonitrilo (9,60 g, 55,49 mmol), N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)acetamida (8,5 g, 55,49 mmol, ver el Ejemplo 2.02), acetato de paladio(II) (0,374 g, 1,66 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (1,926 g, 3,33 mmol) y carbonato de cesio (27,1 g, 83,23 mmol) en un recipiente. Se agregó dioxano (110 mL) y se insufló argón a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, agitándose, se agregó agua (275 mL) seguido de la adición en porciones de hidrato de hidróxido de litio (6,99 g, 166,47 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 5% de MeOH en EtOAc/DCM (1:1). El solvente se evaporó a sequedad. El residuo se trituró en Et₂O, y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con Et₂O y se secó a un peso constante para proporcionar 4-cloro-6-(1,3-dimetilpirazol-4-ilamino)piridina-3-carbonitrilo (6 g, 43,7 %) como un sólido amarillo claro. espectro ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2,15 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,36 (s, 1H); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 248.

Ejemplo 1.09

6-[(1,3-Dimetilpirazol-4-il)amino]-4-[[7-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxo-isoindolin-4-il]amino]piridina-3-carbonitrilo



Se suspendieron 6-cloro-4-[[2-metil-3-oxo-7-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-1H-isoindol-4-il]amino]piridina-3-carbonitrilo (100 mg, 0,24 mmol), acetato de paladio(II) (4,23 mg, 0,02 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (16,34 mg, 0,03 mmol), 1,3-dimetilpirazol-4-amina (52,3 mg, 0,47 mmol) y carbonato de cesio (92 mg, 0,28 mmol) en dioxano (2 mL). La mezcla se purgó durante 5 minutos con nitrógeno y se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se cargó en una columna SCX. La mezcla se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 7N en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 1.09 (31 mg, 26% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 1,02 (6H, d), 2,09 (3H, s), 2,60 (4H, t), 2,68 - 2,73 (1H, m), 3,01 (4H, t), 3,06 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,49 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,86 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,65 (1H, s), 9,26 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 500,33.

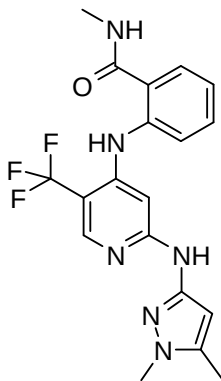
El 6-cloro-4-[[2-metil-3-oxo-7-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-1H-isoindol-4-il]amino]piridina-3-carbonitrilo, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

a) Se agregó en porciones hidruro de sodio (0,557 g, 13,93 mmol) a 7-amino-2-metil-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-3H-isoindol-1-ona (1,004 g, 3,48 mmol), en THF (30 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó en porciones 4,6-dicloropiridina-3-carbonitrilo (0,602 g, 3,48 mmol) y la mezcla calentó durante la noche a 60°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 mL). La mezcla se lavó consecutivamente con agua (50 mL), una solución saturada de NaHCO₃ (50 mL), agua (25 mL) y finalmente con una solución saturada de NaCl (20 mL). La mezcla se filtró y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se trituró en Et₂O y MeOH y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 5-10% de MeOH en CH₂Cl₂, las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron hasta proporcionar 6-cloro-4-[[2-metil-3-oxo-7-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-1H-isoindol-4-il]amino]piridina-3-carbonitrilo (316 mg, 21% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 1,02 (6H, d), 2,60 (4H, t), 2,70 (1H, t), 3,02 - 3,08 (7H, m), 4,51 (2H, s), 7,04 (1H, d), 7,15 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 8,53 (1H, d), 9,68 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 425,30.

La 7-amino-2-metil-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-3H-isoidol-1-ona, utilizada como material de partida, se puede preparar como se describe en la literatura (Kawahara, E.; Miyake, T.; Roesel, J. Preparación de compuestos de pirimidina como FAK y/o inhibidores ALK, WO2006021457).

Ejemplo 2.01

5 2-[[2-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida

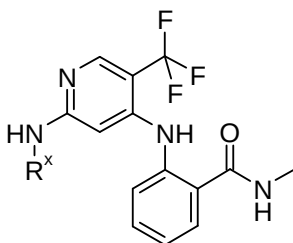


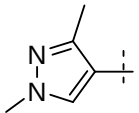
Se suspendieron 1,5-dimetilpirazol-3-amina (50,6 mg, 0,45 mmol), 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida (100 mg, 0,30 mmol), terc-butoxido de sodio (43,7 mg, 0,45 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (35,1 mg, 0,06 mmol) y bis(dibencilidaneacetona)paladio (27,8 mg, 0,048 mmol) en dioxano (3 mL) y la mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se cargó en una columna SCX. La mezcla se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 7N en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron hasta proporcionar el Ejemplo 2.01 (28,4 mg, 23% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,18 (3H, s), 2,77 (3H, d), 3,55 (3H, s), 5,93 (1H, s), 7,08 - 7,11 (1H, m), 7,52 - 7,55 (1H, m), 7,61 - 7,63 (2H, m), 7,69 - 7,72 (1H, m), 8,21 (1H, d), 8,64 (1H, q), 9,36 (1H, s), 10,25 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 405,07.

La 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

a) Se agregó carbonato de cesio (3,40 g, 10,43 mmol) a 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (1,604 g, 5,22 mmol), acetato de paladio(II) (0,094 g, 0,42 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,362 g, 0,63 mmol) y 2-amino-N-metilbenzamida (0,784 g, 5,22 mmol) en dioxano (40 mL). La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 24 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla se filtró a través de Celite y se purificó directamente mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de un 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron hasta proporcionar 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida (1,168 g, 68% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,76 (3H, d), 7,24 (2H, dd), 7,57 (2H, ddd), 7,74 (1H, dd), 8,49 (1H, d), 8,71 (1H, d), 10,54 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 329,99 y 331,95.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 2.01.



#	R ^x	Nombre	espectro ¹ H NMR (300 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
2.02 ^a		2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metilbenzamida	2,05 (3H, s), 2,69 - 2,77 (3H, m), 3,70 (3H, s), 6,62 (1H, s), 7,06 - 7,11 (1H, m), 7,48 - 7,50 (2H, m), 7,69 (1H, dd), 7,82 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,63 (1H, q), 10,09 (1H, s)	405,07

^a El Ejemplo 2.02 se puede preparar alternativamente como se indica a continuación:

5 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,606 g, 1,05 mmol), acetato de paladio(II) (0,118 g, 0,52 mmol), 2-amino-N-metilbenzamida (2,67 g, 17,80 mmol) y N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (4 g, 10,47 mmol) se disolvieron en dioxano (120 mL) y se insufló argón a través de la mezcla durante 5 minutos. Se agregó carbonato de cesio (6,82 g, 20,94 mmol) y se insufló argón a través de la mezcla durante 5 minutos adicionales. La reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, agitándose, se diluyó con DCM, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 5% de MeOH en EtOAc/DCM (1:1). El solvente se evaporó a sequedad, para proporcionar una espuma gomosa. Se agregó 60 mL de tBuOMe y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con tBuOMe y se secó a un peso constante para proporcionar el compuesto del título (3,60 g, 85 %) como un sólido claro beige. Inicio de la fusión a 203°C.

Los picos más prominentes de difracción de rayos X en polvo para este material cristalino se enumeran a continuación:

Ángulo2-Theta °	% de intensidad	Ángulo2-Theta °	% de intensidad	Ángulo2-Theta °	% de intensidad	Ángulo2-Theta °	% de intensidad
9,763	11,7	16,377	37,1	22,279	12	28,064	8,2
11,693	10,2	18,288	39,2	23,608	13,5	28,704	8,5
12,058	14,3	19,438	33,9	24,186	26	29,81	12,9
13,538	22,5	20,044	15,5	24,887	9,6	30,826	5,6
13,76	17,8	20,494	100	25,428	9,4	33,239	8,5
14,599	39,5	21,124	23,7	25,836	16,4	38,767	7,6
14,883	12,9	21,707	32,2	26,734	7,9	6,884	18,7

15 La N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina, utilizada como material de partida, se produjo como se indica a continuación:

20 Se agregó por goteo anhídrido acético (27,2 mL, 243,89 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 1,3-dimetilpirazol-4-amina (12 g, 81,30 mmol) y acetato de potasio (7,98 g, 81,30 mmol) en EtOAc (250 mL) a 25 °C. La suspensión se agitó durante 1 hora y el material insoluble se eliminó por filtración. Después de la evaporación del solvente, el material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0% a 10% de MeOH en DCM. Después de la evaporación del solvente, el residuo se trituró en Et₂O. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con Et₂O y se secó a un peso constante para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)acetamida. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar más N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)acetamida. Las dos partidas se combinaron para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)acetamida (6,40 g, 51,4 %) como un sólido blancuzco.

espectro ¹H NMR: (500 MHz, DMSO) δ 1,99 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 7,80 (s, 1H), 9,28 (s, 1H); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 154.

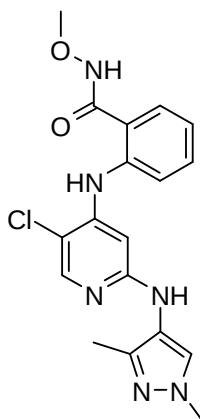
30 Se agregó hidruro de sodio (1,732 g, 41,13 mmol) a N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)acetamida (6,3 g, 41,1 mmol) disuelta en THF (80 mL) bajo nitrógeno. La suspensión clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y a

35°C durante 15 minutos y se agregó 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (6,02 g, 19,6 mmol). La mezcla se agitó a 35°C durante 20 minutos y a 45°C durante 30 minutos, para proporcionar una solución morada clara. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó con agua (30mL) y se agregó hidrato de hidróxido de litio (2,466 g, 58,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en DCM. Las fracciones que contenían producto puro se evaporaron a sequedad, se sonicó en éter de petróleo, se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó a un peso constante para proporcionar N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (3,5 g, 9,16 mmol, 46,8 %) como un sólido blanco.

La purificación adicional de fracciones impuras mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en DCM proporcionó más N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,59 g, 1,544 mmol, 7,88 %) como un aceite incoloro que se solidificó al reposar. espectro ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ 2,16 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,22 (bs, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 383.

15 Ejemplo 3.01

2-[[5-Cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metoxi-benzamida



Se suspendieron 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metoxibenzamida (0,1 g, 0,32 mmol), 1,3-dimetilpirazol-4-amina (0,053 g, 0,48 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,037 g, 0,06 mmol) y terc-butóxido de sodio (0,046 g, 0,48 mmol) en dioxano (5 mL) y se purgaron con nitrógeno. Se agregó bis(dibencilideneacetona)paladio (0,029 g, 0,050 mmol) y la mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se cargó en una columna SCX. La mezcla se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH_3 0,35N en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 3.01 (6,0 mg, 5% de rendimiento); espectro ^1H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,06 (3H, s), 3,69 - 3,71 (6H, m), 6,66 (1H, s), 7,08 - 7,13 (1H, m), 7,50 - 7,60 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,95 - 7,99 (2H, m), 9,43 (1H, s), 11,87 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 387,03 y 389,02.

La 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metoxibenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

30 a) Se agregó acetato de paladio (0,071 g, 0,32 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a 2-amino-N-metoxibenzamida (1,32 g, 7,94 mmol) en dioxano (80 mL) que contenía 2,5-dicloro-4-yodopiridina (2,176 g, 7,94 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,276 g, 0,48 mmol) y carbonato de cesio (5,18 g, 15,89 mmol). La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 18 horas y a 85°C durante 24 horas adicionales. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH y se cargó en una columna SCX. La mezcla se eluyó primero con MeOH y después con una solución 7N de NH_3 en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró con Et_2O hasta proporcionar 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metoxibenzamida (0,823 g, 33% de rendimiento); espectro ^1H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 3,66 (3H, s), 7,02 (1H, s), 7,26 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,56 - 7,64 (2H, m), 8,27 (1H, s), 9,66 (1H, s), 11,88 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 311,93 y 313,96 y 315,92.

40 La 2,5-dicloro-4-yodopiridina, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

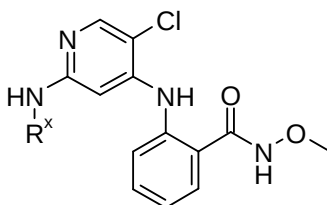
a) Una solución de 2,5-dicloropiridina (10 g, 67,57 mmol) en THF (17 mL) se agregó por goteo a una solución agitada de n-BuLi en isohexano (33,8 mL, 67,57 mmol) y diisopropilamina (9,63 mL, 67,57 mmol) en THF (68,0 mL), que se enfrió a -78°C, durante un periodo de 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y se agregó por goteo una solución de I_2 (17,49 g, 68,92 mmol) en THF (17,0 mL). La solución

5 resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora, se inactivó con agua (75 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con Et₂O (3x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con CH₂Cl₂ para proporcionar un sólido que se secó al vacío para proporcionar 2,5-dicloro-4-yodopiridina (9,72 g, 53% de rendimiento). El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 50-100% CH₂Cl₂ en isohexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron y el residuo se trituró con MeOH hasta proporcionar una segunda tanda de 2,5-dicloro-4-yodopiridina (5,74 g, 31% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 7,85 (1H, s), 8,34 (1H, s).

La 2-amino-N-metoxibenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

10 a) Se agregó hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (1,253 g, 15,00 mmol) a 1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (anhidruo isatoico) (1,631 g, 10 mmol) en THF (50 mL) que contenía DIPEA (2,79 ml, 16,00 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se calentó a reflujo durante 17 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (20 mL) y se cargó en una columna SCX. La mezcla se eluyó primero con MeOH y después con una solución 7N de NH₃ en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 2-amino-N-metoxibenzamida (1,410 g, 85% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 3,67 (3H, s), 6,26 (2H, s), 6,48 (1H, m), 6,70 (1H, dd), 7,15 (1H, m), 7,31 (1H, dd), 11,36 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 167,41.

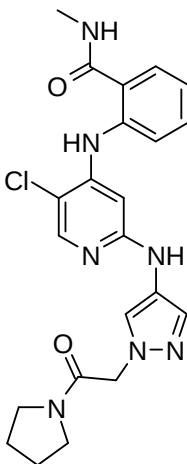
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3.01.



#	R ^x	Nombre	<u>Espectro ¹H NMR</u> (300 MHz, DMSO): δ	<u>Espectro de masa</u> m/z (ESI+) (M+H) ⁺
3.02		2-[[5-cloro-2-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metoxibenzamida	2,18 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,71 (3H, s), 5,88 (1H, s), 7,09 - 7,15 (1H, m), 7,58 (2H, t), 7,68 - 7,70 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,98 (1H, s), 9,60 (1H, s), 11,89 (1H, s)	387,03 y 389,02

Ejemplo 3.03

20 2-[[5-Cloro-2-[[1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida



Se disolvió ácido 2-[4-[[5-Cloro-4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acético (50 mg, 0,125 mmol) en DMA (4 mL). Se agregó pirrolidina (0,083 mL, 1,00 mmol), seguido de la adición por goteo de una solución de HATU (57 mg, 0,150 mmol) en DMA (1 mL). La mezcla se agitó a 22°C durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el

residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL). Los orgánicos combinados se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de 2-4% de MeOH (que contenía un 10% de NH₃ acuoso) en CH₂Cl₂, las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 3.03 (12 mg, 21% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 1,79 (2H, m), 1,91 (2H, m), 2,79 (3H, d), 3,31 (2H, t), 3,46 (2H, t), 4,94 (2H, s), 6,69 (1H, s), 7,11 (1H, dd), 7,36 (1H, s), 7,52 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,86 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,65 (1H, q), 8,70 (1H, s), 10,06 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)+ = 454,4 y 456,3.

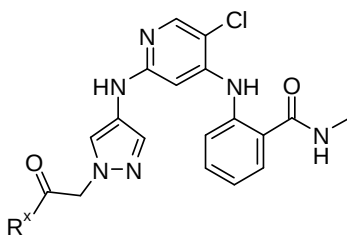
El ácido 2-[4-[[5-cloro-4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acético, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 10 a) Se agregó terc-butoxido de sodio (876 mg, 9,12 mmol) a una suspensión de dihidrocloruro del ácido 2-(4-aminopirazol-1-il)acético (542 mg, 2,53 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL). Se agregaron 2-[(2,5-Dicloropiridin-4-il)amino]-N-metilbenzamida (300 mg, 1,01 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (94 mg, 0,16 mmol) y la suspensión resultante se purgó con nitrógeno. Se agregó tris(dibencilidaneacetona)dipaladio(0) (74,2 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se purgó nuevamente con nitrógeno. La mezcla se calentó a 150°C durante 60 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (60 mL) y una solución de NaOH 0,1N (60 mL). La capa acuosa se separó, se lavó con CH₂Cl₂ (30 mL) y se ajustó hasta un pH de 4 mediante la adición de una solución de HCl 2N. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró con una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/MeOH (150 mL), se filtró y el sólido se lavó con una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/MeOH (3x 150 mL). Los filtrados combinados se evaporaron para proporcionar ácido 2-[4-[[5-cloro-4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acético (300 mg, 74% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,78 (3H, d), 4,41 (2H, s), 6,68 (1H, s), 7,10 (1H, dd), 7,28 (1H, s), 7,51 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,77 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,75 (1H, q), 10,04 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)+ = 401,3 y 403,3.

- 25 La 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metilbenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

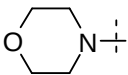
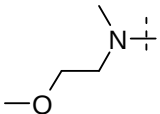
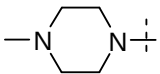
- 30 a) Se agregó acetato de paladio(II) (0,393 g, 1,75 mmol) a 2,5-dicloro-4-yodopiridina (12 g, 43,81 mmol), 2-amino-N-metilbenzamida (6,58 g, 43,81 mmol), carbonato de cesio (28,6 g, 87,63 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (1,521 g, 2,63 mmol) en dioxano (600 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 18 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se trituró con CH₂Cl₂ hasta proporcionar 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metilbenzamida (6,306 g, 48% de rendimiento). La solución CH₂Cl₂ se evaporó y el residuo se trituró con CH₂Cl₂ hasta proporcionar una segunda tanda de 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metilbenzamida (1,87 g, 14% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,78 (2H, d), 7,19 - 7,21 (2H, m), 7,54 - 7,60 (2H, m), 7,73 (1H, d), 8,28 (1H, s), 8,70 (1H, d), 10,41 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)+ = 296,0 y 298,0 y 300,0.

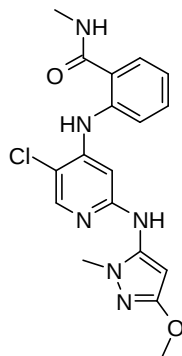
- 35 Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3.03.



#	R ^x	Nombre	<u>Espectro ¹H NMR</u> (400 MHz, DMSO): δ	<u>Espectro de masa</u> m/z (ESI+) (M+H) ⁺
3.04		2-[[5-cloro-2-[[1-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metilbenzamida		497,4 y 499,3

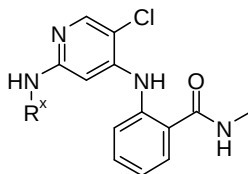
(continuación)

#	R ^x	Nombre	<u>Espectro ¹H NMR</u> (400 MHz, DMSO): δ	<u>Espectro de masa</u> m/z (ESI+) (M+H) ⁺
3.05		2-[[5-cloro-2-[[1-(2-morfolino-2-oxo-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida		470,4 y 472,3
3.06		2-[[5-cloro-2-[[1-[2-(2-metoxietil-metil-amino)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	2,79 (3H, d), 3,33 (3H, s), 3,44 - 3,55 (4H, m), 5,04 (2H, m), 6,69 (1H, s), 7,11 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,52 (1H, ddd), 7,59 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,65 (1H, q), 8,70 (1H, s), 10,06 (1H, s).	472,4 y 474,3
3.07		2-[[5-cloro-2-[[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	2,23 (3H, br.s), 2,34 (3H, br.m), 2,79 (3H, d), 3,48 (4H, br.m), 5,05 (2H, s), 6,69 (1H, s), 7,11 (1H, ddd), 7,36 (1H, d), 7,52 (2H, ddd), 7,59 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,65 (1H, q), 8,70 (1H, s), 10,07 (1H, s).	483,4 y 485,3

Ejemplo 3.08**5 2-[[5-Cloro-2-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida**

Se agregaron 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metilbenzamida (92mg, 0,31 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (36mg, 0,062mmol), 5-metoxi-2-metilpirazol-3-amina (51 mg, 0,40mmol) y terc-butóxido de sodio (45mg, 0,466mmol) a anhidro 1,4-dioxano (3 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno y se agregó bis(dibencilidaneacetona)paladio (28mg, 0,049mmol). La mezcla se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó una solución de HCl 2M en MeOH (0,30 mL). La mezcla se cargó en una columna SCX. La mezcla se eluyó primero con MeOH y después con una solución 0,7M de NH₃ en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 3.08 (28 mg, 23% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,78 (3H, d), 3,48 (3H, s), 3,71 (3H, s), 5,67 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,12 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,71 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,62 - 8,70 (2H, m), 10,09 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 387,51 y 389,54.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3.08.



#	R ^x	Nombre	Espectro ¹ H NMR (300 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
3.09		2-[[5-cloro-2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	2,07 (3H, s), 2,75 - 2,78 (3H, d), 3,54 (3H, s), 5,98 (1H, d), 6,77 (1H, d), 7,09 - 7,15 (1H, m), 7,48 - 7,53 (2H, m), 7,69 - 7,71 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,65 (1H, d), 10,09 (1H, s)	370,99 y 372,98
3.10		2-[[5-cloro-2-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	2,18 (3H, s), 2,78 (3H, d), 3,57 (3H, s), 5,88 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,53 (1H, m), 7,65 - 7,73 (3H, m), 7,97 (1H, s), 8,65 (1H, m), 8,96 (1H, s), 10,19 (1H, s)	371,48 y 373,51
3.11		2-[[5-cloro-2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	2,77 (3H, d), 3,77 (3H, s), 6,65 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,32 (1H, s), 7,50 (1H, t), 7,57 (1H, d), 7,68 - 7,71 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,63 (2H, s), 10,04 (1H, s)	357,07 y 359,03
3.12		2-[[5-cloro-2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	1,82 - 1,88 (1H, m), 1,90 - 1,94 (4H, m), 1,98 - 2,06 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,73 - 2,81 (1H, m), 2,77 (3H, d), 2,85 (1H, s), 3,17 (1H, s), 4,02 - 4,07 (1H, m), 6,64 (1H, s), 7,07 - 7,12 (1H, m), 7,35 - 7,35 (1H, m), 7,46 - 7,50 (1H, m), 7,54 - 7,56 (1H, m), 7,68 - 7,71 (1H, m), 7,87 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,63 (1H, t), 10,03 (1H, s)	440,06
3.13 ^a		2-[[2-[[1-(1-acetil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-5-cloro-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	1,67 - 1,71 (1H, m), 1,84 - 1,88 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,05 (3H, s), 2,79 (3H, d), 3,91 (2H, m), 4,33 - 4,39 (1H, m), 4,46 (2H, m), 6,66 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,48 - 7,52 (1H, m), 7,58 (1H, d), 7,70 - 7,72 (1H, m), 7,91 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,64 (1H, d), 8,65 (1H, s), 10,05 (1H, s)	468,55 y 470,54

(continuación)

#	R ^x	Nombre	Espectro ¹ H NMR (300 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
3.14		2-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	2,06 (3H, s), 2,77 (3H, d), 3,69 (3H, s), 6,71 (1H, s), 7,06 - 7,11 (1H, m), 7,46 - 7,56 (2H, m), 7,68 - 7,70 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,63 (1H, q), 10,02 (1H, s)	371,06 y 373,03
3.15 ^b		2-[[5-cloro-2-[(1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	1,89 - 1,93 (2H, m), 1,94 - 1,95 (2H, m), 2,79 (3H, d), 3,46 - 3,49 (2H, m), 3,95 - 3,97 (2H, m), 4,33 (1H, s), 6,66 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,70 - 7,72 (1H, m), 7,91 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,63 (1H, d), 8,65 (1H, s), 10,05 (1H, s)	427,50 y 429,50
3.16		2-[[5-Cloro-2-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida	2,16 (3H, s), 2,79 (2H, d), 5,95 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,50 (1H, t), 7,58 (1H, s), 7,62, (2H, d), 7,71 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,64 (1H, t), 8,93 (1H, s), 10,15 (1H, s), 11,66 (1H, s)	357,00 y 358,96
3.17		2-[[5-cloro-2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	0,61 - 0,66 (2H, m), 0,86 - 0,90 (2H, m), 1,78 - 1,86 (1H, m), 2,79 (3H, d), 5,83 (1H, s), 7,09 (1H, t), 7,46 - 7,54 (2H, m), 7,59 - 7,62 (1H, m), 7,68 - 7,71 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,64 (1H, d), 8,91 (1H, s), 10,14 (1H, s)	383,03 y 384,99
3.18		2-[[5-cloro-2-[(1-metilimidazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	(400 MHz, DMSO) δ 2,79 - 2,80 (3H, m), 3,61 (3H, s), 7,00 (1H, s), 7,05 - 7,09 (1H, m), 7,10 - 7,11 (1H, m), 7,27 - 7,29 (1H, m), 7,45 - 7,49 (1H, m), 7,54 - 7,57 (1H, m), 7,66 - 7,69 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,61 - 8,65 (1H, m), 8,93 (1H, s), 10,11 (1H, s)	357,34 y 359,36

^a La 1-[4-(4-aminopirazol-1-il)piperidin-1-il]etanona, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 5 a) Se agregó por goteo DIAD (3,40 mL, 17,25 mmol) a una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol (1,3 g, 11,50 mmol), 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona (1,975 g, 13,80 mmol) y trifetilfosfina (3,77 mL, 17,25 mmol) en THF (25 mL), enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó con HCl 2M (100 mL). La capa acuosa se separó, se basificó con NaOH 2M y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en CH₂Cl₂, las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 1-[4-(4-nitropirazol-1-il)piperidin-1-il]etanona (1,320 g, 48% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 1,74 - 1,84 (1H, m), 1,89 - 1,95 (1H, m), 1,99 - 2,07 (3H, m), 2,12 - 2,15 (1H, m), 2,66 - 2,75 (1H, m), 3,15 - 3,24 (1H, m), 3,47 - 3,53 (1H, m), 3,87 - 3,95 (2H, m), 4,48 - 4,59 (2H, m), 8,28 (1H, s), 8,94 (1H, s);
- 10 Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 239,01.
- 15

b) Una mezcla de 1-[4-(4-nitropirazol-1-il)piperidin-1-il]etanona (1,32 g, 5,54 mmol), y un 10% de paladio sobre carbono (0,147 g, 0,139 mmol) en EtOH (100 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se agregó directamente a una columna SCX. El producto deseado se eluyó utilizando una

solución de NH_3 7M en MeOH. Las fracciones que contenían se combinaron y se evaporaron para proporcionar 1-[4-(4-aminopirazol-1-il)piperidin-1-il]etanona (0,724 g, 63% de rendimiento); espectro $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO) δ 1,46 - 1,91 (3, m), 2,02 (3H, s), 2,63 - 2,72 (1H, m), 3,11 - 3,18 (1H, m), 3,34 - 3,41 (1H, m), 3,77 (2H, s), 3,87 (1H, d), 4,14 - 4,24 (1H, m), 4,40 (1H, d), 6,91 (1H, s), 7,06 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)+ = 209,06.

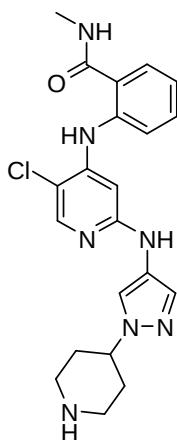
5 ^b La 1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-amina, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

a) Una solución de DIAD (2,95 mL, 15,00 mmol) en THF (5 mL) se agregó a una solución agitada de tetrahidro-2H-piran-4-ol (1,226 g, 12,00 mmol), trifenilfosfina (3,93 g, 15,00 mmol) y 4-nitro-1H-pirazol (1,131 g, 10 mmol) en THF (15 mL), enfriado a 0°C, durante un periodo de 60 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se agregó una mezcla de 20% de EtOAc en isohexano (40 mL) al residuo, agitándose vigorosamente. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 30-55% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó consecutivamente con una solución de NaOH 2M (2x 75 mL), agua (2x 50 mL) y finalmente con una solución saturada de NaCl (2x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta proporcionar 4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (1,77g, 90% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; Espectro de masa: m/z (ESI-) (M-H)- = 196,41.

b) Una mezcla de 10% de paladio sobre carbono (177 mg, 0,17 mmol) y 4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (1,77 g, 8,98 mmol) en EtOH (50 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporaron. El residuo se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero con MeOH y después con una mezcla 0,7M de NH_3 en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-amina (1,123 g, 75% de rendimiento); espectro $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO) δ 1,97 (4H, m), 3,44 (2H, m), 4,01 (2H, dt), 4,15 (1H, d quinteto), 6,99 (1H, s), 7,10 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)+ = 168,39.

Ejemplo 3.19

25 **2-[[5-Cloro-2-[[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida**



Una mezcla de 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metilbenzamida (100 mg, 0,34 mmol), de terc-butilo 4-(4-aminopirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (90 mg, 0,34 mmol), acetato de paladio(II) (3,03 mg, 0,01 mmol), carbonato de cesio (220 mg, 0,68 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (11,72 mg, 0,02 mmol) se suspendió en DMA (2 mL). La mezcla se calentó a 150°C durante 3 horas en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó en una columna SCX y se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH_3 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se agitó en una solución de HCl 1,0M en Et_2O a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 3.19 (9 mg, 6% de rendimiento); espectro $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO) δ 2,16 - 2,24 (4H, m), 2,78 (3H, d), 3,03 - 3,08 (2H, m), 3,37 - 3,42 (2H, m), 4,39 - 4,47 (1H, m), 6,63 (1H, s), 6,95 (1H, t), 7,42 (1H, s), 7,45 - 7,52 (2H, m), 7,72 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,20 - 8,32 (2H, m), 10,03 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)+ = 426,0 y 428,0.

El 4-(4-aminopirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

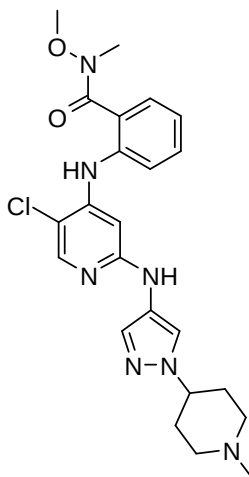
40 a) Se agregó por goteo DIAD (3,92 mL, 19,90 mmol) a una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol (1,5 g, 13,27 mmol), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,67 g, 13,27 mmol) y trifenilfosfina (5,22 g, 19,90 mmol) en THF (30 mL) se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con isohexano (80 mL) y EtOAc (20

mL) y se agitó vigorosamente. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con isohexano (20 mL). Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 20-50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 4-(4-nitropirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,63 g, 92% de rendimiento); espectro ^1H NMR: (300 MHz, DMSO) 1,42 (9H, s), 1,79 - 1,84 (2H, m), 2,01 - 2,05 (2H, m), 2,87 - 2,98 (2H, m), 4,40 - 4,47 (1H, m), 8,28 (1H, s), 8,95 (1H, s).

b) Una mezcla de 4-(4-nitropirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,63 g, 12,25 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (0,326 g, 0,31 mmol) en EtOH (200 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se cargó en una columna SCX. La mezcla se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH_3 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 4-(4-aminopirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,100 g, 64% de rendimiento); espectro ^1H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 1,41 (9H, s), 1,65 - 1,74 (2H, m), 1,89 - 1,92 (2H, m), 2,81 - 2,93 (2H, m), 3,75 (2H, s), 3,99 (2H, d), 4,09 - 4,16 (1H, m), 6,91 (1H, s), 7,06 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 211,0.

Ejemplo 3.20

2-[[5-Cloro-2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metoxi-N-metil-benzamida

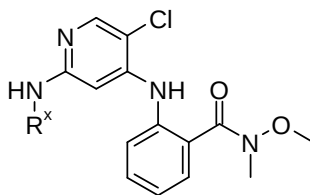


Se suspendieron 2-[(2,5-Dicloropiridin-4-il)amino]-N-metoxi-N-metilbenzamida (0,1 g, 0,31 mmol), 1-(1-metilpiperidin-4-il)pirazol-4-amina (0,083 g, 0,46 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (10,64 mg, 0,02 mmol), carbonato de cesio (0,200 g, 0,61 mmol) y acetato de paladio(II) (2,75 mg, 0,01 mmol) en DMA (2 mL). La mezcla se calentó a 150°C durante 2 horas en un reactor de microondas. Se agregó una porción adicional de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (10,64 mg, 0,02 mmol) y acetato de paladio(II) (2,75 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se calentó a 150°C durante 1 hora en el reactor de microondas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se cargó en una columna SCX. El producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH_3 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 3.20 (21 mg, 14% de rendimiento); espectro ^1H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 1,82 - 2,05 (6H, m), 2,17 (3H, s), 2,80 - 2,88 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,94 - 4,02 (1H, m), 6,26 (1H, d), 7,21 - 7,27 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,46 - 7,53 (3H, m), 7,81 - 7,85 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,51 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 470,08 y 472,02.

La 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metoxi-N-metilbenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

a) Se agregó acetato de paladio(II) (0,066 g, 0,29 mmol) a 2,5-dicloro-4-yodopiridina (2 g, 7,30 mmol), 2-amino-N-metoxi-N-metilbenzamida (1,316 g, 7,30 mmol), carbonato de cesio (4,76 g, 14,60 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,254 g, 0,44 mmol) en dioxano (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 18 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en CH_2Cl_2 , las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metoxi-N-metilbenzamida (0,775 g, 33% de rendimiento); espectro ^1H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 3,18 (3H, s), 3,48 (3H, s), 6,61 (1H, d), 7,34 - 7,40 (1H, m), 7,45 - 7,47 (1H, m), 7,54 - 7,57 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,47 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 326,0 y 328,0 y 330,0.

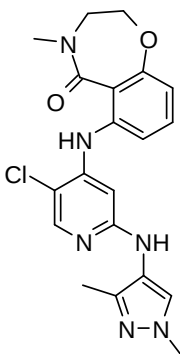
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3.20.



#	R ^x	Nombre	Espectro ¹ H NMR (300 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
3.21		2-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metoxi-N-metil-benzamida		401,08 y 403,04

Ejemplo 3.22

6-[[5-Cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-5-ona



5

Se suspendieron 6-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (118mg, 0,35 mmol), 1,3-dimetilpirazol-4-amina (58,2 mg, 0,52 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (40,4 mg, 0,07 mmol) y terc-butóxido de sodio (50,3 mg, 0,52 mmol) en dioxano (5 mL). La mezcla se degasificó con nitrógeno y se agregó bis(dibencilidaneacetona)paladio (32,0 mg, 0,056 mmol). La mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero con MeOH y después utilizando una solución de NH₃ 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 3.22 (39,0 mg, 27 % de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,06 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,50 (2H, t), 3,69 (3H, s), 4,32 (2H, t), 6,66 (1H, s), 6,77 - 6,80 (1H, m), 7,32 - 7,34 (1H, m), 7,46 (1H, t), 7,80 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,98 (1H, s), 9,00 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 413,05 y 415,02.

La 6-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-5-ona, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

a) Se suspendieron 2,5-dicloro-4-yodopiridina (0,2 g, 0,73 mmol), 6-amino-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (0,140 g, 0,73 mmol), acetato de paladio(II) (6,56 mg, 0,03 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,025 g, 0,04 mmol) y carbonato de cesio (0,476 g, 1,46 mmol) en dioxano (5 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 30 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en CH₂Cl₂, las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 6-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (0,118 g, 48% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 3,10 (3H, s), 3,55 (2H, t), 4,34 (2H, t), 6,88 - 6,91 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,36 - 7,39 (1H, m), 7,50 (1H, t), 8,26 (1H, s), 9,31 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 337,96 y 339,99 y 341,96.

La 6-amino-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-5-ona, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

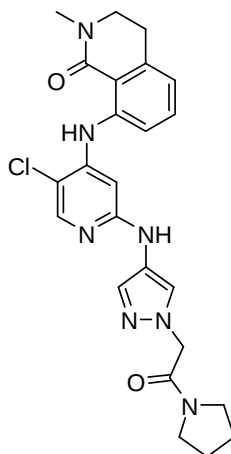
5 a) Se agregó en porciones hidruro de sodio (8,81 g, 220,38 mmol) a 2-(metilamino)etanol (16,55 g, 220,38 mmol) en THF (500 mL) a 0°C durante un periodo de 10 minutos bajo una atmósfera de argón. La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, se agregó en una porción 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (20 g, 146,92 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua y se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (300 mL), la mezcla se lavó consecutivamente con agua (2x 300 mL) y después con una solución saturada de NaCl (300 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% de una solución de NH₃ 7M en MeOH, en CH₂Cl₂, las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar 2-amino-6-(2-metilaminoetoxi)benzonitrilo (12,08 g, 43% de rendimiento); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 192,43.

15 b) Se agregó en una porción hidróxido de potasio (32 g, 570,35 mmol) a 2-amino-6-(2-metilaminoetoxi)benzonitrilo (16 g, 83,67 mmol) en etanol (160 mL). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua (1000 mL) y se acidificó a ~pH1 con HCl 2M. La mezcla se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero utilizando MeOH y después con una solución de NH₃ 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar ácido 2-amino-6-(2-metilaminoetoxi) benzoico que se utilizó sin purificación adicional.

20 c) Se agregó en una porción HATU (35,0 g, 92,04 mmol) a ácido 2-amino-6-(2-metilaminoetoxi) benzoico (17,59 g, 83,67 mmol) y DIPEA (15,92 mL, 92,04 mmol) en DMF (200 mL) y la solución resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (500 mL). La mezcla se lavó consecutivamente con una solución saturada de Na₂CO₃ (500 mL), agua (500 mL) y finalmente con una solución saturada de NaCl (500 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohehexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 6-amino-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (1,635 g, 10% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 3,09 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 5,74 (br s, 2H), 6,22 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 7,08 (appt t, 1H); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 193,41.

Ejemplo 3.23

8-[[5-Cloro-2-[[1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



30

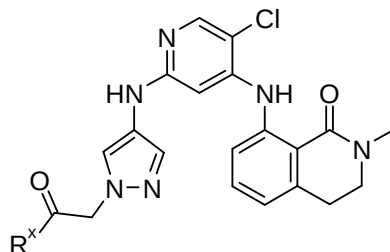
Una mezcla de ácido 2-[4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acético (60 mg, 0,141 mmol) se suspendió en DMA (4 mL). Se agregó pirrolidina (71 µL, 0,843 mmol), seguido de la adición por goteo de una solución de HATU (64 mg, 0,169 mmol) en DMA (1 mL). La mezcla se agitó a 22°C durante 16 horas y se evaporó. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de 2-4% (que contenía un 10% de NH₃ acuoso) en CH₂Cl₂, las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 3.23 (37 mg, 55% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 1,80 (2H, m), 1,93 (2H, m), 2,99 (2H, t), 3,07 (3H, s), 3,33 (2H, t), 3,49 (2H, t), 3,59 (2H, t), 5,00 (2H, s), 6,79 (1H, s), 7,03 (1H, d), 7,48 - 7,55 (3H, m), 7,88 (1H, s), 8,06 (1H, s), 9,19 (1H, s), 11,70 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 480,4 y 482,3.

40

El ácido 2-[4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acético, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 5 a) Se agregó terc-butoxido de sodio (805 mg, 8,38 mmol) a una suspensión de dihidrocloruro del ácido 2-(4-aminopirazol-1-il)acético (498 mg, 2,33 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) a 22°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó y se sometió a sonicación durante 5 minutos, se agregaron 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (300 mg, 0,93 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (86 mg, 0,15 mmol) y la suspensión resultante se purgó con nitrógeno. Se agregó tris(dibencilidaneacetona)dipaladio(0) (68,2 mg, 0,075 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a 150°C durante 60 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (150 mL) y una solución de NaOH 0,1N (150 mL). La capa acuosa se separó, se lavó con CH₂Cl₂ (100 mL) y se ajustó hasta un pH de 4 con solución de HCl 2N. La solución acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (100 mL), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/MeOH (150 mL) y el sólido resultante se filtró y se lavó con una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/MeOH. Los filtrados combinados se evaporaron hasta proporcionar ácido 2-[4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acético (250 mg, 63% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,96 (2H, t), 3,06 (3H, s), 3,57 (2H, t), 4,71 (2H, s), 6,81 (1H, s), 6,89 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,43 - 7,50 (2H, m), 7,90 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,86 (1H, s), 11,23 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 427,33 y 429,29.
- 15 La 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:
- 20 a) Se agregó acetato de paladio(II) (0,093 g, 0,41 mmol) a 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,360 g, 0,62 mmol), carbonato de cesio (6,76 g, 20,74 mmol), 2,5-dicloro-4-yodopiridina (2,84 g, 10,37 mmol) y 8-amino-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (1,827 g, 10,37 mmol) en dioxano (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 18 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó consecutivamente con una solución saturada de NaHCO₃ (50 mL), agua (50 mL) y finalmente con una solución saturada de NaCl (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O hasta proporcionar un sólido. El sólido se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-5% de MeOH en CH₂Cl₂, las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (2,398 g, 72% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,97 (2H, t), 3,05 (3H, s), 3,57 (2H, t), 7,00 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,44 - 7,51 (2H, m), 8,31 (1H, s), 11,63 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 322,29 y 324,28 y 326,29.
- 25

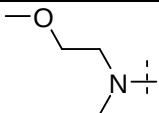
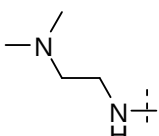
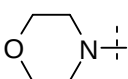
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3.23.

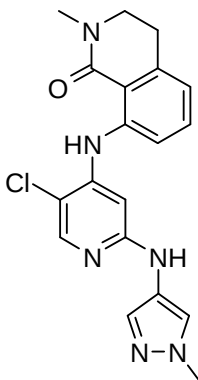


30

#	R ^x	Nombre	<u>Espectro ¹H NMR</u> (400 MHz, DMSO): δ	<u>Espectro de masa</u> m/z (ESI+) (M+H) ⁺
3.24		2-[4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]-N-(2-metoxietil)acetamida	3,01 (2H, t), 3,11 (3H, s), 3,30 - 3,33 (5H, m), 3,42 (2H, t), 3,62 (2H, t), 4,78 (2H, s), 6,83 (1H, s), 6,95 (1H, dd), 7,45 (1H, s), 7,49 - 7,50 (2H, m), 7,96 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,09 (1H, t), 8,79 (1H, s), 11,29 (1H, s)	484,4 y 486,3

(continuación)

#	R ^x	Nombre	Espectro ¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
3.25		2-[4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]-N-(2-metoxietil)-N-metil-acetamida		498,4 y 500,3
3.26		2-[4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]-N-(2-dimetilaminoetil)acetamida		497,5 y 499,3
3.27		8-[[5-cloro-2-[[1-(2-morfolino-2-oxo-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	(400 MHz, CDCl ₃) δ 2,95 (4H, m), 3,16 (3H, s), 3,55 (4H, m), 3,59 - 3,67 (4H, m), 4,92 (2H, s), 6,00 (1H, s), 6,66 (1H, s), 6,72 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,70 (1H, s), 8,01 (1H, s), 11,15 (1H, s)	496,40 y 498,32

Ejemplo 3.28**8-[[5-Cloro-2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona**

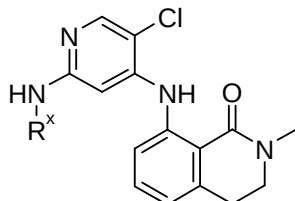
5

10

15

Se suspendieron 1-metilpirazol-4-amina (39,2 mg, 0,40 mmol), 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (100 mg, 0,31 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (35,9 mg, 0,06 mmol) y terc-butóxido de sodio (44,7 mg, 0,47 mmol) en dioxano (3,5 mL). La mezcla se degasificó con nitrógeno y se agregó bis(dibencilidaneacetona)paladio (28,2 mg, 0,049 mmol). La mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución 0,7M de NH₃ en MeOH. Las fracciones que contenían producto se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 3.28 (12,90 mg, 11% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 3,02 (2H, t), 3,12 (3H, s), 3,62 (2H, t), 3,84 (3H, s), 6,81 (1H, s), 6,95 (1H, dd), 7,40 (1H, d), 7,50 (2H, m), 7,90 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,72 (1H, s), 11,27 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 383,03 y 384,99.

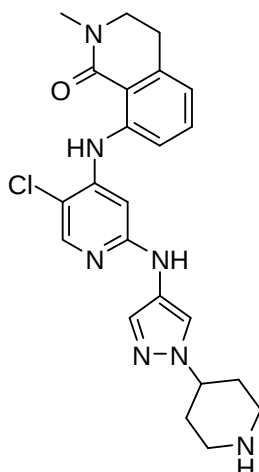
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3.28.



#	R ^x	Nombre	Espectro ¹ H NMR (300 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
3.29		8-[[5-cloro-2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	1,95 (2H, m), 2,00 - 2,04 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,83 - 2,86 (2H, m), 2,96 (2H, t), 3,06 (3H, s), 3,18 (3H, d), 3,57 (2H, t), 4,08 (1H, m), 6,75 (1H, s), 6,88 - 6,90 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,63 (1H, s), 11,21 (1H, s)	466,41
3.30		8-[[5-cloro-2-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	2,20 (3H, s), 2,97 (2H, t), 3,07 (3H, s), 3,58 (5H, m), 5,90 (1H, s), 6,90 - 6,92 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,79 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,99 (1H, s), 11,35 (1H, s)	397,4 y 399,4
3.31		8-[[2-[[1-(1-acetil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-5-cloro-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	1,68 - 1,88 (2H, m), 1,96 - 2,00 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,67 - 2,69 (1H, m), 2,71 (1H, s), 2,96 (2H, t), 3,06 (3H, s), 3,57 (2H, t), 3,92 (1H, d), 4,33 - 4,39 (1H, m), 4,46 (1H, d), 6,76 (1H, s), 6,89 - 6,91 (1H, m), 7,39 - 7,39 (1H, m), 7,40 - 7,45 (2H, m), 7,92 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,66 (1H, s), 11,22 (1H, s)	494,43
3.32		8-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	2,09 (3H, s), 2,96 (2H, s), 3,06 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,71 (3H, s), 6,80 (1H, s), 6,88 - 6,90 (1H, m), 7,42 - 7,43 (2H, m), 7,83 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,02 (1H, s), 11,18 (1H, s)	397,41

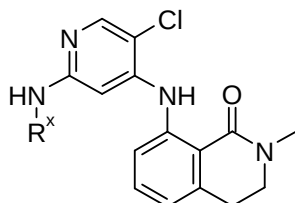
Ejemplo 3.33

8-[[5-Cloro-2-[[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



Se suspendieron 8-[(2,5-Dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (70 mg, 0,22 mmol), 4-(4-aminopirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (145 mg, 0,54 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (25,1 mg, 0,04 mmol) y terc-butoxido de sodio (31,3 mg, 0,33 mmol) en dioxano (6 mL). La mezcla se degasificó con nitrógeno y se agregó tris(dibencilidaneacetona)dipaladio(0) (19,90 mg, 0,022 mmol). La mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se cargó en una columna SCX. El producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 0,35M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 3.33 (13 mg, 13% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 1,72 - 1,76 (2H, m), 1,89 - 1,92 (2H, m), 2,53 (2H, m), 2,96 (2H, m), 3,02 - 3,04 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,57 (2H, t), 4,09 - 4,15 (1H, m), 6,75 (1H, s), 6,88 - 6,91 (1H, m), 7,36 - 7,37 (1H, m), 7,42 - 7,45 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,63 (1H, s), 11,21 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 452,44.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3.33.



#	R ^x	Nombre	Espectro ¹ H NMR (300 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
3.34 ^a		8-[[5-cloro-2-[[1-(3-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	1,47 - 1,50 (1H, m), 1,69 (1H, t), 1,82 - 1,85 (1H, m), 2,06 (1H, t), 2,87 (2H, d), 2,96 (2H, t), 3,06 (3H, s), 3,10 - 3,13 (1H, m), 3,18 (1H, d), 3,57 (2H, t), 4,03 - 4,07 (1H, m), 6,75 (1H, s), 6,88 - 6,91 (1H, m), 7,37 - 7,45 (3H, m), 7,89 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,62 (1H, s), 11,21 (1H, s)	452,44

^a El 3-(4-aminopirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

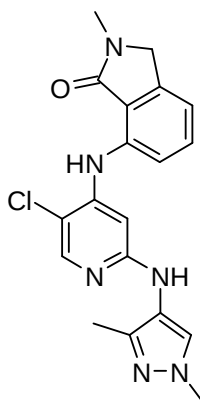
a) Se agregó una solución de DIAD (2,95 mL, 15,00 mmol) en THF (5 mL) durante un periodo de 60 minutos a una solución agitada de 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,415 g, 12,00 mmol), trifetilfosfina (3,93 g, 15,00 mmol) y 4-nitro-1H-pirazol (1,131 g, 10 mmol) en THF (15 mL), enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

La mezcla se concentró al vacío y se agregó una mezcla de 20% de EtOAc en isohexano (40 mL), agitándose vigorosamente. Después de 20 minutos, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. Las fracciones mezcladas se combinaron y se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 3-(4-nitropirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,045 g, 69% de rendimiento); Espectro de masa: m/z (ESI-) (M-H)⁻ = 295,45.

b) Se agregó una mezcla de 10% paladio sobre carbono (0,048 g, 0,045 mmol) a 3-(4-nitropirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (475 mg, 1,60 mmol) en EtOH (16 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución 0,7M de NH₃ en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 3-(4-aminopirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (213 mg, 50% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 1,39 (9H, s), 1,44 - 1,57 (1H, m), 1,68 - 1,75 (1H, m), 1,83 - 2,01 (1H, m), 2,06 - 2,15 (1H, m), 2,78 (1H, m), 3,06 (1H, dd), 3,82 - 4,02 (2H, m), 4,14 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,10 (1H, d); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 267,46.

Ejemplo 3.35

7-[(5-Cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil)amino]-2-metil-isoindolin-1-ona



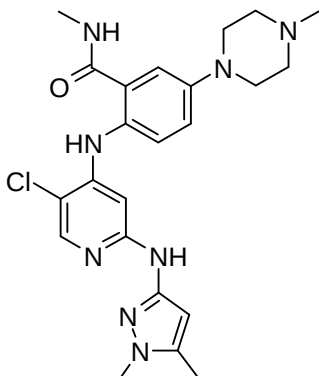
Se suspendieron 7-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3H-isoindol-1-ona (156 mg, 0,51 mmol), 1,3-dimetilpirazol-4-amina (84 mg, 0,76 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (58,6 mg, 0,10 mmol) y terc-butoxido de sodio (73,0 mg, 0,76 mmol) en dioxano (5 mL). La mezcla se degasificó con nitrógeno, se agregó bis(dibencilidaneacetona)paladio (46,4 mg, 0,081 mmol) y la mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 3.35 (27,0 mg, 14% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,11 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,47 (2H, s), 7,00 (1H, s), 7,15 (1H, d), 7,44 - 7,47 (1H, m), 7,54 (1H, d), 7,87 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,14 (1H, s), 9,53 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 383,05 y 385,02.

La 7-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3H-isoindol-1-ona, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

a) Se suspendieron una mezcla de 2,5-dicloro-4-yodopiridina (0,2 g, 0,73 mmol), 7-amino-2-metil-3H-isoindol-1-ona (0,118 g, 0,73 mmol), acetato de paladio(II) (6,56 mg, 0,03 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,025 g, 0,04 mmol) y carbonato de cesio (0,476 g, 1,46 mmol) en dioxano (5 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 30 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. Un sólido que se recogió de la parte superior de la columna se lavó con agua, se secó al vacío y se combinó con el residuo evaporado para proporcionar 7-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3H-isoindol-1-ona (0,160 g, 71% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 3,07 (3H, s), 4,50 (2H, s), 7,25 - 7,28 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,56 - 7,63 (2H, m), 8,36 (1H, s), 9,80 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 308,01 y 309,97 y 311,99.

La 7-amino-2-metil-3H-isoindol-1-ona, utilizada como material de partida, se puede preparar como se describe en la literatura (García-Echeverría, C.; Kanazawa, T.; Kawahara, E.; Masuya, K.; Matsuura, N.; Miyake, T.; Ohmori, O.; Umemura, I. Preparation of novel 2,4-di(phenylamino)pyrimidines useful in the treatment of neoplastic diseases, inflammatory and immune system disorders. WO2004080980).

Ejemplo 3.36

2-[[5-Cloro-2-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

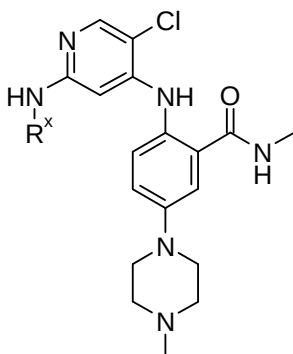
Se suspendió una mezcla de 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (0,15 g, 0,38 mmol), 1,5-dimetilpirazol-3-amina (0,042 g, 0,38 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,013 g, 0,02 mmol), carbonato de cesio (0,248 g, 0,76 mmol) y acetato de paladio(II) (3,42 mg, 0,02 mmol) en DMA (2 mL). La mezcla se calentó a 150°C durante 1 hora en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 3.36 (0,013 g, 7% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,17 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,68 - 2,77 (4H, m), 2,73 (2H, d), 3,17 - 3,30 (4H, m), 3,56 (3H, s), 5,86 (1H, s), 7,13 - 7,21 (2H, m), 7,44 - 7,49 (2H, m), 7,89 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,86 (1H, s), 9,56 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 469,2 y 471,1.

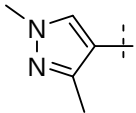
La 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

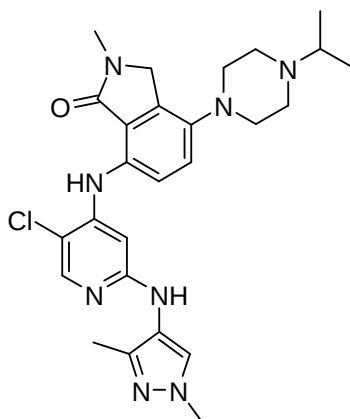
a) Se suspendió una mezcla de 2,5-dicloro-4-yodopiridina (0,56 g, 2,04 mmol), 2-amino-N-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (0,508 g, 2,04 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,071 g, 0,12 mmol), carbonato de cesio (1,332 g, 4,09 mmol) y acetato de paladio(II) (0,018 g, 0,08 mmol) en DMA (15 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero utilizando MeOH y después con una solución de NH₃ 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-N-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida como un DMA aducto (0,990 g); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,23 (3H, s), 2,44 - 2,50 (4H, m), 2,73 (3H, d), 3,16 - 3,21 (4H, m), 6,90 (1H, s), 7,10 - 7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,40 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,58 (1H, d), 9,67 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 394,09.

La 2-amino-N-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida, utilizada como material de partida, se puede preparar como se describe en la literatura (Imbach, P.; Kawahara, E.; Konishi, K.; Matsuura, N.; Miyake, T.; Ohmori, O.; Roesel, J.; Teno, N.; Umemura, I. Preparation of bis(arylamino)pyrimidine derivatives as antitumor agents. WO2006021454).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3.36.



#	R ^x	Nombre	Espectro ¹ H NMR (300 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
3.37		2-[[5-cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	2,05 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,43 - 2,52 (4H, m), 2,74 (3H, d), 3,14 - 3,23 (4H, m), 3,69 (3H, s), 6,48 (1H, s), 7,09 - 7,12 (1H, m), 7,18 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,77 (1H, s), 7,85 - 7,88 (2H, m), 8,54 (1H, d), 9,31 (1H, s)	469,1 y 471,1

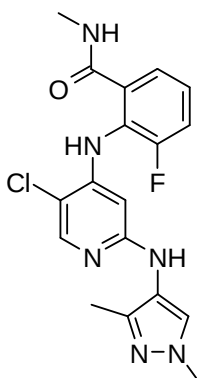
Ejemplo 3.38**7-[[5-Cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-metil-isoindolin-1-ona**

- 5 Se suspendió una mezcla de 7-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-3H-isoindol-1-ona (0,20 g, 0,46 mmol), 1,3-dimetilpirazol-4-amina (0,061 g, 0,55 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,053 g, 0,09 mmol) y terc-butoxido de sodio (0,066 g, 0,69 mmol) en dioxano (5 mL). La mezcla se degasificó con nitrógeno y se agregó bis(dibencilidaneacetona)paladio (0,042 g, 0,073 mmol). La mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero utilizando MeOH y después con una solución de NH₃ 0,35M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 3.38 (0,050 g, 21% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 1,00 - 1,03 (6H, m), 2,10 (3H, s), 2,55 - 2,62 (4H, m), 2,65 - 2,72 (1H, m), 2,98 - 3,01 (4H, m), 3,06 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,48 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,07 (1H, s), 9,32 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 509,06.

La 7-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-3H-isoindol-1-ona, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- a) Se suspendió una mezcla de 2,5-dicloro-4-yodopiridina (0,40g, 1,46 mmol), 7-amino-2-metil-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-3H-isoindol-1-ona (0,421 g, 1,46 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,051 g, 0,09 mmol), carbonato de cesio (0,952 g, 2,92 mmol) y acetato de paladio(II) (0,013 g, 0,06 mmol) en DMA (15 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 7-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-3H-isoindol-1-ona (0,630 g, 99% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 1,01 - 1,18 (3H, d), 2,60 - 2,64 (4H, m), 3,04 - 3,09 (5H, m), 4,51 (2H, s), 7,16 (1H, d), 7,29 (1H, s), 7,50 (1H, d), 8,28 (1H, s), 9,59 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 434,0 y 436,0 y 438,0.

Ejemplo 3.39**2-[[5-Cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-3-fluoro-N-metil-benzamida**



Se suspendieron 1,3-dimetilpirazol-4-amina (53,1 mg, 0,48 mmol), 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-3-fluoro-N-metilbenzamida (100mg, 0,32 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (36,8 mg, 0,06 mmol) y terc-butoxido de sodio (45,9 mg, 0,48 mmol) en dioxano (3 mL). La mezcla se degasificó con nitrógeno, se agregó
 5 bis(dibencilidaneacetona)paladio (28 mg, 0,049 mmol) y la mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se cargó en una columna SCX. El producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución 0,7M de NH₃ en MeOH y las fracciones puras se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 3.39 (37,7 mg, 30% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ ¹H NMR (300,132 MHz, DMSO) δ 2,02 (3H, s), 2,75 (3H, s), 3,67 (3H, s), 5,84
 10 (1H, d), 7,31 (1H, td), 7,45 - 7,54 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,63 - 8,95 (2H, m); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 389,3 y 391,3.

La 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-3-fluoro-N-metilbenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

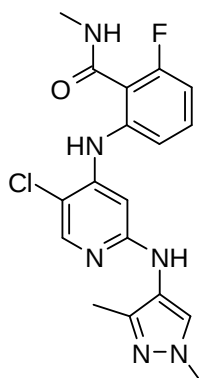
a) Se agregó acetato de paladio(II) (35,9 mg, 0,16 mmol) a 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (139 mg, 0,24 mmol), carbonato de cesio (2604 mg, 7,99 mmol), 2,5-dicloro-4-yodopiridina (1094 mg, 4,00 mmol) y 2-amino-3-fluoro-N-metilbenzamida (672 mg, 4,00 mmol) en dioxano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 24 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (150 mL) y se lavó consecutivamente con una solución saturada de NaHCO₃ (100 mL), agua (100 mL) y después con una solución saturada de NaCl (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El
 20 residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-3-fluoro-N-metilbenzamida (624mg, 50% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ ¹H NMR (300,132 MHz, DMSO) δ 2,74 (3H, d), 6,39 (1H, d), 7,42 (1H, td), 7,49 - 7,59 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,64 (1H, m), 9,31 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 314,20 y 316,20 y 318,17.

25 La 2-amino-3-fluoro-N-metilbenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

a) Se agregó en una porción 1,1'-carbonildiimidazol (1,946 g, 12,00 mmol) a 2-amino- ácido 3-fluorobenzoico (1,551 g, 10 mmol) en THF (25 mL) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó durante 18 horas. Se agregó una solución de metilamina 2N en THF (7,50 mL, 15,00 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL). La solución se lavó consecutivamente
 30 con agua (2x 50 mL) y una solución saturada de NaCl (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y la mezcla se lavó consecutivamente con una solución de NaOH 2M (50 mL), agua (50 mL) y después con una solución saturada de NaCl (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar 2-amino-3-fluoro-N-metilbenzamida (1,349g, 80% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 2,91 (3H, d), 5,52 (2H, s), 5,97 (1H, s), 6,49 (1H, td), 6,93 - 7,04 (2H, m); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 169,34.

Ejemplo 3.40

2-[[5-Cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-6-fluoro-N-metil-benzamida



Se suspendieron 1,3-dimetilpirazol-4-amina (70,8 mg, 0,64 mmol), 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida (100 mg, 0,32 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (36,8 mg, 0,06 mmol) y terc-butóxido de sodio (45,9 mg, 0,48 mmol) en dioxano (3 mL). La mezcla se degasificó con nitrógeno, se agregó
 5 bis(dibencilidaneacetona)paladio (28 mg, 0,049 mmol) y la mezcla se calentó a 150°C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla se acidificó con una solución de HCl 2M en MeOH. La mezcla se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución 0,7M de NH₃ en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el
 10 Ejemplo 3.40 (46,4 mg, 38% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 1,99 (3H, s), 2,71 (3H, d), 3,62 (3H, s), 6,53 (1H, d), 6,92 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,42 (1H, td), 7,73 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,49 (1H, m), 8,68 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 389,3 y 391,3.

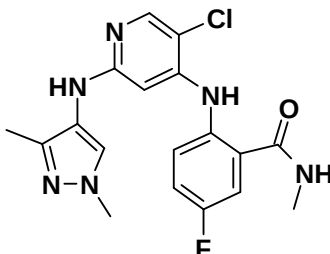
La 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

a) Una mezcla de acetato de paladio(II) (53,4 mg, 0,24 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (206 mg, 0,36 mmol), carbonato de cesio (3875 mg, 11,89 mmol), 2-amino-6-fluoro-N-metilbenzamida (1000 mg, 5,95 mmol) y 2,5-dicloro-4-yodopiridina (1710 mg, 6,24 mmol) en dioxano (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (150 mL) y la mezcla se lavó consecutivamente con una solución saturada de NaHCO₃ (2x 100 mL), agua (100 mL) y después con una solución saturada de NaCl (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El
 20 residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 2-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-6-fluoro-N-metilbenzamida (486 mg, 26% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,74 (3H, d), 6,96 (1H, d), 7,15 (1H, ddd), 7,37 (1H, d), 7,54 (1H, td), 8,26 (1H, s), 8,54 (1H, m), 9,09 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 314,26 y 316,21 y 318,23.

La 2-amino-6-fluoro-N-metilbenzamida, utilizada como material de partida, se puede preparar como se describe en la literatura (Engelhardt, H.; Reiser, U.; Zahn, S. K.; Hauptmann, R.; Steegmaier, M.; Guertler, U.; Hoffmann, M.; Grauert, M.; Stadtmueller, H. Preparation of 2-arylamino-pyrimidines as polo-like kinase inhibitors. EP1598343).

Ejemplo 3.41

2-[[5-Cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-5-fluoro-N-metil-benzamida



30

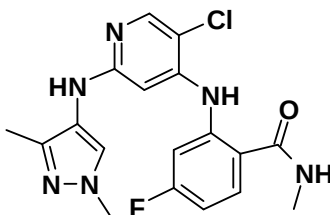
Se hicieron reaccionar 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-amina y 2-(2,5-dicloropiridin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metilbenzamida de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 3.40 para proporcionar 2-(5-cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)piridin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metilbenzamida (16,1 mg) como un sólido beige. espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,06 (3H, s), 2,77 (3H, d), 3,69 (3H, s), 6,60 (1H, s), 7,40 (1H, m), 7,55 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,72 (1H, m), 9,70 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 389.

35

Se preparó la 2-(2,5-dicloropiridin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metilbenzamida utilizada como material de partida a partir de 2-amino-5-fluoro-N-metilbenzamida (585 mg, 3,48 mmol; preparada a partir de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 3.39, material de partida; Espectro de masa: m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 169$) y 2,5-dicloro-4-yodopiridina (1000 mg, 3,65 mmol) de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 3.40, material de partida: 145 mg, sólido. Espectro ^1H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,76 (3H, d), 7,05 (1H, d), 7,42 (1H, td), 7,57 (1H, m), 7,63 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,72 (1H, m), 9,99 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 314$.

Ejemplo 3.42

2-[5-Cloro-2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-4-fluoro-N-metil-benzamida

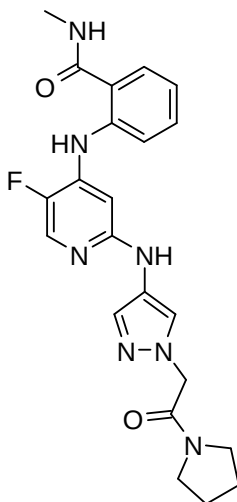


Se hicieron reaccionar 1,3-dimetilpirazol-4-amina y 2-(2,5-dicloropiridin-4-ilamino)-4-fluoro-N-metilbenzamida de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 3.40 para proporcionar 2-(5-cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)piridin-4-ilamino)-4-fluoro-N-metilbenzamida (23 mg) como un sólido beige. Espectro ^1H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,02 (3H, s), 2,71 (3H, d), 3,64 (3H, s), 6,72 (1H, d), 6,86 (1H, td), 7,27 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,79 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,63 (1H, m), 10,43 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 389$.

La 2-(2,5-dicloropiridin-4-ilamino)-4-fluoro-N-metilbenzamida utilizada como material de partida se preparó a partir de 2-amino-4-fluoro-N-metilbenzamida (585 mg, 3,48 mmol; preparada a partir de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 3.39, material de partida; Espectro de masa: m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 169$) y 2,5-dicloro-4-yodopiridina (1000 mg, 3,65 mmol) de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 3.40, material de partida: 120 mg, sólido. espectro ^1H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,77 (3H, d), 7,03 (1H, td), 7,35 (1H, d), 7,48 (1H, ddd), 7,80 (1H, dd), 8,32 (1H, s), 8,73 (1H, m), 10,78 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 314$.

Ejemplo 4.01

2-[5-Fluoro-2-[[1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida



Se disolvió ácido 2-[4-[[5-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acético (60 mg, 0,156 mmol) en DMA (4 mL). Se agregó pirrolidina (78 μ L, 0,936 mmol), seguido de la adición por goteo de una solución de HATU (71 mg, 0,187 mmol) en DMA (1 mL). La mezcla se agitó a 22°C durante 16 horas y se evaporaron. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL). Los extractos combinados se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de 2-4% de MeOH (que contenía un 10% de NH_3 acuoso) en CH_2Cl_2 , las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 4.01 (29 mg, 42% de rendimiento); espectro ^1H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 1,90 (4H, m), 2,79 (3H, d), 3,44 (4H, m), 4,93 (2H, s), 6,70 (1H, d), 7,09 (1H, dd), 7,35 (1H, s), 7,52 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,57 (1H, s), 8,66 (1H, q), 10,11 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 438,5$.

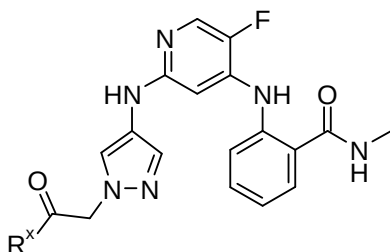
El ácido 2-[4-[[5-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acético, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 5 a) La reacción se realizó en 2 partidas: se agregó terc-butóxido de sodio (773 mg, 8,05 mmol) a una suspensión de dihidrocloruro de ácido 2-(4-aminopirazol-1-il)acético (0,478 g, 2,23 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) a 22 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó, se sometió a sonicación durante 5 minutos y se agregaron 2-[(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)amino]-N-metilbenzamida (250 mg, 0,90 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (82 mg, 0,15 mmol) y la suspensión resultante se purgó con nitrógeno. Se agregó tris(dibencilidaneacetona)dipaladio (65 mg, 0,071 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 150°C durante 60 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se combinaron ambas partidas y se evaporaron. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (150 mL) y una solución de NaOH 0,1N (150 mL). La capa acuosa se separó, se lavó con CH₂Cl₂ (100 mL) y se ajustó hasta un pH de 4 mediante la adición de una solución de HCl 2N. La mezcla acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (100 mL), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/MeOH (150 mL) y la mezcla resultante se filtró. El sólido se lavó con una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/MeOH (3x 150 mL) y los filtrados combinados se evaporaron para proporcionar ácido 2-[4-[[5-fluoro-4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acético (440 mg, 64% de rendimiento); espectro ¹H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,79 (3H, d), 4,69 (2H, s), 6,70 (1H, d), 7,08 (1H, ddd), 7,33 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,55 (1H, ddd), 7,73 (1H, dd), 7,88 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,57 (1H, s), 8,70 (1H, q), 10,10 (1H, d); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 385,34.

La 2-[(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)amino]-N-metilbenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

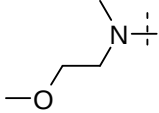
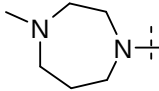
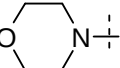
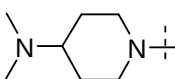
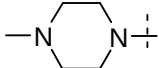
- 20 a) Se agregó carbonato de cesio (651 mg, 2,00 mmol) a una mezcla de 2-amino-N-metilbenzamida (150 mg, 1,00 mmol), 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (257 mg, 1,00 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (35 mg, 0,06 mmol) y acetato de paladio(II) (9 mg, 0,04 mmol) en dioxano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la suspensión resultante se calentó a 80°C durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con CH₂Cl₂ (20 mL). El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (40 mL) y se lavó consecutivamente con una solución saturada de NaHCO₃ (25 mL), agua (25 mL) y finalmente con una solución saturada de NaCl (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta proporcionar un sólido. El sólido se trituró en CH₂Cl₂ para proporcionar 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (231 mg, 83 % de rendimiento); espectro ¹H NMR (300,132 MHz, d₆ DMSO + d₄ ácido acético): δ 2,76 (3H, s), 7,19 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,50 - 7,58 (2H, m), 7,71 (1H, dd), 8,19 (1H, d); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 280,0 y 282,0.

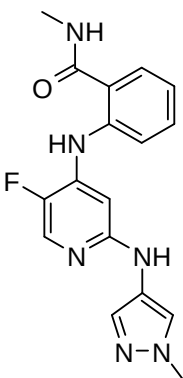
- 30 Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 4.01.



#	R ^x	Nombre	<u>Espectro ¹H NMR</u> (400 MHz, DMSO): δ	<u>Espectro de masa</u> m/z (ESI+) (M+H) ⁺
4.02		2-[[5-fluoro-2-[[1-[2-[metil-(1-metil-4-piperidil)amino]-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metilbenzamida	1,42 - 1,53 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,96 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,79 - 2,83 (5H, m), 4,17 (1H, m), 5,01 (1H, s), 5,07 (1H, s), 6,70 (1H, d), 7,09 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,56 (1H, d), 10,11 (1H, s).	495,5

(continuación)

#	R ^x	Nombre	Espectro ¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
4.03		2-[[5-fluoro-2-[[1-[2-(2-metoxietil-metil-amino)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida		456,5
4.04		2-[[5-fluoro-2-[[1-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida		481,5
4.05		2-[[5-fluoro-2-[[1-(2-morfolino-2-oxo-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida		454,4
4.06		2-[[2-[[1-[2-(4-dimetilamino-1-piperidil)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-5-fluoro-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	1,22 - 1,39 (2H, m), 1,76 (2H, m), 2,20 (6H, s), 2,61 - 2,68 (2H, m), 2,79 (3H, d), 3,03 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,29 (1H, m), 4,98 - 5,09 (2H, m), 6,70 (1H, d), 7,09 (1H, dd), 7,34 (1H, s), 7,52 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,94 (1H, d), 8,57 (1H, s), 8,66 (1H, d), 10,11 (1H, s).	495,5
4.07		2-[[5-fluoro-2-[[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida		467,5

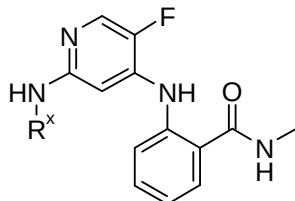
Ejemplo 4.08**5 2-[[5-Fluoro-2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida**

10

Una mezcla de 1-metilpirazol-4-amina (41,7 mg, 0,43 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (41,4 mg, 0,07 mmol), bis(dibencilidaneacetona)paladio (32,7 mg, 0,057 mmol), terc-butóxido de sodio (51,5 mg, 0,54 mmol) y 2-[[2-cloro-5-fluoropiridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida (100 mg, 0,36 mmol) se suspendió en dioxano (3 mL). La mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 4.08

(51,2 mg, 42% de rendimiento); espectro ^1H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 2,78 (3H, d), 3,77 (3H, s), 6,66 - 6,68 (1H, m), 7,07 - 7,10 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,47 - 7,56 (2H, m), 7,69 - 7,72 (1H, m), 7,84 (1H, s), 7,91 - 7,92 (1H, m), 8,51 (1H, s), 8,64 (1H, q), 10,08 (1H, d); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 341,04.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 4.08.

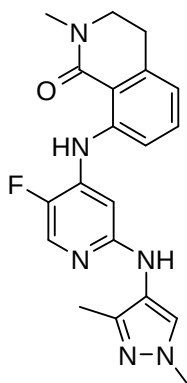


5

#	R ^x	Nombre	Espectro ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
4.09		2-[[5-fluoro-2-[(1-tetrahidropiran-4-il)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	1,87 - 1,94 (4H, m), 2,77 - 2,78 (3H, m), 3,38 - 3,51 (2H, m), 3,93 - 3,97 (2H, m), 4,31 - 4,37 (1H, m), 6,67 (1H, d), 7,05 - 7,10 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,46 - 7,55 (2H, m), 7,69 - 7,72 (1H, m), 7,92 (2H, d), 8,49 (1H, s), 8,64 (1H, q), 10,08 (1H, d)	411,13
4.10		2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-fluoro-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	2,08 (3H, s), 2,77 - 2,79 (3H, m), 3,69 (3H, s), 6,74 - 6,77 (1H, m), 7,04 - 7,10 (1H, m), 7,47 - 7,54 (2H, m), 7,69 - 7,72 (1H, m), 7,84 - 7,89 (3H, m), 8,64 (1H, q), 10,08 (1H, d)	355,11
4.11		2-[[5-fluoro-2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	1,83 - 2,07 (6H, m), 2,20 (3H, s), 2,78 (3H, d), 2,84 (2H, m), 4,02 (1H, m), 6,66 (1H, d), 7,08 (1H, ddd), 7,35 (1H, d), 7,49 (1H, m), 7,54 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,47 (1H, s), 8,65 (1H, m), 10,08 (1H, d)	424,42

Ejemplo 4.12

8-[[2-[(1,3-Dimetilpirazol-4-il)amino]-5-fluoro-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



10

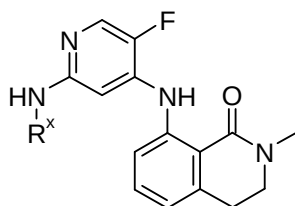
Una mezcla de 8-[(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (100 mg, 0,33 mmol), 1,3-dimetilpirazol-4-amina (48 mg, 0,43 mmol), terc-butoxido de sodio (51,5 mg, 0,54 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (41,4 mg, 0,07 mmol) en anhídrido dioxano (3 mL) se degasificó con nitrógeno y se agregó

5 bis(dibencilidaneacetona)paladio (32,7 mg, 0,057 mmol). La mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Se agregó MeOH y la mezcla se cargó en una columna SCX. El producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución de NH₃ 7M en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 4.12 (50,1 mg, 40% de rendimiento); espectro ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,09 (3H, s), 2,95 (2H, t), 3,05 (3H, s), 3,55 (2H, t), 3,70 (3H, s), 6,83 - 6,85 (2H, m), 7,38 - 7,43 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,89 (2H, t), 11,24 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 381,56.

La 8-[(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

10 (a) Se agregaron 8-amino-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (1,369 g, 7,77 mmol), carbonato de cesio (5,06 g, 15,54 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,270 g, 0,47 mmol), acetato de paladio(II) (0,070 g, 0,31 mmol) a una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (2,000 g, 7,77 mmol) en dioxano (150 mL) a 20°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 4 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con CH₂Cl₂ (20 mL). El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó consecutivamente con agua (2x 150 mL) y una solución saturada de NaCl (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta proporcionar un sólido. El sólido se trituró con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar 8-[(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (2,117 g, 89 % de rendimiento); espectro ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,97 (2H, t), 3,06 (3H, s), 3,57 (2H, t), 6,97 (1H, dd), 7,42 (1H, d), 7,47 - 7,49 (2H, m), 8,26 (1H, d), 11,66 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 306,39 y 308,36.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 4.12.



#	R ^x	Nombre	Espectro ¹ H NMR (300 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
4.13 ^a		8-[[5-fluoro-2-[[1-[(3R)-6-oxopiperidin-3-il]pirazol-4-il]amino]piridin-4-il]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	2,12 - 2,18 (2H, m), 2,95 (2H, t), 3,05 (3H, s), 3,42 - 3,53 (2H, m), 3,46 - 3,50 (2H, dd), 3,57 (2H, t), 4,53 - 4,60 (1H, m), 6,77 (1H, d), 6,87 (1H, dd), 7,39 - 7,46 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,93 - 7,97 (1H, m), 8,58 (1H, s), 11,26 (1H, d)	450,7
4.14		8-[[5-fluoro-2-[(1-metilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	2,95 (2H, t), 3,05 (3H, s), 3,56 (2H, t), 3,77 (3H, s), 6,76 (1H, d), 6,85 - 6,86 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,39 - 7,46 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,54 (1H, s), 11,25 (1H, d)	367,56
4.15		8-[[5-fluoro-2-[(1-tetrahidropiran-4-il)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	1,87 - 1,95 (4H, m), 2,95 (2H, t), 3,05 (3H, s), 3,40 - 3,49 (2H, m), 3,54 (2H, t), 3,93 - 3,97 (2H, m), 4,32 - 4,36 (1H, m), 6,76 (1H, d), 6,85 - 6,90 (1H, m), 7,37 - 7,41 (2H, m), 7,43 (1H, t), 7,94 (2H, d), 8,52 (1H, s), 11,25 (1H, d)	437,68
4.16		8-[[5-fluoro-2-[[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona		450,55

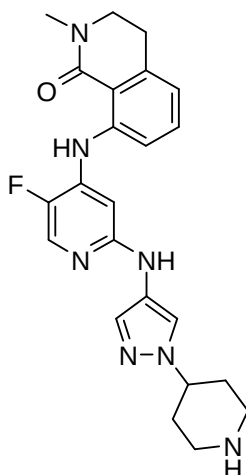
^a La (R)-5-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

5 a) Se agregó una solución de DIAD (2,95 mL, 15,00 mmol) en THF (5 mL) durante un periodo de 60 minutos a una solución agitada de (S)-5-hidroxipiperidin-2-ona (1,382 g, 12,00 mmol), trifenilfosfina (3,93 g, 15,00 mmol) y 4-nitro-1H-pirazol (1,131 g, 10 mmol) en THF (15 mL), enfriado a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se agregó una mezcla de 20% de EtOAc en isohexano (60 mL), agitándose vigorosamente. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se filtró. El sólido se lavó primero con EtOAc y después con Et₂O y se secó al aire para proporcionar (5R)-5-(4-nitropirazol-1-il)piperidin-2-ona (1,623 g, 77% de rendimiento); espectro ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,29 (4H, m), 3,56 (2H, dd), 4,75 (1H, m), 7,59 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,96 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 211,41.

10 b) Una mezcla de 10% paladio sobre carbono (118 mg, 0,11 mmol) y (5R)-5-(4-nitropirazol-1-il)piperidin-2-ona (1,625 g, 7,73 mmol) en EtOH (50 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se cargó en una columna SCX. El producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución 0,7M de NH₃ en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-5-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona (1,343 g, 96% de rendimiento); espectro ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,12 (4H, m), 3,35 (2H, dd), 3,76 (2H, s), 4,33 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,41 (1H, s, NH); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 181,38.

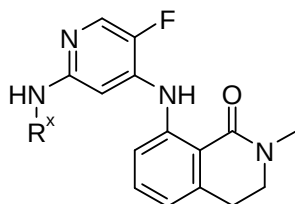
Ejemplo 4.17

20 8-[[5-Fluoro-2-[[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



25 Una mezcla de 8-[(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (100 mg, 0,33 mmol), 4-(4-aminopirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (114 mg, 0,43 mmol), terc-butoxido de sodio (51,5 mg, 0,54 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (41,4 mg, 0,07 mmol) en anhidro dioxano (3 mL) se degasificó con nitrógeno y se agregó bis(dibencilidaneacetona)paladio (32,7 mg, 0,057 mmol). La mezcla se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Se agregó MeOH (0,40 mL) y la mezcla se cargó en una columna SCX. El producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución 7M de NH₃ en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se agitó en una solución de HCl en dioxano (2 mL) durante la noche y se purificó directamente mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 4.17 (1,8 mg, 1% de rendimiento); espectro ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,70 - 1,79 (2H, m), 1,89 (2H, d), 2,26 - 2,28 (2H, m), 2,54 (1H, d), 2,60 - 2,64 (1H, m), 2,71 - 2,74 (2H, m), 2,96 (1H, d), 3,00 (1H, s), 3,05 (3H, s), 3,55 (2H, t), 4,06 - 4,14; Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 436,63.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 4.17.



#	R ^x	Nombre	Espectro ¹ H NMR (300 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
4.18		8-[[5-fluoro-2-[[1-(3-piperidil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	1,50 (1H, t), 1,67 (1H, d), 1,80 - 1,85 (1H, m), 2,05 (1H, d), 2,26 - 2,28 (2H, m), 2,95 (2H, t), 3,05 (3H, s), 3,10 - 3,15 (2H, m), 3,55 (2H, t), 4,01 - 4,04 (1H, m), 6,75 (1H, dd), 6,86 - 6,87 (1H, m), 7,35 - 7,35 (1H, m), 7,41 - 7,43 (2H, m), 7,92 (1H, s), 7,95 (2H, d), 8,49 (1H, s), 11,25 (1H, s)	436,14
4.19 ^a		8-[[5-fluoro-2-[[1-(4-piperidil)pirazol-3-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	1,72 - 1,82 (2H, m), 1,89 - 1,95 (2H, m), 2,26 - 2,28 (2H, m), 2,61 - 2,64 (2H, m), 2,96 (2H, t), 3,05 (3H, s), 3,56 (2H, t), 3,97 - 4,00 (1H, m), 6,01 (1H, d), 6,85 - 6,88 (1H, m), 7,53 (2H, t), 7,54 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,96 (1H, s), 11,44 (1H, s)	436,7

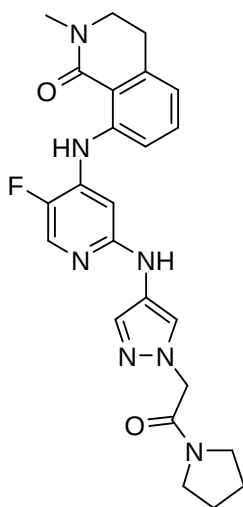
^a El 4-(3-aminopirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

5 a) Se agregó por goteo DIAD (5,22 mL, 26,53 mmol) a una solución agitada de 3-nitro-1H-pirazol (2 g, 17,69 mmol), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,56 g, 17,69 mmol) y trifenilfosfina (5,80 mL, 26,53 mmol) en THF (30 mL), enfriado a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con isohexano (80 mL) y EtOAc (20 mL) y se agitó vigorosamente. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con isohexano (20 mL). Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 20-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 4-(3-nitropirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,874 g, 17% de rendimiento); espectro ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,42 (9H, s), 1,77 - 1,83 (2H, m), 2,04 - 2,09 (2H, m), 2,87 - 2,93 (2H, m), 4,04 - 4,09 (2H, m), 4,49 - 4,55 (1H, m), 7,07 (1H, d), 8,13 (1H, d); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M-tBu+H)⁺ = 240,98.

15 b) Se agitaron 4-(3-nitropirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (874 mg, 2,95 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (78 mg, 0,074 mmol) en EtOH (20 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en CH₂Cl₂, las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 4-(3-aminopirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un CH₂Cl₂ aducto (820 mg); espectro ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,41 (9H, s), 1,64 - 1,73 (2H, m), 1,88 - 1,91 (2H, m), 2,81 - 2,92 (2H, m), 3,97 - 4,01 (2H, m), 4,49 (2H, s), 5,37 (1H, d), 7,34 (1H, d); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M-tBu+H)⁺ = 211,43.

20 Ejemplo 4.20

8-[[5-Fluoro-2-[[1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona

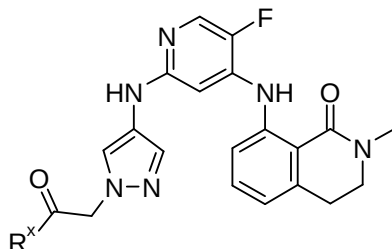


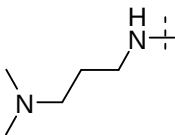
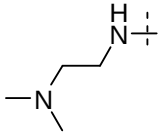
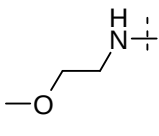
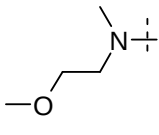
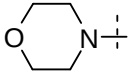
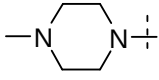
Se disolvió ácido 2-[4-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acético (50 mg, 0,121 mmol) en DMA (4 mL). Se agregó pirrolidina (0,081 mL, 0,974 mmol), seguido de la adición por goteo de una solución de HATU (56 mg, 0,146 mmol) en DMA (1 mL). La mezcla se agitó a 22°C durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL). Los orgánicos combinados se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de 2-4% de MeOH (que contenía un 10% de NH₃ acuoso) en CH₂Cl₂, las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 4.20 (11 mg, 20% de rendimiento); espectro ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,78 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,96 (2H, t), 3,06 (3H, s), 3,31 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,56 (2H, t), 4,93 (2H, s), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, dd), 7,35 (1H, s), 7,41 - 7,47 (2H, m), 7,89 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,59 (1H, s), 11,28 (1H, s); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 464,4.

El ácido 2-[4-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acético, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

a) La reacción se realizó en 2 partidas: se agregó terc-butoxido de sodio (778 mg, 8,09 mmol) a una suspensión de dihidrocloruro del ácido 2-(4-aminopirazol-1-il)acético (481 mg, 2,25 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) a 22°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó, se sometió a sonicación durante 5 minutos, se agregaron 8-[(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (275 mg, 0,90 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (84 mg, 0,15 mmol) y la suspensión resultante se purgó con nitrógeno. Se agregó tris(dibencilidaneacetona)dipaladio (66 mg, 0,072 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a 150°C durante 60 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Las dos partidas se combinaron y la mezcla se evaporó. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (150 mL) y una solución de NaOH 0,1N (150 mL). La capa acuosa se separó, se lavó con CH₂Cl₂ (100 mL) y se ajustó hasta un pH 4 con solución de HCl 2N. La mezcla acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (100 mL), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/MeOH (150 mL). La mezcla se filtró y el residuo se lavó con una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/MeOH. Los filtrados combinados se evaporaron para proporcionar 2-[4-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]ácido acético (400 mg, 54% de rendimiento); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 411,37.

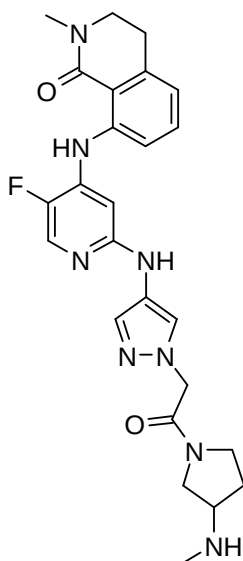
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 4.20.



#	R ^x	Nombre	Espectro ¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ	Espectro de masa m/z (ESI+) (M+H) ⁺
4.21		N-(3-dimetilaminopropil)-2-[4-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]acetamida	1,53 (3H, tt), 2,08 (6H, s), 2,21 (2H, t), 2,97 (2H, t), 3,06 (1H, s), 3,11 (2H, dt), 3,57 (3H, t), 4,69 (2H, s), 6,80 (1H, d), 6,88 (1H, dd), 7,40 (1H, d), 7,44 - 7,47 (2H, m), 7,93 (1H, t), 7,94 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,63 (1H, s), 11,28 (1H, d).	495,5
4.22		N-(2-dimetilaminoetil)-2-[4-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]acetamida	2,19 (6H, s), 2,36 (2H, t), 2,97 (2H, t), 3,06 (3H, s), 3,19 (2H, dt), 3,57 (2H, t), 4,71 (2H, s), 6,80 (1H, d), 6,88 (1H, d), 7,39 (1H, s), 7,42 - 7,47 (2H, m), 7,87 (1H, t), 7,94 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,62 (1H, s), 11,28 (1H, s)	481,5
4.23		2-[4-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]-N-(2-metoxietil)acetamida	2,97 (2H, t), 3,06 (3H, s), 3,28 - 3,31 (5H, m), 3,37 (2H, t), 3,57 (2H, t), 4,72 (2H, s), 6,80 (1H, d), 6,88 (1H, dd), 7,39 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,96 (1H, d), 8,03 (1H, t), 8,61 (1H, s), 11,28 (1H, d).	468,4
4.24		2-[4-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]pirazol-1-il]-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida		482,5
4.25		8-[[5-fluoro-2-[[1-(2-morfolino-2-oxo-etil)pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona		480,5
4.26		8-[[5-fluoro-2-[[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona		493,5

Ejemplo 4.27

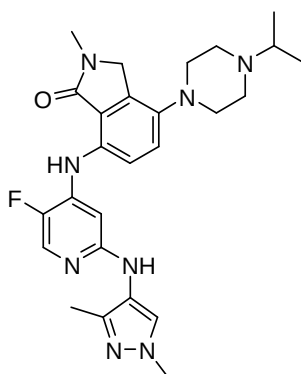
8-[[5-Fluoro-2-[[1-[2-(3-metilaminopirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



Se disolvió ácido 2-[4-[[5-fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridin-2-il]amino]pirazol-1-il]acético (50 mg, 0,121 mmol) en DMA (4 mL). Se agregó N-metil-N-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,195 g, 0,974 mmol), seguido de la adición por goteo de una solución de HATU (56 mg, 0,146 mmol) en DMA (1 mL). La mezcla se agitó a 22°C durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL). Los orgánicos combinados se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de 2-4% de MeOH (que contenía un 10% de NH₃ acuoso) en CH₂Cl₂, las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/MeOH (5 mL) y HCl 4M en dioxano (1 mL) y la mezcla se agitó durante 16 horas a 22°C. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH y se cargó en una columna SCX (que se había equilibrado con 30% de MeOH en DCM). El producto se eluyó con una mezcla de un 30% de MeOH en CH₂Cl₂ y después con una mezcla de un 30% de MeOH (que contenía NH₃ 3M) en CH₂Cl₂, las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 4.27 (36 mg, 60% de rendimiento); Espectro de masa: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 493,5.

Ejemplo 4.28

7-[[2-[(1,3-Dimetilpirazol-4-il)amino]-5-fluoro-4-piridil]amino]-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-metil-isoindolin-1-ona



Una mezcla de 7-[(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)amino]-2-metil-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-3H-isoindol-1-ona (150 mg, 0,36 mmol), 1,3-dimetilpirazol-4-amina (80 mg, 0,72 mmol), carbonato de cesio (234 mg, 0,72 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (24,92 mg, 0,04 mmol) y acetato de paladio(II) (6,45 mg, 0,03 mmol) se suspendió en DMA (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 150°C durante 60 minutos en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (20 mL) y la solución hizo ácida (pH6) mediante la adición de HCl 2M. La mezcla se cargó en una columna SCX y el producto se eluyó primero con MeOH y después con una solución 0,7M de NH₃ en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 4.28 (45,4 mg, 26% de rendimiento); espectro ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,02 (6H, d), 2,11 (3H, s), 2,60 (4H, t), 2,70 (1H, m), 2,99 (4H, m), 3,06 (3H, s),

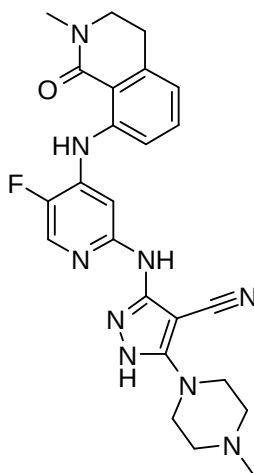
3,70 (3H, s), 4,48 (2H, s), 6,92 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,86 - 7,93 (3H, m), 9,26 (1H, d); Espectro de masa: m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 493,44$.

La 7-[(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)amino]-2-metil-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-3H-isoindol-1-ona, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 5 a) Se agregó carbonato de cesio (960 mg, 2,95 mmol) a 7-amino-2-metil-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-3H-isoindol-1-ona (425 mg, 1,47 mmol), 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (379 mg, 1,47 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (51,2 mg, 0,09 mmol) y acetato de paladio(II) (13,23 mg, 0,06 mmol) en dioxano (15 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 18 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en EtOAc (150 mL), la solución se lavó consecutivamente con una solución saturada de NaHCO_3 (75 mL), agua (75 mL) y finalmente con una solución saturada de NaCl (75 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se trituró con Et_2O y se secó para proporcionar 7-[(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)amino]-2-metil-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)-3H-isoindol-1-ona (432 mg, 70% de rendimiento); espectro $^1\text{H NMR}$ (300,132 MHz, CDCl_3): δ 1,11 (6H, d), 2,70 (4H, m), 2,76 (1H, m), 3,07 (4H, m), 3,18 (3H, s), 4,37 (2H, s), 7,14 (1H, d), 7,33 - 7,41 (2H, m), 8,06 (1H, d), 9,40 (1H, d); Espectro de masa: m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 418,31$.

15 Ejemplo 4.29

3-[(5-Fluoro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil)amino]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

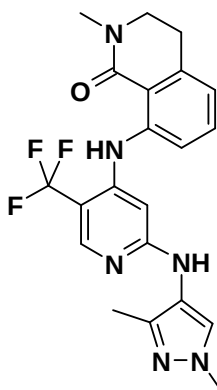


- 20 Se calentó una mezcla de 3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (68 mg, 0,33 mmol), 8-[(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (100 mg, 0,33 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (23 mg, 0,04 mmol), acetato de paladio(II) (6 mg, 0,026 mmol) y carbonato de cesio (215 mg, 0,66 mmol) en DMA (2 mL) durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DMA y se cargó en una columna SCX. La mezcla se eluyó primero con agua seguido de MeOH antes de eluirse con una solución 0,7N de NH_3 en MeOH. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el Ejemplo 4.29; espectro $^1\text{H NMR}$ (300,132 MHz, DMSO): δ 2,20 (3H, s), 2,41 (4H, t), 2,98 (2H, t), 3,06 (3H, s), 3,29 (4H?, m, oculto bajo un pico de agua), 3,58 (2H, t), 6,97 (1H, dd), 7,44 - 7,51 (2H, m), 7,76 (1H, d), 7,96 (2H, s), 8,25 (1H, d), 11,56 (1H, d); Espectro de masa: m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 476,76$.

- 30 El 3-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo, utilizado como material de partida, se puede preparar como se describe en la literatura (Tomcufcik, A. S.; Meyer, W. E.; Tseng, S. S. Pyrazolylpiperazines. US4562189).

Ejemplo 5.01

8-[(2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona

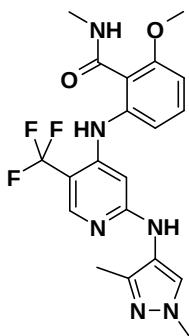


Una suspensión de 8-amino-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (23,06 mg, 0,13 mmol), N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (50 mg, 0,13 mmol, Ej. 2.02), acetato de paladio(II) (1,469 mg, 6,54 μ mol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (7,57 mg, 0,01 mmol) y carbonato de cesio (85 mg, 0,26 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó a 80 °C durante la noche bajo nitrógeno.

Los mismos reactivos se disolvieron en DMA (1 mL) y se sellaron en un tubo para microondas. Se insufló argón a través de la mezcla de reacción y la reacción se calentó hasta 150 °C durante un periodo de 30 minutos en un reactor de microondas. Los elementos brutos se combinaron, se vertieron en una columna de gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 0 a 5% de MeOH en EtOAc/DCM (1:1). El solvente se evaporó a sequedad. La trituración con algunas gotas de MeCN proporcionó un sólido que se recogió en Et₂O, se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 33,7 %) como un sólido blanco. Espectro ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2,16 (s, 3H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,513,58 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,94 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 431.

Ejemplo 5.02

2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-6-metoxi-N-metil-benzamida



Una suspensión de 2-amino-6-metoxi-N-metilbenzamida (2,48 g, 13,8 mmol), N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (2,63 g, 6,88 mmol), acetato de paladio(II) (0,077 g, 0,34 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,398 g, 0,69 mmol) y carbonato de cesio (4,48 g, 13,77 mmol) en dioxano (37 mL) se degasificó con argón y se agitó a 100 °C durante 3 horas.

La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con agua (1 x 50 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró para proporcionar un aceite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y 3 a 8% de MeOH en EtOAc. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar una espuma que se disolvió en DCM (12 ml). Un sólido se formó después de algunos minutos, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,570 g, 52,5 %). espectro ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2,15 (s, 3H), 2,97 (d, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,99 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,44 (q, 1H), 8,23 (s, 1H), 10,56 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 435.

Los picos más prominentes de difracción de rayos X en polvo para este material cristalino se enumeran a continuación:

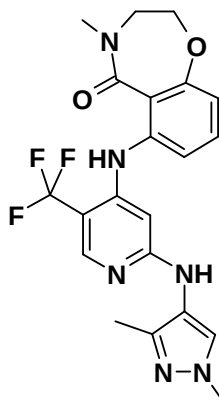
Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
2,656	14,7	15,66	100	21,181	57,2	25,435	29,5
5,952	10,6	15,865	43,8	21,255	56,7	25,686	27,6
6,004	8,4	16,05	31,3	21,765	38	26,097	17,8
7,509	19	16,958	24,9	22,287	26	26,644	15,6
7,819	12,1	17,844	15,6	22,555	18,6	26,805	22,8
9,194	29,4	17,893	18,8	22,572	17,6	27,774	22,4
9,878	44,4	18,429	53,6	22,793	34	27,815	23,2
12,661	24	18,762	36,2	23,513	23,2	28,088	16,2
13,231	22,7	19,343	14,5	23,657	32,5	28,678	15,3
14,05	14,6	19,849	40	24,153	13,8	30,34	10,1
14,399	57,2	20,098	45,2	24,99	21,1	33,009	8,9
14,869	42,1	20,417	27,3	25,047	18,9	33,026	9,3
14,98	36,5	20,52	29,7	25,367	24,3	39,597	7,4

La 2-amino-6-metoxi-N-metilbenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 5 Se agregó fosgeno por goteo (4,72 ml, 8,97 mmol; 20% en tolueno) a una solución de ácido 2-amino-6-metoxibenzoico (1 g, 5,98 mmol) en hidróxido de sodio 2N acuoso (6,28 ml, 12,56 mmol) y agua (15 ml), que se enfrió a 0°C durante un periodo de 15 minutos, manteniendo la temperatura a 0-5°C. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua seguido de una pequeña cantidad de acetonitrilo y éter y se secó al vacío a 40°C para proporcionar 5-metoxi-1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (0,760 g, 65,8 %) como un sólido beige. Se agregó metilamina al 40% acuosa (1,57 ml, 18,1 mmol) a una suspensión agitada de 5-metoxi-1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (700 mg, 3,62 mmol;) en agua (5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente
- 10 durante 36 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó consecutivamente con carbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar 2-amino-6-metoxi-N-metilbenzamida (457 mg, 70,0 %) como un sólido blanco. espectro ¹H NMR (500 MHz, DMSO): 2,73 (d, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,79 (bs, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,98 (q, 1H).

Ejemplo 5.03

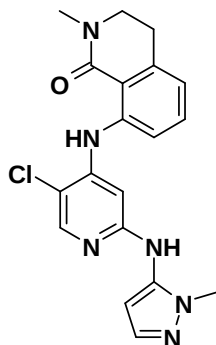
- 15 **6-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-5-ona**



Se hicieron reaccionar 6-amino-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-5-ona (151 mg, 0,79 mmol, ver el Ejemplo 3.22) y N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150 mg, 0,39 mmol) utilizando el procedimiento en el Ejemplo 5.02, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters X-Bridge de fase inversa (C-18, sílice de 5 micrones, 19 mm de diámetro, 100 mm de largo, tasa de flujo de 40 ml / minuto) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían un 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente, seguido de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 5% de MeOH en EtOAc/DCM (1:1). El solvente se evaporó a sequedad y se trituró en una mezcla de 30% de tBuOMe en pentano para proporcionar el compuesto del título como un espuma blanca clara (95 mg, 54%). espectro ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 2,15 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Espectro de masa: $\text{ESI}^+ \text{MH}^+$ 447.

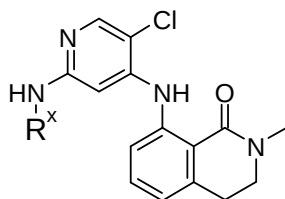
Ejemplo 6.01

8-[[5-cloro-2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



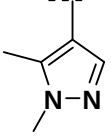
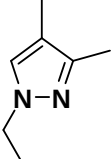
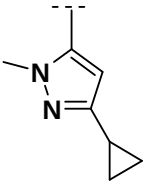
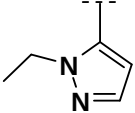
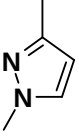
Se suspendieron 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (100 mg, 0,31 mmol, Ejemplo 3.23), 1-metilpirazol-5-amina (60,3 mg, 0,62 mmol), carbonato de cesio (121 mg, 0,37 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (28,7 mg, 0,05 mmol) y acetato de paladio(II) (5,57 mg, 0,02 mmol) en dioxano (2 mL) y se selló en un tubo. La reacción se desgasificó, se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM y se concentró a sequedad. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters X-Bridge de fase inversa (sílice de 5 micrones, 30 mm de diámetro, 150 mm de largo) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían un 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)piridin-4-ilamino)-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (83 mg, 69,8 %) como un grey sólido. espectro ^1H NMR (500 MHz, DMSO): 2,95 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,63 (s, 3H), 6,19 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 11,26 (s, 1H); Espectro de masa: $\text{ESI}^+ \text{MH}^+$ 383.

Los siguientes Ejemplos se realizaron mediante la reacción de 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona y el aminoheteroarilo correspondiente utilizando el procedimiento anterior, salvo que la mezcla se calentó durante 18 horas:

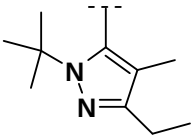
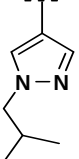


#	R ^x	Nombre	<u>Espectro de masa:</u> $\text{ESI}^+ \text{MH}^+$	<u>Espectro ^1H NMR</u> (500 MHz, DMSO)
6.02		8-[[5-cloro-2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	397	2,08 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 11,26 (s, 1H)

(continuación)

#	R ^x	Nombre	<u>Espectro de masa:</u> ESI+ MH ⁺	<u>Espectro ¹H NMR (500 MHz, DMSO)</u>
6.03		8-[[5-cloro-2-[(1,5-dimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	397	2,12 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 11,14 (s, 1H)
6.04 ^a		8-[[5-cloro-2-[(1-etil-3-metilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	411	1,32 (t, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,56 (t, 2H), 3,99 (q, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 11,19 (s, 1H)
6.05		8-[[5-cloro-2-[(5-ciclopropil-2-metilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	423	0,56-0,62 (m, 2H), 0,77-0,84 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 1H), 2,96 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 5,92 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,62 (bs, 1H), 11,25 (s, 1H)
6.06		8-[[5-cloro-2-[(2-etilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	397	1,26 (t, 3H), 2,96 (t, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,99 (q, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,60 (bs, 1H), 11,26 (s, 1H)
6.07		8-[[5-cloro-2-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	383	2,97 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 6,07 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,36 (s, 1H)

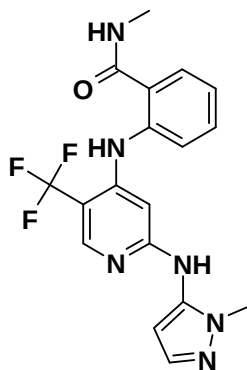
(continuación)

#	R ^x	Nombre	Espectro de masa: ESI+ MH ⁺	Espectro ¹ H NMR (500 MHz, DMSO)
6.08		8-[[2-[(2-terc-butil-5-etil-4-metil-pirazol-3-il)amino]-5-cloro-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	467	1,12 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,71 (s, 3H), 2,46(q, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 11,23 (s, 1H)
6.09		8-[[5-cloro-2-[(1-isoButilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona	425	0,84 (d, 6H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,87 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,41-7,48 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,02 (bs, 1H), 11,53 (bs, 1H)

^a Se usó sal hidrocloreto de 1-etil-3-metilpirazol-4-amina en lugar de la base libre y se usó carbonato de cesio (303 mg, 0,93 mmol, 3 equivalentes en comparación con 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona).

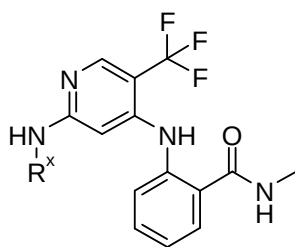
5 Ejemplo 8.01

N-metil-2-[[2-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]benzamida



Se suspendieron 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida (100 mg, 0,30 mmol, Ejemplo 2.01), 1-metilpirazol-5-amina (58,9 mg, 0,61 mmol), carbonato de cesio (119 mg, 0,36 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (28,1 mg, 0,05 mmol) y acetato de paladio(II) (5,45 mg, 0,02 mmol) en dioxano (1,5 mL) en un tubo sellado. La reacción se desgasificó, se purgó con nitrógeno y calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters X-Bridge de fase inversa (C-18, sílice de 5 micrones, 19 mm de diámetro, 100 mm de largo, tasa de flujo de 40 ml / minuto) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían un 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 52,4 %) como un sólido anaranjado pálido. espectro ¹H NMR (500 MHz, DMSO): 2,77 (d, 3H), 3,63 (s, 3H), 6,21 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,13 (ddd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,68 (q, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,20 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 391.

Los siguientes Ejemplos se realizaron mediante la reacción de 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida y el aminoheteroarilo correspondiente utilizando el procedimiento anterior:



#	Rx	Nombre	<u>Espectro de masa:</u> ESI+ MH ⁺	<u>Espectro ¹H NMR (500 MHz, DMSO)</u>
8.02 ^a		2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	405	2,08 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 3,54 (s, 3H), 6,01 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,68 (q, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,19 (s, 1H)
8.03		2-[[2-[(1,5-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	405	2,11 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 3,69 (s, 3H), 6,46 (bs, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,65 (q, 1H), 10,08 (s, 1H)
8.04 ^b		2-[[2-[(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	419	1,31 (t, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 3,99 (q, 2H), 6,62 (bs, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,66 (q, 1H), 10,11 (s, 1H)
8.05 ^b		2-[[2-[(1-etilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	405	1,34 (t, 3H), 2,77 (d, 3H), 4,07 (q, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,67 (q, 1H), 9,03 (bs, 1H), 10,13 (s, 1H)
8.06		2-[[2-[(1-etilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	405	1,27 (t, 3H), 2,77 (d, 3H), 3,95 (q, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,11 (ddd, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,63 (bs, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,68 (q, 1H), 9,52 (s, 1H), 10,28 (s, 1H)

(continuación)

#	R ^x	Nombre	<u>Espectro de masa:</u> ESI+ MH ⁺	<u>Espectro ¹H NMR (500 MHz, DMSO)</u>
8.07		2-[[2-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	431	0,54-0,60 (m, 2H), 0,76-0,84 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 1H), 2,75 (d, 3H), 3,52 (s, 3H), 5,91 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,13 (ddd, 1H), 7,48 (ddd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,67 (q, 1H), 8,97 (s, 1H), 10,17 (s, 1H)
8.08		2-[[2-[(2-etilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	405	1,24 (t, 3H), 2,76 (d, 3H), 3,96 (q, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,68 (q, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,20 (s, 1H)
8.09		2-[[2-[(1-isoButilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	433	0,81 (d, 6H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,76 (d, 3H), 3,84 (d, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,66 (q, 1H), 9,02 (bs, 1H), 10,14 (s, 1H)
8.10		N-metil-2-[[5-(trifluorometil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]benzamida	419	1,92 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,75 (d, 3H), 3,60 (s, 3H), 6,17 (bs, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,43 (bs, 2H), 6,67 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,64 (q, 1H), 10,05 (s, 1H)
8.11 ^c		2-[[2-[(1-isopropilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida	419	1,37 (d, 6H), 2,76 (d, 3H), 4,38-4,47 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,66 (q, 1H), 8,99 (bs, 1H), 10,12 (s, 1H)
8.12 ^d		N-metil-2-[[2-[[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]benzamida	459	2,76 (d, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,11 (ddd, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,68 (q, 1H), 10,20 (bs, 1H)

^a Se mezclaron juntos 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida (3,36 g, 10,19 mmol), 1,3-dimetilpirazol-4-amina (1,133 g, 10,19 mmol), acetato de paladio(II) (0,183 g, 0,82 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (0,943 g, 1,63 mmol) y carbonato de cesio (3,98 g, 12,23 mmol) en dioxano (60 mL). La

5 reacción se degasificó con argón y se agitó a 90 °C durante 3 horas bajo argón. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM y el filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 8 % de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido anaranjado. Este sólido se recrystalizó a partir de acetonitrilo y el sólido cristalino resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a un peso constante en un horno de vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del título (1,875 g, 4,64 mmol, 45,5 %) como un sólido cristalino anaranjado transparente.

Los picos más prominentes de difracción de rayos X en polvo para este material cristalino se enumeran a continuación:

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
6,889	34,2	21,528	17,9	25,379	5,5	31,092	2,2
9,872	3,4	21,637	10,7	25,797	16,6	32,116	2,5
10,948	1,9	21,85	18,1	26,084	8,7	32,564	6,4
11,612	19,1	22,258	5,9	26,165	6,9	32,644	2,6
11,953	61,8	22,321	7,7	26,474	3	33,426	3,1
13,708	13,6	22,387	8,8	26,93	3,7	33,495	2,4
13,903	4,4	22,447	5,7	27,14	3,4	33,676	2,3
14,588	16,5	22,604	5	27,26	3,4	33,807	5,7
14,907	15,8	22,675	3,6	27,324	2,3	33,895	3,6
15,897	3	23,078	3,1	28,064	3	34,593	3,3
16,362	13,9	23,139	3,6	28,139	4,7	34,954	4,4
16,498	8,7	23,804	5,9	28,302	4,1	35,427	2,2
18,509	7,9	23,861	4,4	28,975	2,4	35,851	1,6
19,502	23,3	24,232	6	29,013	2,5	36,337	2,5
19,635	26,3	24,284	9,7	29,913	7,6	36,44	2,4
20,043	5,7	24,334	10,3	29,958	7,5	37,056	1,7
20,085	5,4	24,4	8,3	30,055	5,3	38,205	2
20,487	62,1	24,627	3	30,318	2,1	38,753	3,3
20,595	100	24,845	4	30,517	4,1	38,886	3
21,301	10,2	25,118	4,3	30,573	5	39,346	3
21,475	25	25,319	6,2	30,66	4,5	39,607	2,2

10 El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters X-Bridge de fase inversa (sílice de 5 micrones, 30 mm de diámetro, 150 mm de largo) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones se evaporaron a sequedad y el sólido restante se cristalizó a partir de acetonitrilo. El sólido cristalino resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a un peso constante en un horno de vacío a 60°C para proporcionar more compuesto del título (0,309 g, 0,764 mmol, 7,50 %) como un sólido blanco.

15 ^b Se usó la sal hidrocloreto de pirazol en lugar de la base libre y se usó carbonato de cesio (2,2 equivalentes en comparación con 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona).

^c Se usó sal tri hidrocloreto de pirazol en lugar de la base libre y se usó carbonato de cesio (5 equivalentes en comparación con 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona).

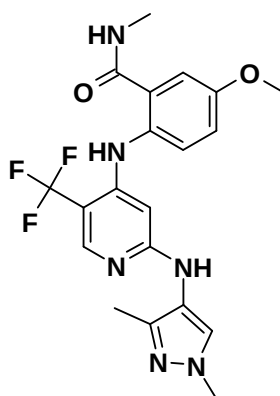
^d Se usó sal hidrocloreto de pirazol en lugar de la base libre y se usó carbonato de cesio (2,5 equivalentes en comparación con 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona).

5 Ejemplo 10

El espectro NMR en los Ejemplos 10.01 a 10.13 se registró en un espectrómetro NMR JEOL Eclipse270 a 270 MHz (a aproximadamente 20 °C).

Ejemplo 10.01

2-[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-5-metoxi-N-metil-benzamida



10

Se insufló gas de nitrógeno en 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (19 mg) y acetato de paladio(II) (4 mg) en dioxano (4 mL) durante 5 minutos. Se agregaron 2-Amino-5-metoxi-N-metilbenzamida (101 mg), N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (126 mg) y carbonato de cesio (215 mg) y la reacción se calentó a un baño de aceite a una temperatura de 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó DCM (15 mL). Después de agitarse durante 5 minutos la suspensión se filtró y la torta de filtrado se lavó con DCM (15 mL). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 3% a 6% de MeOH en DCM). El producto que contenía fracciones se combinó y se concentraron al vacío. Después de secarse durante 3 días a 40 °C. El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón rojizo pálido (121 mg, 85% de rendimiento).

15

20

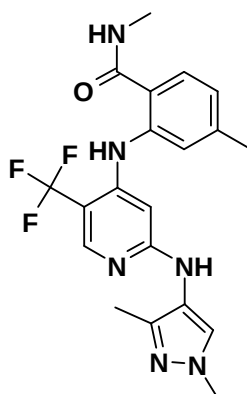
espectro ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2,11 (s, 3H), 2,92 (d, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,86 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,30 (q, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,34 (bs, 1H) ; Espectro de masa: ESI+ MH+ 435.

Los siguientes compuestos se obtuvieron utilizando la anilina correspondiente de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 10.01:

25

Ejemplo 10.02

2-[2-[(1,3-Dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N,4-dimetil-benzamida



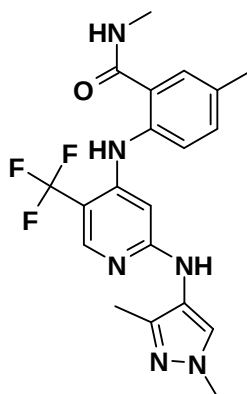
Anilina usada: 2-amino-N,4-dimetilbenzamida

La reacción se calentó a un baño de aceite a una temperatura de 95 °C durante 90 minutos durante 90 minutos adicionales y se agitó durante la noche. Se agregó adicional dioxano desgasificado (3,7 mL) y la reacción calentó durante 3 horas adicionales en un baño de aceite a una temperatura de 95 °C.

- 5 Eluyente: 2% a 5% de MeOH en DCM para purificación. 95 mg, 68% de rendimiento del compuesto del título como un bloque rojo sólido. Espectro ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2,15 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,94 (d, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,00 (s, 1H), 6,14 (q, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,75 (s, 1H); Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 419.

Ejemplo 10.03

- 10 **2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N,5-dimetil-benzamida**

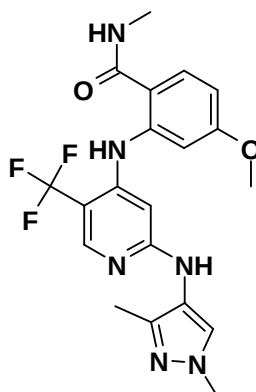


Anilina usada: 2-amino-N,5-dimetilbenzamida

- 15 119 mg, 86% de rendimiento del compuesto del título como un sólido blancuzco. Espectro ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2,13 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,95 (d, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,85 (s, 1H), 6,13 (q, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,28 (bs, 1H); Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 419.

Ejemplo 10.04

- 2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-4-metoxi-N-metil-benzamida**

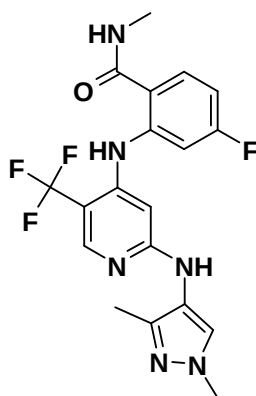


Anilina usada: 2-amino-4-metoxi-N-metilbenzamida

- 20 Eluyente: 2% a 10% de MeOH en DCM para purificación. 113 mg, 79% de rendimiento del compuesto del título como un sólido blancuzco. Espectro ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2,13 (s, 3H), 2,94 (d, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,93 (s, 1H), 6,03 (q, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,09 (bs, 1H); Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 435.

Ejemplo 10.05

- 25 **2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-4-fluoro-N-metil-benzamida**

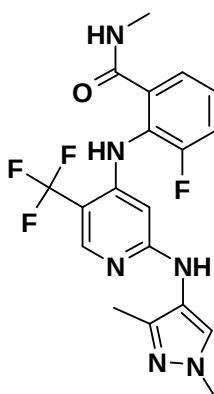


Anilina usada: 2-amino-4-fluoro-N-metilbenzamida

Eluyente: 2% a 10% de MeOH en DCM para purificación. 108 mg, 78% de rendimiento del compuesto del título como un sólido blancuzco. Espectro ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2,15 (s, 3H), 2,96 (d, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,97 (s, 1H), 6,02 (bs, 1H), 6,34 (bs, 1H), 6,65 (ddd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,11 (bs, 1H) ; Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 423.

Ejemplo 10.06

2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

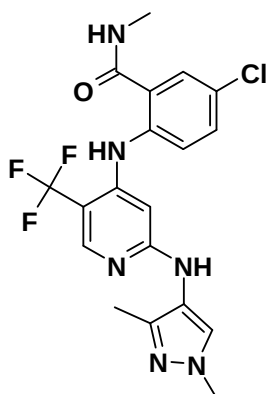


10 Anilina usada: 2-amino-3-fluoro-N-metilbenzamida

Eluyente: 3% a 5,5% de MeOH en DCM para purificación. 72 mg, 52% de rendimiento del compuesto del título como un sólido blancuzco. Espectro ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2,01 (s, 3H), 2,74 (d, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,87 (bs, 1H), 7,24-7,40 (m, 1H), 7,43-7,62 (m, 2H), 7,78 (bs, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,73 (q, 1H), 9,19 (s, 1H) ; Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 423.

15 **Ejemplo 10.07**

5-cloro-2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida

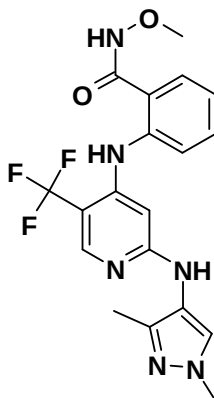


Anilina usada: 2-amino-5-cloro-N-metilbenzamida

Eluyente: 3% a 5,5% de MeOH en DCM para purificación. 127 mg, 88% de rendimiento del compuesto del título como un sólido beige. Espectro ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2,05 (s, 3H), 2,74 (d, 3H), 3,69 (s, 3H), 6,61 (bs, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,80 (q, 1H), 10,07 (s, 1H) ; Espectro de masa: ESI+ MH^+ 439.

Ejemplo 10.08

2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metoxi-benzamida



Anilina usada: 2-amino-N-metoxibenzamida

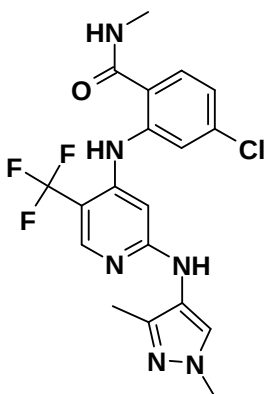
10 Eluyente: 3% a 6% de MeOH en DCM para purificación sobre gel de sílice - seguido de HPLC preparativa. 67 mg, 48% de rendimiento del compuesto del título como un sólido beige. Espectro ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2,05 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 6,60 (bs, 1H), 7,07 (ddd, 1H), 7,45-7,60 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,52 (bs, 1H), 11,93 (bs, 1H) ; Espectro de masa: ESI+ MH^+ 421.

El material cristalino se preparó como se indica a continuación:

15 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,303 g, 0,52 mmol), acetato de paladio(II) (0,059 g, 0,26 mmol), 2-amino-N-metoxibenzamida (1,479 g, 8,90 mmol), N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (2 g, 5,23 mmol) y carbonato de cesio (3,41 g, 10,47 mmol) se pesaron en un recipiente de fondo redondo. Se agregó dioxano (60 mL) y se insufló argón a través de la mezcla durante 10 minutos. La suspensión se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, agitándose, se diluyó con DCM y MeOH. Se agregó gel de sílice y la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con 0 a 5% de MeOH en EtOAc/DCM (1:1). El solvente se evaporó a sequedad. Se agregaron 35 mL de tBuOMe y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con tBuOMe y se secó a un peso constante para proporcionar el compuesto del título (1,53 g, 3,64 mmol, 69,5 %) como un sólido blanco. Este sólido se recogió en una cantidad mínima de acetonitrilo, se calentó hasta 100°C y se agregó más acetonitrilo hasta que se logró la completa solubilización. La solución se filtró y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se secaron a peso constante bajo alto vacío ($7,10^{-2}$ mbar) a 50°C durante 1 hora, para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 2,63 mmol, 50,2 %) como un sólido cristalino blanco.

Los picos más prominentes de difracción de rayos X en polvo para este material cristalino se enumeran a continuación:

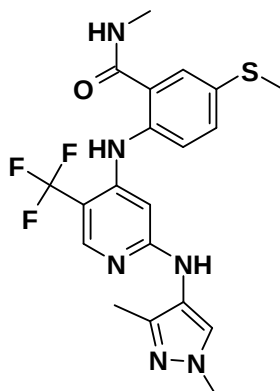
Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
7,81	23,8	18,655	22,5	25,074	38,1	30,644	2,9
8,382	100	19,055	5	25,357	8,6	30,729	2,5
11,174	10,5	19,186	4,4	25,54	23,8	30,868	2,3
11,533	7,6	19,643	9,9	25,783	6,2	31,141	5
11,977	2,2	20,311	15,4	25,936	11	32,267	2,8
12,946	11,6	20,574	16,3	26,146	9,1	32,824	2,6
13,302	16	20,719	6,9	27,183	2,7	32,91	2,3
13,548	5,5	21,118	13,3	27,352	3,2	33,648	4,7
14,709	2,3	22,106	9,2	27,697	5,5	34,672	4,1
15,311	16,4	22,316	5,3	27,871	11,4	35,239	4,9
15,484	8,9	22,629	16,9	28,141	8,7	35,313	3,7
16,244	16,5	23,053	21,9	28,43	3,2	35,673	2,9
16,985	2,6	23,602	5,2	28,692	3,2	36,112	3,6
17,472	6,9	24,222	8,3	29,038	3,2	37,128	2,2
17,784	3,8	24,476	5,8	29,298	2,7	38,142	2
18,111	10	24,613	8,7	29,868	2,7	39,581	2,5
18,269	5,1	24,872	9,7	30,32	2,7		

Ejemplo 10.09**4-cloro-2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida**

Anilina usada: 2-amino-4-cloro-N-metilbenzamida

- 5 Eluyente: 3% a 5,5% de MeOH en DCM. 127 mg, 88% de rendimiento del compuesto del título como un sólido beige. Espectro ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2,06 (s, 3H), 2,74 (d, 3H), 3,70 (s, 3H), 7,12 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,75 (q, 1H), 10,39 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 439.

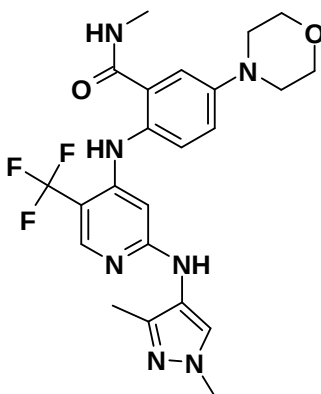
Ejemplo 10.10

2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-5-metilsulfanil-benzamida

Anilina usada: 2-amino-4-metilsulfanil-N-metilbenzamida

Eluyente: 3% a 5,5% de MeOH en DCM. 68 mg, 46% de rendimiento del compuesto del título como un sólido beige.

- 5 Espectro ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2,14 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,96 (d, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,14 (q, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,50 (bs, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,48 (bs, 1H); Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 451.

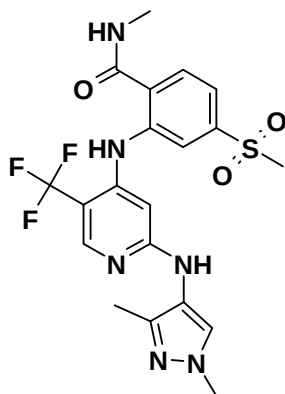
Ejemplo 10.11**2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-5-morfolino-benzamida**

- 10 Anilina usada: 2-amino-N-metil-5-(4-morfolino)benzamida

Eluyente: 3% a 8% de MeOH en DCM. 179 mg, rendimiento cuantitativo of compuesto del título como un sólido verde-marrón claro. Espectro ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2,03 (s, 3H), 2,72 (d, 3H), 3,04-3,22 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,71-3,87 (m, 4H), 6,41 (bs, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,59 (q, 1H), 9,41 (s, 1H); Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 490.

- 15 **Ejemplo 10.13**

2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-4-metilsulfonil-benzamida



Anilina usada: 2-amino-4-metilsulfonil-N-metilbenzamida

Eluyente: 3% a 6% de MeOH en DCM. 124 mg, 78 Rendimiento del compuesto del título como un sólido beige claro.

5 Espectro ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2,09 (s, 3H), 2,94 (d, 3H), 2,99-3,16 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,79-3,90 (m, 4H), 5,90 (s, 1H), 6,02 (q, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 10,07 (bs, 1H); Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 483.

Las anilinas utilizadas en los Ejemplos 10.01 a 10.13 están disponibles comercialmente o se fabrican a partir del ácido antranílico correspondiente:

2-amino-4-fluoro-N-metilbenzamida (utilizada en el Ejemplo 10.05)

10 Se agregó carbonil-1,1'-diimidazol (1,26 g) a ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (1,0 g) en THF (16,3 mL). Después de agitarse durante la noche, se agregó una solución de metilamina en THF (2M, 4,9 mL) y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL). Las fases se separaron y los orgánicos se lavaron con agua (2 x 100 mL) y con salmuera acuosa saturada (30 mL). Los orgánicos se secaron (MgSO_4 , 15 g), se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar producto bruto (0,9 g). Este material se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 40 g, eluyente 3% de MeOH en DCM) para proporcionar 2-amino-4-fluoro-N-metilbenzamida (0,6 g). Espectro ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2,69 (d, 3H), 6,28 (ddd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,74 (bs, 2H), 7,48 (dd, 1H), 8,16 (q, 1H); Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 169.

2-amino-N-metoxibenzamida (utilizado en el Ejemplo 10.08)

20 Se agregó hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (1,79 g) a anhídrido isatoico (2,34 g) en THF (72 mL) y DIPEA (4 mL). La reacción se agitó durante 3 horas y se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió, se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL). Las fases se separaron y los orgánicos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 100 mL). Los orgánicos se extrajeron con HCl 1 M (4 x 25 mL). La fase acuosa se basificó con carbonato de potasio (~15 g) y se eliminaron los orgánicos. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 75 mL). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4 , 20 g) y se concentraron. El producto se secó durante la noche a 40 °C al vacío para proporcionar 2-amino-N-metoxibenzamida (1,18 g, 50% de rendimiento).

25 Espectro ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 3,66 (s, 3H), 6,29 (bs, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,14 (ddd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 11,40 (bs, 1H); Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 167.

30 2-amino-4-cloro-N-metilbenzamida (utilizado en el Ejemplo 10.09)

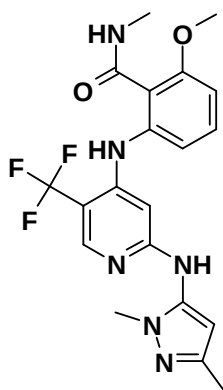
Se agregó carbonil-1,1'-diimidazol (1,70 g) a ácido 2-amino-4-clorobenzoico (1,50 g) en THF (22,2 mL). Después de agitarse durante la noche se agregó una solución de metilamina en THF (2M, 6,6 mL) y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL). Los orgánicos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y agua (2 x 100 mL). Los orgánicos se extrajeron con HCl 1 M (4 x 25 mL, después 2 x 100 mL y 50 mL). La fase acuosa se basificó con carbonato de potasio (~50 g) y se eliminaron los orgánicos. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4 , 10 g) y se concentraron para proporcionar 2-amino-4-cloro-N-metilbenzamida (1,2 g, 74%).

40 De conformidad con los procedimientos que se describen anteriormente, los siguientes Intermediarios se prepararon a partir del material apropiado:

- A partir de ácido 2-amino-5-metoxibenzoico (2,16 g); **2-amino-5-metoxi-N-metilbenzamida** 1,41 g (61% de rendimiento). Espectro ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2,71 (d, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,95 (bs, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 8,18 (q, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 181.
- 5 A partir de ácido 2-amino-4-metilbenzoico (3,06 g); **2-amino-N,4-dimetilbenzamida como un sólido beige** 2,4 g, (72% de rendimiento). Espectro ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2,14 (s, 3H), 2,68 (d, 3H), 6,30 (d, 1H), 6,39 (bs, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 8,06 (q, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 165.
- A partir de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (1,17 g); **2-amino-N,5-dimetilbenzamida** 0,98 g (77% de rendimiento). Espectro ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2,14 (s, 3H), 2,69 (d, 3H), 6,15 (bs, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 8,11 (q, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 165.
- 10 A partir de ácido 4-metoxiantranílico (2,16 g); **2-amino-4-metoxi-N-metilbenzamida** 0,78 g, (33% de rendimiento). Espectro ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2,67 (d, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,07 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,60 (bs, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,97 (q, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 181.
- A partir de ácido 2-amino-3-fluorobenzoico (1,03 g); **2-amino-3-fluoro-N-metilbenzamida** 0,856 g (77% de rendimiento).
- 15 A partir de ácido 2-amino-5-clorobenzoico (1,46 g); **2-amino-5-cloro-N-metilbenzamida** 1,4 g (89% de rendimiento).
- A partir de ácido 2-amino-4-(metilsulfanil) benzoico (0,20 g); **2-amino-4-(metilsulfanil)-N-metilbenzamida** 0,11 g (51% de rendimiento).
- A partir de ácido 2-amino-4-(metilsulfonil) benzoico (1,51 g); **2-amino-4-(metilsulfonil)-N-metilbenzamida** 1,1 g (69% de rendimiento). Espectro ^1H NMR (270 MHz, CD_3OD): 2,88 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,31 (s oculto parcialmente por CD_2HOH , 3H), 7,06 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,57 (d, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 229.
- 20 **2-amino-N-metil-5-(4-morfolino)-benzamida**
- Se agregó morfolina (2,87 mL) a una solución de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (3,03 g) en DMSO (16,3 mL) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 14 horas. La reacción se enfrió y se agregó agua (100 mL). Después de agitarse durante 10 minutos. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con agua (50 mL). Se cargó ácido cítrico (4 g) al filtrado haciendo que precipitara más producto. La torta de filtrado se lavó con más agua (500 mL) y se filtró el filtrado acidificado y se lavó con agua (300 mL). El sólido se secó durante la noche a 40 °C al vacío para proporcionar ácido 5-(4-morfolino)-2-nitrobenzoico (3,05 g, 74% de rendimiento).
- 25 Se agregó carbonil-1,1'-diimidazol (2,65 g) a ácido 5-(4-morfolino)-2-nitrobenzoico (3,44 g) en THF (34 mL). Después de agitarse durante la noche se agregó una solución de metilamina en THF (2M, 10,2 mL) y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (150 mL) y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (75 mL) en agua (75 mL). Las fases se separaron y los elementos acuosos se lavaron con EtOAc (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4 , 30 g) y se concentraron para proporcionar 3,3 g de material. Este material se agitó en una solución de metilamina en THF (2M, 25 mL) durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (350 mL) y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (75 mL). Las fases se separaron y los elementos acuosos se lavaron con EtOAc (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4 , 30 g) y se concentraron al vacío. Al alcanzar un volumen de aproximadamente 20 mL, la suspensión se filtró. El sólido resultante se secó para proporcionar N-metil-5-(4-morfolino)-2-nitrobenzamida (1,6 g, 44 %).
- 30 Una solución de N-metil-5-(4-morfolino)-2-nitrobenzamida (1,6 g) en MeOH (120 mL) se agitó con un 10% de paladio sobre carbono (1 g) bajo hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró y se lavó con MeOH (120 mL). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-amino-N-metil-5-(4-morfolino)-benzamida como un sólido marrón que se secó a 40 °C durante la noche (1,47 g, rendimiento cuantitativo). Espectro ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2,70 (d, 3H), 2,88-2,94 (m, 4H), 3,66-3,74 (m, 4H), 5,94 (bs, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 8,15 (q, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 236.
- 35
- 40

45 Ejemplo 11

2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-6-metoxi-N-metil-benzamida



Se mezclaron 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-6-metoxi-N-metilbenzamida (305 mg, 0,85 mmol), 1,3-dimetilpirazol-5-amina (94 mg, 0,85 mmol), acetato de paladio(II) (15,23 mg, 0,07 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (78 mg, 0,14 mmol) y carbonato de cesio (331 mg, 1,02 mmol) en dioxano (6 mL). La mezcla de reacción se degasificó con argón y se agitó a 90 °C durante 8 horas bajo argón. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1 a 5 % de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (118 mg, 32 %) como un pale sólido beige-rosado.

Este compuesto se cristalizó a partir de cloroformo y el sólido cristalino resultante se recogió por filtración, se lavó con cloroformo y se secó a un peso constante en un horno de vacío a 60°C para proporcionar (79 mg, 0,182 mmol, 21,45 %) como un sólido blanco cristalino.

Espectro ^1H NMR (500 MHz, DMSO): 2,08 (s, 3H), 2,73 (d, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,28 (q, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,95 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 435.

La siguiente forma cristalina se caracterizó por:

Se mezclaron juntos 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-6-metoxi-N-metilbenzamida (1,66 g, 4,61 mmol), 1,3-dimetilpirazol-5-amina (0,523 g, 4,71 mmol), acetato de paladio(II) (0,083 g, 0,37 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,427 g, 0,74 mmol) y carbonato de cesio (1,804 g, 5,54 mmol) en dioxano (30 mL). La reacción se degasificó con argón y se agitó a 90 °C durante 3 horas bajo argón. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró y se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 4% de MeOH en DCM/EtOAc (60:40). El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 2-(2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-6-metoxi-N-metilbenzamida (0,882 g, 44,0 %) como un sólido beige. Se disolvieron 150 mg de este material en acetonitrilo, se concentró y se diluyó con DCM. Aparecieron cristales lentamente. El sólido cristalino resultante se recogió por filtración, se lavó con DCM y se secó a un peso constante para proporcionar 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-6-metoxi-N-metil-benzamida (110 mg, 32,3 %) como un sólido blanco cristalino. Inicio de la fusión a 163°C.

Los picos más prominentes de difracción de rayos X en polvo para este material cristalino se enumeran a continuación:

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
2,361	15,9	16,554	6,5	21,379	20,1	26,525	9,7
6,937	6,1	16,982	13,3	21,849	35,3	26,542	9,5
7,541	9,8	17,416	6,6	22,093	18,5	26,708	11,2
7,796	16,8	17,987	10,6	22,691	17,2	27,853	9,2
9,31	15,5	18,327	11,6	22,898	19,9	27,93	11,9
9,637	8,8	18,648	48,2	23,314	14,4	28,113	15,8

(continuación)

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad	Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
9,841	44,4	18,972	17,7	23,474	19,6	28,964	11,3
12,539	16,2	19,331	8	23,584	25,1	29,409	9,9
13,389	13	19,74	25,5	23,949	12,6	30,299	8,7
13,885	13,5	19,906	17,8	24,368	10,4	30,497	8,1
14,389	66,6	20,082	41,4	24,871	12	32,912	7,3
15,067	43,3	20,413	13,8	24,883	11,8	33,777	4
15,589	100	20,506	12,9	25,21	22,7	36,072	7,3
15,932	19,8	20,876	26,1	25,829	7,4	36,175	8,3
16,214	17,2	21,283	15,4	26,034	16,9		

Se produjo 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-6-metoxi-N-metilbenzamida, utilizada como material de partida, como se indica a continuación:

- 5 Se mezclaron juntos 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (420 mg, 1,37 mmol), 2-amino-6-metoxi-N-metilbenzamida (246 mg, 1,37 mmol), acetato de paladio(II) (24,54 mg, 0,11 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (126 mg, 0,22 mmol) y carbonato de cesio (534 mg, 1,64 mmol) en dioxano (8 mL). La reacción se degasificó con argón y se agitó a 90 °C durante la noche (15 horas) bajo argón. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM y el filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 10 a 30% de EtOAc en éter de petróleo. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-6-metoxi-N-metilbenzamida (325 mg, 66 %) como un sólido blanco. Espectro ¹H NMR (500 MHz, DMSO): 2,68 (d, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,19 (q, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 360.
- 10

Ejemplo 12

- 15 El espectro NMR de los Ejemplos 12.01 a 12.12 se registró en un espectrómetro NMR JEOL Eclipse 270 a 270 MHz (a aproximadamente 20 °C).

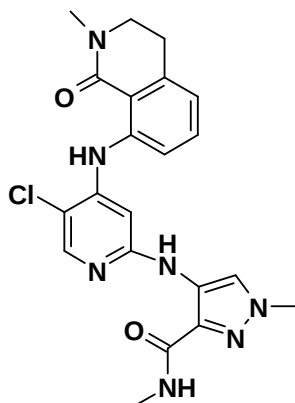
Procedimiento general

- 20 Se suspendieron 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (120 mg), acetato de paladio(II) (7 mg, 8 mol %), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (34 mg, 17 mol %), carbonato de cesio (140 mg, 1,2 equiv.) y la amina apropiada (2 equiv.) en dioxano (5 ml) en un tubo sellado. La mezcla se degasificó con nitrógeno durante 5 minutos, el recipiente se purgó con nitrógeno y la mezcla se agitó a 100°C durante 16-60 horas [Nota: si después de este período la reacción estaba incompleta se agregó acetato de paladio(II) adicional (7 mg) o se filtraron los elementos orgánicos suspendidos, seguido de la reintroducción de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (34 mg), carbonato de cesio (140mg) y acetato de paladio(II) (7 mg) a la mezcla de reacción]. Al completarse, la mezcla de reacción se pasó a través un tapón de gel de sílice (2g), se lavó con DCM (50 ml) y se concentró el solvente al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF : agua, 1:1 (6 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa (MeOH : TFA; 99,9 : 0,1).
- 25

Se obtuvieron los siguientes ejemplos:

Ejemplo 12.01

4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]-N,1-dimetil-pirazol-3-carboxamida



Se obtuvo a partir de 4-amino-*N*,1-dimetilpirazol-3-carboxamida; 55mg.

Espectro ^1H NMR (CDCl_3) 2,96 (d, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,75-6,80 (m, 3H), 7,32 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 440.

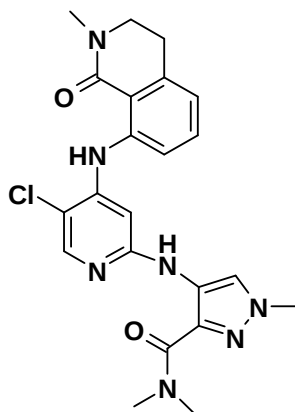
- 5 El material de partida, 4-amino-*N*,1-dimetilpirazol-3-carboxamida, se preparó como se indica a continuación:

Se cargó carbonil-1,1'-diimidazol (1,9 g) a ácido 1-metil-4-nitropirazol-3-carboxílico (2,0 g) en THF (30 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche antes de enfriarse a 0°C . Se agregó una solución de metilamina en THF (12 ml de una solución 2M) y la reacción se agitó durante 1 hora. Se separó la capa de THF y se concentró al vacío. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (25 g), eluyendo con 100% de EtOAc (500 ml) para proporcionar *N*,1-dimetil-4-nitropirazol-3-carboxamida, 976 mg.

Se disolvió *N*,1-dimetil-4-nitropirazol-3-carboxamida (1,23 g) en MeOH (30 ml) y se agregó un 10% de Pd/C (0,3 g, 50% húmedo). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche y el catalizador se filtró. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar 4-amino-*N*,1-dimetilpirazol-3-carboxamida, 1,1g. Espectro NMR: (CDCl_3) 2,93 (s, 3H), 3,76(s, 3H), 4,41 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,89 (s, 1H); Espectro de masa: MH^+ 155.

15 Ejemplo 12.02

4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]-*N*,*N*,1-trimetil-pirazol-3-carboxamida



- 20 Se obtuvo a partir de 4-amino-*N*,*N*,1-trimetilpirazol-3-carboxamida; 46 mg; se purificó mediante cromatografía en columna (4 g SiO_2 ; EtOAc:heptano, 1:1).

Espectro ^1H NMR (CDCl_3) 2,96 (t, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,10 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 454.

El material de partida, 4-amino-*N*,*N*,1-trimetilpirazol-3-carboxamida, se preparó como se indica a continuación:

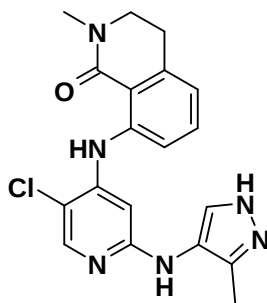
- 25 Se cargó carbonil-1,1'-diimidazol (1,9 g) a ácido 1-metil-4-nitropirazol-3-carboxílico (2,0 g) en THF (30 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche antes de enfriarse a 0°C . Se agregó una solución de dimetilamina en THF (12 ml de una solución 2M) y la reacción se agitó durante 1 hora. Se separó la capa de THF y

se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (30 g), eluyendo con 100% de EtOAc (300 ml) para proporcionar *N,N*,1-trimetil-4-nitropirazol-3-carboxamida, 1235 mg.

Se disolvió *N,N*,1-trimetil-4-nitropirazol-3-carboxamida (1,22 g) en MeOH (35 ml) y se agregó 10% de Pd/C (0,3g, 50% húmedo). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche y el catalizador se filtró. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar 4-amino-*N,N*,1-trimetilpirazol-3-carboxamida, 810 mg. Espectro NMR: (CDCl₃) 3,06 (m, 3H), 3,44 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,51 (m, 2H), 6,90 (s, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 169.

Ejemplo 12.03

8-[[5-cloro-2-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 12, se obtuvo 4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridin-2-il]amino]-3-metilpirazol-1-carboxilato de terc-butilo, 68 mg a partir de terc-butilo 4-amino-3-metilpirazol-1-carboxilato. Se agregó HCl/EtOAc (4M, 1,0 ml) a una solución agitada de 4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]piridin-2-il]amino]-3-metilpirazol-1-carboxilato de terc-butilo (68 mg) en EtOAc (0,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se inactivó con bicarbonato de potasio ac. (0,53 g, 3 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x5ml), los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante un método de "captura y liberación" (SCX-22 ultrarrápida Isolute de 2g, eluyendo con 100% de MeOH y amoníaco metanólico 0,5M → 7M) proporcionó el compuesto del título que se combinó con una segunda partida; 59 mg. Espectro ¹H NMR (metanol-d₃) 2,03 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,71 (s, 1H); Espectro de masa: ESI⁺ MH⁺ 383.

El material de partida, 4-amino-3-metilpirazol-1-carboxilato de terc-butilo, se preparó como se indica a continuación:

Se agregó trietilamina (0,55 ml) a 3-metil-4-nitropirazol (0,5 g) en THF (20 ml) seguido de una solución dicarbonato de di-terc-butilo (0,86 g) en THF (5 ml). La reacción se agitó durante 16 horas, se agregó agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron, se filtraron y se eliminó el solvente al vacío para proporcionar material bruto (1,1 g) como un sólido rosado. La cromatografía en columna sobre sílice (25 g), eluyendo con 1:2 EtOAc-Heptano (300 ml) proporcionó 3-metil-4-nitropirazol-1-carboxilato de terc-butilo, 815 mg, 91% de rendimiento.

Se disolvió 3-metil-4-nitropirazol-1-carboxilato de terc-butilo (815 mg) en MeOH (20 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 40 horas con 10% Pd/C (0,2 g, 50% húmedo). El catalizador se filtró y se eliminó el solvente al vacío. La cromatografía en columna sobre sílice (4 g), eluyendo con 1:1 EtOAc-heptano (500 ml) proporcionó 4-amino-3-metilpirazol-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg).

Ejemplo 12.04

8-[[5-cloro-2-[[3-(metoximetil)-1-metil-pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona

Espectro ^1H NMR (CDCl_3) 2,96 (t, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,30 (bs, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 11,14 (s, 1H); Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 427.

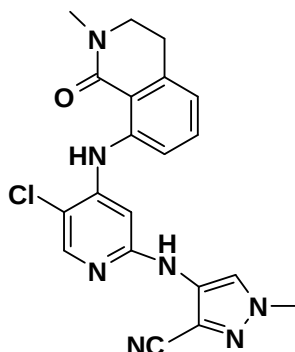
Se agregó H₂SO₄ concentrado (0,4 ml) a ácido 1-metil-4-nitropirazol-3-carboxílico (2,02 g) en MeOH (40 ml) y la mezcla calentó a reflujo durante 4 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en EtOAc (60 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y concentró para proporcionar 1-metil-4-nitropirazol-3-carboxilato de metilo, 1,96 g.

Se agregó hidruro de diisobutil aluminio (34,2 mL de a 1M solución en tolueno) a una solución de 1-metil-4-nitro-pirazol-3-carboxilato de metilo (2,92 g) en THF anhidro (100 ml) a -20°C durante un periodo de 5 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en ácido cítrico sat.(100 ml). Se separó la fase orgánica y los elementos acuosos se lavaron con EtOAc (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se sometió a una columna sobre sílice (50 g), eluyendo con EtOAc. Las fracciones del producto se combinaron y se lavó con solución de potasio de L-tartrato de sodio sat. ac. (3 x 100ml) y salmuera (100 ml). El solvente se eliminó al vacío para proporcionar (1-metil-4-nitropirazol-3-il)metanol como un sólido amarillo claro, 2,0 g, 74%.

Se disolvió (1-metil-4-nitropirazol-3-il)metanol (2,0 g) en THF (80 ml) y se agregó NaH (0,6 g, 60% en aceite) a <5°C. Después de 30 minutos, se agregó dimetilsulfato (1,92 g) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se cargaron 0,5 eq de NaH adicionales y la reacción se calentó hasta 50°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua por goteo (10 ml) y la mezcla se vertió en amoníaco 5% ac. (100 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 5% ac. amoníaco (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(metoximetil)-1-metil-4-nitropirazol, 2,03 g, 94%.

Se agregó Pd/C 10% p (50% húmedo) (2 g) a una solución agitada de 3-(metoximetil)-1-metil-4-nitropirazol (2,02 g) en MeOH (60 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través un tapón de celite y la torta se lavó con EtOAc (200 ml). Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto como un aceite marrón. La cromatografía en columna (SiO₂; 100% de EtOAc) del material en bruto proporcionó 3-(metoximetil)-1-metilpirazol-4-amina (1,18g, 70%) como un líquido marrón. Espectro NMR: (CDCl₃) 2.9 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.91 (s, 1H).

4-[[5-cloro-4-[(2-metil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-8-il)amino]-2-piridil]amino]-1-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Se obtuvo a partir de 4-amino-1-metilpirazol-3-carbonitrilo, 55 mg; se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra 5 g; EtOAc : heptano 1:1).

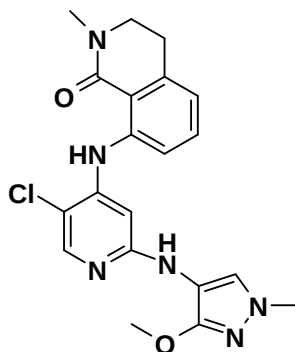
5 Espectro ^1H NMR (CDCl_3) 2,98 (t, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,17 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 11,21 (s, 1H); Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 408.

El material de partida, 4-amino-1-metilpirazol-3-carbonitrilo, se preparó como se indica a continuación:

10 Se disolvió 1-metil-4-nitropirazol-3-carbonitrilo (2,0 g) en DCM (30 ml) y se agregó 10% de Pd/C (0,3 g, 50% húmedo). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se filtró y la solución se vertió en una columna de sílice (15g). El producto se eluyó con 100% de EtOAc (100ml) para proporcionar 4-amino-1-metilpirazol-3-carbonitrilo, 1,277g. Espectro de masa: MH^+ 123.

Ejemplo 12.06

8-[[5-cloro-2-[(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



Se obtuvo a partir de 3-metoxi-1-metilpirazol-4-amina, 53 mg.

15 Espectro ^1H NMR (CDCl_3) 2,95 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,66 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,25 (t oculto parcialmente por CHCl_3 , 1H), 7,40 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); Espectro de masa: ESI^+ MH^+ 413.

El material de partida, 3-metoxi-1-metilpirazol-4-amina se preparó como se indica a continuación:

20 Se agregó carbonato de potasio (4,42 g) a una solución de 3-metoxi-4-nitro-1H-pirazol (3,05 g) en DMF (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó lentamente yoduro de metilo (6,6 ml) a la solución que se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml) y se secaron (sulfato de magnesio). El solvente se eliminó al vacío para proporcionar 3-metoxi-1-metil-4-nitropirazol como un sólido amarillo claro (3,90g, que contenía ~20% p DMF).

25 Se disolvió 3-metoxi-1-metil-4-nitropirazol (2,9 g) en MeOH (100 ml) a temperatura ambiente y se agregó Pd/C (0,58 g, 50% húmedo). La solución se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, seguido de hidrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través una torta de celite, se lavó con EtOAc (200ml) y los extractos volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar el producto en bruto como un aceite rojo intenso. La cromatografía en columna (SiO_2 ; 50:50, EtOAc:heptano), seguido de purificación adicional mediante un método de "captura y liberación" (SCX-2 ultrarrápida de 2g Isolute, eluyendo con 100% de MeOH y después con amoníaco metanólico (0,5M a 7M) proporcionó 3-metoxi-1-

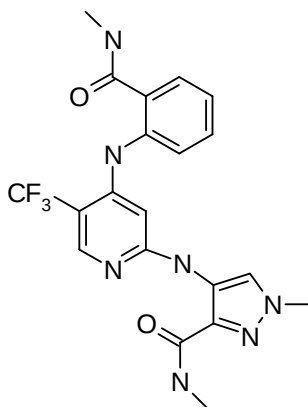
30

metilpirazol-4-amina como un líquido azul intenso (0,551g). Espectro NMR: (CDCl₃) 2,35 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,83 (s, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 128.

Del mismo de que 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida y la amina apropiada, se obtuvieron los siguientes compuestos:

5 **Ejemplo 12.07**

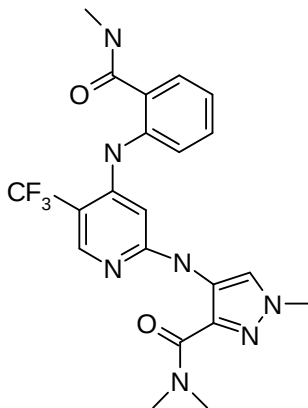
N,1-dimetil-4-[[4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]pirazol-3-carboxamida



60 mg; espectro ¹H NMR (CDCl₃) 2,95 (d, 3H), 2,98 (d, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,15 (q, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,75 (q, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,31-7,57 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,65 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 448.

10 **Ejemplo 12.08**

N,N,1-trimetil-4-[[4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]-5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]pirazol-3-carboxamida

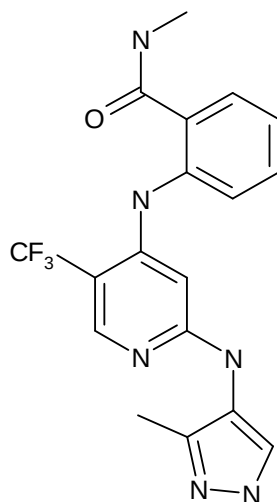


64 mg; espectro ¹H NMR (CDCl₃) 2,98 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,14 (q, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,62 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 462; se purificó mediante cromatografía en columna (4 g sílice; EtOAc:heptano, 1:1).

15

Ejemplo 12.09

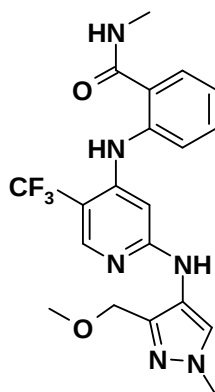
N-metil-2-[[2-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]benzamida



5 A partir de 4-amino-3-metilpirazol-1-carboxilato de terc-butilo se obtuvo 3-metil-4-[[[4-[[2-(metilcarbamoyl)fenil]amino]-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (72 mg). Este compuesto (72 mg) se disolvió en EtOAc (2 ml) en un tubo sellado y se agregó por goteo HCl / EtOAc (4M, 2,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de la adición constante de DCM (3 ml) y carbonato de potasio ac. (2,8 g en 4,8 ml de agua). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto como un sólido amarillo. El producto en bruto se volvió a disolver en DCM/MeOH (15:1), se agitó con carbonato de potasio (0,1 g) durante 30 minutos, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto final como un sólido blanco (40 mg). Espectro ¹H NMR (metanol-d₃) 2,02 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 6,26 (s, 1H), 6,97 (ddd, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 391.

Ejemplo 12.10

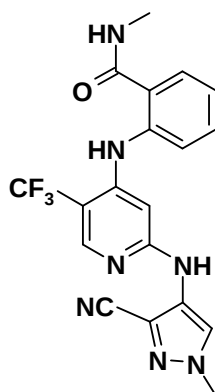
2-[[2-[[3-(metoximetil)-1-metil-pirazol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida



15 63 mg; espectro ¹H NMR (CDCl₃) 2,97 (d, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,17 (q, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,59 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 435.

Ejemplo 12.11

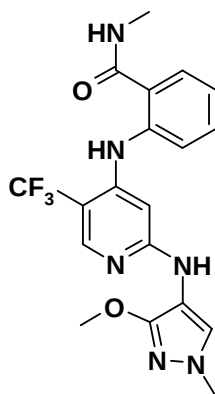
2-[[2-[[3-ciano-1-metil-pirazol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida



89 mg; se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra 5g; EtOAc : heptano 1: 1); espectro ^1H NMR (DMSO) 2,75 (d, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,73 (q, 1H), 9,42 (s, 1H), 10,26 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 416.

5 Ejemplo 12.12

2-[[2-[(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida



82 mg, espectro ^1H NMR (CDCl_3) 2,97 (d, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,91 (s, 1H), 6,12 (q, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,48 (ddd, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,64 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 421.

10

Ejemplo 13

Los espectros NMR de los Ejemplos 13.01 a 13.06 se registraron en un espectrómetro NMR JEOL Eclipse 270 a 270 MHz (a aproximadamente 20 °C).

Procedimiento general

15 Se suspendieron 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona o 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida (120 mg), acetato de paladio(II) (7 mg, 8 mol %), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (34 mg, 17 mol %), carbonato de cesio (140 mg, 1,2 equiv.) y la pirazol amina apropiada (2 equiv.) en dioxano (5 ml) en un tubo sellado. La mezcla se degasificó con nitrógeno durante 5 minutos, el recipiente se purgó con nitrógeno y la mezcla se agitó a 100°C durante 60 horas [Nota: si después de este período la reacción estaba incompleta se agregó acetato de paladio(II) adicional (7 mg) o se filtraron los inorgánicos en suspensión, seguido de la reintroducción de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (34 mg), carbonato de cesio (140mg) y acetato de paladio(II) (7 mg) a la mezcla de reacción]. Al completarse, la mezcla de reacción se disolvió en MeOH (30 mL) y se absorbió en SiO_2 (2 g).

20

25 Las pirazol aminas apropiadas se prepararon a partir de los correspondientes nitropirazoles como se indica a continuación:

Se disolvió el nitropirazol correspondiente (1,2 mmol) en MeOH (5 mL). Se agregó Pd / C (10 %, 20 % p/p) y se lavó en un recipiente con MeOH (1 mL). El recipiente se purgó con nitrógeno durante 5 minutos seguido de hidrógeno y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. [Nota: Si la reacción no se había completado hasta ese momento, el catalizador se filtró, se agregó catalizador nuevo el proceso de hidrogenación se repitió como se indica anteriormente].

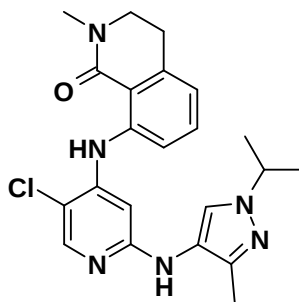
Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través un tapón de sílice (0,5 g) y se eliminó el solvente al vacío. Este procedimiento se usó para preparar:

2-(4-amino-3-metil-pirazol-1-il)etanol (171 mg) a partir de 240 mg de 2-(3-metil-4-nitropirazol-1-il)etanol, Espectro de masa: MH^+ 142.

- 5 **1-isopropil-3-metil-pirazol-4-amina** (133 mg) a partir de 220 mg de 1-isopropil-3-metil-4-nitropirazol Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1,38-1,47 (m, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 6,98 (s, 1H); y **1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-amina** (210 mg) a partir de 270 mg de 3-metil-4-nitro-1-(difluorometil)pirazol.

Ejemplo 13.01

8-[[5-cloro-2-[(1-isopropil-3-metil-pirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



Este compuesto se preparó a partir de 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona y 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-amina.

Se sometió a cromatografía en columna (SiO_2 , 20 equiv.; 95:5; DCM:MeOH) seguido de TLC preparativa (SiO_2 : 20 x 20 cm; 1000 μM , Analtech, 100 % de EtOAc). Se obtuvieron 25 mg del compuesto del título.

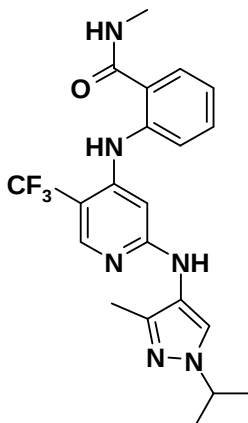
- 15 Espectro ^1H NMR ($CDCl_3$) 1,43 (d, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 4,29-4,43, (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,96 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH^+ 425.

1-isopropil-3-metil-pirazol-4-amina se obtuvo a partir de 1-isopropil-3-metil-4-nitropirazol. Este material de partida se preparó como se indica a continuación:

- 20 A una solución agitada de 3-metil-4-nitro-1H-pirazol (0,3 g, 2,4 mmol) en DMF (10 mL) se agregó carbonato de potasio (0,4 g, 2,9 mmol) y 2-yodopropano (0,72 mL, 7,2 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo en éter (4 x 30 mL). Los extractos esenciales combinados se secaron ($MgSO_4$) y se eliminó el solvente al vacío para proporcionar un aceite amarillo claro. Se realizaron varias purificaciones mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; 200 equiv. 100 % DCM) para proporcionar 1-isopropil-3-metil-4-nitropirazol (11 mg, 93 % de pureza isomérica). Esto se combinó con otra partida (110 mg, purificados en forma idéntica).

Ejemplo 13.02

2-[[2-[(1-isopropil-3-metil-pirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida



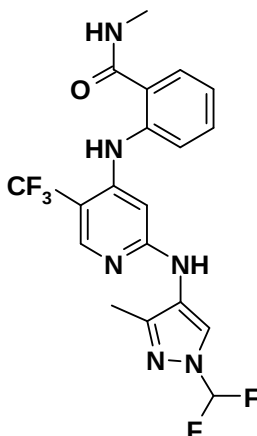
Este compuesto se preparó a partir de 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida e 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-amina.

Se realizó cromatografía en columna del material bruto (SiO₂, 20 equiv.; 95:5; EtOAc:MeOH) seguido de 2 TLC prep. (SiO₂: 20 x 20 cm; 1000 µM, Analtech, 95 : 5; EtOAc:MeOH y SiO₂: 20 x 20 cm; 1000 µM, Analtech, 100 % éter); 12 mg

- 5 Espectro ¹H NMR (metanol-D₃) 1,33 (d, 6H), 2,01 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 4,27-4,30 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,03 (ddd, 1H), 7,32 (ddd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 433.

Ejemplo 13.03

2-[[2-[[1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida



- 10 Este compuesto se preparó a partir de 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida y 1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-amina.

Se realizó cromatografía en columna (SiO₂, 50 equiv.; 50:50; EtOAc : MeOH) seguido de SCX-2 "captura y liberación" (SCX-22 ultrarrápida Isolute de 2g, eluyendo con 100% de MeOH, amoníaco metanólico 0,5M → 7M) y cromatografía en columna adicional (SiO₂, 50 equiv.; DCM : MeOH; 95:5) para proporcionar 38 mg de producto.

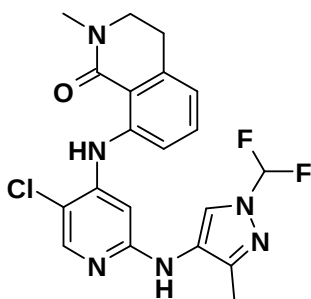
- 15 Espectro ¹H NMR (CDCl₃) 2,20 (s, 3H), 2,95 (d, 3H), 6,17 (s, 1H), 6,22 (q, 1H), 6,41 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,63 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 441.

Se obtuvo 1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-amina a partir de 3-metil-4-nitro-1-(difluorometil)pirazol. Este material de partida se preparó como se indica a continuación:

- 20 Se disolvió 3-metil-4-nitro-1H-pirazol (0,35 g, 2,8 mmol) en DMF (10 mL), se agregó carbonato de potasio (0,86 g, 6,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución resultante se purgó con clorodifluorometano durante 5 horas luego de lo cual no restaba material de partida. La mezcla se vertió cuidadosamente en H₂O (100 mL) y se extrajo en éter (5 x 30 mL). Los extractos esenciales combinados se secaron (MgSO₄) y se eliminó el solvente para proporcionar un aceite amarillo (0,65 g). La cromatografía en columna (SiO₂; 100 g, 50 / 50: DCM : heptano) Se realizó para proporcionar 3-metil-4-nitro-1-(difluorometil)pirazol como un aceite incoloro (200 mg).

Ejemplo 13.04

8-[[5-cloro-2-[[1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



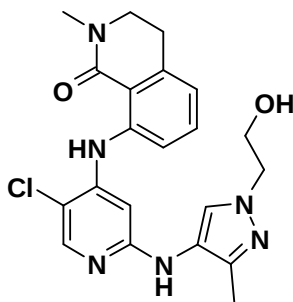
Este compuesto se preparó a partir de 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona y 1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-amina.

La cromatografía en columna (SiO₂, 50 equiv.; 50: 50; EtOAc : MeOH) seguido de la recristalización a partir de MeOH caliente (1-2 mL) proporcionó 64 mg del producto deseado.

- 5 Espectro ¹H NMR (CDCl₃) 2,22 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 5,73 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,25 (dd oculto parcialmente por CHCl₃, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 11,15 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 433.

Ejemplo 13.05

8-[[5-cloro-2-[[1-(2-hidroxietil)-3-metil-pirazol-4-il]amino]-4-piridil]amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona



10

Este compuesto se preparó a partir de 8-[(2,5-dicloropiridin-4-il)amino]-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona y 2-(4-amino-3-metil-pirazol-1-il)etanol.

- 15 La cromatografía en columna (SiO₂, 50 equiv.; 95: 5; EtOAc : MeOH) seguido de TLC prep. (SiO₂: 20 x 20 cm; 1000 μM, Analtech, EtOAc:MeOH; 95:5) proporcionó 45 mg del compuesto deseado. Espectro ¹H NMR (CDCl₃) 2,09 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,25 (bs, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,86-3,95 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,14-7,29 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 11,09 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 427.

Se obtuvo 2-(4-amino-3-metil-pirazol-1-il)etanol a partir de 2-(3-metil-4-nitropirazol-1-il)etanol. Este material de partida se preparó como se indica a continuación:

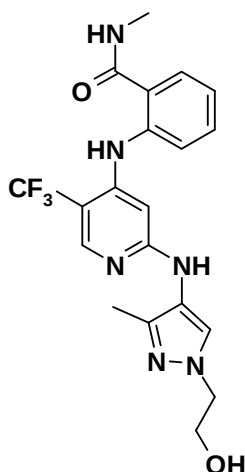
- 20 A una solución agitada de 3-metil-4-nitro-1H-pirazol (15,7 g) en tolueno (525 mL) se agregó carbonato de potasio (20,5 g). La suspensión se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente seguido por la adición de bromoacetato de etilo (16,5 mL). La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó durante la noche. Se agregó bromo acetato de etilo adicional (6,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h adicionales a 80°C. Al enfriar, la mezcla se filtró de los sólidos en suspensión, se lavó con DCM (100 mL) y se secó (Na₂SO₄). Los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar un aceite amarillo (35 g). La cromatografía seca en columna (SiO₂, 420 g; 14-40 μM, Merck, 100 % DCM) se realizó en el material a granel (25 g) para proporcionar material enriquecido en el isómero deseado.

- 25 La cromatografía ultrarrápida seca en columna se repitió en el material enriquecido en el isómero deseado hasta que se obtuvo 2,4 g de 2-(3-metil-4-nitropirazol-1-il)acetato de etilo (material de pureza isómerica > 90 %).

- 30 A una solución agitada de 2-(3-metil-4-nitropirazol-1-il)acetato de etilo (0,69 g, 3,24 mmol) en THF (24 mL) a -20 °C bajo N₂ se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno, 6,5 mL) durante 5 min. manteniendo la temperatura por debajo de -20°C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico sat. ac.(60 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con L-tartrato potasio y sodio sat. ac.(3 x 20 mL) y salmuera (30 mL), se secó (MgSO₄) y se eliminó el solvente para proporcionar 2-(3-metil-4-nitropirazol-1-il)etanol como un aceite amarillo claro (0,50 g, 91 %). Espectro de masa: MH⁺ 172.

- 35 **Ejemplo 13.06**

2-[[2-[[1-(2-hidroxietil)-3-metil-pirazol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metil-benzamida



Este compuesto se preparó a partir de 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-N-metilbenzamida y 2-(4-amino-3-metil-pirazol-1-il)etanol.

Se realizó TLC prep. (SiO₂: 20 x 20 cm; 1000 µM, Analtech, se eluyó dos veces con DCM:MeOH; 95:5). Se obtuvieron 45 mg de producto.

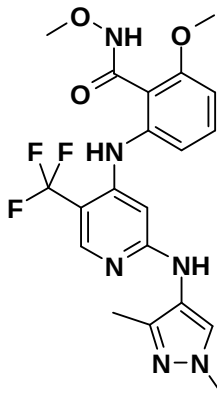
Espectro ¹H NMR (CDCl₃) 2,11 (s, 3H), 2,92 (d, 3H), 3,40 (bs, 1H), 3,92 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,25 (q, 1H), 7,03 (ddd, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 9,22 (s, 1H); Espectro de masa: ESI+ MH⁺ 435.

Ejemplo 14

El espectro NMR para los Ejemplos 14.01 a 14.03 se registraron en un BRUKER AVANCE 500MHz a 24 °C.

Ejemplo 14.01

2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N,6-dimetoxi-benzamida



Se pesaron 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (34,1 mg, 0,06 mmol), acetato de paladio(II) (7,93 mg, 0,04 mmol), 2-amino-N,6-dimetoxibenzamida (131 mg, 0,67 mmol), N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150 mg, 0,39 mmol) y carbonato de cesio (256 mg, 0,79 mmol) en un recipiente para microondas sellado y se agregó dioxano (5 mL). Se insufló argón a través de la mezcla durante 5 minutos. La reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y MeOH. Se agregó gel de sílice y la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con 0 a 5% de MeOH en EtOAc/DCM (1:1). El solvente se evaporó a sequedad. El residuo se trituró en Et₂O y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con Et₂O y se secó a un peso constante para proporcionar el compuesto del título (131 mg, 74,1 %) como un sólido blancuzco. Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2,04 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,31 (bs, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 11,38 (s, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 451.

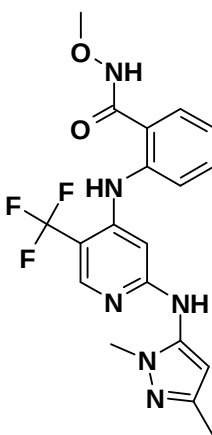
La 2-amino-N,6-dimetoxibenzamida, utilizada como material de partida, se produjo como se indica a continuación:

Una mezcla de ácido 2-amino-6-metoxibenzoico (4,6 g, 27,52 mmol) y carbonil-1,1'-dimidazol (5,35 g, 33,02 mmol) en THF (70 ml) se agitó a 21 °C bajo nitrógeno durante 3 días. Se agregaron N,N-diisopropil-N-etil-amina (1,667 ml, 9,57 mmol) e hidrocloreto de O-metilhidroxilamina (0,545 ml, 7,18 mmol). La solución se calentó hasta 50°C durante 3 horas. Después de enfriar y concentrarse al vacío, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogeno carbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 10 a 20% de EtOAc en DCM para proporcionar 2-amino-N,6-dimetoxibenzamida (318 mg, 33,9 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: MH^+ 197; espectro NMR: (DMSO_d₆) 3,67 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,57 (bs, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H).

- 10 Los siguientes compuestos se obtuvieron a partir de N-(1,3-dimetilpirazol-5-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150 mg, 0,39 mmol) y la anilina correspondiente utilizando el procedimiento en el Ejemplo 14.01:

Ejemplo 14.02

2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-metoxi-benzamida

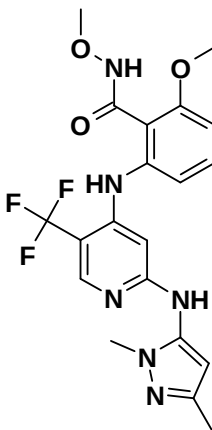


- 15 Se trituró en Et₂O

99 mg como un sólido blancuzco, 60%; Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2,07 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,00 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,58 (bs, 1H), 11,92 (bs, 1H); Espectro de masa: MH^+ 421.

Ejemplo 14.03

- 20 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N,6-dimetoxi-benzamida



Se trituró en tBuOMe

124 mg como un sólido blancuzco, 70%; espectro NMR: (DMSO_d₆) 2,06 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,96 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 11,36 (s, 1H); Espectro de masa: MH^+ 451.

- 25

La N-(1,3-dimetilpirazol-5-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina, utilizada como material de partida, se produjo como se indica a continuación:

Una suspensión de 2,5-dimetilpirazol-3-amina (1 g, 9,00 mmol), acetato de potasio (0,971 g, 9,90 mmol) y anhídrido acético (1,002 mL, 9,00 mmol) en EtOAc (25 mL) se agitó a 25 °C durante la noche. Se agregó gel de sílice y la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 5% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar N-(2,5-dimetilpirazol-3-il)acetamida (1,400 g, 102 %) como un aceite amarillo claro. Espectro de masa: MH⁺ 154.

Se agregó hidruro de sodio (0,385 g, 9,14 mmol) a N-(2,5-dimetilpirazol-3-il)acetamida (1,4 g, 9,14 mmol) disuelta en THF (20 mL) bajo nitrógeno. La suspensión clara resultante se agitó a 35°C durante 30 minutos y se agregó 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (1,338 g, 4,35 mmol). Se agregó DMF (2 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (20 mL). Se agregó hidrato de hidróxido de litio (0,548 g, 13,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en DCM. Después de recoger las fracciones y evaporar del solventes, el sólido resultante se trituró en éter de petróleo, recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó a un peso constante para proporcionar N-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (900 mg, 54,1 %) como un sólido blancuzco.

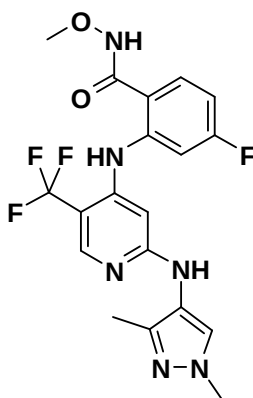
Espectro NMR: (CDCl₃) 2,29 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 5,98 (s, 1H), 6,56 (bs, 1H), 7,08 (s, 1H), 8,30 (s, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 383.

Ejemplo 15

El espectro NMR para los Ejemplos 15.01 a 15.08 se registraron en un BRUKER AVANCE 500MHz a 24 °C.

Ejemplo 15.01

2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-4-fluoro-N-metoxi-benzamida



Se hicieron reaccionar 2-amino-4-fluoro-N-metoxibenzamida (90 mg, 0,49 mmol) y N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (110 mg, 0,29 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14.01, después de someterse a cromatografía, el solvente se evaporó a sequedad, el residuo se trituró en tBuOMe y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a un peso constante para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 39,6 %) como un sólido blanco. Espectro NMR: (DMSOd₆) 2,08 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 6,71 (bs, 1H), 6,93 (ddd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,99 (bs, 1H), 11,95 (s, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 439.

La 2-amino-4-fluoro-N-metoxibenzamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se agregó Bis(triclorometil) carbonato (3,73 g, 12,57 mmol) a una solución de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (1,3 g, 8,38 mmol) en hidróxido de sodio (2N en agua) (8,80 mL, 17,60 mmol) y agua (9 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos y se agregó tolueno (9,00 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, seguido de 20% acetronitrilo en Et₂O (10 mL) y se secó al vacío a 40°C para proporcionar 7-fluoro-1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (0,852 g, 56,1 %) como un sólido blancuzco.

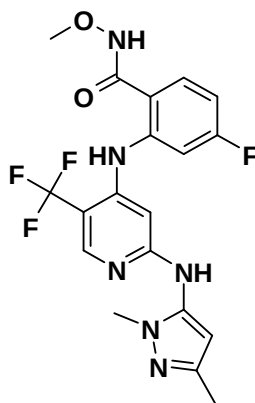
Espectro NMR: (DMSOd₆) 6,88 (dd, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 11,87 (s, 1H).

Se agregó 7-fluoro-1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (0,85 g, 4,69 mmol) a una solución agitada de hidrocloreto de O-metilhidroxilamina (1,960 g, 23,47 mmol) en una solución 2N acuosa de hidróxido de sodio (11,73 ml, 23,47 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó consecutivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 5% de MeOH en DCM para proporcionar 2-amino-4-fluoro-N-metoxibenzamida (0,390 g, 45,1 %) como un sólido blanco cristalino. Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3,67 (s, 3H), 6,30 (dd, 1H), 6,47 (ddd, 1H), 6,62 (bs, 2H), 7,37 (dd, 1H), 11,40 (s, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 15.02 a 15.08 se obtuvieron utilizando el procedimiento del Ejemplo 14.01.

Ejemplo 15.02

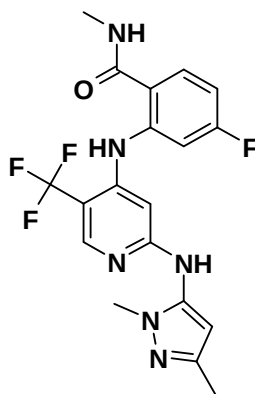
10 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-4-fluoro-N-metoxi-benzamida



Este compuesto se preparó a partir de N-(1,3-dimetilpirazol-5-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina y 2-amino-4-fluoro-N-metoxibenzamida. 81 mg, 48%; se trituro en Et₂O; Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2,08 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,04 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,97 (ddd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,04 (bs, 1H), 11,96 (bs, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 439.

Ejemplo 15.03

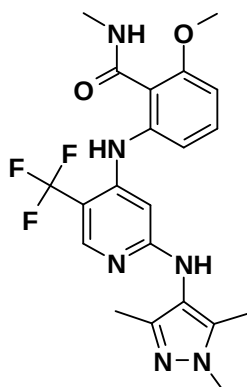
15 2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-4-fluoro-N-metil-benzamida



Este compuesto se preparó a partir de N-(1,3-dimetilpirazol-5-il)-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina y 2-amino-4-fluoro-N-metilbenzamida. 54 mg, 33%; Se trituro en tBuOMe; espectro NMR: (DMSO_d₆) 2,08 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 3,55 (s, 3H), 6,04 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,69 (q, 1H), 9,06 (s, 1H), 10,65 (s, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 423.

Ejemplo 15.04

20 2-Metoxi-N-metil-6-[[5-(trifluorometil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]benzamida



Este compuesto se obtuvo a partir de 4-yodo-5-(trifluorometil)-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)piridin-2-amina y 2-amino-6-metoxi-N-metilbenzamida. Se calentó durante 6 horas; se trituro en pentano y se lavó con una pequeña cantidad de Et₂O; 89 mg, 68%; Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1,92 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,72 (d, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,02 (bs, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,97 (bs, 1H), 7,34 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,27 (q, 1H), 8,74 (s, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 449.

La 4-yodo-5-(trifluorometil)-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)piridin-2-amina, utilizada como material de partida, se produjo como se indica a continuación:

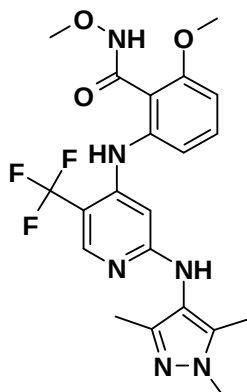
Una suspensión de 1,3,5-trimetilpirazol-4-amina (1 g, 7,99 mmol), acetato de potasio (0,862 g, 8,79 mmol) y anhídrido acético (0,889 mL, 7,99 mmol) en EtOAc (25 mL) se agitó a 25 °C durante la noche. Se agregó gel de sílice y la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 5% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)acetamida (1,390 g, 104 %) como un sólido blancuzco. Espectro de masa: MH⁺ 168.

Se agregó N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)acetamida (1,142 g, 6,83 mmol) a hidruro de sodio (0,288 g, 6,83 mmol) suspendido en DMF nitrógeno-degasificado (5 mL) bajo nitrógeno. La suspensión transparente resultante se agitó a 35°C durante 30 minutos y se agregó 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (1 g, 3,25 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se inactivó con agua (20 mL). Se agregó hidrato de hidróxido de litio (0,409 g, 9,76 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hora y se diluyó con EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en DCM para proporcionar 4-yodo-5-(trifluorometil)-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)piridin-2-amina (350 mg, 27,2 %) como un sólido blancuzco.

Espectro NMR: (CDCl₃ a 297 °K) 2,10 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,16 (bs, 1H), 6,81 (s, 1H), 8,24 (s, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 397.

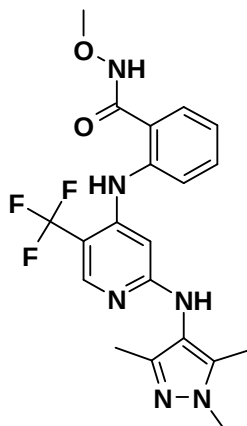
25 Ejemplo 15.05

N,2-dimetoxi-6-[(5-(trifluorometil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]benzamida



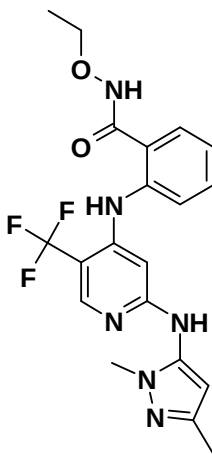
Este compuesto se obtuvo a partir de 4-yodo-5-(trifluorometil)-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)piridin-2-amina y 2-amino-N,6-dimetoxibenzamida. 81 mg, 60%; se calentó durante 6 horas; se trituro en Et₂O; Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1,91 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,95 (bs, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,98 (bs, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 11,39 (s, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 465.

Ejemplo 15.06

N-metoxi-2-[[5-(trifluorometil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)amino]-4-piridil]amino]benzamida

5 Este compuesto se obtuvo a partir de 4-yodo-5-(trifluorometil)-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)piridin-2-amina y 2-amino-N-metoxibenzamida. Se calentó durante 18 horas; se trituroó en Et₂O, 79 mg, 62%; espectro NMR: (DMSO-d₆) 1,93 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 6,21 (bs, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,47 (bs, 2H), 7,56 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,89 (s, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 435.

Ejemplo 15.07

2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-etoxi-benzamida

10

Este compuesto se obtuvo a partir de 4-yodo-5-(trifluorometil)-N-(1,3-dimetilpirazol-5-il)piridin-2-amina y 2-amino-N-etoxibenzamida. Se calentó durante 14 horas (se agregó más catalizador después de 12 horas); se disolvió en Et₂O y precipitó mediante la adición de éter de petróleo; 127 mg, 74,5 % como un sólido blanco. Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1,19 (t, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,92 (q, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,56 (bs, 1H), 11,80 (bs, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 435.

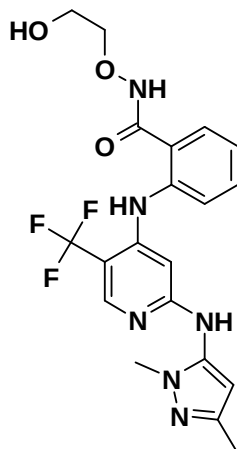
15

La 2-amino-N-etoxibenzamida utilizada como material de partida se preparó como se indica a continuación:

20

25

Se agregó en porciones 1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (372 mg, 2,28 mmol) a una solución agitada de hidrócloruro de O-etilhidroxilamina (890 mg, 9,12 mmol) e hidróxido de sodio 2N (4,56 mL, 9,12 mmol) en agua (15 mL) y se enfrió con un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 2 horas mientras se dejó que el baño de hielo se caliente lentamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó EtOAc (20 mL) y se separaron las 2 fases. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 2-amino-N-etoxibenzamida (339 mg, 82 %) como un aceite amarillo claro que cristalizó al reposar. Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1,19 (t, 3H), 3,89 (q, 2H), 6,25 (bs, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 11,28 (bs, 1H); Espectro de masa: M-H⁻ 179.

Ejemplo 15.08**2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-N-(2-hidroxi-etoxi)benzamida**

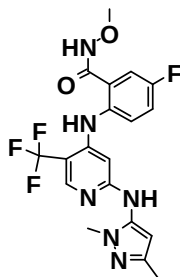
Este compuesto se obtuvo a partir de 4-yodo-5-(trifluorometil)-N-(1,3-dimetilpirazol-5-il)piridin-2-amina y 2-amino-N-(2-hidroxi-etoxi)benzamida. Se calentó durante 14 horas (se agregó más catalizador después de 12 horas); se trituro en Et₂O y éter de petróleo y el precipitado resultante se sometió a sonicación durante 10 minutos, 86 mg, 49% como un sólido amarillo. Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2,07 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,87-3,95 (m, 2H), 4,74 (bs, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,57 (bs, 1H), 11,91 (bs, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 451.

La 2-amino-N-(2-hidroxi-etoxi)benzamida utilizada como material de partida se produjo como se indica a continuación:

1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (320 mg, 1,96 mmol) y 2-(amino-oxi)etanol hemisulfato (990 mg, 3,92 mmol) se hicieron reaccionar utilizando el procedimiento del Ejemplo 15.07, material de partida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 2-amino-N-(2-hidroxi-etoxi)benzamida (256 mg, 66,5 %) como un aceite amarillo claro que solidificó al reposar. Espectro NMR: (DMSO-d₆) 3,57-3,64 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 4,75 (bs, 1H), 6,27 (bs, 2H), 6,49 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,15 (ddd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 11,39 (bs, 1H); Espectro de masa: MH⁺ 197.

Ejemplo 16

Se pesaron la pirazol amina apropiada (0,36 mmol), acetato de paladio(II) (5,43 mg, 0,02 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (28,0 mg, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (118 mg, 0,36 mmol) en un recipiente para microondas y se selló. Se agregó 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-5-fluoro-N-metoxibenzamida (110 mg, 0,30 mmol) disuelta en dioxano (4 mL) y se insufló argón a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 95 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó gel de sílice y la mezcla se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 5% de MeOH en EtOAc/DCM (1:1). El solvente se evaporó a sequedad, el residuo gomoso resultante se trituro en un solvente especificado, se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 16.01**2-[[2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-5-fluoro-N-metoxi-benzamida**

Este compuesto se preparó utilizando 1,3-dimetilpirazol-5-amina. Tiempo de calentamiento: 2 horas; se trituro en tBuOMe/pentano (1:1); 55 mg, 39%; Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2,07 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 5,98 (s, 1H), 5,49

(s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,20 (bs, 1H), 11,94 (bs, 1H); Espectro de masa: MH^+ 439.

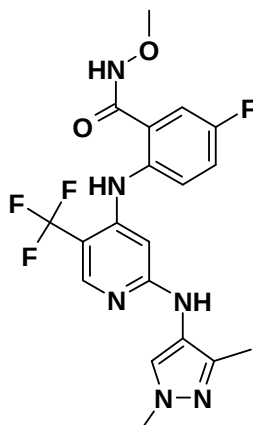
La 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-5-fluoro-N-metoxibenzamida utilizada como material de partida se preparó como se indica a continuación:

- 5 Utilizando el procedimiento en el Ejemplo 15.01, se convirtió ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (1,5 g, 9,67 mmol) en 6-fluoro-1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (1,2 g, 68,5 %) como un sólido amarillo claro; y se convirtió 6-fluoro-1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (1,05 g, 5,80 mmol) en 2-amino-5-fluoro-N-metoxibenzamida (0,344 g, 32,2 %) como un sólido amarillo claro después de la purificación mediante 2 cromatografías ultrarrápidas sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en DCM; eluyendo con 20% de EtOAc en DCM). Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 3,68 (s, 3H), 6,19 (bs, 2H), 6,72 (dd, 1H), 7,07 (ddd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 11,48 (bs, 1H).
- 10

- Se pesaron 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (0,502 g, 1,63 mmol), 2-amino-5-fluoro-N-metoxibenzamida (0,344 g, 1,68 mmol), acetato de paladio(II) (0,029 g, 0,13 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,151 g, 0,26 mmol) y carbonato de cesio (0,638 g, 1,96 mmol) en un recipiente para microondas y se selló. Se agregó dioxano (10,3 ml) y se insufló argón a través de la mezcla de reacción, seguido de agitación a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, gel de sílice se agregó y la mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 20 a 50% de EtOAc. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-5-fluoro-N-metoxibenzamida (0,240 g, 40%) como un aceite amarillo que cristalizó al reposar. Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 3,62 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 9,37 (bs, 1H), 11,88 (bs, 1H); Espectro de masa: MH^+ 364.
- 15

20 Ejemplo 16.02

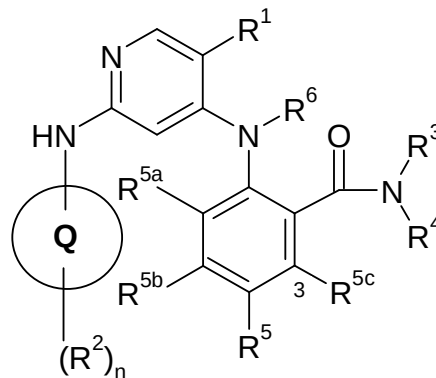
2-[[2-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-5-(trifluorometil)-4-piridil]amino]-5-fluoro-N-metoxi-benzamida



- Este compuesto se preparó utilizando 1,3-dimetilpirazol-4-amina. Tiempo de calentamiento: 3,5 horas; se trituroó en Et_2O ; 57 mg, 40%; Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 2,05 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,45 (bs, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,95 (bs, 1H); Espectro de masa: MH^+ 439.
- 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

en donde:

el anillo Q se selecciona entre pirazolilo e imidazolilo;

R¹ se selecciona entre halo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, alquiloC₁₋₄ y alcoxiC₁₋₄;

n es 0, 1, 2 ó 3; donde los valores de R² pueden ser iguales o diferentes;

R² se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, ureido, sulfonylamino, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, alcoxiC₁₋₆, alquenoiloxiC₂₋₆, alquinoiloxiC₂₋₆, alcanoiloC₁₋₆, alcanoiloxiC₁₋₆, N-(alquilC₁₋₆)amino, N,N-(alquilC₁₋₆)₂amino, N'-(alquilC₁₋₆)ureido, N',N'-(alquilC₁₋₆)₂ureido, N'-(alquilC₁₋₆)-N-(alquilC₁₋₆)ureido, N',N'-(alquilC₁₋₆)₂-N-(alquilC₁₋₆)ureido, alcanoilC₁₋₆amino, N-(alquilC₁₋₆)-alcanoilC₁₋₆amino, N-(alquilC₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquilC₁₋₆)₂carbamoilo, alquilC₁₋₆S(O)_a donde a es de 0 a 2, alquilC₁₋₆sulfonylamino, N-(alquilC₁₋₆)aminosulfonylo, N,N-(alquilC₁₋₆)₂aminosulfonylo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilamino, N-(alquilC₁₋₆)C₁₋₆alcoxicarbonilamino, alquilC₁₋₆sulfonylaminoalcoxicarbonilo, N-(alquilC₁₋₆)alquilC₁₋₆sulfonylaminoalcoxicarbonilo, carbocicli-X¹-, heterocicli-X²- y heteroaril-X³-;

donde R² puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R⁷; y donde si un heterocicli o heteroaril dentro de R² contiene una porción -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre R⁸;

y donde cualquier heterocicli dentro de R² tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

o dos grupos R² adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico, heteroaromático o heterocíclico, anillo carbocíclico, heteroaromático o heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R⁹; y donde si el anillo heteroaromático o heterocíclico formado de esa manera contiene una porción -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre R¹⁰; y donde un anillo carbocíclico o heterocíclico formado de esa manera tiene opcionalmente 1 sustituyente oxo;

R³ se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₄ y alcoxiC₁₋₄; y donde R³ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, alcoxiC₁₋₄, N-(alquilC₁₋₄)amino y N,N-(alquilC₁₋₄)₂amino;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno y alquiloC₁₋₄; y donde R⁴ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, alcoxiC₁₋₄, N-(alquilC₁₋₄)amino y N,N-(alquilC₁₋₄)₂amino;

o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 ó 5 miembros, anillo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más alquiloC₁₋₄;

o el grupo C(O)NR³R⁴ junto con el átomo de carbono al que está unido y el grupo R^{5c} junto con el átomo de carbono al que está unido (posición 3 del anillo fenilo) forman un anillo heterocíclico, anillo heterocíclico que contiene un grupo -C(O)N(R³)- como miembro del anillo; donde R³ es como se definió anteriormente en la presente, o el miembro del anillo N(R³) junto con un miembro del anillo adyacente forman juntos un anillo heterocíclico;

y donde cualquier anillo heterocíclico formado de esa manera por el C(O)NR³R⁴ o el miembro del anillo NR³ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{3a} seleccionados entre alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, halo, ciano, hidroxilo

- y oxo; y donde si dicho anillo heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por R^{3b} seleccionado entre alquilo C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} sulfonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, carbamoilo, N -(alquil C_{1-4})carbamoilo y N,N -(alquil C_{1-4})carbamoilo;
- R^5 se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcaniloilo C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6})amino, alcanilo C_{1-6} amino, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, alquil $C_{1-6}S(O)_b$ donde b es de 0 a 2, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilamino, N -(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfonilamino, carbocicilil- X^7 -, heterocicilil- X^8 - y heteroaril- X^9 -;
- y donde R^5 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más grupos seleccionados entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})amino, carbocicilil- X^{10} -, heterocicilil- X^{11} - y heteroaril- X^{12} -; y donde si un heterociclilo o heteroarilo dentro de R^5 contiene una porción -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} sulfonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, carbamoilo, N -(alquil C_{1-4})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;
- y donde cualquier heterociclilo dentro de R^5 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;
- R^{5a} se selecciona entre hidrógeno y halo;
- R^{5b} y R^{5c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alcaniloilo C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})amino, N,N -(alquil C_{1-4})amino, alcanilo C_{1-4} amino, N -(alquil C_{1-4})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})carbamoilo, alquil $C_{1-4}S(O)_c$ donde c es de 0 a 2, alcoxi C_{1-4} carbonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilamino, N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo, N,N -(alquil C_{1-4})sulfamoilo y alquil C_{1-4} sulfonilamino;
- y donde R^{5b} y R^{5c} pueden estar opcional e independientemente sustituidos en un carbono por uno o más grupos seleccionados entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alcoxi C_{1-4} , N -(alquil C_{1-4})amino y N,N -(alquil C_{1-4})amino;
- R^6 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
- R^7 y R^9 se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{1-6} , alquinoilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcaniloilo C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6})amino, alcanilo C_{1-6} amino, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, alquil $C_{1-6}S(O)_d$ donde d es de 0 a 2, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilamino, N -(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfonilamino, carbocicilil- X^4 -, heterocicilil- X^5 - y heteroaril- X^6 -; donde R^7 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{11} ; y donde si algún heterociclilo en R^7 y R^9 contiene una porción -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre R^{12} ;
- y donde cualquier heterociclilo dentro de R^7 y R^9 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;
- R^8 , R^{10} y R^{12} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carbamoilo, N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^8 , R^{10} y R^{12} pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{13} ; y
- R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N -metil- N -etilamino, acetilamino, N -metilcarbamoilo, N -etilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, N,N -dietilcarbamoilo, N -metil- N -etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N -metilsulfamoilo, N -etilsulfamoilo, N,N -dimetilsulfamoilo, N,N -dietilsulfamoilo y N -metil- N -etilsulfamoilo;
- X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, $-N(R^{22})$ -, -S-, -C(O)-, $-N(R^{14})C(O)$ -, $-C(O)N(R^{14})$ -, $-N(R^{16})CON(R^{17})$ -, $-OC(R^{18})_2$ -, $-SC(R^{19})_2$ - y $-N(R^{20})C(R^{21})_2$ -;
- X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, $-N(R^{22})$ -, -C(O)-, $-N(R^{14})C(O)$ -, $-C(O)N(R^{14})$ -, $-S(O)_e$ -, $-SO_2N(R^{15})$ -, $-N(R^{15})SO_2$ -, $-N(R^{16})CON(R^{17})$ -, $-OC(R^{18})_2$ -, $-SC(R^{19})_2$ - y $-N(R^{20})C(R^{21})_2$ -;
- X^7 , X^8 y X^9 se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, $-N(R^{22})$ -, -S-, -C(O)-, $-N(R^{14})C(O)$ -, $-C(O)N(R^{14})$ -, $-N(R^{16})CON(R^{17})$ -, $-OC(R^{18})_2$ -, $-SC(R^{19})_2$ - y $-N(R^{20})C(R^{21})_2$ -;
- X^{10} , X^{11} y X^{12} se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, $-N(R^{22})$ -, -C(O)-, $-N(R^{14})C(O)$ -, $-C(O)N(R^{14})$ -, $-S(O)_e$ -, $-SO_2N(R^{15})$ -, $-N(R^{15})SO_2$ -, $-N(R^{16})CON(R^{17})$ -, $-OC(R^{18})_2$ -, $-SC(R^{19})_2$ - y $-N(R^{20})C(R^{21})_2$ -; y
- R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquil C_{1-6} y e es independientemente 0-2;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 se selecciona entre halo, trifluorometilo y ciano.

3. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde R^1 es cloro.

5 4. Un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^3 es alcoxi C_{1-4} y R^4 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

5. Un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^6 es hidrógeno.

10 6. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

el anillo Q es pirazolilo;

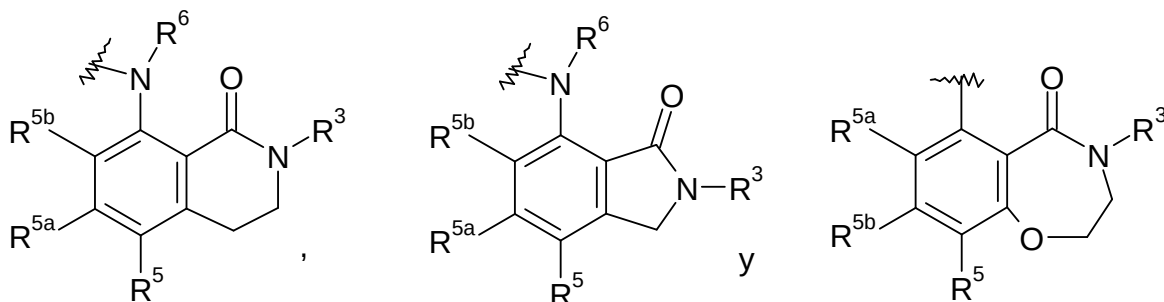
R^1 se selecciona entre fluoro y cloro;

n es 1 ó 2;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} ;

15 R^4 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-3} ; o el

grupo $C(O)NR^3R^4$ junto con el átomo de carbono al que está unido y el grupo R^{5c} junto con el átomo de carbono al que está unido (en la posición 3 del anillo fenilo) forman un anillo heterocíclico fusionado con el anillo fenilo de forma tal que la anilina en la posición 4 del anillo piridina en la fórmula I se selecciona entre:



20 donde el anillo heterocíclico formado de esa manera por el miembro $C(O)NR^3R^4$ del anillo, puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{3a} seleccionados entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, ciano, hidroxi y oxo; y

R^6 es hidrógeno.

7. Un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^5 es hidrógeno, fluoro, 4-metilpiperazinilo o 4-isopropilpiperazinilo.

25 8. Un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^5 es hidrógeno.

9. Un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{5a} es hidrógeno.

30 10. Un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{5b} es hidrógeno.

11. Un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^{5c} es hidrógeno.

35 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades neoplásicas como carcinoma de mama, ovario, carcinomas broncopulmonares (incluidos carcinomas broncopulmonares microcíticos, carcinomas broncopulmonares no microcíticos y carcinomas broncoalveolares), de colon, recto, próstata,

conductos biliares, huesos, vejiga, vías respiratorias y digestivas altas, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino, vulva u otros tejidos, así como leucemias y linfomas, incluidos CLL y CML, tumores del sistema nervioso central y periférico y otros tipos de tumores como melanomas, mielomas múltiples, fibrosarcomas y osteosarcomas, y tumores cerebrales malignos.

- 5 14. Una combinación para utilizar en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y pazopanib.