

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 972 638**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2020** **PCT/EP2020/084847**
87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2021** **WO21116005**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2020** **E 20828529 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2023** **EP 4073057**

54 Título: **Nuevos inhibidores de cinasa Fyn y VEGFR2**

30 Prioridad:

09.12.2019 WO PCT/EP2019/084287

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2024

73 Titular/es:

ROTTAPHARM BIOTECH S.R.L. (100.0%)
Via Valosa di Sopra 9
20900 Monza, IT

72 Inventor/es:

ROVATI, LUCIO CLAUDIO;
CASELLI, GIANFRANCO;
ARTUSI, ROBERTO;
MENNUNI, LAURA;
COLACE, FABRIZIO;
MANDELLI, STEFANO;
BOVINO, CLARA;
MAGARACI, FILIPPO y
BUZZI, BENEDETTA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 972 638 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

Nuevos inhibidores de cinasa Fyn y VEGFR2

Campo de la invención

La presente invención es un compuesto de N-fenilcarbamoilo de Fórmula (I) como inhibidores de cinasa Fyn y VEGFR2.

5 Antecedentes de la invención

Las proteínas cinasas son dianas farmacológicas prometedoras para el tratamiento de varios trastornos que van desde el cáncer, patologías autoinmunes, inflamación o enfermedades neurodegenerativas. Fyn es una tirosina cinasa intracelular que pertenece a la familia de cinasas Src (SFK), que está implicada en varios procesos biológicos (p. ej., señalización de factor de crecimiento y de receptor de citocinas, señalización de receptor de células T y B, función de canal iónico, activación plaquetaria y diferenciación de células citolíticas naturales). Muchos datos de la bibliografía demostraron que Fyn tiene un papel importante en la mediación del dolor. La fosforilación de los receptores NMDA, esencial para el mantenimiento del dolor neuropático, depende principalmente de la activación de Fyn. Este papel de Fyn se ha profundizado aún más, lo que indica que la fosforilación dependiente de Fyn de NMDA y AMPA también está muy involucrada en un modelo experimental de dolor inflamatorio y es fundamental para el desarrollo de alodinia táctil en el estado de neuropatía prediabética en ratones.

En un estudio reciente, se demuestra que entre la familia SFK, solo Fyn es la proteína con mayor regulación positiva en el cartílago articular degenerado y dañado de ratones envejecidos. Además, los niveles de Fyn resultaban elevados en el cartílago de ratones con OA experimental y en el cartílago de OA humana, de sujetos sometidos a reemplazo total de rodilla. (Li, K. y col. Tyrosine kinase Fyn promotes osteoarthritis by activating the β -catenin pathway. Ann. Rheum. Dis. annrheumdis-2017-212658, 2018).

Durante los últimos estadios de la OA en pacientes afectados, se ha encontrado que la expresión de un potente factor angiogénico, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), aumenta en el cartílago articular, la membrana sinovial, el líquido sinovial, el hueso subcondral y el suero. La valoración del VEGF como biomarcador en pacientes con OA demuestra que el aumento del VEGF en el líquido sinovial no sólo se correlaciona con el grado de gravedad de la OA sino también con el grado de dolor de la OA. La señalización de VEGF está mediada por los tres receptores del dominio de inserción de cinasa (receptor de tirosina cinasa o RTK) VEGFR-1, -2 y -3, y VEGFA/VEGFR2 es el complejo de ligando-receptor más destacado en el sistema de VEGF y tiene un papel clave en la angiogénesis. En las células endoteliales, la unión de VEGF/VEGFR2 provoca la activación de Fyn que desencadena una serie de rutas de señalización posteriores y los resultados son la polimerización de actina, la formación de fibras de estrés y la migración de células endoteliales, esenciales para promover el crecimiento de nuevos vasos. Lamalice y col., Phosphorylation of Tyr1214 within VEGFR-2 triggers the recruitment of Nck and the activation of Fyn leading to SAPK2/p38 activation and endothelial cell migration in response to VEGF, 281, 34009-34020, 2006).

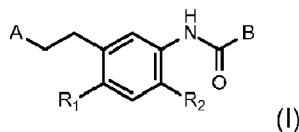
Además, un gran número de estudios han descubierto que la señalización del VEGF en los condrocitos influye en los mediadores procatabólicos (es decir, metaloproteinasas de matriz, agregasas) y que los efectos duales del VEGF y las citocinas inflamatorias sobre los condrocitos pueden potenciar la degeneración del cartílago. Las rutas inflamatorias están relacionadas con la progresión de la OA, la angiogénesis estimula la inflamación y la inflamación promueve la angiogénesis. (Hamilton, JL y col. Targeting VEGF and its receptors for the treatment of osteoarthritis and associated pain. J. Boner. Miner. Res. 31, 911-924 (2016)). Además, la inflamación es un mediador clásico de la sensibilización de los nervios sensoriales finos amielínicos, que media el dolor de la OA.

La angiogénesis es un componente importante tanto de la inflamación como de la patogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que tiene dos tipos principales: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La inflamación crónica y la angiogénesis son procesos estrechamente relacionados; de hecho, las células inmunes/inflamatorias secretan múltiples factores angiogénicos (es decir, factores de crecimiento, citocinas). Se encontró que el nivel de VEGF aumenta en el suero de pacientes con EII y la fuente es el tejido intestinal inflamado y las células mononucleares de sangre periférica. En la EII, la angiogénesis fisiológica se convierte en angiogénesis patológica en los primeros estadios de la enfermedad y el factor o factores que causan la conversión de la angiogénesis fisiológica en angiogénesis patológica aún se desconocen. (Angiogenesis in inflammatory bowel disease- C. Alkim y col. – International Journal of Inflammation, volumen 2015, artículo ID 970890). El documento WO2008/157131 describe inhibidores de proteína cinasa basados en una combinación de una pirimidina, un triazol y fenilo. El documento EP3070084 divulga inhibidores de FYN basados en la combinación de anillos heterocíclicos. El documento WO00/27822 describe derivados tricíclicos de pirazol como inhibidores de proteína cinasa.

Sumario de la invención

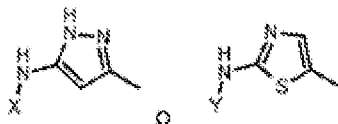
Sorprendentemente, los inventores encontraron una clase novedosa de compuestos químicos que exhiben un perfil dual aún no descrito al inhibir selectiva y potentemente tanto el receptor de VEGF VEGFR-2 (frecuentemente denominado receptor KDR) como Fyn, un miembro de la familia Src.

Por ello, la invención atañe a un compuesto de N-fenilcarbamoilo de Fórmula (I) o una sal del mismo.



en donde

A es



5

donde

X es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridinilo, (heteroarilo de 5 o 6 miembros)CO-, (fenil)CO- y anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros;

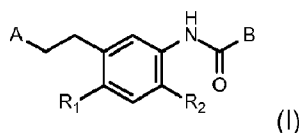
10 Y es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, azaespiroalquilo (C₇-C₁₀) y cicloalquil (C₃-C₆)-NH- saturado;

R₁ y R₂ están opcionalmente y no simultáneamente presentes y se seleccionan independientemente de alquilo (C₁-C₃) y halógeno.

15 Este perfil sin precedentes postula a esta serie como compuestos muy prometedores en el tratamiento de enfermedades, tales como la osteoartritis y otras, en que las dos cinasas que actúan en sinergia tienen un papel perjudicial. La serie está dotada de un perfil farmacocinético peculiar y sorprendente que favorece el tratamiento tópico con dosis altas sin aumento paralelo de concentraciones en sangre o tejidos no afectados, asegurando así un perfil de seguridad sin precedentes.

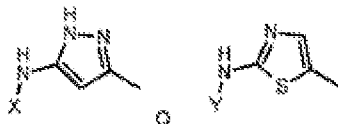
20 Por lo tanto, la invención atañe también a un compuesto de N-fenilcarbamoilo de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en donde

A es



25

donde

X es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridinilo, (heteroarilo de 5 o 6 miembros)CO-, (fenil)CO- y anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros;

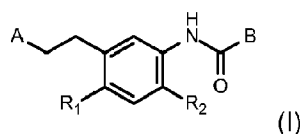
30 Y es un anillo heteroarilo (C₅-C₆) opcionalmente sustituido;

B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, azaespiroalquilo (C₇-C₁₀) y cicloalquil (C₃-C₆)-NH- saturado;

R₁ y R₂ están presentes opcionalmente y no simultáneamente y son independientemente alquilo (C₁-C₃) o halógeno

para su uso como medicamento.

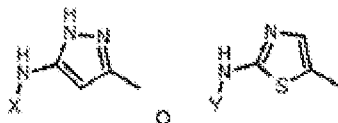
En otro aspecto, la invención se refiere también a un compuesto de N-fenilcarbamoilo de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la inhibición de al menos una tirosina cinasa seleccionada de Fyn y VEGFR2 en el tratamiento de enfermedades y trastornos implicados con una o ambas cinasas,

en donde

A es



donde

X es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, 2,3-dihidro-1H-pirolo[3,4-c]piridinilo, (heteroaril de 5 o 6 miembros)CO-, (fenil)CO- y anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros;

Y es un anillo heteroarilo (C₅-C₆) opcionalmente sustituido;

B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, azaespiroalquilo (C₇-C₁₀) y cicloalquil (C₃-C₆)-NH- saturado;

R₁ y R₂ están presentes opcionalmente y no simultáneamente y son independientemente alquilo (C₁-C₃) o halógeno.

Por lo tanto, el compuesto de Fórmula (I) actúa también como inhibidor de tirosina cinasa de las dos cinasas, Fyn y VEGFR, siendo por ello un inhibidor dual de cinasas. Este tratamiento multidiana tiene potencial terapéutico para el tratamiento de la osteoartritis y otras patologías y enfermedades implicada con ambas cinasas.

Específicamente, el compuesto de la invención se divulga para su uso en el tratamiento de un trastorno/enfermedad/patología seleccionada del grupo que consiste en osteoartritis; enfermedades oculares tales como trastornos neovasculares intraoculares, tales como degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético y otras retinopatías relacionadas con la isquemia, o rechazo de injerto de córnea inmunomediado; trastornos de la piel tales como psoriasis o rosácea; dolor agudo o crónico; enfermedades pulmonares tales como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), neumonitis por hipersensibilidad (NH) y esclerosis sistémica (ES); cáncer tal como cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, carcinoma de células renales metastásico, glioblastoma multiforme recurrente, neoplasias malignas ginecológicas, cáncer de mama metastásico.

En un aspecto preferido, el compuesto de la invención se divulga para su uso en el tratamiento del dolor agudo y crónico seleccionado entre dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor por osteoartritis y dolor por patología ocular.

Descripción de las figuras:

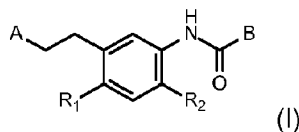
Figura 1: Eficacia analgésica local del compuesto 3 en el ensayo de ACF en rata. La actividad se reseña como umbral mecánico (peso soportado por la pata inflamada por ACF). También se muestran los datos de animales no pretratados tratados con vehículo o con la sustancia de prueba, para demostrar la falta de efecto sobre el umbral normal del dolor.

Figura 2: Curva de dosis-respuesta de eficacia analgésica local de diferentes dosis del compuesto 3 en el ensayo de ACF en rata. La actividad se reseña como umbral mecánico (peso soportado por la pata inflamada por ACF).

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un inhibidor dual de VEGF2/Fyn capaz de actuar localmente en la resolución de enfermedades que de otro modo serían resistentes a otros fármacos, sin producir una toxicidad sistémica general.

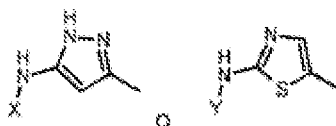
Por ello, la invención atañe a un compuesto de N-fenilcarbamoílo de Fórmula (I)



o una sal del mismo

en donde

5 A es



donde

10 X es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridinilo, (heteroaril de 5 o 6 miembros)CO-, (fenil)CO- y anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros;

Y es un anillo heteroarilo (C₅-C₆) opcionalmente sustituido;

B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, azaespiroalquilo (C₇-C₁₀) y cicloalquil (C₃-C₆)-NH-saturado;

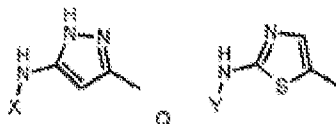
15 R₁ y R₂ están presentes opcionalmente y no simultáneamente y son independientemente alquilo (C₁-C₃) o halógeno.

En la presente invención, cuando se usan los siguientes términos:

- 20 — "compuesto o compuestos de la invención" o "compuesto o compuestos de esta invención" significa un compuesto de Fórmula (I), como se define anteriormente, en cualquier forma, es decir, cualquier forma salina o no salina (p. ej., como forma de ácido o base libre, o como una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y cualquier forma física del mismo (p. ej., incluyendo formas no sólidas (p. ej., formas líquidas o semisólidas) y formas sólidas (p. ej., formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, incluidas formas de hidrato (p. ej., mono-, di- y hemihidratos)), y mezclas de diversas formas;
- 25 — "opcionalmente sustituido" significa grupos o anillos no sustituidos o grupos o anillos sustituidos con uno o más sustituyentes específicos;
- "anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros" significa un anillo carbocíclico saturado en donde uno o dos átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre; son ejemplos no limitantes tetrahidropirano, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, tiazolidina, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina y morfolina;
- 30 — "alquilo (C₁-C₃)" significa un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono;
- "alquilo (C₁-C₄)" significa un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;
- 35 — "cicloalquilo (C₃-C₆) saturado" significa anillos monocíclicos de carbono saturados de 3 a 6 miembros; son ejemplos no limitantes ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano;
- "azaespiroalquilo (C₇-C₁₀)" significa un anillo saturado de 8 a 10 miembros de átomos de carbono y un átomo de N, que forma un anillo cíclico con un átomo espiro;
- "halógeno" significa un átomo de cloro, fluoro, bromo y yodo;
- 40 — "anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros" significa un anillo carbocíclico insaturado en donde de uno a tres átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre; son ejemplos no

limitantes piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirrolilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, indazolilo.

Según la invención A es



- 5 X es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridinilo, (heteroaril de 5 o 6 miembros)CO-, (fenil)CO- y anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros.

- 10 X puede ser un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. El anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros es preferiblemente pirazina o piridina o pirimidina, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), (morfolino)metilo, (dimetilmorfolino)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 3-hidroxiazetidín-1-ilo, 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo, (2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-ilo, morfolin-1-ilo y ciano. Más preferiblemente el sustituyente alquilo (C₁-C₃) es metilo.

- 15 X puede ser un 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido. Cuando está sustituido, está preferiblemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃) y (alquil (C₁-C₃))CO-, más preferiblemente etilo, 2-hidroxietilo y acetilo.

- X puede ser un (heteroaril de 5 o 6 miembros)CO- opcionalmente sustituido. Preferiblemente (heteroaril de 5 o 6 miembros)CO- es (piridin)CO- o (pirimidin)CO-. Cuando está sustituido, se sustituye preferiblemente con uno o más alquilo (C₁-C₃).

- 20 X puede ser un (fenil)CO- opcionalmente sustituido. Cuando está sustituido, preferiblemente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (1-isopropilazetidín-3-il)oxi, 4-metilpiperazin-1-ilo y 1-metilpiperidin-4-ilo. Cuando es halógeno, es más preferiblemente fluoro.

Y es un anillo heteroarilo (C₅-C₆) opcionalmente sustituido. El anillo heteroarilo (C₅-C₆) opcionalmente sustituido es preferiblemente una pirazina opcionalmente sustituida, más preferiblemente no sustituida. Cuando está sustituida la pirazina, se sustituye preferiblemente con uno o más alquilo (C₁-C₃), aún más preferiblemente metilo.

- 25 R₁ y R₂ están presentes opcionalmente y no simultáneamente y son independientemente alquilo (C₁-C₃) o halógeno. Preferiblemente R₁ es alquilo (C₁-C₃), más preferiblemente metilo. Preferiblemente R₂ es H o halógeno. Cuando R₁ es halógeno, es preferiblemente fluoro o cloro, más preferiblemente fluoro. Cuando R₂ es halógeno, es preferiblemente fluoro.

- 30 B puede ser un fenilo opcionalmente sustituido. Cuando B es un fenilo sustituido, preferiblemente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), R'SO₂-, R'R"N-alquilo (C₁-C₃), R'NH-alquil (C₁-C₃)-, R'R"N-, trifluorometilo, difluorometilo, halógeno, R'R"NSO₂-, cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-NH-, NR'-cicloalquil (C₃-C₆)- donde R' y R" son, independientemente entre sí, alquilo (C₁-C₃), más preferiblemente metilo. Entre los sustituyentes preferidos del fenilo se pueden citar los siguientes: CH₃SO₂-, -CH₂N(CH₃)₂, CH₃, CF₃, CHF₂, fluoro, -SO₂N(CH₃)₂, (N-etil)aminociclopropilo.

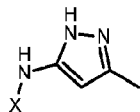
- 35 B puede ser un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. El anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido es preferiblemente piridina u oxazol. Cuando el anillo heteroarilo (C₅-C₆) está sustituido, preferiblemente está sustituido con uno o más hidroxialquilo (C₁-C₃), CF₃, alquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₃) y cicloalquil (C₃-C₆)-SO₂-. Entre los sustituyentes preferidos para el anillo heteroarilo (C₅-C₆), preferiblemente para piridina y oxazol, se pueden citar los siguientes: 2-cianopropan-2-ilo, 2-cianopropan-2-ilo, CH₃, CF₃, fluoro, isobutilo o ciclopropilsulfonilo.

- 40 B puede ser azaespiroalquilo (C₇-C₁₀). Preferiblemente es azaespiro[3,4]octano o azaespiro[4,5]decano.

B puede ser un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. Preferiblemente es pirrolidina, más preferiblemente sustituida con uno o más alquilo (C₁-C₃), aún más preferiblemente etilo.

- 45 B puede ser un cicloalquil (C₃-C₆)-NH- opcionalmente sustituido. Preferiblemente es 4,4-(dimetilciclohexil)-NH-, ciclopentil-NH-.

En una realización preferida, A es



En esta realización preferida, X es preferiblemente un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, más preferiblemente una pirazina opcionalmente sustituida.

5 B es preferiblemente un fenilo opcionalmente sustituido, preferiblemente sustituido con CF₃.

En un aspecto preferido, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida,
- 2) 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)isonicotinamida,
- 3) N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 4) 4-(1-(etilamino)ciclopropil)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)benzamida,
- 5) 2-(2-hidroxipropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)isonicotinamida,
- 6) 2-metil-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida,
- 7) 2-fluoro-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida,
- 8) 4-(ciclopropilsulfonil)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)picolinamida,
- 15 9) N-(3-(2-fluoro-5-(6-isobutylnicotinamido)fenetil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-carboxamida
- 10) N-(4-fluoro-3-(2-(5-((2-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida
- 11) 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-fluoro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)isonicotinamida,
- 12) N-(4-fluoro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida,
- 20 13) N-(4-fluoro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 14) N-(3-(2-(5-((3,5-dimetilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15) N-(4-fluoro-3-(2-(5-((3-metilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 16) N-(4-cloro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 17) N-(3-(2-(5-((2-etil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 18) N-(5-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenetil)-1H-pirazol-3-il)picolinamida,
- 19) N-(3-(2-(3-(4-fluorobenzamido)-1H-pirazol-5-il)etil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20) N-(4-metil-3-(2-(5-((3-metilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxamida,
- 30 21) 3,3-dietil-N-(4-metil-3-(2-(5-((3-metilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida,
- 22) 3,3-dietil-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida,
- 23) N-(3-(5-(3-(4,4-dimetilciclohexil)ureido)-2-metilfenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-((1-isopropilazetidín-3-il)oxi)benzamida,
- 24) N-(3-(5-(3-ciclopentilureido)-2-metilfenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
- 35 25) N-(3-(5-(3-(4,4-dimetilciclohexil)ureido)-2-metilfenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida,
- 26) N-(4-fluoro-3-(2-(3-((2-metil-6-(morfolinometil)pirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,

- 27) N-(3-(2-(3-((6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 28) N-(4-fluoro-3-(2-(3-((2-metil-6-(pirrolidin-1-il)metil)pirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 5 29) N-(3-(2-(3-((6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 30) N-(4-fluoro-3-(2-(3-((6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 31) N-(4-fluoro-3-(2-(3-((6-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 32) (S)-N-(3-(2-(3-((6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 33) 3-(difluorometil)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)benzamida,
- 15 34) N-(3-(2-(5-((2-acetil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35) 3-(isopropilsulfonil)-N-(4-metil-3-(2-(5-((3-metilpiridin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)benzamida,
- 36) 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(5-((3-metilpiridin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)isonicotinamida,
- 37) N-(3-(2-(5-((6-ciano-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-3-(N,N-dimetilsulfamoil)benzamida,
- 20 38) N-(3-(2-(5-((6-ciano-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,
- 39) N-(3-(2-(5-((6-ciano-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40) N-(4-fluoro-3-(2-(5-((2-metilpirimidin-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 41) 4-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)picolinamida,
- 42) N-(4-fluoro-3-(2-(3-((6-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 43) N-(2-fluoro-5-(2-(5-((2-metil-6-morfolinopirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 30 44) N-(2-fluoro-5-(2-(3-((6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 45) N-(5-(2-(3-((6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 46) N-(2-fluoro-5-(2-(3-((6-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 47) 4-((dimetilamino)metil)-N-(3-(2-(5-(4-morfolinobenzamido)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)benzamida,
- 48) N-(4-metil-3-(2-(2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-5-il)etil)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida,
- 49) N-(4-metil-3-(2-(2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida, y
- 50) 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-5-il)etil)fenil)isonicotinamida.
- 40 Más preferiblemente, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
- 3) N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 6) 2-metil-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida,
- 8) 4-(ciclopropilsulfonil)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)picolinamida,

13) N-(4-fluoro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,

15) N-(4-fluoro-3-(2-(5-((3-metilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,

34) N-(3-(2-(5-((2-acetil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida,

5 49) N-(4-metil-3-(2-(2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida, y

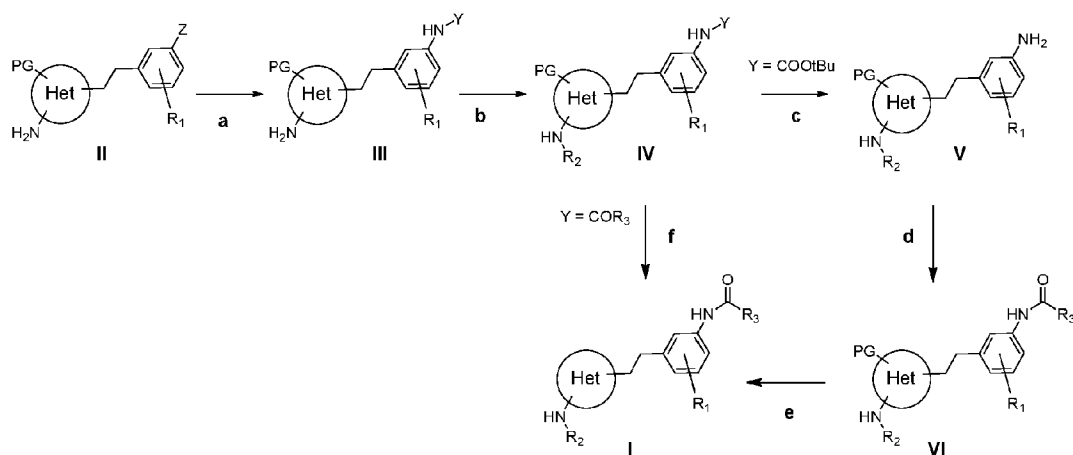
aún más preferiblemente, el compuesto de la invención es 3) N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida.

El compuesto de la invención puede ser una sal, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, cualquier sal de adición de ácido o una sal con una base está incluida en la presente invención, siempre que sean sales farmacéuticamente aceptables.

Como ejemplos se pueden citar sales derivadas de bases inorgánicas, incluyendo sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganeso, manganosas, de potasio, sodio, zinc y similares. Se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, litio, potasio y sodio. También se pueden incluir sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables, tales como sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, benenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Son particularmente preferidos los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

A continuación, se esboza un esquema general para preparar los compuestos de la invención:



El proceso esbozado en el esquema 1 incluye las siguientes etapas:

a) conversión de compuestos II (Z= Br) en compuestos III (Y= H) añadiendo amoniaco en presencia de yoduro de cobre; o de compuestos II (Z= Br) en compuestos III (Y= COR) añadiendo benzamida NH_2COR_3 en presencia de un catalizador organometálico, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); o de compuestos II (Z= NH_2) en compuestos III (Y= COOtBu) añadiendo dicarbonato de di-terc-butilo en diclorometano como disolvente;

b) conversión de compuestos III en compuestos IV mediante la adición de un halogenoheterociclo XR_2 en presencia de un catalizador organometálico, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), o acoplamiento de amida usando agentes de acoplamiento estándares tales como hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y dimetilaminopiridina en diclorometano como disolvente;

c) cuando $\text{Y} = \text{COOtBu}$, retirada del grupo protector terc-butiloxicarbonilo usando HCl o ácido trifluoroacético en diclorometano como disolvente;

d) acoplamiento de amida usando agentes de acoplamiento estándares o formación de urea usando reactivos como carbonildiimidazol en tetrahidrofurano para obtener los compuestos VI;

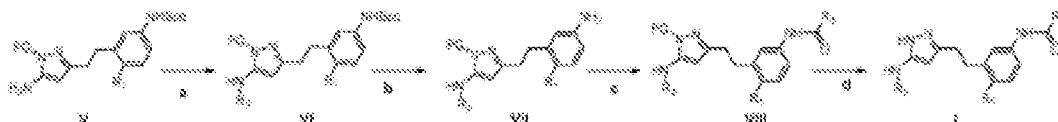
e) retirada del grupo protector usando ácido fórmico para obtener los compuestos I; y

f) cuando $Y = COR_3$, retirada del grupo protector usando ácido fórmico para obtener compuestos de Fórmula (I).

5 Específicamente, las síntesis generales usadas para preparar compuestos de Fórmula (I) se describen en los esquemas 1 a 4.

Las etapas del esquema 1 se reseñan a continuación:

Esquema 1



10 El proceso esbozado en el esquema 1 comprende las siguientes etapas:

a1) conversión de compuestos V en compuestos VI añadiendo un halogenoheterociclo en presencia de un catalizador organometálico, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), o acoplamiento de amida usando agentes de acoplamiento estándares tales como hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y dimetilaminopiridina en diclorometano como disolvente;

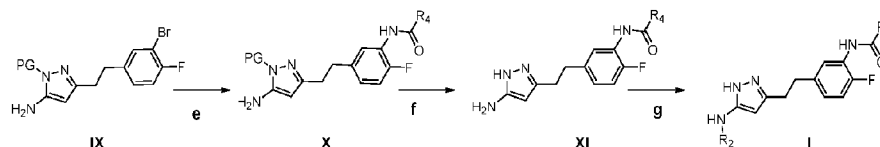
15 b1) retirada del grupo protector terc-butiloxycarbonilo usando HCl o ácido trifluoroacético en diclorometano como disolvente;

c1) acoplamiento de amida usando agentes de acoplamiento estándares o formación de urea usando reactivos como carbonildiimidazol en tetrahidrofurano para obtener los compuestos VIII; y

d1) retirada del grupo protector usando ácido fórmico para obtener los compuestos I

20 Las etapas del esquema 2 se reseñan a continuación:

Esquema 2



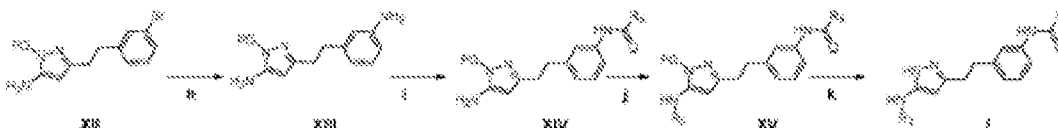
a2) conversión de compuestos IX en compuestos X mediante la adición de una benzamida en presencia de un catalizador organometálico, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0);

25 b2) retirada del grupo protector usando ácido fórmico para obtener los compuestos XI;

c2) conversión de compuestos XI en compuestos I mediante la adición de un halogenoheterociclo en presencia de un catalizador organometálico, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0).

Otra realización de la invención para obtener el compuesto de fórmula (I) se describe en el esquema 3 a continuación:

Esquema 3



30

El proceso esbozado en el esquema 3 comprende las siguientes etapas:

a3) conversión de compuestos XII en aminas XIII usando amoníaco en presencia de yoduro de cobre como catalizador a 100 °C en un tubo sellado;

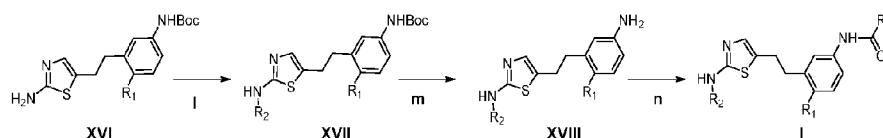
b3) acoplamiento de amida usando agentes de acoplamiento estándares para obtener los compuestos XIV;

c3) conversión de compuestos XV en compuestos XV añadiendo un halogenoheterociclo en presencia de un catalizador organometálico, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), o acoplamiento de amida usando agentes de acoplamiento estándares tales como hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y dimetilaminopiridina en diclorometano como disolvente; y

- 5 d3) retirada del grupo protector usando ácido fórmico para obtener los compuestos I.

Las etapas del esquema 4 se reseñan a continuación:

Esquema 4



El proceso esbozado en el esquema 4 comprende las siguientes etapas:

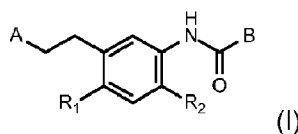
- 10 a4) conversión de compuestos XVI en compuestos XVII añadiendo un halogenoheterociclo en presencia de un catalizador organometálico, tal como por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), o acoplamiento de amida usando agentes de acoplamiento estándares tales como hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y dimetilaminopiridina en diclorometano como disolvente;

b4) retirada del grupo protector BOC usando HCl o ácido trifluoroacético en diclorometano como disolvente;

- 15 c4) acoplamiento de amida usando agentes de acoplamiento estándares para obtener los compuestos I.

Los compuestos de Fórmula (I) descritos anteriormente se pueden usar como medicamento.

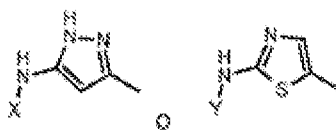
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de N-fenilcarbamoilo de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

- 20 en donde

A es



donde

- 25 X es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridinilo, (heteroaril de 5 o 6 miembros)CO-, (fenil)CO- y anillo heterocíclico (C5-C6) saturado;

Y es un anillo heteroarilo (C5-C6) opcionalmente sustituido;

B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, azaespiroalquilo (C7-C10) y cicloalquil (C3-C6)-NH- saturado;

- 30 R1 y R2 están opcionalmente y no simultáneamente presentes y se seleccionan independientemente de alquilo (C1-C3) y halógeno

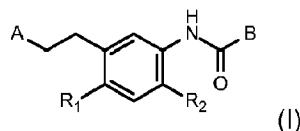
para su uso como medicamento.

Una tendencia actual en el desarrollo de inhibidores de tirosina cinasa es la suposición de que la terapia multidiaria, que se dirige a varias vías de señalización simultáneamente, es más eficaz que la terapia dirigida única. En el cáncer, las consideraciones para determinar si es preferible múltiples inhibidores de cinasa única o un único inhibidor de cinasas múltiples se basan en aspectos referentes a la eficacia, la resistencia, la farmacocinética, la selectividad y el entorno del tumor. Las características clínicas de la OA son síntomas, principalmente dolor y cambios patológicos en

35

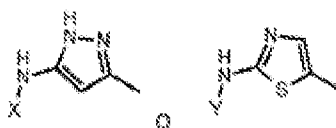
la estructura de la articulación, determinando ambos el deterioro funcional, por lo que un tratamiento multidiaria de inhibidores de tirosina cinasa tiene potencial terapéutico para el tratamiento de la OA.

Por lo tanto, en otro aspecto la invención se refiere también a un compuesto de N-fenilcarbamoilo de Fórmula (I)



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la inhibición de al menos una tirosina cinasa seleccionada de Fyn y VEGFR2 en el tratamiento de enfermedades y trastornos implicados con una o ambas cinasas, en donde

A es



- 10 donde

X es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridinilo, (heteroarilo de 5 o 6 miembros)CO-, (fenil)CO- y anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros;

Y es un anillo heteroarilo (C₅-C₆) opcionalmente sustituido;

- 15 B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, azaespiroalquilo (C₇-C₁₀) y cicloalquil (C₃-C₆)-NH- saturado;

R₁ y R₂ están presentes opcionalmente y no simultáneamente y son independientemente alquilo (C₁-C₃) o halógeno.

- 20 Específica y sorprendentemente, los compuestos de Fórmula (I) se usan para tratar la osteoartritis. Sin estar ligados a ninguna teoría, los inventores consideran que un compuesto dirigido a dos cinasas, Fyn y VEGFR2, que parecen fundamentales para determinar tanto los síntomas como la progresión de la OA, aparece como candidato ideal, permitiendo superar la dicotomía clásica entre agentes modificadores de estructura y de síntomas. Además, una forma de acción intraarticular del compuesto, que proporciona la concentración máxima en el sitio periférico, junto con una
- 25 La exposición reducida a los fármacos sistémicos puede ser de particular relevancia en pacientes con comorbilidades complejas o graves.

- Según la invención, los compuestos se usan para tratar otras patologías en que la inhibición local y concomitante de VEGF y Fyn produciría beneficios. En particular, comprenden enfermedades oculares tales como trastornos neovasculares intraoculares, tales como degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético y otras retinopatías relacionadas con la isquemia, o rechazo de injerto de córnea inmunomediado; trastornos de la piel
- 30 tales como psoriasis, una enfermedad autoinmune común, que se caracteriza por epidermis hiperplásica y dermis con hiperangiogénesis; o rosácea, una afección crónica común que afecta principalmente a la piel del rostro y se caracteriza por vasos sanguíneos visibles, eritema facial central y, a menudo, pápulas y pústulas; dolor agudo o crónico, enfermedades pulmonares tales como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), neumonitis por hipersensibilidad (NH) y esclerosis sistémica (ES); y ciertos cánceres tales como
- 35 cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, carcinoma de células renales metastásico, glioblastoma multiforme recurrente, neoplasias malignas ginecológicas, cáncer de mama metastásico.

En un aspecto preferido, el compuesto de la invención se divulga para uso en el tratamiento del dolor agudo y crónico seleccionado entre dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor por osteoartritis y dolor por patología ocular.

- 40 Preferiblemente, la composición de la invención se usa en una composición farmacéutica junto con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por ello, la composición puede comprender también excipientes farmacéuticamente aceptables y puede administrarse en una forma farmacéutica adecuada para la vía de administración deseada.

Los aditivos farmacéuticamente aceptables pueden ser excipientes, ligandos, agentes dispersantes, colorantes, humectantes, comúnmente usados para la preparación de comprimidos, cápsulas, píldoras, soluciones, suspensiones,

emulsiones para administración oral. También se contemplan soluciones inyectables para administración parental, que comprenden administración subcutánea, espinal y transdérmica.

La composición farmacéutica según la presente invención es preferiblemente para administración intraarticular, intravenosa, oral, transdérmica, intratecal, intranasal, intraperitoneal o intramuscular, más preferiblemente administración intraarticular.

El compuesto de Fórmula (I) de la invención está preferiblemente en una dosis en el intervalo de 0,25 a 500 mg/rodilla, más preferiblemente está en una dosis en el intervalo de 1 a 200 mg/rodilla. Estas dosis se pueden disolver en un volumen en el intervalo de 0,5 ml/rodilla a 6 ml/rodilla. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden usar solas o en combinación con o pueden comprender uno o más fármacos adicionales. Estos fármacos podrían incluir, pero sin limitación, ácido hialurónico, sulfato de condroitina y glucosamina, sulfato de glucosamina y fármacos antiinflamatorios esteroides o no esteroides.

La invención se detallará ahora con referencia a los ejemplos preparativos de los compuestos de la invención y ejemplos para probar la actividad inhibidora con fines ilustrativos y no limitativos.

Parte experimental

Los reactivos usados en los siguientes ejemplos estaban disponibles comercialmente de diversos proveedores y se usaron sin purificaciones adicionales. Los disolventes se usaron en forma seca. Las reacciones en ambiente anhidro se realizaron bajo una presión positiva de N₂ seco.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ¹H) se registraron en un instrumento Bruker Avance de 400 MHz. Los desplazamientos químicos se reseñan en ppm (δ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de división se designan como: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; m, multiplete; a, señal amplia.

Los espectros de masas (EM) se realizaron en un espectrómetro clásico Ion Trap Thermo LCQ, funcionando en modo de ionización ES (+) positivo y ES (-) negativo.

Los espectros de UPLC se efectuaron en un instrumento Waters Acquity UPLC-SQD usando una columna Acquity UPLC-BEH C18 (1,7 μm, 50 x 2,1 mm).

Los espectros de HPLC quiral se efectuaron usando un aparato Agilent 1200 equipado con un detector UV-Vis.

La HPLC preparativa se efectuó en un sistema de HPLC Waters GX-281 equipado con un detector de UV.

La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice se efectuó en sistemas automáticos de cromatografía ultrarrápida Biotage (sistemas Sp1 e Isolera) usando cartuchos de sílice Biotage SNAP HP o cartuchos Biotage SNAP KP-NH.

La cromatografía de fase inversa se efectuó en sistemas de cromatografía ultrarrápida automática Biotage (sistemas Isolera) usando cartuchos RediSep Gold C-18Aq.

Las purificaciones de algunos compuestos básicos se efectuaron usando cartuchos Phenomenex Strata SCX (55 μm, 70 Å).

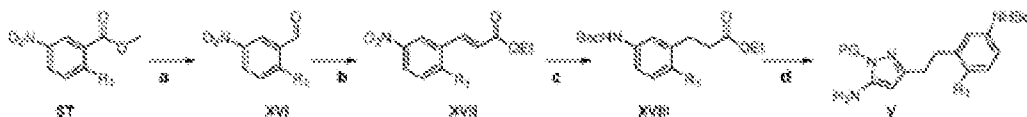
La cromatografía en capa fina se llevó a cabo usando placas Merck TLC Kieselgel 60F-254, visualizadas con luz UV, solución acuosa de permanganato y vapores de yodo.

Las reacciones de microondas se efectuaron en un aparato Biotage Initiator.

En el presente documento se usan las siguientes abreviaturas: CAN: acetonitrilo; AcOH: ácido acético; CDI: carbonildiimidazol; cHex: ciclohexano; DIAD: (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo; Boc: tercbutiloxycarbonilo; Boc₂O: dicarbonato de di terc-butilo; DCM: diclorometano; DCE: 1,2-dicloroetano; TFA: ácido trifluoroacético; DMF: dimetilformamida; THF: tetrahidrofurano; TA: temperatura ambiente; DMAP: dimetilaminopiridina; AcOEt: acetato de etilo; NaOH: hidróxido de sodio; KOH: hidróxido de potasio; DIPEA: N,N-diisopropiletilamina; TEA: trietilamina; NaHCO₃: bicarbonato de sodio; Na₂SO₄: sulfato de sodio; PdCl₂(PPh₃)₂: cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II); Cs₂CO₃: carbonato de cesio; DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio; LAH: hidruro de litio y aluminio; tBuOK: tercbutoxido de potasio; IP₂O: diisopropiléter; DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio.

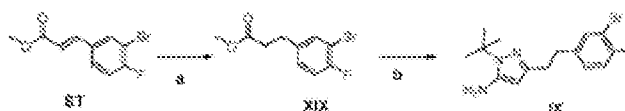
En los siguientes esquemas (5, 6, 7 y 8), se describen las rutas sintéticas generales para obtener los intermedios (V, IX, XII, XVI) de los esquemas 1, 2, 3 y 4.

A continuación, se reseña el esquema 5 para la obtención de intermedios (V):

Esquema 5

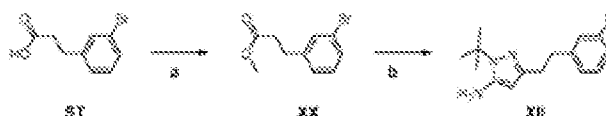
El esquema 5 proporciona las siguientes etapas:

- 5 a) Conversión de materiales de partida en compuestos de fórmula XVI usando un agente reductor tal como DIBAL-H en DCM como disolvente; R1 podría ser = F, Cl, Me;
- b) Reacción de Wittig usando 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo en agua para obtener los intermedios XVII;
- c) Reducción del doble enlace y del grupo nitro bajo atmósfera de hidrógeno y protección con amina para obtener intermedios de fórmula XVIII;
- 10 d) Formación de los derivados de aminopirazol (V) usando terc-butilhidrazina en un disolvente polar tal como por ejemplo etanol.

Esquema 6

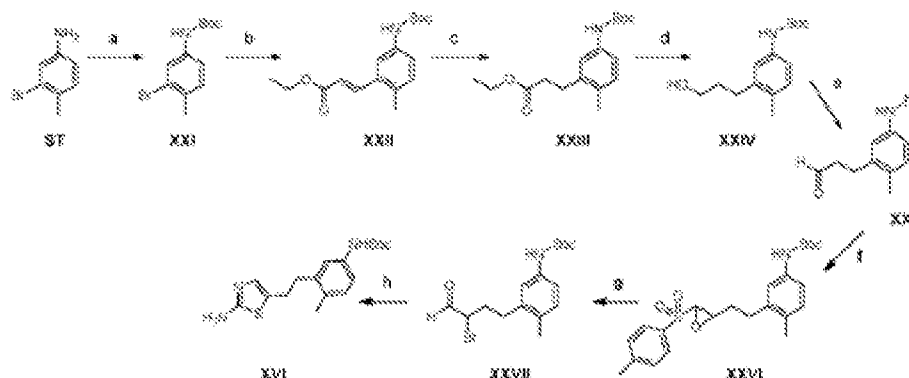
El esquema 6 proporciona las siguientes etapas:

- a) Reducción del doble enlace bajo atmósfera de hidrógeno para obtener el intermedio XIX;
- 15 b) Formación del derivado de aminopirazol IX usando terc-butilhidrazina en un disolvente polar tal como por ejemplo etanol.

Esquema 7

El esquema 7 proporciona las siguientes etapas:

- 20 a) Formación de éster usando cloruro de tionilo en MeOH;
- b) Formación del derivado de aminopirazol (XII) usando terc-butilhidrazina en un disolvente polar tal como por ejemplo etanol.

Esquema 8

1.

- 25 El esquema 8 proporciona las siguientes etapas:

a) Protección de aminas del material de partida para la obtención de intermedios XXI;

b) Conversión de intermedios de fórmula XXI en compuestos XXII usando acrilato de etilo en presencia de catalizador de paladio y trifenilfosfina;

c) Reducción del doble enlace en atmósfera de hidrógeno en EtOH/acetato de etilo;

d) Reducción del grupo éster usando un agente reductor tal como LAH en THF;

5 e) Oxidación de intermedios XXIV usando un oxidante tal como MnO₂ para obtener aldehídos XXV;

f) Reacción de los intermedios XXV con 1-((clorometil)sulfonyl)-4-metilbenceno en una base tal como tBuOK en THF para obtener los intermedios XXVI;

g) Formación de bromoaldehídos XXVII usando MgBr₂;

h) Formación de los intermedios XVI por reacción de los intermedios XXVII con tiourea en THF/agua.

10 **Ejemplo 1:**

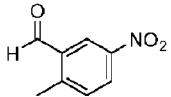
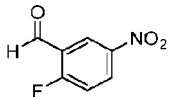
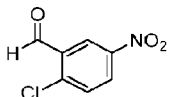
Preparación del Intermedio (XVI) (intermedios 1-3) del esquema 5

Procedimiento general 1

15 Se añadió gota a gota DIBAL-H 1 M en DCM (67,6 ml, 67,6 mmol) a una solución agitada del nitrobenzoato (56,4 mmol) en DCM (300 ml) a -78 °C. Después de 20 minutos de agitación a -78 °C, se añadió una mezcla de DCM (150 ml) y solución saturada de sal de Rochelle (250 ml). Después de agitarla vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora, se separó la mezcla resultante. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para procurar los compuestos del título en forma de aceites transparentes.

Tabla 1

Intermedios 1-3: Intermedio (XVI) del esquema 5

Intermedio	Estructura	EM	Rendimientos (%)
1		ESI + m/z 166 [M+H]	55
2		ESI + m/z 170 [M+H]	72
3		ESI + m/z 186 [M+H]	75

20

Ejemplo 2:

Preparación del Intermedio (XVII) (intermedios 4-6) del esquema 5

Procedimiento general 2

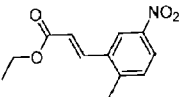
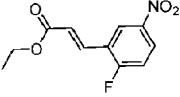
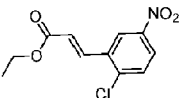
25 Se calentó a 90 °C durante 1 h una mezcla de 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (21,09 g, 60,6 mmol) y nitrobenzaldehído (60,6 mmol) en agua.

La suspensión se enfrió a TA, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material bruto se suspendió en una mezcla de ciclohexano y DCM, el precipitado se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice (340 g) eluyendo con ciclohexano a ciclohexano/AcOEt 8/2 para dar los compuestos del título como sólidos amarillos.

30

Tabla 2

Intermedios 4-6: Intermedio (XVII) del esquema 5

Intermedio	Estructura	RMN ¹ H/EM	Rendimiento (%)
4		ESI + m/z 236[M+H]	44
5		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,55 (dd, J = 2,8, 6,3 Hz, 1 H), 8,49 (dd, J = 2,8, 6,3 Hz, 2 H), 8,31 - 8,20 (m, 3 H), 7,81 (d, J = 16,3 Hz, 2 H), 7,33 - 7,27 (m, 2 H), 7,23 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 16,3 Hz, 2 H), 6,24 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,32 (c, J = 7,2 Hz, 4 H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 6 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H). ESI + m/z 240 [M+H]	73
6		ESI + m/z 256 [M+H]	62

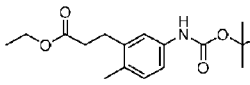
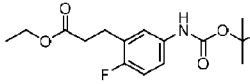
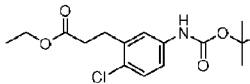
Ejemplo 3:**5 Preparación del Intermedio (XVIII) (intermedios 7-9) del esquema 5****Procedimiento general 3**

Se añadieron a una solución de **intermedios 4-6** (17,00 mmol) en THF (75 ml), BOC₂O (4,45 g, 20,41 mmol) y Pd/C (0,452 g, 0,425 mmol). La solución resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h.

La mezcla se filtró para retirar el catalizador y luego el filtrado se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (100 g) eluyendo con cHex solo a cHex/AcOEt 9:1 en 7 VC para dar los compuestos del título como sólidos blanquecinos.

Tabla 3

Intermedios 7-9: Intermedio (XVIII) del esquema 5

Intermedios	Estructura	RMN ¹ H/EM	Rendimientos (%)
7		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,12 (1 H, s), 7,27 (1 H, s), 7,08 - 7,19 (1 H, m), 7,00 (1 H, d), 4,06 (2 H, c), 2,71 - 2,83 (2 H, m), 2,19 (3 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,18 (3 H, t). ESI+ m/z 308 [M+H]	65
8		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 2,3, 6,7 Hz, 1 H), 7,30 - 7,20 (m, 1 H), 7,03 (t, J = 9,4 Hz, 1 H), 4,05 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,86 - 2,76 (m, 2 H), 2,60 - 2,53 (m, 2 H), 1,51 - 1,42 (m, 9H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ESI+ m/z 312 [M+H]	70
9		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 - 1,22 (m, 3 H) 1,48 (s, 9 H) 2,54 - 2,61 (m, 2 H) 2,74 - 2,93 (m, 2 H) 4,01 - 4,11 (m, 2 H) 7,15 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 1 H) 9,14 - 9,47 (m, 1 H). ESI+ m/z 328 [M+H]	47

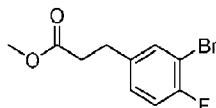
Ejemplo 4:**Preparación del Intermedio (V) (intermedios 10-14) del esquema 5****Procedimiento general 4**

Se añadió gota a gota a nBuLi en hexano (11,06 ml, 27,7 mmol) en THF seco (52,7 ml) a -78 °C, acetonitrilo (1,444 ml, 27,7 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. Una vez completada la adición, la reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, se añadió gota a gota nuevamente una solución de **intermedio 7, 8 o 9** (11,06 mmol) en THF (10 ml) manteniendo la temperatura siempre por debajo de -65 °C. Una vez completada la adición, la reacción se dejó en agitación durante 1 hora a -78 °C. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10 % p/v (20 ml) y se calentó a TA. Luego se añadió HCl 1 M (20 ml) hasta pH 3 y el producto se extrajo dos veces con iPr₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a presión reducida para dar un aceite amarillo. El intermedio se disolvió en etanol (105 ml), después se añadió sal hidrocloreto de hidrazina o sal hidrocloreto de terc-butilhidrazina (33,2 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h.

La reacción se enfrió a TA y el etanol se evaporó al vacío. Al residuo restante se le añadió DCM (40 ml) y agua/NaHCO₃. Después de una breve mezcla, se separaron las dos capas y luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo resultante se cargó en una columna de gel de sílice (100 g; gradiente: de DCM a DCM/iPr₂O 9/1) para dar los compuestos del título en forma de sólidos blanquecinos.

Tabla 4**Intermedios 10-14: Intermedio (V) del esquema 5**

Intermedios	Estructura	RMN ¹ H/EM	Rendimientos (%)
10		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,13 (1 H, s), 7,31 (1 H, s), 7,10 - 7,20 (1 H, m), 7,00 (1 H, d), 5,24 (1 H, s), 2,73 (2 H, m), 2,62 (2 H, m), 2,19 (3 H, s), 1,47 (9 H, s) ESI+ m/z 317 [M+H]	71
11		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,10 (1 H, s), 7,30 (1 H, s), 7,15 (1 H, d), 6,98 (1 H, d), 5,24 (1 H, s), 4,71 (2 H, s), 2,68 (2 H, s), 2,18 (3 H, s), 1,50 (9 H, s), 1,47 (9 H, s) ESI + m/z 373 [M+H]	75
12		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 (1 H, s a), 7,37 - 7,47 (1 H, m), 7,25 (1 H, d, J=2,93 Hz), 7,02 (1 H, t, J=9,29 Hz), 5,20 (1 H, s), 4,15 - 4,87 (1 H, m), 2,76 - 2,85 (2 H, m), 2,63 - 2,73 (2 H, m), 1,47 (9 H, s). ESI+ m/z 321 [M+H]	71
13		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,17 - 9,32 (1 H, m), 7,37 - 7,47 (1 H, m), 7,23 (1 H, d, J=3,42 Hz), 7,01 (1 H, t, J=9,29 Hz), 5,23 (1 H, s), 4,73 (2 H, s), 2,70 - 2,81 (2 H, m), 2,53 - 2,61 (2 H, m), 1,48 (18 H, d, J=8,80 Hz). ESI+ m/z 377 [M+H]	45
14		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,38 (1 H, s), 7,49 (1 H, s), 7,27 (2 H, s), 5,25 (1 H, s), 4,72 (2 H, s), 2,75 - 2,88 (2 H, m), 2,53 - 2,61 (2 H, m), 1,49 (18 H, d, J=9,78 Hz). ESI+ m/z 394 [M+H]	29

Ejemplo 5:**Preparación del Intermedio (XIX) (intermedio 15) del esquema 6****3-(3-bromo-4-fluorofenil)propanoato de metilo**

Se añadió a 3-(3-bromo-4-fluorofenil)acrilato de (E)-metilo (5,3 g, 20,46 mmol) en THF (30 ml), rodio sobre carbono al 5 % (1,179 g, 0,573 mmol). La solución resultante se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar; TA).

La reacción se filtró para retirar el catalizador. Luego se concentró el filtrado al vacío para retirar el disolvente. Rendimiento 5,34 g (aceite amarillo).

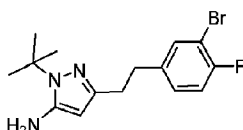
- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,55 - 7,64 (1 H, m), 7,22 - 7,34 (2 H, m), 3,53 - 3,65 (3 H, m), 2,79 - 2,91 (2 H, m), 2,59 - 2,72 (2 H, m).

ESI+ m/z 262 [M+H]

Ejemplo 6:

Preparación del Intermedio (IX) (intermedio 16) del esquema 6

- 10 **3-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(terc-butil)-1H-pirazol-5-amina**



Se añadió a n-butil-litio en hexano (17,72 ml, 44,3 mmol) en THF seco (100 ml) a -78 °C gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C, acetonitrilo (2,314 ml, 44,3 mmol). Una vez completada la adición, la reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 1 hora.

- 15 Después de este tiempo, se añadió gota a gota 3-(3-bromo-4-fluorofenil)propanoato de metilo (5,34 g, 22,15 mmol) manteniendo la temperatura siempre por debajo de -65 °C. Una vez completada la adición, la reacción se dejó en agitación durante 1 hora a -78 °C. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (5 ml). La reacción se calentó a TA y luego se desorbieron los disolventes orgánicos al vacío.

- 20 Se añadió a la solución restante HCl acuoso 1 M (15 ml) seguido de DCM (50 ml). Después de mezclar brevemente, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó hasta un aceite amarillo.

- 25 Se añadió luego a este aceite amarillo etanol (150 ml) seguido de hidrocloreto de terc-butilhidrazina (4,14 g, 33,2 mmol) e hidróxido de sodio (1,240 g, 31,0 mmol). Después la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Al día siguiente, la reacción se enfrió a TA y luego se desorbió el etanol. Se añadieron al residuo restante agua (50 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y DCM (100 ml). Después de mezclar brevemente, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó hasta un aceite marrón. Purificación: columna de gel de sílice KP-NH (110 g) eluyendo con cyHex/DCM 70:30. Rendimiento: 6,64 g (sólido amarillo).

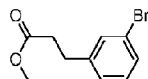
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,55 (1 H, dd), 7,21 - 7,28 (2 H, m), 5,20 (1 H, s), 4,72 (2 H, s), 2,74 - 2,86 (2 H, m), 2,54 - 2,65 (2 H, m), 1,49 (9 H, s).

ESI+ m/z 341 [M+H]

- 30 **Ejemplo 7:**

Preparación del Intermedio (XX) (intermedio 17) del esquema 7

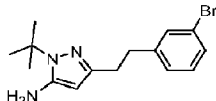
3-(3-bromofenil)propanoato de metilo



- 35 Se añadió a ácido 3-(3-bromofenil)propanoico (5 g, 21,83 mmol) en metanol seco (44 ml) gota a gota dicloruro de azufre (4,75 ml, 65,5 mmol). Una vez completada la adición, se dejó que la reacción se calentara a TA y se dejó reposar durante la noche. Después de agitar durante la noche, la reacción se evaporó y se secó a alto vacío. Rendimiento 5,35 g (aceite incoloro).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,35 - 7,50 (2 H, m), 7,21 - 7,28 (2 H, m), 3,59 (3 H, s), 2,77 - 2,91 (2 H, m), 2,59 - 2,70 (2 H, m).

- 40 ESI+ m/z 245 [M+H]

Ejemplo 8**Preparación del Intermedio (XII) (intermedio 18) del esquema 7****3-(3-bromofenetil)-1-(terc-butil)-1H-pirazol-5-amina**

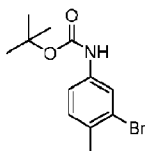
5 Se añadió a nBuLi en hexano (17,90 ml, 44,8 mmol) en Et₂O seco (100 ml) gota a gota acetonitrilo (2,338 ml, 44,8 mmol) a -78 °C, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. Una vez completada la adición, la reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, se añadió gota a gota el intermedio 17 (5,44 g, 22,38 mmol) manteniendo la temperatura siempre por debajo de -65 °C. Una vez completada la adición, la reacción se dejó en agitación durante 1 hora a -78 °C. Por lo tanto, la reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (20 ml), se calentó a TA y luego se desorbieron los disolventes orgánicos al vacío.

Se añadió a la solución acuosa restante más HCl acuoso 1 M (35 ml) seguido de DCM (50 ml). Luego se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta un aceite de color amarillo pardo.

15 Este intermedio se disolvió en etanol (200 ml), luego se añadieron hidrocloreto de terc-butilhidrazina (4,18 g, 33,6 mmol) y NaOH (1,253 g, 31,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h, luego se enfrió a TA y se evaporó el etanol al vacío. Se añadieron al residuo restante DCM (100 ml) y una solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio. Después de una breve mezcla, se separaron las dos capas y luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Purificación: columna de gel de sílice KP-NH (110 g) eluyendo con un gradiente de ciclohexano/DCM 9:1 a ciclohexano/DCM 1:1. Rendimiento 5,60 g (sólido blanquecino)

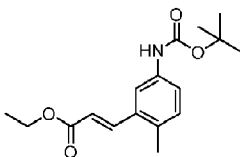
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,33 (td, J = 2,2, 6,8 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 2,94 - 2,88 (m, 2 H), 2,85 - 2,77 (m, 2 H), 1,65 (s, 9 H).

ESI+ m/z 323 [M+H]

Ejemplo 9**Preparación del Intermedio (XXI) (intermedio 19) del esquema 8****(3-bromo-4-metilfenil)carbamato de terc-butilo**

25 Se añadió a una solución de 3-bromo-4-metilánilina (50,0 g, 0,269 mol), NaHCO₃ (45,2 g, 0,538 mol) en MeOH (300 ml) y H₂O (150 ml), lentamente Boc₂O (70,0 g, 0,322 mol) a 20-30 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego la mezcla se concentró y el producto bruto se diluyó con DCM (800 ml), se filtró y se lavó con H₂O (2*100 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para procurar 74,5 g del intermedio del título en forma de un sólido blanco.

ESI+ m/z 286 [M+H]

Ejemplo 10**Preparación del Intermedio (XXII) (intermedio 20) del esquema 8****(E)-3-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilfenil)acrilato de etilo**

35 Se añadió a una solución de **intermedio 19** (74,5 g, 0,26 mol), TEA (105,0 g, 1,04 mol) y acrilato de etilo (260,0 g, 2,6 mol) en tolueno (600 ml), Pd(OAc)₂/PPh₃ (5,0 g/13,6 g) a temperatura ambiente, luego la mezcla se agitó a 112 °C

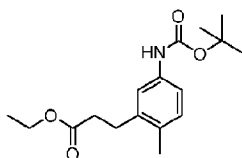
durante 4 días. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo:AcOEt de 50:1 a 5:1) para procurar el intermedio del título (75 g) en forma de un sólido blanco.

ESI+ m/z 306 [M+H]

Ejemplo 11

5 Preparación del Intermedio (XXIII) (intermedio 21) del esquema 8

3-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilfenil)propanoato de etilo



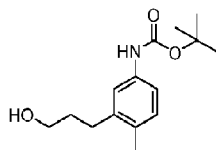
10 Se añadió a una solución de **intermedio 20** (75,0 g, 0,245 mol) en acetato de etilo (600 ml) y etanol (1200 ml), Pd/C (6,0 g, 10%) y la mezcla se agitó a 35 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 2 días. La mezcla se filtró y se concentró para procurar el **intermedio 21** (65 g) en forma de un sólido gris claro.

ESI+ m/z 308 [M+H]

Ejemplo 12

Preparación del Intermedio (XXIV) (intermedio 22) del esquema 8

(3-(3-hidroxipropil)-4-metilfenil)carbamato de terc-butilo

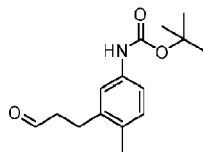


15 Se añadió a una solución de **intermedio 21** (8,0 g, 26,0 mmol) en THF (30 ml), LiAlH₄ (1,0 g, 26,0 mmol) en Et₂O (30 ml) a 0-5 °C, luego la mezcla se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla se inactivó con 1 ml de H₂O seguido de 1 ml de NaOH al 15 % y 3 ml de H₂O, se filtró y el filtrado se concentró para procurar el **intermedio 22** (6,9 g) en forma de un sólido blanco. ESI+ m/z 266 [M+H]

20 Ejemplo 13

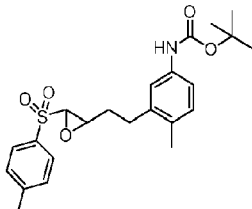
Preparación del Intermedio (XXV) (intermedio 23) del esquema 8

(4-metil-3-(3-oxopropil)fenil)carbamato de terc-butilo



25 Se añadió a una solución de **intermedio 22** bruto (6,9 g, 26,0 mmol) en DCM seco (100 ml), PCC (1,2 g, 18,3 mmol), luego la mezcla se agitó a TA durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo:AcOEt de 30:1 a 10:1) para procurar el intermedio del título (3,5 g) en forma de un aceite amarillo.

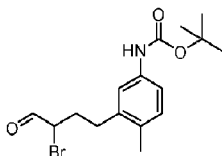
ESI+ m/z 264 [M+H]

Ejemplo 14**Preparación del Intermedio (XXVI) (intermedio 24) del esquema 8****(4-metil-3-(2-(3-tosiloxiran-2-il)etil)fenil)carbamato de terc-butilo**

- 5 Se añadió a una solución de **intermedio 23** (20,0 g, 0,076 mol) en THF (200 ml), 1-((clorometil)sulfonyl)-4-metilbenceno (18,6 g, 0,09 mol). Después de enfriarse a -65 °C, se añadió a la solución t-BuOK (10,0 g, 0,09 mol) en porciones. La reacción se agitó a esta temperatura durante 0,5 h, luego a 0 °C durante 0,5 h. La reacción se inactivó con AcOH/agua, se añadió EtOAc (100 ml) y se lavó con agua seguido de salmuera.

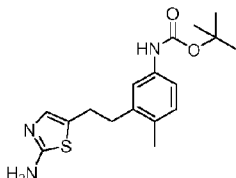
- 10 Purificación: cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo:AcOEt 40:1) para procurar el intermedio del título (13,0 g) en forma de un sólido amarillo.

ESI+ m/z 432 [M+H]

Ejemplo 15**Preparación del Intermedio (XXVII) (intermedio 25) del esquema 8****(3-(3-bromo-4-oxobutil)-4-metilfenil)carbamato de terc-butilo**

- 15 Se añadió a una solución de **intermedio 24** (8,0 g, 18,5 mmol) en Et₂O (300 ml), MgBr₂.Et₂O (6,0 g, 23,0 mmol). Después de 18 horas a TA, se añadió agua (50 ml) y se filtró la reacción. El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para procurar el intermedio del título (6,0 g) en forma de un sólido amarillo.

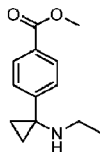
- 20 ESI+ m/z 357 [M+H]

Ejemplo 16**Preparación del Intermedio (XVI) (intermedio 26) del esquema 8****(3-(2-(2-aminotiazol-5-il)etil)-4-metilfenil)carbamato de terc-butilo**

- 25 Se añadieron a una solución de **intermedio 25** (6,0 g, 16,8 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (12 ml), tiourea (2,56 g, 33,7 mmol) y Et₃N (4,6 ml) y luego la mezcla se agitó a 90°C durante 3 h. La reacción se evaporó hasta sequedad, se añadió agua (20 ml), se extrajo con AcOEt (3 x 30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Purificación: cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1) para procurar el intermedio del título (2,5 g) en forma de un sólido amarillo.

- 30 RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,20 (s, 1H), 7,06-7,05 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (s a, 1H), 2,87-2,84 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

ESI+ m/z 334 [M+H]

Ejemplo 17**Preparación del intermedio 27****4-(1-(etilamino)ciclopropil)benzoato de metilo**

- 5 Se agitó una solución de sal hidrocloreto de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (1 g, 4,39 mmol; preparada como se describe en el documento WO2008104055) y ácido acético (1,257 ml, 21,96 mmol) en DCE (30 ml) durante 30 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,396 g, 6,59 mmol) y la mezcla resultante se dejó con agitación a TA durante la noche.

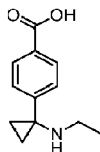
- 10 La reacción se trató con NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (50 g), de agua/AcOH al 0,1 % a CH₃CN/AcOH al 0,1% para procurar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (rendimiento 0,8 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (1 H, d), 7,43 (1 H, d), 3,84 (3 H, s), 2,44 (2 H, c), 0,91 - 1,05 (7 H, m).

ESI+ m/z 220 [M+H]

Ejemplo 18

- 15 **Preparación del intermedio 28**

ácido 4-(1-(etilamino)ciclopropil)benzoico

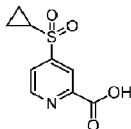
- 20 Se añadió al **intermedio 27** (0,8 g, 3,65 mmol) en dioxano (10 ml), hidróxido de litio hidratado (0,184 g, 4,38 mmol) disuelto en agua (10 ml). Después de 1 hora a TA, la reacción se concentró y el residuo se acidificó con ácido acético (0,47 ml, 8,21 mmol) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (50 g, agua/AcOH 0,1 % a ACN/AcOH al 0,1 %). Rendimiento 235 mg (sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,91 (2 H, d), 7,38 (2 H, d), 2,14 (6 H, s), 0,89 (2 H, d), 0,78 (2 H, d).

ESI+ m/z 206 [M+H]

Ejemplo 19

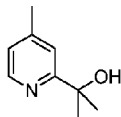
- 25 **Preparación del intermedio 29**

ácido 4-(ciclopropilsulfonil)picolínico

- 30 Se calentó una mezcla de 4-cloropicolinato de metilo (536 mg, 3,12 mmol), ciclopropanosulfonato de sodio (400 mg, 3,12 mmol), leucolina (40,3 mg, 0,312 mmol) y cloruro de cobre (I) (30,9 mg, 0,312 mmol) en NMP (5,5 ml) a 150 °C durante 1,5 h. Se añadió ciclopropanosulfonato de sodio (50 mg, 0,390 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 150 °C durante 12 h más. La reacción se acidificó y se cargó en cartuchos de fase inversa (50 g) eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %)/CH₃CN-AcOH (0,1 %). El residuo se disolvió en agua/EtOH y se añadió hidrato de litio (131 mg, 3,12 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el etanol y el producto bruto se cargó en cartuchos de fase inversa (50 g) eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %)/CH₃CN-AcOH (0,1 %). Rendimiento 300 mg de sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14,01 - 13,45 (m, 1H), 9,09 - 9,01 (m, 1H), 8,41 - 8,34 (m, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 1,27 - 1,09 (m, J=4,4 Hz, 4H).

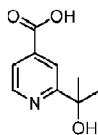
ESI+ m/z 228 [M+H]

Ejemplo 20**Preparación del intermedio 30.****2-(4-metilpiridin-2-il)propan-2-ol**

Se disolvió en una atmósfera de N₂ seco en un matraz de 2 bocas 1-(4-metilpiridin-2-il)etanona (1,9 g, 14,06 mmol) en THF (40 ml). El matraz se enfrió en un baño de hielo y se le añadió gota a gota una solución de MeMgBr en tercbutiléter (45 ml, 45,0 mmol). La solución se calentó a 40 °C y se agitó durante 3 horas. Luego se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (100 ml), luego se extrajo con dietiléter (5 x 40 ml); los productos orgánicos se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 g) eluyendo con ciclohexano/AcOEt 9/1 a ciclohexano/AcOEt 7/3. Rendimiento 1,09 g (aceite de color amarillo claro).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,37 (1 H, d), 7,19 (1 H, d), 6,97 - 7,07 (1 H, m), 5,12 (1H, s), 2,39 (3 H, s), 1,54 (6 H, s).

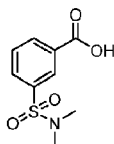
ESI+ m/z 152 [M+H]

Ejemplo 21**Preparación del intermedio 31****ácido 2-(2-hidroxipropan-2-il)isonicotínico**

Se trató una solución de **intermedio 30** (500 mg, 3,31 mmol) en agua (15 ml) a 60 °C con KMnO₄ (12 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 20 h. La suspensión se enfrió a TA y luego se filtró a través de Celite. El pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 1 N y la fase acuosa se lavó con AcOEt. La capa acuosa se neutralizó añadiendo NaHCO₃ sólido y se concentró hasta un volumen mínimo, se acidificó con AcOH y se cargó en una columna de fase inversa (50 g) eluyendo con agua + AcOH al 0,1 % solo a acetonitrilo + AcOH al 0,1 % solo. Rendimiento 322 mg (sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,51 (1 H, d), 8,07 (1 H, s), 7,57 (1 H, d), 4,95 - 5,57 (1 H, m), 1,44 (6 H, s).

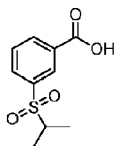
ESI+ m/z 182 [M+H]

Ejemplo 22**Preparación del intermedio 32****ácido 3-(N,N-dimetilsulfamoil)benzoico**

Se añadió a ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (500 mg, 2,26 mmol) en THF (6 ml), dimetilamina (5,6 ml, 11,3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Luego se desorbió el disolvente de la reacción, se añadieron AcOH (0,5 ml) y agua (5 ml) y el sólido blanco resultante se filtró y se secó al vacío a 50 °C durante 5 h para dar ácido 3-(N,N-dimetilsulfamoil)benzoico (420 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,51 (1 H, s), 8,25 (1 H, d, J=7,83 Hz), 8,21 (1 H, s), 7,97 - 8,03 (1 H, m), 7,78 - 7,84 (1 H, m), 2,65 (6 H, s).

ESI+ m/z 230 [M+H]

Ejemplo 23**Preparación del intermedio 33****ácido 3-(isopropilsulfonil)benzoico**

5

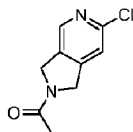
Se añadió a ácido 3-sulfonobenzoico (500 mg, 2,69 mmol) y carbonato de potasio (1113 mg, 8,06 mmol) en DMF (10 ml) lentamente 2-yodopropano (1,611 ml, 16,1 mmol). La reacción se agitó a TA bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 días.

Para hidrolizar el éster intermedio, se añadió NaOH (400 mg, 10 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante la noche. Se desorbieron los disolventes de la reacción. Se añadieron al residuo restante luego DMSO (0,5 ml) y AcOH (0,8 ml). La solución resultante se cargó en una columna de fase inversa (50 g; agua + AcOH al 0,1 % solo a ACN + AcOH al 0,1 % en 12 VC). Rendimiento 290 mg (sólido amarillo pálido).

10

RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 8,49 (1 H, t, J=1,71 Hz), 8,34 - 8,41 (1 H, m), 8,12 (1 H, d, J=7,83 Hz), 7,79 (1 H, s), 3,35 - 3,45 (1 H, m), 1,29 (6 H, d, J=6,85 Hz).

ESI+ m/z 227 [M-H]

Ejemplo 24**Preparación del intermedio 34****1-(6-cloro-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]piridin-2-il)etan-1-ona**

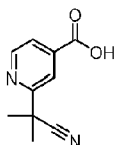
20

Se añadió cloruro de acetilo (0,345 ml, 4,85 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 6-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina (500 mg, 3,23 mmol, preparada como en el documento WO2006082001) y DIPEA (0,847 ml, 4,85 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas, luego se añadió agua y se separaron las fases. La capa orgánica se concentró y se cargó en una columna de gel de sílice (25 g) eluida con DCM/MeOH de 10/0 a 9/1 en gradiente. Los disolventes se evaporaron para procurar el compuesto del título (538 mg, sólido blanquecino).

25

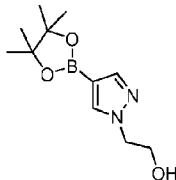
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,41 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J=1,0 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,06 (d, J=3,4 Hz, 3H).

ESI+ m/z 197 [M-H]

Ejemplo 25**Preparación del intermedio 35****ácido 2-(2-cianopropan-2-il)isonicotínico**

30

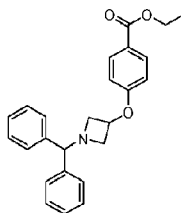
Preparado como se describe en el documento WO2014151616

Ejemplo 26**Preparación del intermedio 36****42-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol**

5 Se añadió a 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1 g, 5,15 mmol) en DMF seca (5 ml), K₂CO₃ sólido (2,137 g, 15,46 mmol) seguido de 2-bromoetanol (0,548 ml, 7,73 mmol). Luego la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 48 horas. Se evaporó la DMF y se añadió al residuo restante DCM (20 ml); luego se filtró la mezcla resultante para retirar los sólidos y se evaporó para dar un aceite marrón. Purificación: columna de gel de sílice (25 g) eluida con cHex/AcOEt 1:1 a AcOEt al 100 %. Rendimiento 150 mg (aceite de color amarillo claro).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,89 (1 H, s), 7,57 (1 H, s), 4,84 (1 H, t), 4,15 (2 H, t), 3,72 (2 H, q), 1,25 (12 H, s).

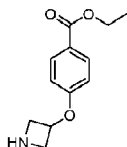
ESI+ m/z 239 [M+H]

Ejemplo 27**Preparación del intermedio 37****4-((1-benzhidrilazetidín-3-il)oxi)benzoato de etilo**

15 Se trató una solución de 1-benzhidrilazetidín-3-ol (2,5 g, 10,45 mmol), 4-hidroxibenzoato de etilo (1,736 g, 10,45 mmol) y trifenilfosfina (2,74 g, 10,45 mmol) en acetonitrilo (50 ml) (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de dietilo (4,76 ml, 10,45 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Luego se concentró la mezcla de reacción y el residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100 g, cyHex a cyHex/AcOEt 1/1) para dar el compuesto del título (4 g; aceite incoloro).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,82 - 7,90 (2 H, m), 7,41 - 7,48 (4 H, m), 7,25 - 7,33 (4 H, m), 7,16 - 7,23 (2 H, m), 6,89 - 6,97 (2 H, m), 4,93 (1 H, t), 4,53 (1 H, s), 4,26 (2 H, c), 3,61 - 3,70 (2 H, m), 2,96 - 3,06 (2 H, m), 1,29 (3 H, t).

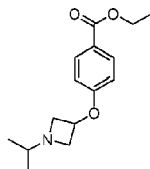
ESI+ m/z 388 [M+H]

Ejemplo 28**Preparación del intermedio 38****4-(azetidín-3-iloxi)benzoato de etilo**

30 Se añadió a una solución de 4-((1-benzhidrilazetidín-3-il)oxi)benzoato de etilo (2 g, 5,16 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml), ACE-Cl (0,845 ml, 7,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió etanol (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 36 h.

La mezcla de reacción se concentró y se cargó en cartuchos SCX (10 g) y se eluyó con MeOH (3 VC) y NH₃ 2,0 en MeOH (2 VC). Las fracciones de amoníaco se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía (55 g de NH-KP, CH a AcOEt) para dar 640 mg del compuesto del título (aceite incoloro).

ESI+ m/z 222 [M+H]

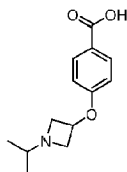
Ejemplo 29**Preparación del intermedio 39****4-((1-isopropilazetidín-3-il)oxi)benzoato de etilo**

5

Se añadió acetona (0,637 ml, 8,68 mmol) a una solución de 4-(azetidín-3-iloxi)benzoato de etilo (640 mg, 2,89 mmol) en ácido acético (15 ml, 262 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió cianotrihidrobórato de sodio (582 mg, 9,26 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h. Los disolventes se evaporaron para obtener un producto bruto que se cargó en cartuchos de oro SNAP-C18 (150 g) eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %)/CH₃CN-AcOH (0,1 %). Rendimiento 750 mg (aceite de color amarillo claro).

10

ESI+ m/z 264 [M+H]

Ejemplo 30**Preparación del intermedio 40****ácido 4-((1-isopropilazetidín-3-il)oxi)benzoico**

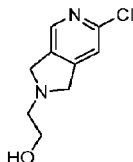
20

Se disolvió **intermedio 39** (750 mg, 2,85 mmol) en MeOH (15 ml) y se añadió hidróxido de sodio 2 N (7,120 ml, 14,24 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. La reacción se concentró y el residuo se acidificó con ácido acético y luego se cargó en una columna Phenomenex Strata SCX de 20 g cebada con MeOH. Luego la columna se eluyó con MeOH y luego con amoníaco/MeOH. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se evaporaron para dar el compuesto del título (380 mg; sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,79 - 7,95 (2 H, m), 6,87 - 6,96 (2 H, m), 4,81 (1 H, t), 3,66 - 3,76 (2 H, m), 2,90 - 3,02 (2 H, m), 2,34 (1 H, quin), 0,88 (6 H, d).

ESI+ m/z 236 [M+H]

25

Ejemplo 31**Preparación del intermedio 41****2-(6-cloro-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]piridin-2-il)etan-1-ol**

30

Se añadió a 2-cloro-4,5-bis(clorometil)piridina (500 mg, 2,375 mmol; preparada como en el documento WO2006082001) en DMF seca (50 ml), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,655 ml, 9,50 mmol) seguido de 2-aminoetanol (0,143 ml, 2,375 mmol) de una vez como un sólido. Después, la mezcla resultante se calentó a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Luego se desorbió de la reacción la DMF y al residuo restante se le añadió DMSO (1 ml) y se purificó en una columna de fase inversa (50 g; agua + AcOH al 0,1 % solo a ACN + AcOH al 0,1 % en 12 VC). Rendimiento 330 mg del compuesto del título (aceite de color marrón claro).

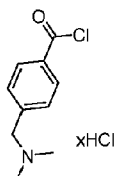
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,28 (1 H, s), 7,44 (1 H, s), 4,54 (1 H, s), 3,91 (4 H, s), 3,56 (2 H, d, $J=5,38$ Hz), 2,70 - 2,81 (2H, m).

ESI+ m/z 199 [M+H]

Ejemplo 32

5 Preparación del intermedio 42

cloruro de 4-((dimetilamino)metil)benzoílo



10 Se añadió a ácido 4-((dimetilamino)metil)benzoico (0,730 g, 4,07 mmol) en DCM seco (30 ml), dicloruro de oxalilo (3,45 ml, 40,7 mmol) seguido de N,N-dimetilformamida (0,016 ml, 0,204 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 45 °C y luego se evaporó. Se trató una pequeña muestra con MeOH y se analizó en masa.

ESI+ m/z 194 [M+H] (éster metílico).

Ejemplo 33

Preparación del Intermedio (VI) (intermedios 43-63) del esquema 1

Procedimiento general 5

15 Se añadieron al **intermedio V (intermedios 10-14)** (1 mmol) en dioxano (10 ml), carbonato de cesio (2 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,05 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0175 mmol). La mezcla resultante se desgasificó luego al vacío y se añadió luego el correspondiente halogenoheterociclo R_2X (1,05 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas, se enfrió y se evaporó. Se añadieron al residuo AcOEt (25 ml) y DCM (25 ml) y luego la mezcla resultante se filtró a través de Celite. Luego se evaporó el filtrado para dar un residuo marrón que se purificó en una columna de gel de sílice (25 g) eluyendo con DCM a DCM/AcOEt 1:1 para procurar los intermedios del título.

Procedimiento general 6

25 Se añadió al **intermedio V (intermedios 10-14)** (1 mmol) en DMSO seco (4 ml) el correspondiente halogenoheterociclo R_2X (1,05 mmol), seguido de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2-4 h. Luego se añadió la mezcla gota a gota a agua (50 ml) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo que se purificó en una columna de gel de sílice (25 g) eluyendo con DCM a DCM/AcOEt 1:1 para procurar los intermedios del título.

Procedimiento general 7

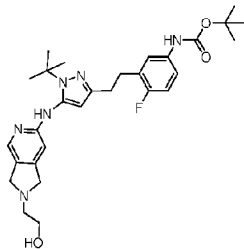
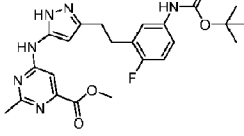
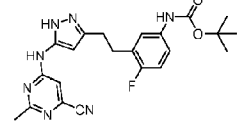
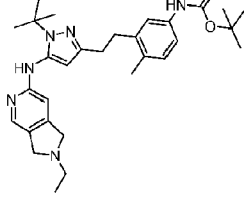
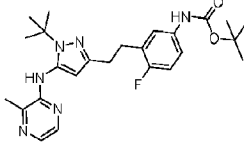
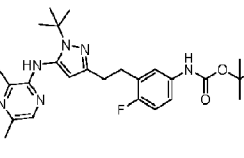
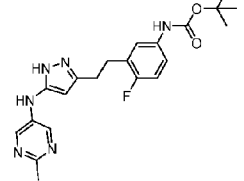
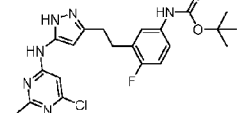
30 Se disolvieron los ácidos carboxílicos R_2COOH (1 mmol) en tolueno (5 ml). Se añadió cloruro de tionilo (80 mmol) y la reacción se agitó a reflujo durante 2 h.

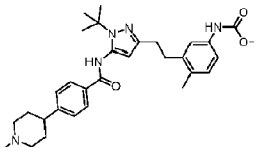
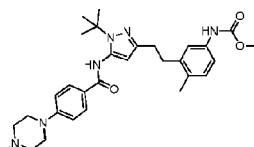
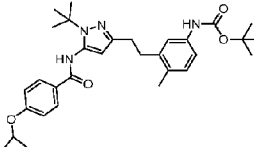
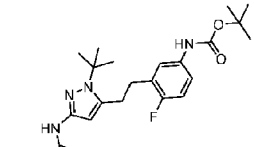
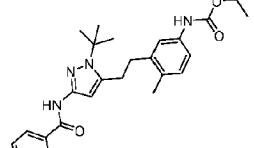
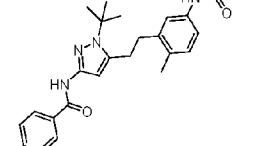
35 Se evaporaron los disolventes y se añadió el residuo a una solución de **intermedio V (intermedios 10-14)** (1 mmol) en piridina (75 mmol). La reacción se agitó a TA durante 13 h y luego se recogió en una mezcla de agua/DCM (20/20 ml). Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y el producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (25 g) eluyendo con ciclohexano/AcOEt 1:1 a AcOEt al 100 % para procurar los intermedios del título.

Tabla 5

Intermedios 43-63: Intermedio (VI) del esquema 1

Intermedio	Estructura	Análisis	Procedimiento	Rendimiento (%)
43		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,10 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 8,05 (1 H, dd, J=2,45, 1,47 Hz), 7,94 (1 H, d, J=1,47 Hz), 7,90 (1 H, d, J=2,93 Hz), 7,35 (1 H, s), 7,14 (1 H, dd, J=8,31, 1,96 Hz), 6,99 (1 H, d, J=7,83 Hz), 5,97 (1 H, s), 2,75 - 2,85 (2 H, m), 2,63 - 2,74 (2 H, m), 2,19 (3 H, s), 1,52 (9 H, s), 1,46 (9 H, s). ESI+ m/z 451 [M+H]	5	81
44		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,25 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 8,05 (1 H, dd, J=2,45, 1,47 Hz), 7,91 (2 H, dd, J=9,78, 1,96 Hz), 7,46 (1 H, d, J=4,89 Hz), 7,16 - 7,27 (1 H, m), 7,01 (1 H, t, J=9,29 Hz), 5,97 (1 H, s), 2,81 - 2,89 (2 H, m), 2,71 - 2,78 (2 H, m), 1,51 (9 H, s), 1,46 (9 H, s). ESI+ m/z 455 [M+H]	5	70
45		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,38 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 8,02 - 8,08 (1 H, m), 7,87 - 7,96 (1 H, m), 7,54 (1 H, s), 7,27 (2 H, s), 5,97 (1 H, s), 2,88 - 2,97 (2 H, m), 2,69 - 2,80 (2 H, m), 1,49 (18 H, d, J=19,56 Hz). ESI+ m/z 473 [M+H]	5	75
46		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,28 (1 H, s a), 10,41 (1 H, s a), 9,14 (1 H, s a), 7,31 - 7,39 (1 H, m), 7,11 - 7,20 (1 H, m), 6,98 - 7,05 (1 H, m), 2,74 - 2,88 (4 H, m), 2,47 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 1,46 (9 H, s). ESI+ m/z 434 [M+H]	6	95
47		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,92 (1 H, s a), 9,13 (1 H, s a), 7,95 - 8,05 (1 H, m), 7,35 (2 H, s a), 7,12 - 7,22 (1 H, m), 7,01 (1 H, d), 6,60 - 6,72 (1 H, m), 6,34 (1 H, s a), 2,70 - 2,89 (4 H, m), 2,17 - 2,26 (6 H, m), 1,47 (9 H, s). ESI+ m/z 408 [M+H]	5	93
48		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) c ppm 11,85 (s a, 1H), 9,23 - 8,99 (m, 2H), 8,10 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,11 - 5,97 (m, 1H), 4,75 (d, J=18,1 Hz, 2H), 4,54 (d, J=10,8 Hz, 2H), 2,85 - 2,69 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (d, J=2,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). ESI+ m/z 477 [M+H]	5	76
49		ESI +m/z 464 [M+H]	5	60

Intermedio	Estructura	Análisis	Procedimiento	Rendimiento (%)
50		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 (1 H, s a), 7,95 - 8,02 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 7,46 (1 H, d, J=4,89 Hz), 7,17 - 7,27 (1 H, m), 7,01 (1 H, t, J=9,29 Hz), 6,25 (1 H, s), 5,86 (1 H, s), 4,48 (1 H, t, J=5,38 Hz), 3,75 (4 H, d, J=5,38 Hz), 3,50 - 3,58 (2 H, m), 2,81 - 2,89 (2 H, m), 2,69 - 2,77 (4 H, m), 1,41 - 1,57 (18 H, m). ESI+ m/z 539 [M+H]	5	38
51		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,18 (1 H, s a), 10,08 (1 H, s a), 9,29 (1 H, s a), 7,40 - 7,54 (1 H, m), 7,20 - 7,32 (1 H, m), 7,05 (1 H, t), 3,86 (3 H, s), 2,76 - 2,96 (4 H, m), 2,48 (3 H, s), 1,46 (9 H, s). ESI+ m/z 471 [M+H]	6	52
52		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,20 - 12,31 (1 H, m), 10,39 (1 H, s), 9,28 (1 H, s), 7,39 - 7,51 (1 H, m), 7,20 - 7,30 (1 H, m), 7,04 (1 H, t, J=9,29 Hz), 2,88 (4 H, s a), 2,46 (3 H, s), 1,43 - 1,49 (9 H, m). ESI+ m/z 438 [M+H]	6	55
53		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,10 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (dd, J=1,7, 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,70 (s, 4H), 2,85 - 2,76 (m, 2H), 2,72 - 2,61 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,54 - 1,44 (m, 18H), 1,08 (t, J=7,1 Hz, 3H). ESI+ m/z 519 [M+H]	5	69
54		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 (1 H, s a), 7,98 (1 H, s), 7,87 (1 H, d, J=2,93 Hz), 7,78 (1 H, d, J=2,93 Hz), 7,48 (1 H, d, J=5,38 Hz), 7,24 (1 H, dd, J=8,07, 3,67 Hz), 7,02 (1 H, t, J=9,29 Hz), 5,91 (1 H, s), 2,85 (2 H, d, J=8,80 Hz), 2,73 - 2,79 (2 H, m), 2,72 - 2,79 (2 H, m), 2,44 (3 H, s), 1,48 (18 H, d, J=6,36 Hz). ESI+ m/z 469 [M+H]	5	74
55		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 - 9,31 (1 H, m), 7,75 (2 H, d, J=7,82 Hz), 7,48 (2 H, d, J=5,38 Hz), 7,44 - 7,53 (2 H, m), 7,22 (1 H, d, J=3,91 Hz), 6,97 - 7,07 (1 H, m), 5,87 (1 H, s), 2,84 (2 H, d, J=8,31 Hz), 2,75 (2 H, d, J=8,31 Hz), 2,40 (3 H, s), 2,27 (3 H, s), 1,48 (18 H, d, J=5,38 Hz). ESI+ m/z 483 [M+H]	5	93
56		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,98 - 11,76 (m, 1H), 9,43 - 9,20 (m, 1H), 8,87 - 8,66 (m, 2H), 8,63 - 8,53 (m, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 6,96 (m, 1H), 5,69 - 5,54 (m, 1H), 2,94 - 2,75 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). ESI+ m/z 413 [M+H]	5	76
57		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,18 - 12,30 (1 H, m), 10,41 (1 H, s), 9,41 (1 H, s), 7,36 - 7,50 (1 H, m), 7,22 - 7,30 (1	6	63

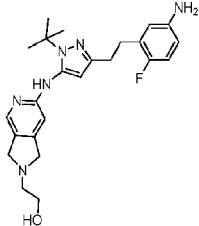
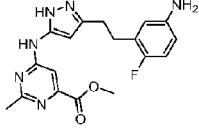
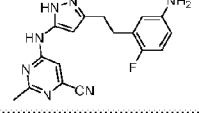
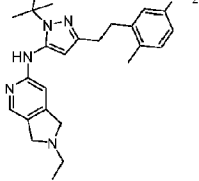
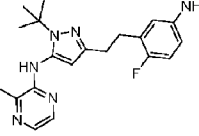
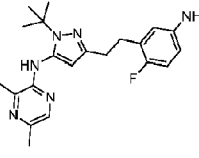
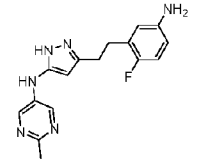
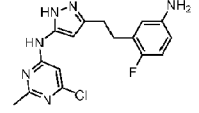
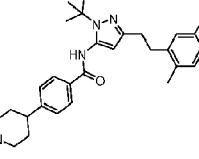
Intermedio	Estructura	Análisis	Procedimiento	Rendimiento (%)
		H, m), 7,10 (1 H, t, J=9,29 Hz), 2,91 (4 H, s a), 2,42 (3 H, s), 1,40 - 1,51 (9 H, m). ESI+ m/z 447 [M+H]		
58		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,88 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 7,00 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,80 (d, J=9,8 Hz, 2H), 2,73 - 2,68 (m, 2H), 2,23 - 2,18 (m, 6H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 4H), 1,54 (s, 9H), 1,47 (s, 9H). ESI+ m/z 575 [M+H]	7	48
59		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,60 - 9,64 (1 H, m), 9,11 (1 H, s), 7,84 (2 H, d), 7,32 - 7,39 (1 H, m), 7,12 - 7,20 (1 H, m), 6,96 - 7,04 (3 H, m), 5,99 (1 H, s), 2,75 - 2,85 (2 H, m), 2,64 - 2,74 (2 H, m), 2,45 (4 H, m), 2,23 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 1,52 (9 H, s), 1,47 (9 H, s). ESI+ m/z 575 [M+H]	7	70
60		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,80 (1 H, s), 9,11 (1 H, s), 7,92 (2 H, d), 7,31 - 7,39 (1 H, m), 7,12 - 7,19 (1 H, m), 6,93 - 7,03 (3 H, m), 5,98 - 6,03 (1 H, m), 4,77 - 4,87 (1 H, m), 3,67 - 3,76 (2 H, m), 2,91 - 2,98 (2 H, m), 2,75 - 2,84 (2 H, m), 2,64 - 2,74 (2 H, m), 2,21 (3 H, s), 1,53 (9 H, s), 1,47 (9 H, s), 0,88 (6 H, d). ESI+ m/z 591 [M+H]	7	45
61		RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 9,03 (2 H, d, J=4,89 Hz), 7,73 (1 H, t, J=4,89 Hz), 7,25 (2 H, d, J=5,38 Hz), 6,95 (1 H, d, J=9,29 Hz), 6,27 (1 H, s), 2,88 - 2,99 (5 H, m), 1,66 (9 H, s), 1,52 (10 H, s). ESI+ m/z 483 [M+H]	7	40
62		ESI+ m/z 478 [M+H]	7	52
63		ESI+ m/z 495 [M+H]	7	68

Ejemplo 34:**Preparación del Intermedio (VII) (intermedios 64-84) del esquema 1****Procedimiento general 8**

5 Se añadió a **intermedios 43-63** (1 mmol) en DCM (10 ml) lentamente TFA (5 ml). Después de 3 horas a TA, se desorbieron de la reacción los volátiles al vacío, se añadió DCM (40 ml) y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (75 ml); la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar los intermedios del título.

Tabla 6**Intermedios 64-84: Intermedio (VII) del esquema 1**

Intermedios	Estructura	Análisis	Rendimientos (%)
64		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,62 (1 H, s), 8,05 (1 H, dd), 7,93 (2 H, dd), 6,77 (1 H, d), 6,46 (1 H, d), 6,32 (1 H, dd), 5,97 (1 H, s), 4,68 (2 H, s), 2,59 - 2,77 (4 H, m), 2,10 (3 H, s), 1,52 (9 H, s). ESI+ m/z 351 [M+H]	98
65		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,61 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 7,92 (2 H, d), 6,78 (1 H, d), 6,45 - 6,57 (1 H, m), 6,32 - 6,43 (1 H, m), 5,97 (1 H, s), 4,73 - 4,87 (2 H, m), 2,74 (4 H, d), 1,51 (9 H, s). ESI+ m/z 354 [M+H]	86
66		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,62 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, J=1,47 Hz), 7,87 - 7,98 (2 H, m), 7,00 (1 H, d, J=8,31 Hz), 6,57 (1 H, d, J=2,93 Hz), 6,42 (1 H, dd, J=8,56, 2,69 Hz), 5,98 (1 H, s), 5,11 (2 H, s a), 2,81 (2 H, s), 2,74 (2 H, s), 1,52 (9 H, s). ESI+ m/z 371 [M+H]	93
67		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,28 (1 H, s a), 10,40 (1 H, s a), 6,89 (1 H, t, J=9,05 Hz), 6,50 - 6,65 (2H, m), 6,03 (2 H, s a), 2,84 (4 H, s), 2,47 (3 H, s). ESI+ m/z 338 [M+H]	75
68		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,76 - 12,25 (1 H, m), 7,71 - 8,19 (2 H, m), 7,22 - 7,53 (1 H, m), 6,58 - 6,86 (2 H, m), 6,46 (3 H, m), 4,72 (2 H, s a), 2,73 (4 H, s a), 2,21 (3 H, s), 2,13 (3 H, s). ESI + m/z 308 [M+H]	91
69		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,83 (s a, 1H), 9,06 (s a, 1H), 8,10 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 6,79 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=2,2, 8,1 Hz, 1H), 6,06 (s a, 1H), 4,76 (d, J=17,6 Hz, 4H), 4,54 (d, J=10,8 Hz, 2H), 2,73 (s, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (d, J=2,9 Hz, 3H). ESI + m/z 377 [M+H]	94
70		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,78 - 7,93 (1 H, m), 7,46 (1 H, s), 7,34 - 7,41 (1 H, m), 6,75 - 6,82 (1 H, m), 6,58 - 6,65 (1 H, m), 6,48 (1 H, d), 6,28 - 6,36 (1 H, m), 5,88 (1 H, s), 4,69 (2 H, s), 2,63 - 2,77 (4 H, m), 2,19 (3 H, s), 2,12 (3 H, s), 1,50 (8 H, s). ESI + m/z 364 [M+H]	60

Intermedios	Estructura	Análisis	Rendimientos (%)
71		ESI + m/z 439 [M+H]	90
72		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,15 (1 H, s a), 10,10 (1 H, s a), 6,80 (1 H, t), 6,47 (1 H, dd), 6,36 - 6,43 (1 H, m), 4,84 (2 H, s), 3,86 (3 H, s), 2,81 (4 H, m), 2,48 (3 H, s). ESI+ m/z 371 [M+H]	98
73		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,28 (1 H, s a), 10,40 (1 H, s a), 6,89 (1 H, t, J=9,05 Hz), 6,50 - 6,65 (2H, m), 6,03 (2 H, s a), 2,84 (4 H, s), 2,47 (3 H, s). ESI+ m/z 338 [M+H]	75
74		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,77 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,45 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,35 - 6,29 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,85 - 4,57 (m, 2H), 3,72 (s, 4H), 2,75 - 2,60 (m, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,08 (t, J=7,1 Hz, 3H). ESI + m/z 419 [M+H]	94
75		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,87 (1 H, d, J=2,45 Hz), 7,78 (1 H, d, J=2,45 Hz), 6,78 (1 H, dd, J=9,78, 8,80 Hz), 6,51 (1 H, dd, J=6,60, 2,69 Hz), 6,34 - 6,41 (1 H, m), 5,90 (1 H, s), 4,81 (2 H, s), 2,68 - 2,80 (4 H, m), 2,44 (3 H, s), 1,49 (9 H, s). ESI+ m/z 368 [M+H]	98
76		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,75 (2 H, d, J=9,78 Hz), 6,78 (1 H, dd, J=9,78, 8,80 Hz), 6,51 (1 H, dd, J=6,60, 2,69 Hz), 6,34 - 6,41 (1 H, m), 5,87 (1 H, s), 4,80 (2 H, s), 2,69 - 2,80 (4 H, m), 2,41 (3 H, s), 2,27 (3 H, s), 1,49 (9 H, s). ESI+ m/z 383 [M+H]	90
77		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,88 (s a, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,65 - 8,51 (m, 1H), 6,88 - 6,70 (m, 1H), 6,51 - 6,43 (m, 1H), 6,43 - 6,30 (m, 1H), 5,68 - 5,54 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,79 (s, 4H), 2,48 (s, 3H). ESI+ m/z 313 [M+H]	90
78		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,13 (1 H, s a), 10,55 (1 H, s a), 6,96 (1 H, t, J=9,01 Hz), 6,40 - 6,62 (2H, m), 5,98 (2 H, s a), 2,92 (4 H, s), 2,41 (3 H, s). ESI+ m/z 347 [M+H]	88
79		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,91 - 9,83 (m, 1H), 7,89 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J=7,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,32 (dd, J=2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,63 (s a, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 2H), 2,77 - 2,64 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 3H), 2,00 (s a, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,58 - 1,49 (m, 9H). ESI+ m/z 474 [M+H]	93

Intermedios	Estructura	Análisis	Rendimientos (%)
80		ESI + m/z 475 [M+H]	98
81		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,80 (1 H, s), 8,49 (1 H, d), 7,82 - 8,02 (2 H, m), 7,22 - 7,32 (1 H, m), 6,88 - 7,03 (2 H, m), 6,74 - 6,82 (1 H, m), 6,44 - 6,52 (1 H, m), 6,24 - 6,40 (1 H, m), 5,96 - 6,03 (1 H, m), 4,78 - 4,88 (1 H, m), 4,63 - 4,75 (2 H, m), 3,64 - 3,84 (2 H, m), 2,88 - 3,02 (2 H, m), 2,61 - 2,78 (4 H, m), 2,27 - 2,40 (1 H, m), 2,12 (3 H, s), 1,53 (9 H, s), 0,81 - 0,96 (6 H, m). ESI+ m/z 490 [M+H]	48
82		RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 9,06 (2 H, d, J=4,89 Hz), 7,76 (1 H, s), 7,24 - 7,31 (2 H, m), 7,18 - 7,23 (1 H, m), 6,16 (1 H, s), 2,94 - 3,12 (5 H, m), 1,67 (9 H, s). ESI+ m/z 456 [M+H]	94
83		ESI+ m/z 378 [M+H]	90
84		ESI+ m/z 395 [M+H]	92

Ejemplo 35:

Preparación del Intermedio (VIII) (intermedios 85-111) del esquema 1

Procedimiento general 9

- 5 Se añadieron cloruros de ácido (1,5 mmol) a una solución de **intermedio (VII)** (**intermedios 65; 66; 67; 71; 72; 75; 76; 77; 80; 81; 82; 83; 84**) (1 mmol) en piridina (24 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1-4 h.

Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante columna de fase inversa (50 g) eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %) a CH₃CN-AcOH (0,1 %) en gradiente. Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en cartuchos Strata-XL-C de 100 µm SPE (2 g) eluyendo con H₂O/MeOH y NH₃ 1 M en MeOH. Las fracciones de amoníaco se evaporaron para dar los intermedios del título.

Procedimiento general 10

Se disolvieron ácidos carboxílicos (1,5 mmol), HOBT (1,5 mmol), EDC (1,5 mmol) y DIPEA (3 mmol) en DMF (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos de activación, esta mezcla se añadió a una solución de **intermedio (VII) (intermedios 65; 66; 67; 71; 72; 75; 76; 77; 80; 81; 82; 83; 84)** (1 mmol) en DMF (7,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5-7 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (50 g), eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %) a CH₃CN-AcOH (0,1 %) en gradiente.

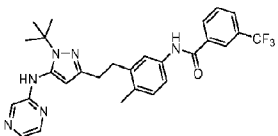
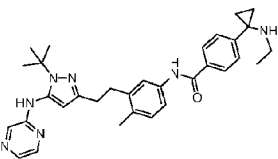
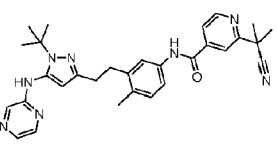
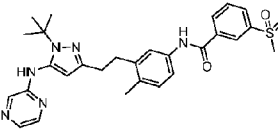
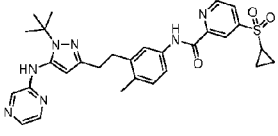
Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en cartuchos Strata-XL-C de 100 μ m SPE (2 g) eluyendo con H₂O/MeOH y NH₃ 1 M en MeOH. Las fracciones de amoníaco se evaporaron para dar los intermedios del título.

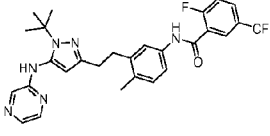
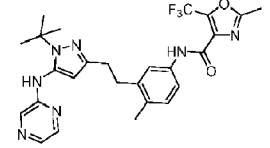
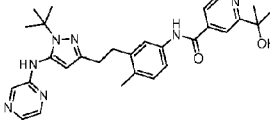
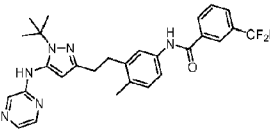
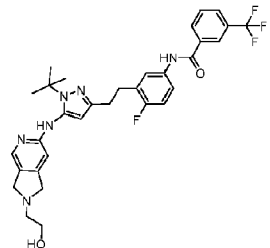
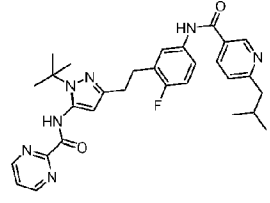
Procedimiento general 11

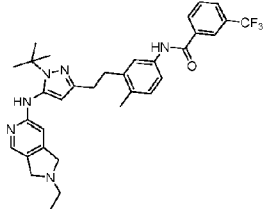
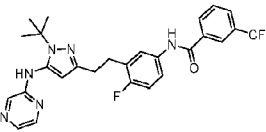
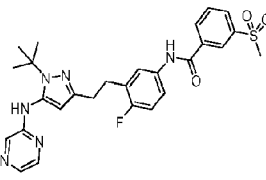
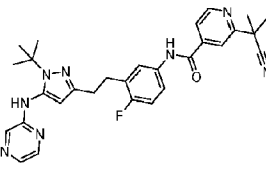
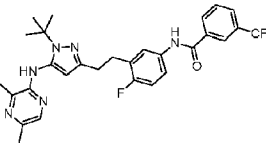
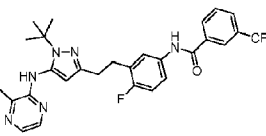
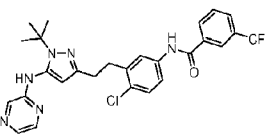
Se añadió a una solución de **intermedio (VII)** (**intermedios 65; 66; 67; 71; 72; 75; 76; 77; 80; 81; 82; 83; 84**) (1 mmol) en DMF (8 ml), CDI (2 mmol). Después de 3 h, se añadió amina (4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h, luego se cargó en una columna de fase inversa (50 g) eluyendo con agua + AcOH al 0,1 % solo a acetoniitrilo + AcOH al 0,1 % solo para dar los intermedios del título.

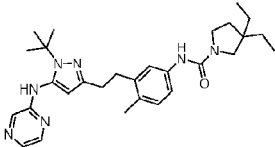
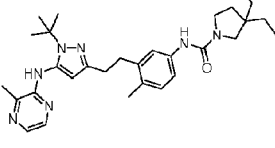
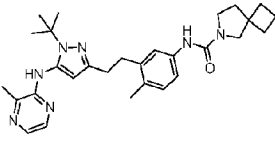
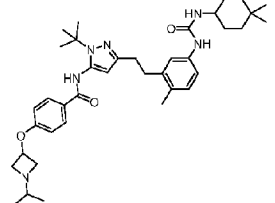
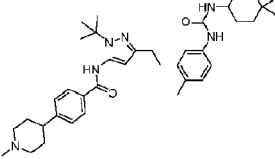
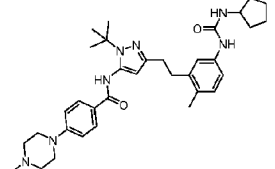
5

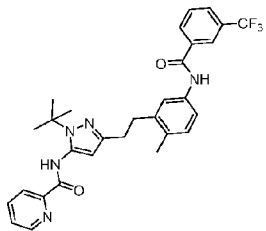
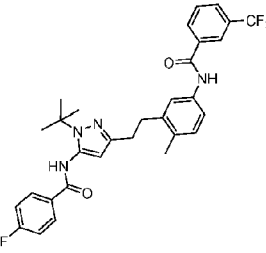
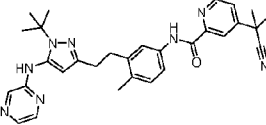
Tabla 7**Intermedios 85-111: Intermedio (VIII) del esquema 1**

Intermedio	Estructura	Análisis	Procedimiento	Rendimiento (%)
85		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,32 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 - 8,29 (m, 1H), 8,28 - 8,23 (m, 1H), 8,06 - 8,03 (m, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,94 7,92 (m, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). ESI+ m/z 523 [M+H]	9	90
86		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,04 - 9,94 (m, 1H), 8,67 - 8,57 (m, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 3H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 2H), 2,79 - 2,71 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,00 (d, J=6,8 Hz, 7H). ESI+ m/z 538 [M+H]	10	68
87		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,41 (1 H, s), 8,80 (1 H, d, J=4,89 Hz), 8,62 (1 H, s), 8,04 (1 H, dd, J=2,45, 1,47 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,93 (1 H, d, J=1,47 Hz), 7,89 (1 H, d, J=2,93 Hz), 7,86 (1 H, dd, J=4,89, 1,47 Hz), 7,61 (1 H, d, J=2,45 Hz), 7,51 (1 H, dd, J=8,07, 2,20 Hz), 7,15 (1 H, d, J=8,31 Hz), 5,97 (1 H, s), 2,84 - 2,94 (2 H, m), 2,71 - 2,81 (2 H, m), 2,26 (3 H, s), 1,77 (6 H, s), 1,52 (9 H, s). ESI+ m/z 523 [M+H]	10	93
88		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,37 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 8,48 (1 H, s), 8,26 - 8,31 (1 H, m), 8,11 - 8,15 (1 H, m), 8,03 - 8,06 (1 H, m), 7,93 (1 H, d, J=1,47 Hz), 7,89 (1 H, d, J=2,45 Hz), 7,82 (1 H, s), 7,62 (1 H, s), 7,51 - 7,55 (1 H, m), 7,09 - 7,17 (1 H, m), 5,98 (1 H, s), 2,84 - 2,93 (2 H, m), 2,71 - 2,80 (2 H, m), 2,26 (3 H, s), 1,52 (9H, s). ESI+ m/z 533 [M+H]	10	66
89		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,72 - 10,41 (m, 1H), 9,07 - 9,04 (m, 1H), 8,65 - 8,59 (m, 1H), 8,51 - 8,44 (m, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 6,06 - 5,87 (m, 1H), 3,19 - 3,08 (m, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 2H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,27 (s, 3H),	10	80

Intermedio	Estructura	Análisis	Procedimiento	Rendimiento (%)
		1,52 (s, 9H)), 1,26 - 1,20 (m, 2H), 1,20 - 1,11 (m, 2H). ESI+ m/z 560 [M+H]		
90		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,42 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 7,86 - 8,08 (5 H, m), 7,54 - 7,66 (2 H, m), 7,44 (1 H, dd), 7,13 (1 H, d), 5,97 (1 H, s), 2,82 - 2,92 (2 H, m), 2,70 - 2,79 (2 H, m), 2,26 (3 H, s), 1,52 (9 H, s). ESI+ m/z 541 [M+H]	10	94
91		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,29 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 8,05 (1 H, dd), 7,93 (1 H, d), 7,89 (1 H, d), 7,70 (1 H, d), 7,51 (1 H, dd), 7,10 (1 H, d), 5,99 (1 H, s), 2,86 (2 H, d), 2,71 - 2,79 (2 H, m), 2,61 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,52 (9 H, s). ESI+ m/z 528 [M+H]	10	87
92		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,29 - 10,41 (1 H, m), 8,64 - 8,69 (1 H, m), 8,59 - 8,64 (1 H, m), 8,11-8,16 (1 H, m), 8,02 - 8,06 (1 H, m), 7,92 - 7,96 (1 H, m), 7,87 - 7,91 (1 H, m), 7,67 - 7,72 (1 H, m), 7,61 - 7,65 (1 H, m), 7,52 (1 H, s), 7,11 - 7,16 (1 H, m), 5,97 - 6,00 (1 H, m), 5,31 - 5,35 (1 H, m), 2,83 - 2,93 (2 H, m), 2,72 - 2,80 (2 H, m), 2,26 (3 H, s), 1,52 (9 H, s), 1,49 (6 H, s). ESI+ m/z 514 [M+H]	10	45
93		ESI+ m/z 505 [M+H]	10	64
94		ESI+ m/z 611 [M+H]	9	25
95		RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 9,03 (2 H, d, J=5,38 Hz), 9,01 (1 H, d, J=1,96 Hz), 8,30 (1 H, dd, J=8,07, 2,20 Hz), 7,73 (1 H, t, J=4,89 Hz), 7,54 - 7,60 (1 H, m), 7,52 (1 H, d, J=6,85 Hz), 7,43 (1 H, d, J=8,31 Hz), 7,07 (1 H, t, J=9,05 Hz), 6,25 (1 H, s), 3,01 (2 H, d, J=7,83 Hz), 2,95 (2 H, dd, J=6,85, 1,47 Hz), 2,76 (2 H, d, J=7,34 Hz), 2,09 - 2,17 (1 H, m), 1,65 (9 H, s), 0,98 (3 H, s), 0,96 (3 H, s). ESI+ m/z 544 [M+H]	10	65

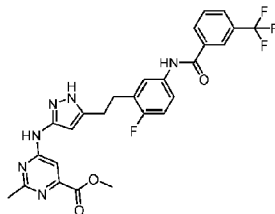
Intermedio	Estructura	Análisis	Procedimiento	Rendimiento (%)
96		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,32 (s, 1H), 8,33 - 8,23 (m, 2H), 7,95 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,62 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=2,2, 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,68 (d, J=5,9 Hz, 4H), 2,89 - 2,84 (m, 2H), 2,80 - 2,75 (m, 2H), 2,62 (c, J=7,3 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,06 (t, J=7,1 Hz, 3H). ESI + m/z 591 [M+H]	9	81
97		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,67 (1 H, s a), 8,17 - 8,27 (2 H, m), 8,12 (1 H, d), 8,06 (1 H, s), 7,93 - 8,00 (1 H, m), 7,83 (1 H, s), 7,62 - 7,72 (1 H, m), 7,45 - 7,58 (2 H, m), 7,03 (2 H, t), 6,79 - 6,96 (1 H, m), 3,09 (4 H, dd), 1,59 - 1,70. ESI+ m/z 527 [M+H]	9	98
98		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,48 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 8,48 (1 H, s), 8,28 (1 H, d), 8,14 (1H, d), 8,02 - 8,06 (1 H, m), 7,92 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,83 (1 H, t), 7,74 (1 H, dd), 7,63 (1 H, d), 7,16 (2 H, t), 5,98 (1 H, s), 2,89 - 2,98 (3 H, m), 2,77 - 2,85 (2 H, m), 1,51 (10 H, s). ESI+ m/z 537 [M+H]	10	66
99		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,52 (1 H, s), 8,81 (1 H, d, J=4,89 Hz), 8,62 (1 H, s), 8,04 (1 H, dd, J=2,45, 1,47 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,82 - 7,94 (3 H, m), 7,56 - 7,75 (2 H, m), 7,11 - 7,23 (1 H, m), 5,98 (1 H, s), 2,93 (2 H, d, J=8,31 Hz), 2,75 - 2,85 (2 H, m), 1,77 (6 H, s), 1,50 (9 H, s). ESI+ m/z 527 [M+H]	10	84
100		ESI+ m/z 555 [M+H]	10	56
101		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,44 (1 H, s), 8,24 - 8,32 (2 H, m), 7,95 - 8,01 (2 H, m), 7,74 - 7,88 (4 H, m), 7,61 - 7,68 (1 H, m), 7,17 (1 H, t, J=9,29 Hz), 5,93 (1 H, s), 2,92 (2 H, d, J=8,31 Hz), 2,82 (2 H, d, J=8,80 Hz), 2,44 (3 H, s), 1,48 (9 H, s). ESI+ m/z 541 [M+H]	10	79
102		ESI+ m/z 545 [M+H]	9	57

Intermedio	Estructura	Análisis	Procedimiento	Rendimiento (%)
103		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,61 (1 H, s), 8,05 (1 H, s a), 7,82 - 7,98 (3 H, m), 7,35 (1 H, s a), 7,26 (1 H, d), 6,96 (1 H, d), 5,96 (1 H, s), 3,39 (2 H, t), 3,14 (2 H, s), 2,78 (2 H, d), 2,71 (2 H, d), 2,18 (3 H, s), 1,66 (2 H, t), 1,46 - 1,58 (8 H, m), 1,38 (4 H, d), 0,83 (6 H, t). ESI+ m/z 504 [M+H]	11	97
104		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,78 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J=1,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J=1,0 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,40 (t, J=1,0 Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,76 - 2,69 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,72 - 1,64 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,43 - 1,29 (m, 4H), 0,90 - 0,79 (m, 6H). ESI+ m/z 518 [M+H]	11	86
105		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J=1,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J=1,0 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 4H), 2,84 - 2,76 (m, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,02 - 1,85 (m, 8H), 1,50 (s, 9H). ESI+ m/z 502 [M+H]	11	54
106		ESI+ m/z 643 [M+H]	11	88
107		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,88 (s, 1H), 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 2,84 - 2,76 (m, 2H), 2,72 (s a, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 6H), 2,02 (s a, 2H), 1,84 - 1,61 (m, 6H), 1,54 (s, 9H), 1,40 - 1,18 (m, 6H), 0,91 (d, J=2,0 Hz, 6H). ESI+ m/z 627 [M+H]	11	38
108		ESI+ m/z 586 [M+H-tBu]	11	93

Intermedio	Estructura	Análisis	Procedimiento	Rendimiento (%)
109		ESI+ m/z 550 [M+H]	9	84
110		ESI+ m/z 567 [M+H]	9	78
111		ESI+ m/z 523 [M+H]	10	87

Ejemplo 36**Preparación del intermedio 112**

5 6-((5-(2-fluoro-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenetil)-1H-pirazol-3-il)amino)-2-metilpirimidina-4-carboxilato de metilo



Se añadió cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,098 ml, 0,648 mmol) a una solución de **intermedio 72** (160 mg, 0,432 mmol) en piridina (1 ml, 12,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en MeOH y se añadió NaOMe (100 mg). La mezcla se agitó durante la noche a TA.

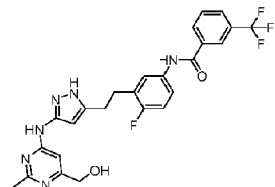
10 Se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre AcOEt y HCl diluido. La fase orgánica separada se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (25 g) eluyendo con ciclohexano al 100 % a AcOEt al 100 % para dar el intermedio del título (155 mg; sólido amarillo).

ESI+ m/z 543 [M+H]

Ejemplo 37

15 **Preparación del intermedio 113**

N-(4-fluoro-3-(2-(3-((6-(hidroximetil)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



Se añadió a una solución de **intermedio 112** (155 mg, 0,286 mmol) en THF (3 ml), LiBH₄ en THF (0,179 ml, 0,714 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h.

Se añadió AcOH y la solución se evaporó. El residuo se disolvió en AcOH (2 ml) y se evaporó de nuevo. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (50 g; agua/AcOH al 0,1 % a ACN/AcOH al 0,1 %). Las fracciones relevantes se recogieron, se concentraron, se basificaron con NaOH 1 N, se extrajeron con AcOEt, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el intermedio del título (70 mg; sólido blanco).

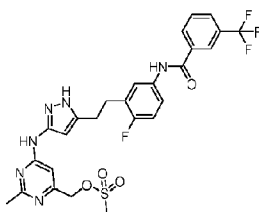
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,08 (1 H, s a), 10,47 (1 H, s), 9,57 (1 H, s a), 8,20 - 8,36 (2 H, m), 7,98 (1 H, d), 7,71 - 7,84 (2 H, m), 7,59 - 7,71 (1 H, m), 7,19 (2 H, m), 6,17 (1 H, s a), 5,23 - 5,40 (1 H, m), 4,33 (2 H, d), 2,83 - 3,03 (4 H, m), 2,37 (3 H, s).

ESI+ m/z 515 [M+H]

Ejemplo 38

Preparación del intermedio 114

metanosulfonato de (6-((5-(2-fluoro-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenetil)-1H-pirazol-3-il)amino)-2-metilpirimidin-4-il)metilo

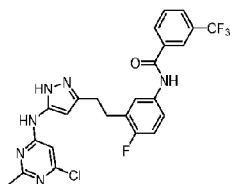


Se añadió a una solución de **intermedio 113** (70 mg, 0,136 mmol) y N,N-dietiletanamina (0,038 ml, 0,272 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C, cloruro de mesilo (0,016 ml, 0,204 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se usó directamente en las reacciones posteriores (véanse ejemplo 46, compuestos 26, 27 y 28).

Ejemplo 39

Preparación del intermedio 115

N-(3-(2-(5-((6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida

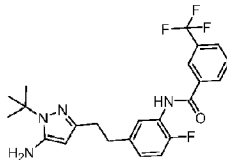


Se añadió cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,098 ml, 0,648 mmol) a una solución de **intermedio 78** (150 mg, 0,433 mmol) en piridina (1 ml, 12,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en MeOH y se añadió NaOMe (100 mg). La mezcla se agitó durante la noche a TA.

Se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre AcOEt y HCl diluido. La fase orgánica separada se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (25 g) eluyendo con ciclohexano al 100 % a AcOEt al 100 % para dar el intermedio del título (165 mg; sólido amarillo).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,21 (1 H, s a), 10,46 (1 H, s), 10,07 (1 H, s), 8,19 - 8,34 (2 H, m), 7,98 (1 H, d), 7,59 - 7,86 (3 H, m), 7,19 (1 H, t), 6,07 (1 H, s a), 2,83 - 3,01 (4 H, m), 2,40 (3 H, s).

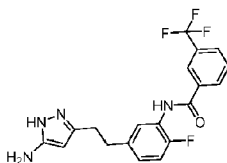
ESI+ m/z 519 [M+H]

Ejemplo 40:**Elaboración del Intermedio (X) (intermedio 116) del esquema 2****N-(5-(2-(5-amino-1-(terc-butil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida**

- 5 Se añadió al **intermedio 16** (500 mg, 1,470 mmol), 3-(trifluorometil)benzamida (834 mg, 4,41 mmol), fosfato de potasio tribásico (936 mg, 4,41 mmol), tetrametil-di-tBuXPhos (70,6 mg, 0,147 mmol), tris(dibencilidenacetona)paladio (0) (60,6 mg, 0,066 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, dioxano seco (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 105 °C y se dejó a esta temperatura durante la noche. La reacción se enfrió a TA y luego se desorbió el dioxano al vacío. Se añadieron al residuo restante DCM (15 ml) y agua (20 ml). Después de mezclar brevemente, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó hasta un residuo marrón. Purificación: columna de gel de sílice (25 g) eluyendo con DCM a DCM/AcOEt 1:1 para obtener el intermedio del título (597 mg; sólido marrón).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,34 (1 H, s), 8,24 - 8,35 (2 H, m), 7,99 (1 H, d), 7,73 - 7,85 (1 H, m), 7,48 (1 H, dd), 7,08 - 7,23 (2 H, m), 5,25 (1 H, s), 4,72 (2 H, s), 2,77 - 2,87 (2 H, m), 2,57 - 2,66 (2 H, m), 1,49 (9 H, s).

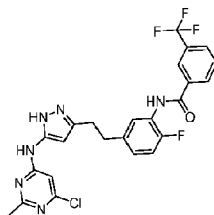
ESI+ m/z 449 [M+H]

Ejemplo 41:**Preparación del Intermedio (XI) (intermedio 117) del esquema 2****N-(5-(2-(5-amino-1-(terc-butil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida**

- 20 Se añadió al **intermedio 116** (590 mg, 1,316 mmol) ácido fórmico (24,8 ml, 658 mmol). La solución resultante se calentó a 100 °C durante 24 horas. Luego se desorbieron los productos volátiles de la reacción, el residuo restante se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (50 g; agua/AcOH al 0,1 % a ACN/AcOH al 0,1 %). Rendimiento: 495 mg; sólido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,11 (1 H, s a), 10,36 (1 H, s), 8,22 - 8,37 (2 H, m), 7,99 (1 H, d), 7,73 - 7,86 (1 H, m), 7,48 (1 H, dd), 7,08 - 7,27 (2 H, m), 5,21 (1 H, s a), 4,41 (2 H, s a), 2,64 - 2,92 (4 H, m).

- 25 ESI+ m/z 393 [M+H]

Ejemplo 42:**Preparación del intermedio 118.****N-(5-(2-(5-((6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida**

- 30 Se añadió al **intermedio 117** (150 mg, 0,382 mmol) en DMSO seco (2 ml), 4,6-dicloro-2-metilpirimidina sólida (68,6 mg, 0,421 mmol) seguido de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,200 ml, 1,147 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 60 °C durante 24 horas. Luego se desorbieron los volátiles de la reacción, el residuo restante se disolvió en ácido acético (0,3 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (50 g; agua/AcOH al 0,1 % a ACN/AcOH al 0,1 %). Rendimiento: 158 mg; sólido amarillo.

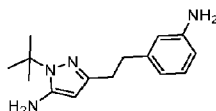
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,17 (1 H, s a), 10,36 (1 H, s), 10,07 (1 H, s), 8,19 - 8,36 (2 H, m), 7,99 (1 H, d), 7,80 (1 H, t), 7,52 (1 H, dd), 7,10 - 7,31 (2 H, m), 5,74 - 6,32 (1 H, m), 2,82 - 3,00 (4 H, m), 2,41 (3 H, s).

ESI+ m/z 519 [M+H]

Ejemplo 43:

5 **Elaboración del Intermedio (XIII) (intermedio 119) del esquema 3**

3-(3-aminofenil)-1-(terc-butil)-1H-pirazol-5-amina



Se añadió a monoyoduro de cobre (0,259 g, 1,358 mmol), ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (0,313 g, 2,72 mmol) y carbonato de potasio (2,252 g, 16,29 mmol) en un vial de alta presión, DMSO seco y desgasificado (8 ml). La mezcla de color púrpura resultante se dejó en agitación durante 10 minutos. Después de 10 minutos, se añadió **intermedio 18** (1,75 g, 5,43 mmol) de una vez como un sólido. Luego se selló el vial y una vez sellado, se añadió amoníaco al 28 % en agua (4 ml, 59,0 mmol). Luego la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 8 horas en un microondas. La reacción se enfrió a TA y luego se añadió gota a gota a agua/DCM (20 ml). Después de mezclar brevemente, se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó hasta un aceite azul oscuro.

15 Purificación: columna de gel de sílice (55 g) eluyendo con cHex/DCM 75:25, luego columna de fase inversa (150 g) eluyendo con agua/AcOH al 0,1 % a ACN/AcOH al 0,1 %. Se obtienen 1,178 g del intermedio del título en forma de un sólido blanquecino.

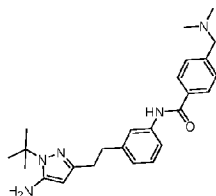
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,90 (1 H, t), 6,45 (1 H, t), 6,30 - 6,42 (2 H, m), 5,23 (1 H, s), 4,89 (2 H, s a), 4,70 (2 H, s), 2,59 - 2,67 (2 H, m), 2,53 - 2,58 (2 H, m), 1,50 (9 H, s).

20 ESI+ m/z 259 [M+H]

Ejemplo 44:

Preparación del Intermedio (XIV) (intermedio 120) del esquema 3

N-(3-(2-(5-amino-1-(terc-butil)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida

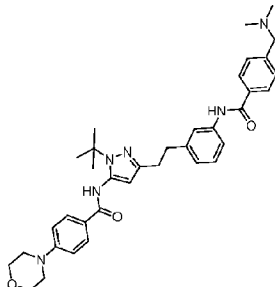


25 Se añadió al **intermedio 119** (150 mg, 0,581 mmol) en DCM seco (4 ml) piridina seca (0,235 ml, 2,90 mmol). Se añadió a la solución resultante gota a gota **intermedio 42** (163 mg, 0,697 mmol). Una vez completada la adición, la reacción se agitó a TA durante la noche. Luego se añadió a la reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de mezclar brevemente, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó hasta un aceite marrón. Purificación: columna de gel de sílice (25 g) eluyendo con cHex/AcOEt 1:1 a AcOEt.

30 Rendimiento 185 mg (sólido amarillo).

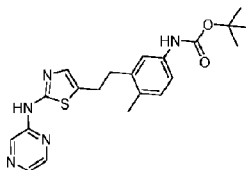
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,12 (1 H, s), 7,93 (2 H, d), 7,68 (1 H, s), 7,62 (1 H, d), 7,45 (2 H, d), 7,24 (1 H, t), 6,98 (1 H, d), 5,25 (1 H, s), 4,72 (2 H, s), 3,51 (2 H, s a), 2,80 (2 H, dd), 2,59 - 2,66 (2 H, m), 2,20 (6 H, s), 1,50 (9 H, s).

ESI+ m/z 420 [M+H]

Ejemplo 45:**Elaboración del Intermedio (XV) (intermedio 121) del esquema 3****N-(1-(terc-butil)-3-(3-(4-((dimetilamino)metil)benzamido)fenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-morfolinobenzamida**

- 5 Se añadió al **intermedio 120** (80 mg, 0,191 mmol) en DCM seco (4 ml) piridina (0,077 ml, 0,953 mmol) seguido de cloruro de 4-morfolinobenzoilo (86 mg, 0,381 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche. Se añadió a la reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y agua (2 ml); la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó hasta un residuo de color marrón oscuro. Purificación: columna de fase inversa (150 g) eluyendo con agua/AcOH al 0,1 % hasta ACN/AcOH al 0,1 %.
- 10 Rendimiento 140 mg (aceite de color marrón claro).

ESI+ m/z 609 [M+H]

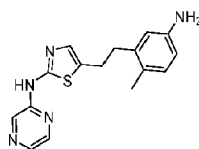
Ejemplo 46:**Preparación del Intermedio (XVII) (intermedio 122) del esquema 4****(4-metil-3-(2-(2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-5-il)etil)fenil)carbamato de terc-butilo**

- 15 Se cargó un tubo de ensayo de microondas secado en horno equipado con agitador magnético con 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,038 g, 0,066 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,018 g, 0,020 mmol), **intermedio 26** (0,22 g, 0,660 mmol) y 2-bromopirazina (0,066 ml, 0,726 mmol). El recipiente se vació y se relleno con nitrógeno (tres veces). Se añadió a este recipiente dioxano (5 ml), se vació y se relleno con nitrógeno. La reacción se calentó a 95 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente, se evaporaron los productos volátiles y el producto bruto se disolvió en DMSO (3 ml) y AcOH (2 ml). Purificación: columna de fase inversa (50 g) eluyendo con agua/AcOH al 0,1 % hasta ACN/AcOH al 0,1 %. Rendimiento 262 mg del intermedio del título (sólido amarillo).
- 20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,41 - 11,63 (1 H, m), 9,13 (1 H, s), 8,45 (1 H, s), 8,28 (1 H, dd), 8,09 (1 H, d), 7,79 (1 H, s), 7,43 - 7,53 (1 H, m), 7,27 - 7,43 (3 H, m), 7,11 - 7,21 (2 H, m), 7,02 (1 H, d), 2,78 - 3,01 (4 H, m), 2,21 (3 H, s), 1,46 (9 H, s).

25

ESI+ m/z 412 [M+H]

Ejemplo 47:**Preparación del Intermedio (XVIII) (intermedio 123) del esquema 4****5-(5-amino-2-metilfenil)-N-(pirazin-2-il)tiazol-2-amina**

- 30 Se añadió a una solución de **intermedio 122** (369 mg, 0,897 mmol) en DCM (5 ml) a TA lentamente TFA (0,691 ml, 8,97 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se evaporaron los productos volátiles y se cargó el producto

bruto en un SPE-SCX (5 g). Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron para dar el intermedio del título (196 mg; sólido amarillo).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,38 - 11,59 (1 H, m), 8,42 - 8,51 (1 H, m), 8,22 - 8,33 (1 H, m), 8,03 - 8,16 (1 H, m), 7,16 (1 H, s), 6,71 - 6,85 (1 H, m), 6,44 (1 H, d), 6,34 (1 H, dd), 4,68 - 4,91 (2 H, m), 2,86 - 2,98 (2 H, m), 2,74 (2 H, s a), 2,12 (3 H, s).

ESI+ m/z 312 [M+H]

Ejemplo 48

Procedimientos generales usados para preparar compuestos de invenciones (fórmula I) del esquema 1:

Procedimiento general 12:

- 10 Se disolvieron los **intermedios 85-111** (1 mmol) en ácido fórmico (100 mmol). La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó en una columna de fase inversa (25 g) eluyendo con agua/AcOH al 0,1% hasta ACN/AcOH al 0,1%. Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en cartuchos Strata-XL-C de 100 μm SPE (2 g) eluyendo con H₂O/MeOH y NH₃ 1 M en MeOH. Las fracciones de amoníaco se evaporaron para obtener los compuestos del título.

Procedimiento general 13:

- 15 Se disolvieron ácidos carboxílicos (1,5 mmol), HOBT (1,5 mmol), EDC (1,5 mmol) y DIPEA (3 mmol) en DMF (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos de activación, esta mezcla se añadió a una solución de **intermedio (VII) (intermedios 67; 68; 69; 77)** en DMF (7,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5-7 h a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (50 g), eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %) a CH₃CN-AcOH (0,1 %) en gradiente.

20 Las fracciones que contenían el producto deseado se cargaron en cartuchos Strata-XL-C de 100 μm SPE (2 g) eluyendo con H₂O/MeOH y NH₃ 1 M en MeOH. Se evaporaron las fracciones de amoníaco para dar los compuestos del título.

Procedimiento general 14:

- 25 Se añadieron al **Intermedio 115** (0,1 mmol) en DMSO seco (3 ml) las aminas correspondientes (1 mmol). Luego la solución resultante se calentó a 80 °C durante 5-8 horas, se enfrió a TA, se añadió ácido acético (0,5 ml) y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (25 g), eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %) a CH₃CN-AcOH (0,1 %) en gradiente.

Procedimiento general 15:

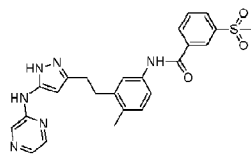
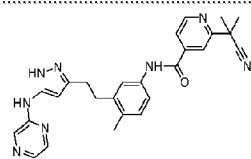
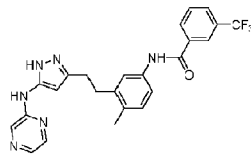
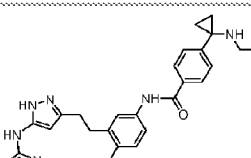
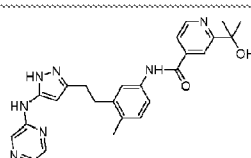
- 30 La solución de THF que contenía **intermedio 114** (véase el ejemplo 38) se dividió en 3 partes (cada una conteniendo 0,045 mmol), luego se añadieron las aminas correspondientes (0,18 mmol). Luego la solución resultante se calentó a 60 °C durante la noche y se evaporó; Se añadieron MeOH (5 ml) y MeONa (50 mg), la mezcla se agitó a TA durante 2 horas y luego se evaporó. Purificación: cromatografía de fase inversa (15 g), eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %) a CH₃CN-AcOH (0,1 %) en gradiente.

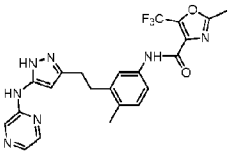
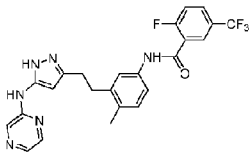
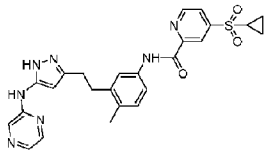
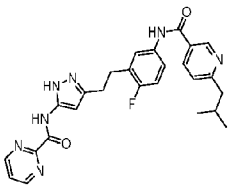
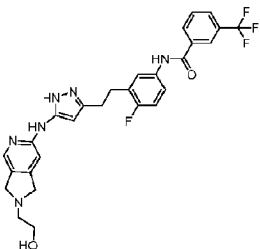
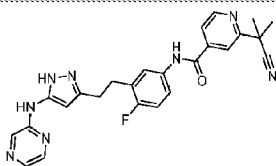
Procedimiento general 16:

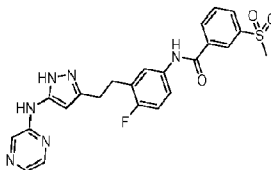
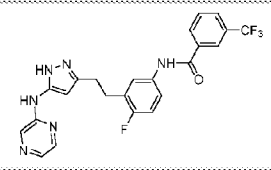
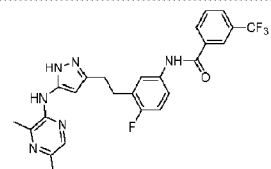
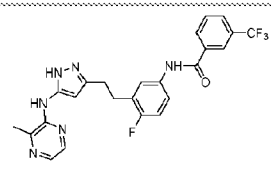
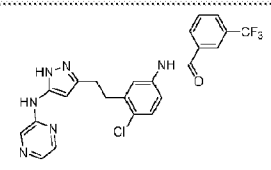
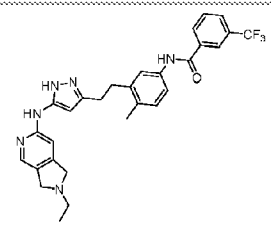
- 35 Se añadió a una solución de **intermedio (VII) (intermedio 67)** (1 mmol) en DMF (8 ml), CDI (2 mmol). Después de 3 h, se añadió amina (4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h, luego se cargó en una columna de fase inversa (50 g) eluyendo con agua + AcOH al 0,1 % solo hasta acetonitrilo + AcOH al 0,1 % solo para dar el compuesto del título. Con referencia a la siguiente tabla 8, siguiendo los procedimientos indicados anteriormente (3ª columna de la tabla) partiendo de los intermedios preparados anteriormente (e indicados en la 2ª columna de la siguiente tabla) se han preparado los compuestos 1-41:

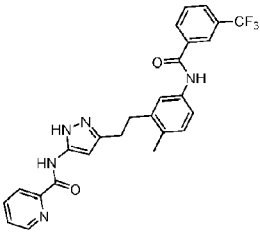
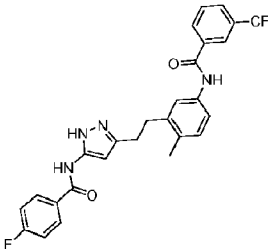
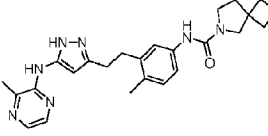
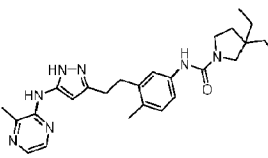
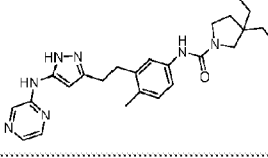
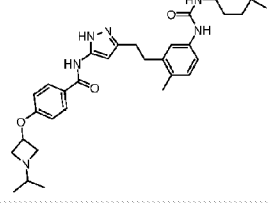
Tabla 8

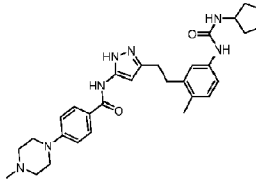
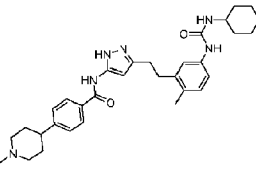
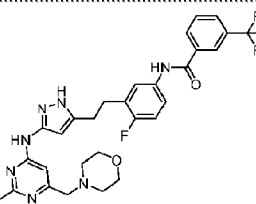
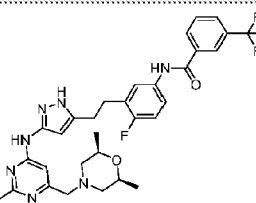
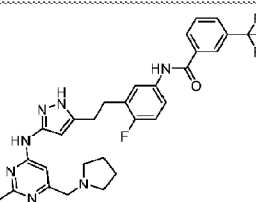
Compuestos 1-41

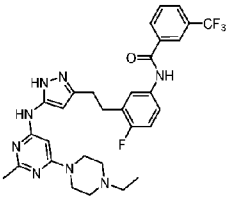
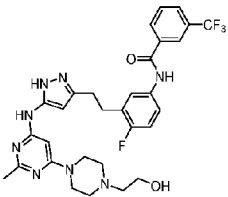
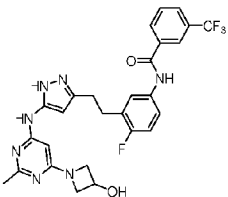
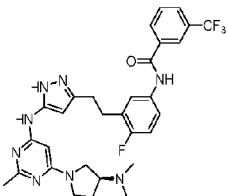
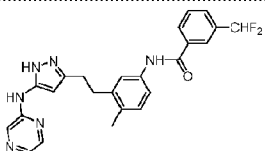
Compuesto	Intermedio	Procedimiento	Rendimiento
1	85	12	71
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,03 - 12,09 (1 H, m), 10,39 - 10,44 (1 H, m), 9,54 - 9,60 (1 H, m), 8,53 - 8,58 (1 H, m), 8,46 - 8,50 (1 H, m), 8,27 - 8,31 (1 H, m), 8,12 - 8,16 (1 H, m), 8,06 - 8,10 (1 H, m), 7,80 - 7,89 (2H, m), 7,61 - 7,64 (1 H, m), 7,54 - 7,58 (1 H, m), 7,14 - 7,19 (1 H, m), 6,25 - 6,30 (1 H, m), 2,80 - 2,95 (4 H, m), 2,29 (3 H, s). CH3 bajo señal de agua		
ESI+ m/z 47477 [M+H] ⁺			
N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida			
2	84	12	58
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,06 (1 H, s a), 10,45 (1 H, s), 9,58 (1 H, s a), 8,80 (1 H, d, J=4,89 Hz), 8,53 (1 H, s a), 8,08 (1 H, dd, J=2,93, 1,47 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,81 - 7,91 (2 H, m), 7,62 (1 H, d, J=1,96 Hz), 7,54 (1 H, d, J=6,36 Hz), 7,18 (1 H, d, J=8,31 Hz), 6,25 (1 H, s), 2,78 - 2,96 (4 H, m), 2,22 - 2,32 (3H, m), 1,78 (6H, s)		
ESI+ m/z 467 [M+H] ⁺			
2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)isonicotinamida			
3	82	12	77
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,06 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,87 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,64 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,27 (s a, 1H), 2,87 (d a, J=12,2 Hz, 4H), 2,29 (s, 3H)		
ESI+ m/z 467 [M+H] ⁺			
N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
4	83	12	66
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,17 - 11,95 (m, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,70 - 9,46 (m, 1H), 8,64 - 8,44 (m, 1H), 8,16 - 8,03 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 3H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,34 - 6,17 (m, 1H), 2,93 - 2,79 (m, 4H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,04 - 0,90 (m, 7H).		
ESI+ m/z 482 [M+H] ⁺			
4-(1-(etilamino)ciclopropil)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)benzamida			
5	89	12	63
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,99 - 12,11 (1 H, m), 10,33 - 10,45 (1 H, m), 9,50 - 9,66 (1 H, m), 8,62 - 8,74 (1 H, m), 8,47 - 8,59 (1 H, m), 8,11 - 8,15 (1 H, m), 8,03 - 8,10 (1 H, m), 7,83 - 7,91 (1 H, m), 7,67 - 7,73 (1 H, m), 7,63 (1 H, s), 7,54 (1 H, s), 7,13 - 7,19 (1 H, m), 6,22 - 6,31 (1 H, m), 5,32 - 5,36 (1 H, m), 2,78 - 2,94 (4 H, m), 2,28 (3H, s), 1,49 (6H, s)		
ESI+ m/z 458 [M+H] ⁺			
2-(2-hidroxipropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)isonicotinamida			

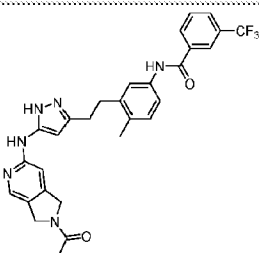
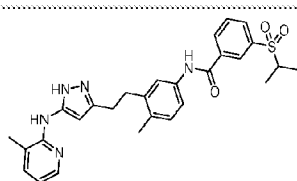
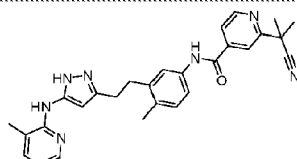
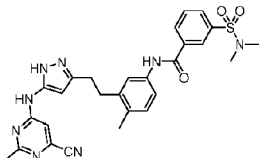
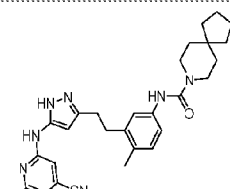
Compuesto	Intermedio	Procedimiento	Rendimiento
6	88	12	74
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,03 (1 H, s a), 10,34 (1 H, s a), 9,58 (1 H, s a), 8,53 (1 H, s), 8,08 (1 H, dd), 7,87 (1 H, d), 7,71 (1 H, d), 7,53 (1 H, dd), 7,13 (1 H, d), 6,25 (1 H, s), 2,75 - 2,95 (4 H, m), 2,61 (3 H, s), 2,27 (3 H, s)	ESI+ m/z 472 [M+H] ⁺	
2-metil-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida			
7	87	12	85
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,04 (1 H, s a), 10,46 (1 H, s), 9,58 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 7,93 - 8,11 (3 H, m), 7,87 (1 H, d), 7,54 - 7,66 (2 H, m), 7,48 (1 H, dd), 7,16 (1 H, d), 6,25 (1 H, s), 2,75 - 2,96 (4 H, m), 2,28 (3H, s).	ESI+ m/z 485 [M+H] ⁺	
2-fluoro-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida			
8	86	12	73
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,08 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,57 (s a, 1H), 9,15 - 9,01 (m, 1H), 8,60 - 8,51 (m, 1H), 8,49 - 8,45 (m, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,28 (s a, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,97 - 2,81 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,29 - 1,12 (m, 4H)	ESI+ m/z 504 [M+H] ⁺	
4-(ciclopilsulfonil)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)picolinamida			
9	92	12	76
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,31 (1 H, s a), 10,54 (1 H, s a), 10,36 (1 H, s a), 9,01 (3 H, s a), 8,19 (1 H, d, J=6,85 Hz), 7,74 (2 H, s a), 7,63 (1 H, s a), 7,39 (1 H, d, J=8,31 Hz), 7,18 (1 H, d, J=8,31 Hz), 6,50 (1 H, s a), 2,95 (4 H, d, J=8,31 Hz), 2,69 (2 H, d, J=5,87 Hz), 2,10 (1 H, s a), 0,90 (6 H, d, J=5,87 Hz)	ESI+ m/z 488 [M+H] ⁺	
N-(3-(2-fluoro-5-(6-isobutilnicotinamido)fenetil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-carboxamida			
10	91	12	40
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,82 (1 H, s a), 10,46 (1 H, s), 8,98 (1 H, s a), 8,21 - 8,34 (2 H, m), 7,89 - 8,04 (2 H, m), 7,72 - 7,83 (2 H, m), 7,66 (1 H, ddd, J=8,93, 4,52, 2,69 Hz), 6,96 - 7,26 (2 H, m), 6,02 (1 H, s a), 4,42 - 4,57 (1 H, m), 3,78 (4 H, d, J=6,36 Hz), 3,50 - 3,60 (2 H, m), 2,90 - 2,98 (2 H, m), 2,83 - 2,90 (2 H, m), 2,73 (2 H, t, J=6,36 Hz).	ESI+ m/z 555 [M+H] ⁺	
N-(4-fluoro-3-(2-(5-((2-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
11	96	12	45
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,94 - 12,14 (1 H, m), 10,56 (1 H, s), 9,57 (1 H, s), 8,81 (1 H, d, J=4,89 Hz), 8,51 (1 H, s), 7,96 - 8,12 (2 H, m), 7,82 - 7,91 (2 H, m), 7,60 - 7,75 (2 H, m), 7,20 (1 H, t, J=9,29 Hz), 6,22 (1H, s), 2,82 - 3,04 (4 H, m), 1,77 (6 H, s)	ESI+ m/z 471 [M+H] ⁺	
2-(2-clanopropan-2-il)-N-(4-fluoro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)isonicotinamida			

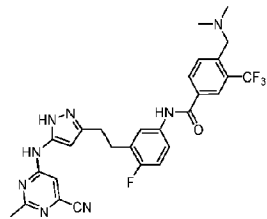
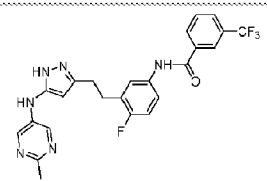
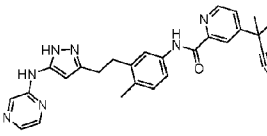
Compuesto	Intermedio	Procedimiento	Rendimiento
12	95	12	72
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,03 (1 H, s), 10,51 (1 H, s), 9,53 (1 H, s), 8,41 - 8,59 (2 H, m), 8,29 (1 H, s), 8,15 (1 H, d), 8,07 (1 H, s), 7,79 - 7,89 (2 H, m), 7,75 (1 H, dd), 7,66 (1 H, dt), 7,19 (1 H, t), 6,24 (1 H, s), 2,84 - 3,02 (4 H, m)		
ESI+ m/z 481 [M+H] ⁺			
N-(4-fluoro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida			
13	94	12	59
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,04 (1 H, s), 10,46 (1 H, s), 9,53 (1 H, s), 8,54 (1 H, s), 8,22 - 8,33 (2 H, m), 8,07 (1 H, s), 7,97 (1 H, d), 7,86 (1 H, d), 7,72 - 7,83 (2 H, m), 7,61 - 7,68 (1 H, m), 7,18 (1 H, t), 6,24 (1 H, s), 2,84 - 3,00 (4 H, m).		
ESI+ m/z 471 [M+H] ⁺			
N-(4-fluoro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
14	97	12	55
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,00 (1 H, s a), 10,46 (1 H, s), 8,36 - 8,54 (1 H, m), 8,23 - 8,31 (2 H, m), 7,98 (1 H, d, J=7,83 Hz), 7,73 - 7,84 (3 H, m), 7,65 (1 H, ddd, J=8,80, 4,40, 2,93 Hz), 7,18 (1 H, t, J=9,29 Hz), 6,20 - 6,38 (1 H, m), 2,83 - 3,00 (4 H, m), 2,42 (3 H, s), 2,28 (3 H, s)		
ESI+ m/z 499 [M+H] ⁺			
N-(3-(2-(5-((3,5-dimetilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
15	98	12	62
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,91 - 12,23 (1 H, m), 10,47 (1 H, s), 8,63 (1 H, s a), 8,19 - 8,33 (2 H, m), 7,91 - 8,02 (2 H, m), 7,71 - 7,84 (3 H, m), 7,65 (1 H, dt, J=8,07, 3,79 Hz), 7,18 (1 H, t, J=9,29 Hz), 6,36 (1 H, s a), 2,83 - 3,02 (4 H, m), 2,46 (3 H, s).		
ESI+ m/z 485 [M+H] ⁺			
N-(4-fluoro-3-(2-(5-((3-metilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
16	99	12	51
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,06 (1 H, s a), 10,54 (1 H, s), 9,59 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,24 - 8,31 (2 H, m), 8,08 (1 H, dd, J=2,45, 1,47 Hz), 7,98 (1 H, d, J=7,83 Hz), 7,76 - 7,88 (3 H, m), 7,71 (1 H, dd, J=8,56, 2,69 Hz), 7,45 (1 H, d, J=8,31 Hz), 6,25 (1 H, s), 3,00 - 3,08 (2 H, m), 2,85 - 2,93 (2 H, m).		
ESI+ m/z 487 [M+H] ⁺			
N-(4-cloro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
17	93	12	60
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,26 (s a, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,33 - 8,24 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,64 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=2,2, 8,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 3,75 (d, J=7,8 Hz, 4H), 2,93 - 2,77 (m, 4H), 2,68 (c, J=7,3 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,10 (t, J=7,1 Hz, 3H).		
ESI+ m/z 535 [M+H] ⁺			
N-(3-(2-(5-((2-etil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida			

Compuesto	Intermedio	Procedimiento	Rendimiento
18	106	12	21
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,37 (1 H, s a), 10,37 (1 H, s), 10,28 (1 H, s a), 8,72 (1 H, d), 8,30 (1 H, s), 8,27 (1 H, d), 8,12 - 8,18 (1 H, m), 8,05 - 8,11 (1 H, m), 7,96 (1 H, d), 7,79 (1 H, t), 7,66 - 7,71 (1 H, m), 7,64 (1 H, d), 7,57 (1 H, dd), 7,17 (1 H, d), 6,55 (1 H, s a), 2,90 (4 H, d), 2,29 (3H, s)		
ESI+ m/z 494 [M+H] ⁺			
N-(5-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenetil)-1H-pirazol-3-il)picolinamida			
19	107	12	30
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,30 (1 H, s), 10,80 (1 H, s), 10,37 (1 H, s), 8,22 - 8,35 (2 H, m), 7,95 (1 H, s), 7,85 (1 H, d), 7,76 - 7,83 (2 H, m), 7,64 (1 H, d), 7,56 (2 H, dd), 7,37 - 7,46 (1 H, m), 7,17 (1 H, d), 6,52 (1 H, s), 2,81 - 2,97 (4 H, m), 2,30 (3 H, s)		
ESI+ m/z 511 [M+H] ⁺			
N-(3-(2-(3-(4-fluorobenzamido)-1H-pirazol-5-il)etil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
20	102	12	86
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,04 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 2H), 7,79 (s a, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,99 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,45 (s a, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 4H), 2,88 - 2,73 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,02 - 1,83 (m, 8H)		
ESI+ m/z 446 [M+H] ⁺			
N-(4-metil-3-(2-(5-((3-metilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxamida			
21	101	12	68
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,03 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 - 7,87 (m, 2H), 7,78 (s a, 1H), 7,38 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J=1,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,46 (s a, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 2,81 (s a, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,46 - 1,32 (m, 4H), 0,91 - 0,78 (m, 6H)		
ESI+ m/z 462 [M+H] ⁺			
3,3-diethyl-N-(4-metil-3-(2-(5-((3-metilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida			
22	100	12	32
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,02 (1 H, s a), 9,58 (1 H, s), 8,53 (1 H, d), 8,08 (1 H, dd), 7,91 (1 H, s), 7,87 (1 H, d), 7,37 (1 H, d), 7,27 (1 H, dd), 6,99 (1 H, d), 6,24 (1 H, s), 3,40 (2 H, t), 3,15 (2 H, s), 2,74 - 2,87 (4 H, m), 2,21 (3 H, s), 1,67 (2 H, t), 1,33 - 1,43 (4 H, m), 0,83 (6 H, t)		
ESI+ m/z [M+H] ⁺			
3,3-diethyl-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida			
23	103	12	35
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,18 (1 H, s a), 10,52 (1 H, s a), 8,13 (1 H, s), 7,97 (2 H, d), 7,21 (1 H, d), 7,13 (1 H, dd), 6,99 (1 H, d), 6,91 (2 H, d), 6,46 (1 H, s a), 6,00 (1 H, d), 4,81 (1 H, quin), 3,72 (2 H, m), 3,36 - 3,48 (1 H, m), 2,94 (2 H, dd), 2,74 - 2,88 (4 H, m), 2,28 - 2,37 (1 H, m), 2,21 (3 H, s), 1,62 - 1,73 (2 H, m), 1,34 (6 H, s a), 0,85 - 0,94 (12 H, m)		
ESI+ m/z 587 [M+H] ⁺			
N-(3-(5-(3-(4,4-dimetilciclohexil)ureido)-2-metilfenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-((1-isopropilazetidín-3-il)oxi)benzamida			

Compuesto	Intermedio	Procedimiento	Rendimiento
24	105	12	27
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,14 (1 H, s a), 10,32 (1 H, s a), 8,07 (1 H, s), 7,90 (2 H, d), 7,20 (1 H, d), 7,13 (1 H, dd), 6,93 - 7,02 (3 H, m), 6,47 (1 H, s a), 6,06 (1 H, d), 3,87 - 3,97 (1 H, m), 3,28 (4 H, s), 2,73 - 2,89 (4 H, m), 2,41 - 2,48 (4 H, m), 2,23 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 1,78 - 1,89 (2 H, m), 1,46 - 1,69 (4 H, m), 1,30 - 1,41 (2 H, m)		
ESI+ m/z 530 [M+H] ⁺			
N-(3-(5-(3-ciclopentilureido)-2-metilfenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida			
25	104	12	40
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,17 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,99 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,46 (s a, 1H), 6,01 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 2,90 - 2,84 (m, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 4H), 2,21 (d, J=2,0 Hz, 6H), 2,02 - 1,91 (m, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 6H), 1,37 - 1,18 (m, 6H), 0,91 (d, J=2,0 Hz, 6H).		
ESI+ m/z 571 [M+H] ⁺			
N-(3-(5-(3-(4,4-dimetilciclohexil)ureido)-2-metilfenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida			
26	111	15	29
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,21 (s a, 1 H), 10,62 (s, 1 H), 9,72 (s a, 1 H), 8,41 - 8,20 (m, 2 H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,87 - 7,75 (m, 2 H), 7,74 - 7,66 (m, 1 H), 7,33 - 6,96 (m, 2 H), 6,14 (s a, 1 H), 3,62 (d, J = 8,8 Hz, 4 H), 3,43 (s a, 2 H), 2,99 - 2,84 (m, 4 H), 2,48 (s a, 4 H), 2,39 (s, 3 H)		
ESI+ m/z 584 [M+H] ⁺			
N-(4-fluoro-3-(2-(3-((2-metil-6-(morfolinometil)pirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
27	111	15	33
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,03 (1 H, s a), 10,46 (1 H, s), 9,58 (1 H, s a), 8,21 - 8,34 (2H, m), 7,97 (1 H, d), 7,72 - 7,85 (2 H, m), 7,65 (1 H, dt), 7,18 (2 H, t), 6,14 (1 H, s a), 3,53 - 3,66 (2H, m), 2,85 - 3,00 (4 H, m), 2,73 (2 H, s), 2,38 (3 H, s), 1,72 (2 H, t), 0,99 - 1,08 (6 H, m)		
ESI+ m/z 612 [M+H] ⁺			
N-(3-(2-(3-((6-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
28	111	15	40
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,99 (1 H, s a), 10,46 (1 H, s), 9,48 - 9,67 (1 H, m), 8,19 - 8,35 (2 H, m), 7,97 (1 H, d), 7,71 - 7,84 (2 H, m), 7,66 (1 H, ddd), 6,94 - 7,24 (2 H, m), 6,13 (1 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,82 - 3,04 (4 H, m), 2,34 (3 H, d), 1,92 (3 H, s), 1,60 - 1,78 (4 H, m)		
ESI+ m/z 568 [M+H] ⁺			
N-(4-fluoro-3-(2-(3-((2-metil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)pirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			

Compuesto	Intermedio	Procedimiento	Rendimiento
29	112	14	68
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,93 (1 H, s a), 10,46 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 8,19 - 8,34 (2 H, m), 7,97 (1 H, d), 7,59 - 7,86 (3 H, m), 7,18 (1 H, t), 6,54 (1 H, s a), 5,91 (1 H, s), 3,41 - 3,52 (4 H, m), 2,80 - 3,01 (4 H, m), 2,29 - 2,45 (6 H, m), 2,25 (3 H, s), 1,03 (3 H, t)		
ESI+ m/z 657 [M+H] ⁺			
N-(3-(2-(3-((6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
30	112	14	76
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,91 (1 H, s a), 10,46 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 8,20 - 8,35 (2 H, m), 7,97 (1 H, d), 7,58 - 7,86 (3 H, m), 7,18 (1 H, t), 6,53 (1 H, s a), 5,92 (1 H, s), 4,38 (1 H, s a), 3,53 (2 H, t), 3,43 - 3,48 (4 H, m), 2,82 - 2,98 (4 H, m), 2,39 - 2,49 (6 H, m), 2,25 (3 H, s)		
ESI+ m/z 673 [M+H] ⁺			
N-(4-fluoro-3-(2-(3-((6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
31	112	14	83
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,89 (1 H, s a), 10,46 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 8,19 - 8,34 (2 H, m), 7,97 (1 H, d), 7,55 - 7,84 (3 H, m), 7,18 (1 H, t), 6,14 (1 H, s a), 5,89 (1 H, s), 5,64 (1 H, s a), 4,48 - 4,61 (1 H, m), 4,04 - 4,19 (2 H, m), 3,64 (2 H, dd), 2,79 - 3,00 (4 H, m), 2,23 (3 H, s)		
ESI+ m/z 616 [M+H] ⁺			
N-(4-fluoro-3-(2-(3-((6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
32	112	14	78
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,89 (1 H, s a), 10,45 (1 H, s), 8,97 (1 H, s), 8,20 - 8,33 (2 H, m), 7,97 (1 H, d), 7,58 - 7,85 (3 H, m), 7,18 (1 H, t), 6,23 (1 H, s a), 5,90 (1 H, s), 3,65 (1 H, s a), 3,50 (1 H, s a), 3,02 - 3,09 (1 H, m), 2,82 - 2,98 (4 H, m), 2,73 (1 H, s a), 2,24 (3 H, s), 2,19 (5 H, s), 2,07 - 2,15 (1 H, m), 1,71 - 1,83 (1 H, m)		
ESI+ m/z 597 [M+H] ⁺			
(S)-N-(3-(2-(3-((6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
33	90	12	57
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,99 - 12,13 (1 H, m), 10,25 - 10,32 (1 H, m), 9,52 - 9,61 (1 H, m), 8,51 - 8,59 (1 H, m), 8,05 - 8,19 (3 H, m), 7,84 - 7,91 (1 H, m), 7,76 - 7,81 (1 H, m), 7,66 - 7,73 (1 H, m), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,52 - 7,58 (1 H, m), 7,15 (2 H, s), 6,23 - 6,34 (1 H, m), 2,78 - 2,95 (4 H, m), 2,28 (3 H, s)		
ESI+ m/z 449 [M+H] ⁺			
3-(difluorometil)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)benzamida			

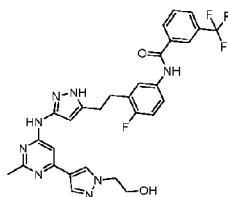
Compuesto	Intermedio	Procedimiento	Rendimiento
34	66	13	20
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,88 (s a, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,07 (s a, 1H), 8,33 - 8,22 (m, 2H), 8,09 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,79 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (dd, J=2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,09 (s a, 1H), 4,75 (d, J=18,6 Hz, 2H), 4,53 (d, J=12,2 Hz, 2H), 2,94 - 2,75 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,08 - 2,02 (m, 3H) ESI+ m/z 549 [M+H] ⁺		
N-(3-(2-(5-((2-acetil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
35	65	13	29
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,07 (1 H, s a), 10,41 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 8,29 - 8,36 (1 H, m), 8,04 - 8,09 (1 H, m), 7,96 - 8,02 (1 H, m), 7,84 (1 H, t), 7,61 - 7,65 (1 H, m), 7,52 - 7,59 (1 H, m), 7,35 - 7,43 (1 H, m), 7,16 (1 H, d), 6,62 - 6,72 (1 H, m), 6,19 - 6,47 (1 H, m), 3,46 - 3,58 (1 H, m), 2,86 - 2,95 (2 H, m), 2,78 - 2,85 (2 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,22 (3 H, s), 1,20 (6 H, d) ESI+ m/z 518 [M+H] ⁺		
3-(isopropilsulfonil)-N-(4-metil-3-(2-(5-((3-metilpiridin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)benzamida			
36	65	13	31
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,89 (1 H, s a), 10,45 (1 H, s a), 8,80 (1 H, d), 8,05 - 8,33 (1 H, m), 7,95 - 8,03 (2 H, m), 7,83 - 7,90 (1 H, m), 7,59 - 7,63 (1 H, m), 7,51 - 7,57 (1 H, m), 7,38 (1 H, d), 7,17 (1 H, d), 6,66 (1 H, dd), 6,29 (1 H, s a), 2,86 - 2,95 (2 H, m), 2,77 - 2,85 (2 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 1,78 (6 H, s) ESI+ m/z 480 [M+H] ⁺		
2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(5-((3-metilpiridin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)isonicotinamida			
37	64	13	66
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,32 (1 H, s a), 10,42 (2 H, s a), 8,26 - 8,33 (2 H, m), 7,95 (1 H, d), 7,82 (1 H, t), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,51 - 7,57 (1 H, m), 7,16 (1 H, d), 2,80 - 2,96 (4 H, m), 2,67 (6 H, s), 2,46 (3 H, s), 2,28 (3 H, s) ESI+ m/z 545 [M+H] ⁺		
N-(3-(2-(5-((6-ciano-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-3-(N,N-dimetilsulfamoil)benzamida			
38	64	16	40
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,29 (1 H, s a), 10,41 (1 H, s a), 8,28 (1 H, s), 7,32 (1 H, d), 7,21 (1 H, dd), 6,99 (1 H, d), 3,35 - 3,43 (4 H, m), 2,81 (4 H, s), 2,46 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 1,54 - 1,65 (4 H, m), 1,32 - 1,48 (8 H, m) ESI+ m/z 499 [M+H] ⁺		
N-(3-(2-(5-((6-ciano-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida			

Compuesto	Intermedio	Procedimiento	Rendimiento
39	64	13	36
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,18 (1 H, s a), 10,34 (1 H, s), 10,21 (1 H, s), 8,18 - 8,33 (2 H, m), 7,94 (1 H, d), 7,73 (1 H, dd), 7,60 - 7,69 (1 H, m), 7,46 (1 H, s a), 7,16 (1 H, t), 6,19 (1 H, s a), 3,79 (2 H, s a), 2,88 - 3,04 (4 H, m), 2,05 - 2,48 (8 H, m, bajo el pico de disolvente). ESI+ m/z 567 [M+H] ⁺		
N-(3-(2-(5-((6-ciano-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida			
40	74	13	51
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,97 - 11,88 (m, 1H), 10,54 - 10,37 (m, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,65 - 8,52 (m, 1H), 8,34 - 8,18 (m, 2H), 8,03 - 7,89 (m, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,01 - 2,83 (m, 4H), 2,47 (s, 3H) ESI+ m/z 485 [M+H] ⁺		
N-(4-fluoro-3-(2-(5-((2-metilpirimidin-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
41	108	12	95
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,05 (1 H, s), 10,52 (1 H, s), 9,53 - 9,65 (1 H, m), 8,79 (1 H, d), 8,48 - 8,61 (1 H, m), 8,27 (1 H, d), 8,08 (1 H, d), 7,81 - 7,89 (2 H, m), 7,77 (1 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,16 (1 H, d), 6,22 - 6,31 (1 H, m), 5,75 - 5,77 (1 H, m), 2,80 - 2,98 (4 H, m), 2,28 (3 H, s), 1,90 - 1,92 (1 H, m), 1,77 (6 H, s) ESI+ m/z 467 [M+H] ⁺		
4-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)picolinamida			

Ejemplo 49:**Preparación del compuesto (I) (compuesto 42) del esquema 1**

N-(4-fluoro-3-(2-(3-((6-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5



Se añadió al **intermedio 115** (25 mg, 0,048 mmol) en THF (3,5 ml) **intermedio 36** (28,7 mg, 0,120 mmol) seguido de carbonato de sodio (15,32 mg, 0,145 mmol) en agua (1 ml). La solución resultante se desgasificó al vacío y luego se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió a la mezcla dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (6,76 mg, 9,64 μmol) y luego la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas y luego se evaporó. Se añadieron al residuo restante agua (0,5 ml), ácido acético (0,5 ml) y DMSO (1,5 ml). Purificación: cromatografía de fase inversa (25 g), eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %) a CH₃CN-AcOH (0,1 %) en gradiente. Rendimiento 20 mg del compuesto del título (sólido blanco).

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,11 (1 H, s a), 10,47 (1 H, s), 9,57 (1 H, s a), 8,16 - 8,34 (3 H, m), 7,97 (1 H, d), 7,87 (1 H, s), 7,73 - 7,82 (2 H, m), 7,63 - 7,69 (1 H, m), 7,19 (2 H, t), 6,13 (1 H, s a), 4,91 (1 H, s a), 4,20 (2 H, t), 3,76 (2 H, t), 2,86 - 3,01 (4 H, m), 2,42 (3 H, s).

15

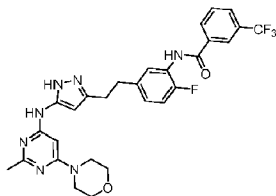
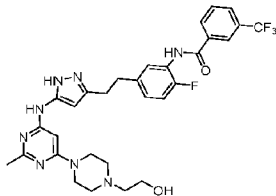
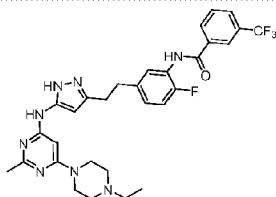
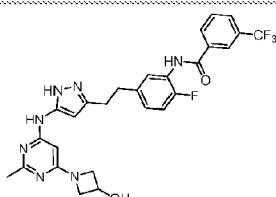
ESI + m/z 595 [M+H]⁺

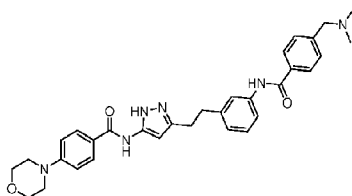
Ejemplo 50**Procedimientos generales usados para preparar compuestos de invenciones (fórmula I) del esquema 2:****Procedimiento general 17:**

Se añadieron al **intermedio 118** (0,1 mmol) en DMSO seco (3 ml) las aminas correspondientes (1 mmol). Luego la solución resultante se calentó a 80 °C durante 5-8 horas, se enfrió a TA, se añadió ácido acético (0,5 ml) y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (25 g), eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %) a CH₃CN-AcOH (0,1 %) en gradiente.

Con referencia a la siguiente tabla 9, siguiendo los procedimientos indicados anteriormente (3^a columna de la tabla) partiendo de los intermedios preparados anteriormente (e indicados en la 2^a columna de la siguiente tabla) se han preparado los compuestos 43-46:

Tabla 9**Compuestos 43-46**

Compuesto	Intermedio	Procedimiento	Rendimiento
43 	115	17	90
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,95 (1 H, s a), 10,36 (1 H, s), 9,12 (1 H, s a), 8,20 - 8,39 (2 H, m), 7,99 (1 H, d), 7,80 (1 H, t), 7,51 (1 H, dd), 7,08 - 7,30 (2 H, m), 6,61 (1 H, s a), 5,93 (1 H, s a), 3,59 - 3,74 (4 H, m), 3,37 - 3,50 (4 H, m), 2,79 - 3,00 (4 H, m), 2,27 (3 H, s)			
ESI+ m/z 570 [M+H] ⁺			
N-(2-fluoro-5-(2-(5-((2-metil-6-morfolinopirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
44 	115	17	77
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,82 (1 H, s a), 10,35 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 8,22 - 8,38 (2 H, m), 7,99 (1 H, d), 7,80 (1 H, t), 7,51 (1 H, dd), 7,08 - 7,29 (2 H, m), 6,55 (1 H, s a), 5,91 (1 H, s), 4,39 (1 H, s a), 3,53 (2 H, t), 3,42 - 3,49 (4 H, m), 2,81 - 2,97 (4 H, m), 2,37 - 2,49 (6 H, m), 2,25 (3 H, s)			
ESI+ m/z 673 [M+H] ⁺			
N-(2-fluoro-5-(2-(3-((6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
45 	115	17	79
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,86 (1 H, s a), 10,35 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 8,22 - 8,37 (2 H, m), 7,99 (1 H, d), 7,80 (1 H, t), 7,51 (1 H, dd), 7,07 - 7,29 (2 H, m), 6,55 (1 H, s a), 5,90 (1 H, s), 3,43 - 3,49 (4 H, m), 2,81 - 2,97 (4 H, m), 2,30 - 2,45 (6 H, m), 2,25 (3 H, s), 1,03 (3 H, d)			
ESI+ m/z 657 [M+H] ⁺			
N-(5-(2-(3-((6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
46 	115	17	81
RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,94 (1 H, s a), 10,35 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 8,22 - 8,38 (2 H, m), 7,99 (1 H, d), 7,80 (1 H, t), 7,51 (1 H, dd), 7,09 - 7,29 (2 H, m), 6,16 (1 H, s a), 5,88 (1 H, s), 5,65 (1 H, s a), 4,55 (1 H, t), 4,03 - 4,20 (2 H, m), 3,64 (2 H, dd), 2,79 - 2,97 (4 H, m), 2,23 (3 H, s)			
ESI+ m/z 616 [M+H] ⁺			
N-(2-fluoro-5-(2-(3-((6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			

Ejemplo 51:**Preparación del compuesto (I) (compuesto 47) del esquema 3****4-((dimetilamino)metil)-N-(3-(2-(5-(4-morfolinobenzamido)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)benzamida**

5

Se añadió al **intermedio 121** (80 mg; 0,191 mmol) ácido fórmico (1,798 ml, 47,7 mmol) y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 1 hora. El ácido fórmico se retiró al vacío y se añadieron al residuo restante DMSO (1 ml) y ácido acético (0,25 ml). Purificación: cromatografía de fase inversa (15 g), eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %) a CH₃CN-AcOH (0,1 %) en gradiente. Rendimiento 28 mg (sólido blanquecino).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,14 (1 H, s a), 10,37 (1 H, s a), 10,16 (1 H, s), 7,92 (4 H, dd), 7,57 - 7,78 (2 H, m), 7,44 (2 H, d), 7,27 (1 H, t), 6,88 - 7,06 (3 H, m), 6,42 (1 H, s a), 3,65 - 3,82 (4 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,18 - 3,28 (4 H, m), 2,81 - 3,01 (4 H, m), 2,17 (6 H, s).

ESI+ m/z 553 [M+H]

Ejemplo 52

15 **Procedimientos generales usados a preparar compuestos de invenciones (fórmula I) del esquema 4:**

Procedimiento general 18:

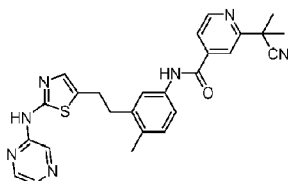
Se disolvieron ácidos carboxílicos (1,5 mmol), HOBT (1,5 mmol), EDC (1,5 mmol) y DIPEA (3 mmol) en DMF (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos de activación, esta mezcla se añadió a una solución de **intermedio (XVIII) (intermedio 123)** en DMF (7,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5-7 h a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (50 g), eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %) a CH₃CN-AcOH (0,1 %) en gradiente.

Con referencia a la siguiente tabla 10, siguiendo los procedimientos indicados anteriormente (3ª columna de la tabla) partiendo de los intermedios preparados anteriormente (e indicados en la 2ª columna de la siguiente tabla) se han preparado los compuestos 48-50:

25 **Tabla 10**

Compuestos 48 - 50

Compuesto	Intermedio	Procedimiento	Rendimiento
48	120	18	60
	RMN ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ ppm 11,49 (1 H, s a), 10,40 (1 H, s), 8,39 - 8,55 (2 H, m), 8,24 - 8,33 (2 H, m), 8,05 - 8,19 (2 H, m), 7,82 (1 H, t), 7,52 - 7,67 (2 H, m), 7,12 - 7,23 (2 H, m), 5,76 (1 H, s), 3,30 (3 H, s), 2,93 (4 H, s), 2,28 (3 H, s)		
	ESI+ m/z 494 [M+H] ⁺		
N-(4-metil-3-(2-(2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-5-il)etil)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida			
49	120	18	74
	RMN ¹ H (400 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ ppm 11,43 - 11,56 (1 H, m), 10,35 (1 H, s), 8,43 - 8,49 (1 H, m), 8,23 - 8,34 (3 H, m), 8,06 - 8,12 (1 H, m), 7,93 - 8,00 (1 H, m), 7,75 - 7,84 (1 H, m), 7,54 - 7,66 (2 H, m), 7,19 (2 H, s), 2,86 - 3,06 (4 H, m), 2,28 (3 H, s), 2,06 - 2,10 (1 H, m)		
	ESI+ m/z 484 [M+H] ⁺		
N-(4-metil-3-(2-(2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			

Compuesto	Intermedio	Procedimiento	Rendimiento
50	120	18	56
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,39 - 11,58 (1 H, m), 10,44 (1 H, s), 8,80 (1 H, d), 8,45 (1 H, s), 8,28 (1 H, dd), 8,09 (1 H, d), 8,01 (1 H, s), 7,82 - 7,89 (1 H, m), 7,52 - 7,65 (2 H, m), 7,13 - 7,26 (2 H, m), 2,85 - 3,07 (4 H, m), 2,28 (3 H, s), 1,78 (6 H, s)		
	ESI+ m/z 484 [M+H] ⁺		
2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-5-il)etil)fenil)isonicotinamida			

Evaluación farmacológica de los compuestos de la invención

Muchos compuestos de Fórmula (I), según la invención, han sido estudiados in vitro con el fin de establecer su potencial actividad inhibidora de cinasa Fyn y cinasa VEGFR2 y su eficacia en algún modelo celular, así como para establecer la eficacia de los mejores compuestos, resultantes del cribado in vitro, en experimentos de hiperalgesia inducida y comportamiento del dolor en ratas.

Los resultados obtenidos se resumen en las siguientes Tablas 11-16.

Ejemplo 53: Ensayo de actividad cinasa In Vitro

La actividad inhibidora de cinasa Fyn de ejemplos representativos de compuestos de Fórmula (I) fue evaluada por la plataforma de ensayo de cinasa Z'-LYTE™ (Invitrogen). Los compuestos se evaluaron respecto a Fyn activa (activa de longitud completa, peso molecular 87,1 kDa; Invitrogen). La enzima (1,2 ng/μl) se incubó en una microplaca de bajo volumen 384 con un sustrato peptídico sintético, ATP (50 μM) y diferentes concentraciones de inhibidor, que oscilaban entre 10⁻⁹ M hasta 10⁻⁵ M de concentración final. Las muestras que representaban el 0 % de inhibición (o actividad enzimática total) estaban en presencia de un diluyente compuesto (DMSO final al 1 % en tampón de reacción Hepes 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij-35 al 0,01 %, pH 7,5). La reacción de cinasa se llevó a cabo en un volumen total de 10 μl, durante 60 minutos a 25 °C. Los controles de ensayo de fosforilación del 0 % (es decir, sin ATP) y del 100 %, incluidos en cada placa, permitieron calcular el porcentaje de fosforilación logrado en el pocillo de reacción específico. Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición y los valores de CI₅₀ se calcularon mediante ajuste de curva no lineal usando el software GraphPad™ Prism (versión 6 para Windows).

La actividad inhibidora de cinasa Fyn de compuestos representativos de Fórmula (I) se reseña en la siguiente tabla 11.

Tabla 11: Inhibición de cinasa Fyn

Compuesto	CI ₅₀ (nM)	Compuesto	CI ₅₀ (nM)	Compuesto	CI ₅₀ (nM)
1	36	18	15	35	88
2	10	19	69	36	32
3	9	20	18	37	24
4	21	21	5	38	2
5	6	22	7	39	1
6	112	23	5	40	99
7	63	24	2	41	8
8	20	25	3	42	13
9	16	26	12	43	19
10	4	27	10	44	8
11	21	28	17	45	22
12	24	29	15	46	18
13	26	30	6	47	10
14	31	31	10	48	27
15	18	32	9	49	143

Compuesto	Cl ₅₀ (nM)	Compuesto	Cl ₅₀ (nM)	Compuesto	Cl ₅₀ (nM)
16	24	33	16	50	8
17	8	34	6		

Resultados

Como muestra la Tabla 11, los compuestos de Fórmula (I) son potentes inhibidores de la cinasa Fyn, con valores de Cl₅₀ que oscilan en el intervalo nanomolar medio-bajo. Sólo los compuestos 6 y 49 resultaron ser activos en el intervalo nanomolar alto (≥ 100 nM).

Ejemplo 54: Ensayo de actividad cinasa In Vitro

La actividad inhibidora de la cinasa VEGFR2 de ejemplos representativos de compuestos de ensayos de Fórmula (I) se evaluó en Eurofins Cerep (Francia). El intervalo de concentración de los inhibidores bajo investigación fue de 10^{-8} M hasta 10^{-5} M de concentración final. Algunos compuestos se volvieron a probar en un intervalo de concentración a partir de 10^{-9} M. Los resultados se expresan como porcentaje de la actividad de control (en ausencia del compuesto de prueba) y los valores de Cl₅₀ se determinaron mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de inhibición/concentración generadas con valores medios repetidos.

La actividad inhibidora de la cinasa VEGFR2 de compuestos representativos de Fórmula (I) se reseña en la siguiente tabla 12.

Tabla 12: Inhibición de la cinasa VEGFR2

Compuesto	Cl ₅₀ (nM)	Compuesto	Cl ₅₀ (nM)	Compuesto	Cl ₅₀ (nM)
1	<10	18	16	42	20
2	<10	19	110	43	10
3	7	26	<10	44	<10
4	<10	27	12	45	<10
5	<10	28	<10	46	<10
6	<10	29	<10	47	10
7	<10	30	<10	48	10
8	<10	31	18		
9	<10	32	<10		
10	<10	33	<10		
11	<10	34	<10		
12	<10	35	<10		
13	<10	36	<10		
14	10	37	35		
15	<10	39	11		
16	<10	40	<10		
17	<10	41	<10		

Resultados

Como muestra la Tabla 12, los compuestos de Fórmula (I) son buenos inhibidores de la cinasa VEGFR2 (Cl₅₀ ≤ 10 nM), siendo los compuestos 1-17, 20-30, 32-36, 38, 40-48 potentes inhibidores de la cinasa VEGFR2.

Ejemplo 55: Ensayo de actividad cinasa In Vitro en presencia de alta concentración de ATP

La inhibición de la actividad cinasa de Fyn y VEGFR2 se evaluó en presencia de una concentración fija de ATP (0,5 mM), cercana al intervalo milimolar presente en las células. El ensayo se efectuó por el ensayo de cinasa ADP-Glo™ (Promega), que monitoriza el ADP producido en la reacción de cinasa. La reacción de cinasa se efectuó en 10

µl, según indicación del proveedor, en una placa blanca de 384 pocillos. Las soluciones de inhibidor en tampón DMSO/cinasa y la cinasa (Fyn 2,5 ng/µl y VEGFR2 0,5 ng/µl de concentración final en el ensayo) se preincubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente. El intervalo de concentraciones de inhibidor fue de 10^{-10} M hasta 10^{-5} M (concentración final en el ensayo). Para iniciar la reacción se añadió una mezcla de sustrato/ATP (concentración final de 0,5 mM, correspondiente a 10x valor de K_M de ATP) a cada muestra. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se añadieron reactivo ADP-Glo™ y reactivo de detección de cinasa, y se incubaron en secuencia según las indicaciones del proveedor, se permitió detener y desarrollar la reacción de cinasa. El porcentaje de inhibición, calculado respecto de la actividad enzimática en ausencia del compuesto de prueba, y las curvas de inhibición correspondientes se analizaron mediante ajuste de curva no lineal (software GraphPad, versión 7 para Windows), lo que permitió calcular el valor de CI_{50} .

Resultados

El compuesto 3 inhibía Fyn y VEGFR2 en presencia de altas concentraciones de ATP, de forma dependiente de la concentración con valores de CI_{50} de 6,8 nM y 58 nM, respectivamente.

Ejemplo 56: Selectividad de cinasa

La selectividad de cinasa de algunos compuestos representativos de Fórmula (I) se analizó en un panel estándar de 46 cinasas humanas, identificando 10 cinasas como las afectadas con mayor frecuencia. Por lo tanto, se examinó la selectividad de cinasa del Compuesto 3 centrándose en estas 10 cinasas. Los ensayos se efectuaron en Eurofins Cerep (Francia). El intervalo de concentración del compuesto investigado fue de 10^{-9} M hasta 10^{-5} M de concentración final. Los resultados se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13: Selectividad de cinasa

CI_{50} (nM)							
Lyn-A	Yes	Src	Jak3	FGFR2	CDK2	AurA	AMPKa
59	17	370	1760	3000	IN	IN	IN
IN: inactivo a la concentración máxima probada (10 µM)							

Resultados

Como ya se muestra en la Tabla 12, el Compuesto 3 exhibe una potencia nanomolar para inhibir la actividad cinasa de Fyn y VEGFR2. Además del efecto para otras cinasas de la familia de Src (Src, Yes y Lyn-A), pero menor que el mostrado para Fyn y VEGFR2, el Compuesto 3 es inactivo (≥ 1000 nM) para las cinasas restantes investigadas.

Ejemplo 57 : Modelo celular para prueba del ensayo del gen informador (GR) de inhibición de cinasa

Para determinar si los compuestos de la invención eran activos también en un modelo celular, se estableció un ensayo de gen informador en una estirpe celular (JB6 Cl 41-5a (P+)) que se sabe que activa la cinasa Fyn mediante un estímulo inflamatorio (TNFα). El ensayo de GR mide la activación del factor de transcripción nuclear NF-kB, situado en dirección descendente de la ruta de activación de Fyn. Los productos activos en este análisis deben penetrar en la célula e inhibir la ruta de activación de NF-kB.

La estirpe celular epitelial de múrido JB6 Cl 41-5a (P+) (ATCC® n.º de cat. CRL-2010) se transfectó de forma estable con el vector pGL4.32[luc2P/NFkB-RE/Hygro] (Promega). La selección clonal se logró limitando con 80 µg/ml de higromicina B. Se ensayó la respuesta de los clones al estímulo de TNFα.

Se usaron células transfectadas JB6(P+) NFkB-RE-luc2P para el análisis de la modulación de la actividad de NF-kB, después de la estimulación con TNFα, mediante inhibidores de Fyn.

Las células se trataron previamente con los diferentes compuestos durante 1 h y luego se estimularon con 2 ng/ml de TNFα durante 4 h. Cada condición probada se analizó por cuadruplicado.

El análisis de luciferasa se efectuó con el kit ONE-Glo™ + ToxLuciferase Reporter and Cell Viability Assay (Promega). Los resultados obtenidos a concentraciones no tóxicas, evaluados por el ensayo de viabilidad celular CellTiter-Fluor™, se resumen en la siguiente Tabla 14.

Tabla 14: Inhibición del gen informador (GR)

Compuesto	Cl ₅₀ (nM) o % de efecto a la concentración máxima	Compuesto	Cl ₅₀ (nM) o % de efecto a la concentración máxima	Compuesto	Cl ₅₀ (nM) o % de efecto a la concentración máxima
1	5081	16	321	34	958
2	312	17	352	35	1306
3	236	18	974	36	494
4	2233	19	883	37	2261
5	3255	20	3 µM 45 %	38	10 µM 25 %
6	2672	21	3 µM 37 %	39	1065
7	1158	22	1140	40	515
8	233	23	1435	41	327
9	10 µM 47 %	24	2327	42	10 µM 56 %
10	1999	25	1421	43	2439
11	785	26	3 µM 50 %	47	ne
12	4514	30	ne	48	275
13	308	31	10 µM 47 %	49	422
14	487	32	3 µM 29 %	50	3 µM 86 %
15	100	33	363		
ne: sin efecto					

Resultados

- 5 Como muestra la Tabla 14, algunos compuestos de la invención demostraron ser capaces de penetrar en la célula e inhibir a una concentración submicromolar/micromolar la activación de la cinasa Fyn inducida por la estimulación con TNF-α. En particular, los compuestos 3, 8 y 15 mostraron un valor de Cl₅₀ < 250 nM.

Ejemplo 58: Acoplamiento de diana intracelular hacia la enzima Fyn en células transfectadas HEK293

- 10 El acoplamiento de diana intracelular (TE) de la cinasa Fyn se demostró mediante la tecnología nanoBRET (Promega), que permite medir la unión del compuesto a proteínas diana seleccionadas dentro de células intactas y determinar la afinidad aparente de los compuestos de prueba mediante el desplazamiento competitivo del trazador NanoBRET™, unido reversiblemente a una proteína de fusión de luciferasa NanoLuc® en las células.

- 15 Se usó el ensayo de cinasa intracelular de TE K-4 NanoBRET™ (Promega, n.º N2520) para determinar el acoplamiento de diana intracelular de cinasa Fyn en células HEK293 (ATCC®, n.º de cat. CRL-1573) transfectadas transitoriamente con el vector de fusión Fyn-NanoLuc® (Promega, n.º NV1411), que por lo tanto expresa la proteína de fusión Fyn-NanoLuc®. El trazador se usó a una concentración final de 0,33 µM y el tratamiento de las células con los Compuestos se efectuó durante 2 horas. Los valores de luminiscencia se midieron a 450 nm y 610 nm (GloMax® Discover, Promega) y se determinaron los valores de relación de BRET sin procesar para cada muestra. Los compuestos que se acoplan específicamente a la proteína diana intracelular de fusión NanoLuc® darán como resultado una disminución en la señal de BRET y valores de relación de BRET más bajos.

20 Resultados

El compuesto 3 mostró un valor de Cl₅₀ de unión de 1,5 µM hacia la proteína de fusión Fyn-NanoLuc® expresada transitoriamente en células HEK293.

Ejemplo 59 : Inhibición de la fosforilación de TAU(Y18) inducida por FYNB (ensayo basado en células)

- 25 Se sembraron células HEK293 (Human Embryonic Kidney (riñón embrionario humano) 293) a 6x10⁵ en microplacas de poli-D-lisina de 12 p y se cultivaron adherentes en medio DMEM/FBS al 10 % a 37 °C con 5 % de CO₂. Después de 24 h, las células se transfectaron para sobreexpresar cualquiera de las formas constitutivamente activas de la proteína FynB y Tau humana (isoforma 0N4R), a través de un protocolo de transfección Lipofectamine®3000 optimizado (Life Technologies™). En cada experimento se incluyó una muestra no transfectada (control negativo). Veinticuatro horas después de la transfección, los tratamientos de las células se efectuaron añadiendo medio fresco

que contenía diluyente (DMSO 0,1 % de concentración final) o compuestos de prueba. La incubación se llevó a cabo durante 6 o 24 horas a 37 °C con 5 % de CO₂. Al final de la incubación, se retiró el medio y los lisados celulares, obtenidos añadiendo un cóctel de lisis M-PER/inhibidores de proteasa/fosfatasa, se transfirieron a tubos Eppendorf, se sonicaron y se almacenaron a -80 °C. El contenido de proteína se midió mediante el método de Bradford. Los lisados se analizaron mediante ensayos ELISA personalizados para la fosforilación de Tau (residuo de tirosina 18, mediada por Fyn) y determinación de la cantidad total de Tau.

Resultados

Después de 6 horas de tratamiento, el Compuesto 3 inhibía la fosforilación de Tau(Y18) inducida por FynB de una manera dependiente de la concentración (IC₅₀ de 0,131 µM). El compuesto mantenía su actividad inhibitora después de 24 horas de tratamiento, con un porcentaje medio de inhibición del 95 % a 1 µM. Se observó un efecto moderado y no significativo sobre la cantidad total de proteína Tau.

Ejemplo 60: Inhibición de la fosforilación de VEGFR (Y1175) inducida por VEGF (ensayo basado en células)

Se sembraron células HUVEC-C (Human Umbilical Vein Endothelial Cells (células endoteliales de la vena umbilical humana) de ATCC) a 6×10^4 células/pocillo en microplacas de 24 p y se cultivaron adherentes en medio F12K + 0,1 mg/ml de heparina + 0,05 mg/ml de ECGS + FBS al 10 % a 37 °C con 5 % de CO₂. Después de 24 h, se retiró el medio y se indujo la inanición durante la noche en medio F12K + 0,1 mg/ml de heparina + FBS al 0,5 % (inanición media). Al final de la incubación, el tratamiento de las células se efectuó mediante reemplazo del medio y añadiendo medio fresco de inanición que contenía o no diluyente (DMSO al 0,1 % de concentración final), o compuesto de prueba (intervalo 10⁻⁸ M-10⁻⁵ M). Después de 1 hora, se añadieron estímulos de VEGF (concentración final de 50 ng/ml) a cada muestra, con la excepción de la muestra "basal sin estímulo"; luego la placa se incubó durante 5 minutos a 37 °C con 5 % de CO₂. Al final de la incubación, se retiró el medio y se obtuvieron lisados celulares añadiendo un cóctel de lisis M-PER/inhibidores de proteasa/fosfatasa. Luego, los lisados se transfirieron a tubos Eppendorf, se sonicaron y se almacenaron a -80 °C.

Los lisados se analizaron mediante transferencia Western para determinar la fosforilación de VEGFR (tirosina 1175) y la determinación de la cantidad total de receptor. El análisis densitométrico de los carriles de muestra se efectuó mediante el software ImageQuant TL (GE Healthcare Life Sciences). Cada valor de muestra se normalizó por la actina respectiva; los datos resultantes se usaron para calcular el efecto inhibitor de los compuestos con respecto al control de estímulos (ausencia de inhibidor).

Resultados

El compuesto 3 mostró una actividad inhibitora completa sobre la fosforilación de VEGFR en el residuo Y1175 a partir de una concentración de 0,01 µM.

Ejemplo 61: Análisis de expresión génica en condrocitos articulares de rata bajo condiciones inflamatorias (estimulación con IL-1B)

Los condrocitos articulares primarios de rata se obtuvieron de las extremidades inferior y superior de ratas Sprague Dawley siguiendo el protocolo usado por Berenbaum y col. (Berenbaum F, Thomas G, Poiraudreau S, Bereziat G, Corvol MT, Masliah J. Insulin-like growth factors counteract the effect of interleukin beta 1 on type II phospholipase A2 expression and arachidonic acid release by rabbit articular chondrocytes. FEBS Lett 1994; 340:51-55). Todos los estudios con animales se llevaron a cabo de acuerdo con la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio adoptada y promulgada por los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU.

Los condrocitos purificados se resuspendieron en DMEM glutaMAX al 10 % y se sembraron en una placa de 96 pocillos para análisis de toxicidad y en una placa de 6 pocillos para análisis de expresión génica.

Para el análisis de toxicidad, las células se trataron luego con los diferentes compuestos durante 24 y 48 h. Al final del tiempo de incubación, se retiró el medio y se sustituyó por una mezcla 10:1 de DMEM glutaMAX al 10 % - MTT (2 mg/ml) durante 1 h a 37 °C en la incubadora celular. Después de esta incubación, la sal precipitada se disolvió con 100 µl de DMSO y la placa se leyó a 540 nm. Los análisis de toxicidad se efectuaron para decidir la concentración máxima no tóxica de cada compuesto usado en el ensayo de expresión génica.

Para el análisis de la expresión génica, 10 días después del cultivo en placas, se cambió el medio y se sustituyó por DMEM GlutaMAX I al 0,4 % para sincronizar las células. Luego, las células se cotrataron en DMEM GlutaMAX I al 0,4 % con diferentes concentraciones de los compuestos de prueba e IL-1β a una concentración final de 2 ng/ml durante 6 h y 24 h. Las concentraciones del compuesto de prueba usadas se han elegido basándose en los datos de toxicidad.

Al final de la incubación, se desechó el sobrenadante, las células se lavaron con PBS1X frío y se rascaron con 200 µl de tampón de lisis de ARN 1X (solución de lisis de purificación de ácido nucleico, Applied Biosystems).

El ARN total se purificó usando ABI Prism™ 6100 Nucleic Acid PrepStation (Applied Biosystems) siguiendo las instrucciones del fabricante.

El ARN total se retrotranscribió usando el kit de archivo de ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems-Thermo Fisher Scientific) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Las sondas y cebadores específicos para RealTime PCR eran de Applied Biosystems (Thermo Fisher Scientific) como Assays-on-Demand™, mientras que la sonda y los cebadores para el control endógeno 18S eran un PDAR (Pre-Developed TaqMan® Assay Reagents - Applied Biosystems-Thermo Fisher Scientific).

5

Se analizó la expresión génica de los marcadores proinflamatorios más relevantes y de la enzima degradativa de la matriz regulada positivamente en la osteoartritis.

Los ensayos se diseñaron para amplificar el ADNc diana sin amplificar el ADN genómico.

10

El análisis de la expresión génica para IL-1 β , IL-6 y ADAMTS-5 se efectuó a las 6 h de incubación, mientras que el análisis de la expresión génica para MMP3, MMP13 y COX2 se efectuó a las 24 h de incubación. Para cada compuesto, la concentración máxima probada dependía de los resultados de toxicidad obtenidos en condrocitos primarios de rata.

El análisis de los datos, con la normalización de los valores amplificados para 18S, se realizó siguiendo las instrucciones específicas de Applied Biosystems para la cuantificación relativa de la expresión génica.

15

Tabla 15: Análisis de expresión génica de los marcadores proinflamatorios y degradativos de matriz más relevantes inducidos tras la estimulación con IL-1 β (CI₅₀ μ M o porcentaje de efecto inhibitor a la concentración más alta no tóxica)

Compuesto	IL-1 β	IL-6	COX2	ADAMTS-5	MMP3	MMP13	Primera concentración tóxica a las 24h
1	2,1	1,6	3,1	10 μ M 38 %	ne	10 μ M 38%	>10 μ M
2	10 μ M 100 %	10 μ M 100 %	10 μ M 100 %	10 μ M 94%	10 μ M 92 %	10 μ M 99 %	>10 μ M
3	0,002	0,018	0,187	0,034	0,323	0,477	10 μ M
4	1,7	10 μ M 93 %	1,4 μ M	3 μ M	10 μ M 55%	10 μ M 84 %	>10 μ M
5	10 μ M 84 %	10 μ M 89 %	10 μ M 43 %	5,5	ne	10 μ M 32 %	>10 μ M
6	1 μ M 50 %	0,64	ne	1 μ M 28 %	ne	ne	3 μ M
7	0,1	0,2	1 μ M 41 %	1 μ M 81 %	ne	1 μ M 38 %	3 μ M
a	0,3	1 μ M 99 %	1 μ M 63 %	ne	ne	ne	3 μ M
11	10 μ M 100 %	10 μ M 100 %	10 μ M 100 %	10 μ M 100 %	2,2	2,4	>10 μ M
12	3,9	2,6	10 μ M 63 %	10 μ M 57%	ne	10 μ M 34 %	>10 μ M
13	1 μ M 96 %	1 μ M 100 %	1 μ M 96 %	1 μ M 88 %	0,3	1 μ M 94 %	3 μ M
14	3 μ M 99 %	3 μ M 100 %	3 μ M 100 %	3 μ M 99 %	3 μ M 95 %	3 μ M 99 %	10 μ M
15	3 μ M 98 %	3 μ M 100 %	3 μ M 97 %	3 μ M 96 %	3 μ M 90 %	3 μ M 99 %	10 μ M
17	10 μ M 99 %	10 μ M 100 %	10 μ M 96 %	10 μ M 62 %	10 μ M 92 %	10 μ M 100 %	>10 μ M
19	0,1	3 μ M 99 %	0,4	0,1	0,6	0,5	10 μ M
33	3 μ M 93 %	3 μ M 100 %	3 μ M 89 %	3 μ M 90 %	3 μ M 81 %	3 μ M 94 %	10 μ M

Compuesto	IL-1 β	IL-6	COX2	ADAMTS-5	MMP3	MMP13	Primera concentración tóxica a las 24h
34	3 μ M 99 %	3 μ M 100 %	3 μ M 76 %	3 μ M 97 %	3 μ M 58 %	3 μ M 82 %	10 μ M
35	10 μ M 74 %	10 μ M 90 %	10 μ M 90 %	3	10 μ M 44 %	10 μ M 88 %	>10 μ M
37	1,6	10 μ M 97 %	10 μ M 97 %	4	10 μ M 59 %	10 μ M 95 %	>10 μ M
39	3 μ M 1 00 %	3 μ M 100 %	3 μ M 99 %	0,5	1,2 μ M	3 μ M 90 %	10 μ M
40	10 μ M 100 %	10 μ M 100 %	10 μ M 100 %	2,3	0,5	10 μ M 100 %	>10 μ M
48	0,6	0,2	ne	1 μ M 70 %	ne	ne	3 μ M
49	1 μ M 91 %	1 μ M 100 %	1 μ M 93 %	0,2 μ M	0,5	0,24	3 μ M
ne: sin efecto							

Resultados

Como muestra la Tabla 15, la mayoría de los compuestos de la invención demostraron inhibir la expresión génica de los marcadores proinflamatorios (IL-1 β , IL-6, COX2) y degradativos (ADAMTS-5, MMP3, MMP13) estudiados, en particular el compuesto 3 inhibe a una concentración submicromolar la expresión génica inducida por la estimulación de IL-1 β .

Ejemplo 62: Inhibición de la degradación del cartílago en un modelo bovino In Vitro

Se recogió cartílago del tabique nasal de un bovino macho de ocho meses de edad en un matadero local.

El tejido se roció con etanol al 70 % y se puso inmediatamente en PBS estéril con solución estabilizada antibiótico-antimicótica (PBS-AASS). Se cortó para obtener pequeños explantes (diámetro 2 mm, 1 mm de espesor). Se lavaron con PBS-AASS estéril, las porciones se transfirieron a una placa de 96 pocillos (una pieza por pocillo) en DMEM al 10 % + AASS. 48 h después se estimuló el cartílago en DMEM blanco + BSA al 0,1 % + AASS con IL-1 α 10 ng/ml en ausencia o presencia de los compuestos estudiados.

La concentración de los compuestos usados en este análisis dependiendo de los resultados de toxicidad obtenidos en condrocitos primarios de rata a las 48 h de incubación.

Después de 48 h de estimulación, el medio de cultivo se recogió y se almacenó a -80 °C. Los explantes de cartílago se digirieron con papaína a 65 °C durante 2 h en tampón fosfato (0,05 M, pH 6,5 con N-acetil-L-cisteína 2 mM y EDTA 2 mM).

La determinación de glucosaminoglucanos (GAG) se realizó mediante un ensayo colorimétrico con azul de 1,9-dimetilmetileno (DMB).

Las muestras de cartílago digerido se diluyeron en PBS-BSA al 1 %. Se añadieron a 100 μ l de muestras diluidas o estándares 100 μ l de DMB 2X. Después de 5 a 20 minutos de incubación, las muestras se leyeron a 590 nm (Titertek Multiscan Plus).

La degradación del cartílago inducida por IL-1 α se expresaba como:

$$\text{GAG (medio) / GAG total (medio + cartílago) } \times 100$$

Tabla 16: Efecto inhibitor sobre la degradación del cartilago bovino inducida por IL-1 α

Compuesto	CI ₅₀ (nM) o % de efecto inhibitor a la concentración máxima)	Primera concentración tóxica a las 48 h en condrocitos primarios de rata	Compuesto	CI ₅₀ (nM) o % de efecto inhibitor a la concentración máxima	Primera concentración tóxica a las 48 h en condrocitos primarios de rata
1	3 μ M 88 %	10 μ M	19	3 μ M 83 %	10 μ M
2	0,8 μ M	>10 μ M	33	3 μ M 91 %	10 μ M
3	1 μ M 100 %	3 μ M	34	1 μ M 96 %	3 μ M
4	ne	3 μ M	35	1,5 μ M	>10 μ M
5	3 μ M 79 %	10 μ M	37	10 μ M 99 %	>10 μ M
6	ne	3 μ M	40	3 μ M 49 %	10 μ M
11	10 μ M 89 %	>10 μ M	48	ne	3 μ M
12	ne	10 μ M	49	1 μ M 35 %	3 μ M
13	1 μ M 97 %	3 μ M			
14	3 μ M 97 %	10 μ M			
15	1 μ M 96 %	3 μ M			
17	10 μ M 100 %	>10 μ M			
ne: sin efecto					

Resultados

5 Como muestra la Tabla 16, la mayoría de los compuestos de la invención demostraron inhibir la degradación del cartilago inducida por IL-1 α , en particular los compuestos 3, 13, 15 y 34 fueron capaces de inhibir completamente (efecto inhibitor entre 95-100 %) la liberación de GAG.

Ejemplo 63: Descripción de la actividad farmacológica In "Vivo" de los compuestos de la invención

10 Se ha acreditado que el compuesto de fórmula (I) es un analgésico potente en un modelo de dolor agudo e inflamatorio. La eficacia del compuesto de Fórmula (I) se ha probado para determinar su eficacia analgésica en el siguiente modelo animal *in vivo* de dolor inflamatorio.

Dolor inflamatorio inducido por adyuvante completo de Freund (ACF) en ratas

15 El ACF, inyectado por vía intradérmica en la pata trasera de ratas, induce una inflamación duradera e hiperalgesia. El compuesto 3 se inyectó en la pata trasera derecha de ratas Wistar macho en el mismo bolo que contenía 50 μ g de *Mycobacterium tuberculosis* en 100 μ l de parafina líquida (ACF). Dieciocho horas después de la exposición, se determinó el umbral de dolor mecánico usando un aparato de Randall-Selitto y los valores obtenidos se compararon con los obtenidos antes de la inyección de ACF. La medida de hiperalgesia se repitió 24, 42 y 48 horas después de la inyección de ACF.

Resultados

20 Las Figuras 1 y 2 muestran los resultados obtenidos en el modelo de dolor inflamatorio inducido por ACF, para el Compuesto 3. Los resultados demostraron que el Compuesto 3 procurado mediante administración local (intradérmica, i.d.) era un inhibitor muy potente de la hiperalgesia inducida por ACF. El compuesto, inyectado a la concentración máxima de 3 μ M (es decir, 140 ng/pata) revertía completamente el comportamiento de dolor en animales inflamados con ACF y no modificaba la nocicepción normal en animales no pretratados que no recibieron la exposición a ACF.

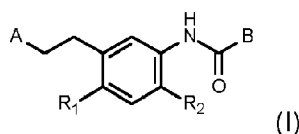
Ejemplo 64: Farmacocinética

25 El compuesto 3 se caracterizaba por un perfil farmacocinético subóptimo cuando se procuraba por vía sistémica. Por vía oral, su biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 12 % en ratones y 6 % en ratas. Sin embargo, la falta de un metabolismo importante en ratas y los efectos analgésicos locales relevantes ya descritos hacen que el compuesto 3 sea particularmente adecuado para el tratamiento local de la OA, mediante inyección intraarticular.

El compuesto 3 administrado a ratas en suspensión (tampón fosfato 150 mM pH 7, HPMC al 0,5 %, Tween 80 al 0,1 %) en la articulación de la rodilla, demostró una permanencia duradera similar a un depósito en el líquido sinovial y los tejidos articulares (cartílago y grasa sinovial) durante al menos 14 días.

REIVINDICACIONES

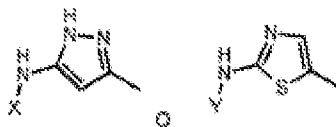
1. Un compuesto de N-fenilcarbamóilo de Fórmula (I)



o una sal del mismo

en donde

A es



donde

X es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, 2,3-dihidro-1H-pirolo[3,4-c]piridinilo, (heteroaril de 5 o 6 miembros)CO-, (fenil)CO- y anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros;

Y es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, azaespiroalquilo (C₇-C₁₀) y cicloalquil (C₃-C₆)-NH- saturado;

R₁ y R₂ están opcionalmente y no simultáneamente presentes y se seleccionan independientemente de alquilo (C₁-C₃) y halógeno.

2. El compuesto de N-fenilcarbamóilo según la reivindicación 1, en donde X es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, 2,3-dihidro-1H-pirolo[3,4-c]piridinilo, (heteroaril de 5 o 6 miembros)CO-, (fenil)CO- y anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros.

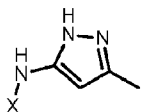
3. El compuesto de N-fenilcarbamóilo según la reivindicación 2, en donde el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros es pirazina, piridina o pirimidina.

4. El compuesto de N-fenilcarbamóilo según la reivindicación 3, en donde el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), (morfolino)metilo, (dimetilmorfolino)metilo, pirrolidin-1-il-metilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-ilo, 3-hidroxi-azetidin-1-ilo, 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo, (2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo, morfolin-1-ilo y ciano.

5. El compuesto de N-fenilcarbamóilo según la reivindicación 1, en donde R₁ es hidrógeno, metilo, fluoro o cloro e, independientemente de R₁, R₂ es hidrógeno o fluoro.

6. El compuesto de N-fenilcarbamóilo según la reivindicación 2, en donde B es un fenilo opcionalmente sustituido, preferiblemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃), R'SO₂-, R'R"N-alquilo (C₁-C₃), R'NH-alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, difluorometilo, halógeno, R'R"NSO₂-, cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-NH-, NR'-cicloalquil (C₃-C₆)- donde R' y R" son, independientemente entre sí, alquilo (C₁-C₃).

7. El compuesto de N-fenilcarbamóilo según la reivindicación 1, en donde A es



8. El compuesto de N-fenilcarbamóilo según la reivindicación 7, en donde X es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, preferentemente una pirazina opcionalmente sustituida.

9. El compuesto de N-fenilcarbamóilo según la reivindicación 7 u 8, en donde B es preferiblemente un fenilo opcionalmente sustituido, preferentemente sustituido con CF₃.

10. El compuesto de N-fenilcarbamoilo según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- 1) N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida,
 - 2) 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)isonicotinamida,
 - 3) N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 - 5 4) 4-(1-(etilamino)ciclopropil)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)benzamida,
 - 5) 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)isonicotinamida,
 - 6) 2-metil-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida,
 - 7) 2-fluoro-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida,
 - 8) 4-(ciclopropilsulfonil)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)picolinamida,
 - 10 9) N-(3-(2-fluoro-5-(6-isobutylnicotinamido)fenetil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-carboxamida
 - 10) N-(4-fluoro-3-(2-(5-((2-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida
 - 11) 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-fluoro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)isonicotinamida,
 - 12) N-(4-fluoro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida,
 - 15 13) N-(4-fluoro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 - 14) N-(3-(2-(5-((3,5-dimetilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 - 15) N-(4-fluoro-3-(2-(5-((3-metilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 - 16) N-(4-cloro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 - 17) N-(3-(2-(5-((2-etil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 - 20 18) N-(5-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenetil)-1H-pirazol-3-il)picolinamida,
 - 19) N-(3-(2-(3-(4-fluorobenzamido)-1H-pirazol-5-il)etil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 - 20) N-(4-metil-3-(2-(5-((3-metilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxamida,
 - 25 21) 3,3-dietil-N-(4-metil-3-(2-(5-((3-metilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida
 - 22) 3,3-dietil-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida
 - 23) N-(3-(5-(3-(4,4-dimetilciclohexil)ureido)-2-metilfenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-((1-isopropilazetidin-3-il)oxi)benzamida,
 - 24) N-(3-(5-(3-ciclopentilureido)-2-metilfenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 - 30 25) N-(3-(5-(3-(4,4-dimetilciclohexil)ureido)-2-metilfenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida,
 - 26) N-(4-fluoro-3-(2-(3-((2-metil-6-(morfolinometil)pirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 - 27) N-(3-(2-(3-((6-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 - 35 28) N-(4-fluoro-3-(2-(3-((2-metil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)pirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 - 29) N-(3-(2-(3-((6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 - 40 30) N-(4-fluoro-3-(2-(3-((6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,

- 31) N-(4-fluoro-3-(2-(3-((6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 32) (S)-N-(3-(2-(3-((6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 5 33) 3-(difluorometil)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)benzamida,
- 34) N-(3-(2-(5-((2-acetil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35) 3-(isopropilsulfonil)-N-(4-metil-3-(2-(5-((3-metilpiridin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)benzamida,
- 36) 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(5-((3-metilpiridin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)isonicotinamida,
- 10 37) N-(3-(2-(5-((6-ciano-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-3-(N,N-dimetilsulfamoil)benzamida,
- 38) N-(3-(2-(5-((6-ciano-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,
- 15 39) N-(3-(2-(5-((6-ciano-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-fluorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40) N-(4-fluoro-3-(2-(5-((2-metilpirimidin-5-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 41) 4-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)picolinamida,
- 42) N-(4-fluoro-3-(2-(3-((6-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20 43) N-(2-fluoro-5-(2-(5-((2-metil-6-morfolinopirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 44) N-(2-fluoro-5-(2-(3-((6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 45) N-(5-(2-(3-((6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 46) N-(2-fluoro-5-(2-(3-((6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)-1H-pirazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 47) 4-((dimetilamino)metil)-N-(3-(2-(5-(4-morfolinobenzamido)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)benzamida,
- 48) N-(4-metil-3-(2-(2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-5-il)etil)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida,
- 30 49) N-(4-metil-3-(2-(2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida, y
- 50) 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-5-il)etil)fenil)isonicotinamida.
11. El compuesto de N-fenilcarbamoilo de la reivindicación 10 seleccionado del grupo que consiste en:
- 3) N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 6) 2-metil-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida,
- 35 8) 4-(ciclopropilsulfonil)-N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)picolinamida,
- 13) N-(4-fluoro-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15) N-(4-fluoro-3-(2-(5-((3-metilpirazin-2-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 34) N-(3-(2-(5-((2-acetil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-il)amino)-1H-pirazol-3-il)etil)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida, y
- 40 49) N-(4-metil-3-(2-(2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-5-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida.
12. El compuesto de N-fenilcarbamoilo de la reivindicación 11 que es el compuesto 3) N-(4-metil-3-(2-(5-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-il)etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,

13. Un compuesto de N-fenilcarbamoílo (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso como medicamento.

5 14. Un compuesto de N-fenilcarbamoílo de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en la inhibición de al menos una de las tirosina cinasas seleccionadas de Fyn y VEGFR2 en el tratamiento de enfermedades y trastornos implicados con una o ambas cinasas.

10 15. El compuesto de N-fenilcarbamoílo de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 14, en donde el uso es en el tratamiento de un trastorno/enfermedad/patología seleccionada del grupo que consiste en osteoartritis; enfermedades oculares, preferiblemente trastornos neovasculares intraoculares, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético y otras retinopatías relacionadas con la isquemia, o rechazo de injerto de córnea inmunomediado; trastornos de la piel preferiblemente psoriasis o rosácea; dolor agudo o crónico, preferiblemente dolor seleccionado entre dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor por osteoartritis, dolor por patología ocular; enfermedades pulmonares preferiblemente síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), neumonitis por hipersensibilidad (NH) y esclerosis sistémica (ES); cáncer preferiblemente cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, carcinoma de células renales metastásico, glioblastoma multiforme recurrente, neoplasias malignas ginecológicas, cáncer de mama metastásico.

15

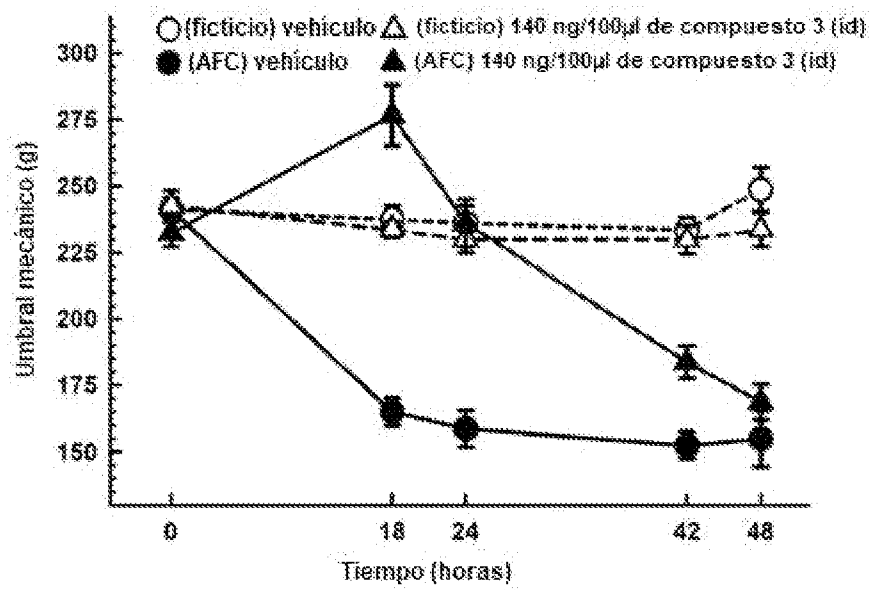


Figura 1

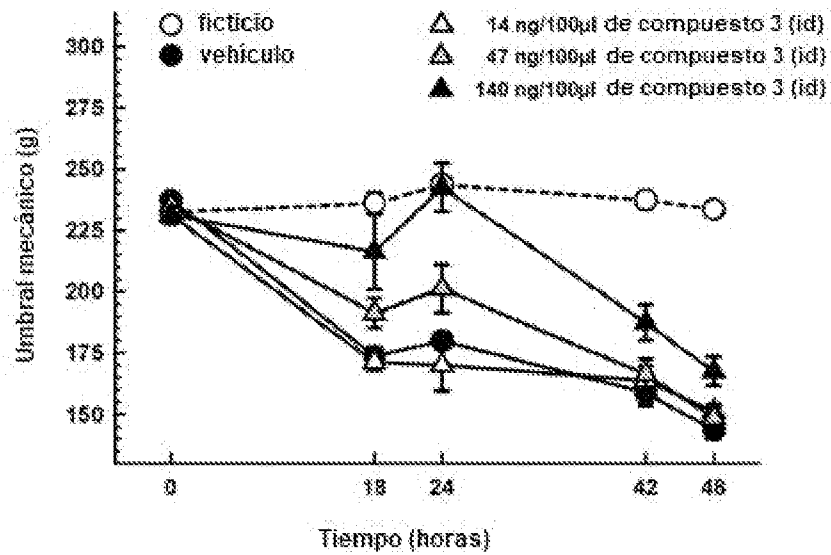


Figura 2