



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 923**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05782821 .2**

96 Fecha de presentación : **15.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1784396**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54

Título: **Compuestos de aminoheteroarilo sustituidos con pirazol como inhibidores de proteína quinasa.**

30

Prioridad: **26.08.2004 US 605244 P**  
**14.06.2005 US 690803 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2011**

73

Titular/es: **Pfizer Inc.**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, New York 10017, US**

72

Inventor/es: **Cui, Jingrong Jean;**  
**Funk, Lee Andrew;**  
**Jia, Lei;**  
**Kung, Pei-Pei;**  
**Meng, Jerry Jialun;**  
**Nambu, Mitchell David;**  
**Pairish, Mason Alan;**  
**Shen, Hong y**  
**Tran-Dube, Michelle Bich**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 355 923 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

Campo de la Invención

5 La invención se refiere generalmente a nuevos compuestos y procedimientos químicos. Más particularmente, la invención proporciona nuevos compuestos de aminoheteroarilo sustituidos con pirazol, particularmente aminopiridinas y aminopirazinias, que tienen actividad de proteína tirosina quinasa, y procedimientos para sintetizar y usar tales compuestos. Son compuestos preferidos los inhibidores de c-Met útiles para el tratamiento del crecimiento celular anormal tal como cánceres.

Antecedentes

10 En muchos cánceres humanos se ha demostrado que el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (c-MET o HGFR) o receptor de tirosina quinasa (RTK) está implicado en la oncogénesis, progresión tumoral con movilidad e invasión celular potenciadas, así como metástasis (véase, por ejemplo, Ma, P.C., Maulik, G., Christensen, J. & Salgia, R. (2003b). *Cancer Metastasis Rev*, 22, 309-25; Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P.C., Morrison, P.T. & Salgia, R. (2002b). *Cytokine Growth Factor Rev*, 13, 41-59). El c-MET (HGFR) puede activarse a través de sobreexpresión o mutaciones en diversos cánceres humanos, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) (Ma, P.C., Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. & Salgia, R. (2003a). *Cancer Res*, 63, 6272-6281).

20 El c-MET es un receptor de tirosina quinasa que está codificado por el protooncogen Met y transduce los efectos biológicos del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), que se denomina también factor de dispersión (SF). Jiang y col., *Crit. Rev. oncol. Hematol.* 29: 209-248 (1999). c-MET y HGF se expresan en numerosos tejidos, aunque su expresión normalmente está limitada principalmente a células de origen epitelial y mesenquimal, respectivamente. c-MET y HGF se requieren para el desarrollo normal de mamíferos y se ha demostrado que son importantes en la migración celular, la proliferación celular y la supervivencia, la diferenciación morfogénica y la organización de estructuras tubulares tridimensionales (por ejemplo, células tubulares renales, formación de glándulas, etc.). Además de sus efectos en células epiteliales, se ha informado de que HGF/SF es un factor angiogénico y que la señalización de c-MET en células endoteliales puede inducir muchas de las respuestas celulares necesarias para la angiogénesis (proliferación, movilidad, invasión).

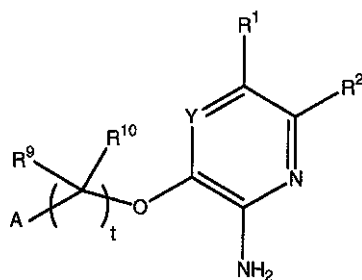
25 Se ha demostrado que el receptor de c-MET se expresa en numerosos cánceres humanos. Se ha demostrado que c-Met y su ligando, HGF, se co-expresan a niveles elevados en diversos cánceres humanos (particularmente sarcomas). Sin embargo, como el receptor y el ligando normalmente se expresan mediante diferentes tipos celulares, la señalización de c-MET se regula más comúnmente por interacciones tumor-estroma (tumor-huésped). Además, se ha observado amplificación, mutación y transposición del gen de c-MET en una subpoblación de cánceres humanos. Las familias con mutaciones en la línea germinal que activan la c-MET quinasa son propensas a múltiples tumores renales así como a tumores en otros tejidos. En numerosos estudios se ha correlacionado la expresión de c-MET y/o HGF/SF con el estado de la progresión de la enfermedad de diferentes tipos de cánceres (incluyendo cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estómago, piel y huesos). Además, se ha demostrado que la sobreexpresión de c-MET o HGF está correlacionada con un mal pronóstico y desenlace de la enfermedad en numerosos cánceres humanos importantes, incluyendo de pulmón, hígado, gástrico y mama. c-MET también ha estado directamente implicado en cánceres sin un régimen de tratamiento satisfactorio tal como cáncer pancreático, glioma y carcinoma hepatocelular.

40 Los ejemplos de inhibidores de c-MET (HGFR), sus síntesis y uso, pueden encontrarse en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° de serie 10/786.610, titulada "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors" (Compuestos de Aminoheteroarilo como Inhibidores de Proteína Quinasa) presentada el 26 de febrero de 2004, y la solicitud internacional correspondiente PCT/US2004/005495 con el mismo título, presentada el 26 de febrero de 2004,.

45 Sería deseable tener nuevos inhibidores de c-MET (HGFR) y procedimientos para usar tales inhibidores para el tratamiento del crecimiento celular anormal, tal como cáncer.

Sumario

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula **1**

**1**

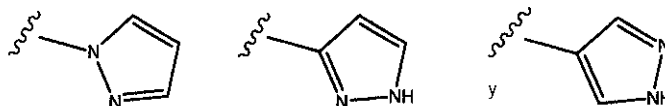
en la que:

Y es CR<sup>12</sup>;

A es fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos R<sup>3</sup>;

5

R<sup>1</sup> se selecciona entre



opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R<sup>13</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

10

cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroalíclicilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CN, -C(O)R<sup>4</sup>, -OC(O)R<sup>4</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>16</sup>, - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>4</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>4</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>

cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroalíclicilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros;

15

cada R<sup>9</sup> es metilo y R<sup>10</sup> es hidrógeno;

R<sup>12</sup> es hidrógeno;

20

cada R<sup>13</sup> es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>, -CN, -OC(O)R<sup>4</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>4</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>4</sup>, -C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>(heteroalíclicilo de 3-12 miembros), -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>(cicloalquilo C<sub>3-12</sub>), -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>(arilo C<sub>6-12</sub>), -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>(heteroarilo de 5-12 miembros), -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>4</sup>, los grupos R<sup>13</sup> en átomos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo arilo C<sub>6-12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> o heteroalíclicilo de 3-12 miembros y cada hidrógeno en R<sup>13</sup> está opcionalmente sustituido por R<sup>3</sup>;

cada m es independientemente 0, 1 ó 2;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

25

t es 1, y

cada p es independientemente 1 ó 2;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

30

con la condición de que el compuesto no sea 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina o 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina.

35

En un aspecto particular de esta realización, cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroalíclicilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CN, -C(O)R<sup>4</sup>, -OC(O)R<sup>4</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -

$O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ ,  $-C(=NR^6)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$  o  $-NR^4S(O)_pR^5$  y

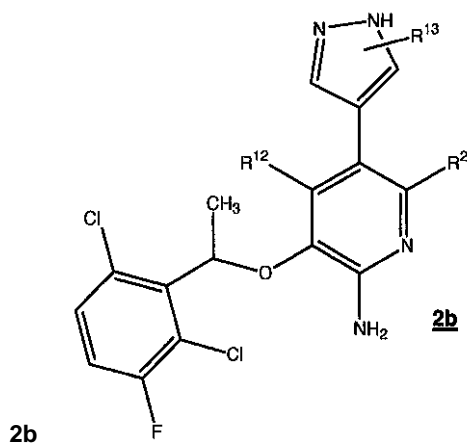
cada  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros;

5 En otro aspecto particular de esta realización y en combinación con cualquier otro aspecto particular no contradictorio, A es fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos  $R^3$ , preferiblemente uno, dos o tres halógenos.

En otro aspecto particular de esta realización y en combinación con cualquier otro aspecto particular no contradictorio, t es 1,  $R^9$  es metilo y  $R^{10}$  es hidrógeno.

10 En otro aspecto particular de esta realización y en combinación con cualquier otro aspecto particular no contradictorio, Y es  $CR^{12}$ ,  $R^2$  es hidrógeno y  $R^{12}$  es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula **2b**



en la que:

$R^2$  es hidrógeno,

15 cada  $R^3$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_2OR^4$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-O(CR^6R^7)_nR^4$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ ,  $-C(=NR^6)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$  o  $-NR^4S(O)_pR^5$ ;

20 cada  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros;

$R^{12}$  es hidrógeno;

25 cada  $R^{13}$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_2OR^4$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-O(CR^6R^7)_nR^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-C(=NR^6)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^4S(O)_pR^5$ ,  $-(CR^6R^7)_n$  (heterocíclico de 3-12 miembros),  $-(CR^6R^7)_n$  (cicloalquilo  $C_{3-12}$ ),  $-(CR^6R^7)_n$  (arilo  $C_{6-12}$ ),  $-(CR^6R^7)_n$  (heteroarilo de 5-12 miembros),  $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$  o  $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$ , los grupos  $R^{13}$  en átomos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo arilo  $C_{6-12}$ , heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo  $C_{3-12}$  o heterocíclico de 3-12 miembros y cada hidrógeno de  $R^{13}$  está opcionalmente sustituido por  $R^3$ ;

cada m es independientemente 0, 1 ó 2;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

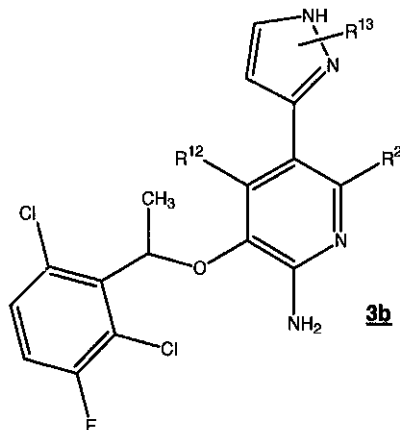
30 cada p es independientemente 1 ó 2;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

35 con la condición de que el compuesto no sea 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina o 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina.

En un aspecto particular de estas realizaciones, cada  $R^3$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_2OR^4$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-O(CR^6R^7)_nR^4$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ ,  $-C(=NR^6)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$  o  $-NR^4S(O)_pR^5$ ,

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula **3b**



en la que:

$R^2$  es hidrógeno,

10 cada  $R^3$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_2OR^4$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-O(CR^6R^7)_nR^4$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ ,  $-C(=NR^6)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$  o  $-NR^4S(O)_pR^5$ ;

$R^{12}$  es hidrógeno;

15 cada  $R^{13}$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_2OR^4$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-O(CR^6R^7)_nR^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-C(=NR^6)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^4S(O)_pR^5$ ,  $-(CR^6R^7)_n$  (heterocíclico de 3-12 miembros),  $-(CR^6R^7)_n$  (cicloalquilo  $C_{3-12}$ ),  $-(CR^6R^7)_n$  (arilo  $C_{6-12}$ ),  $-(CR^6R^7)_n$  (heteroarilo de 5-12 miembros),  $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$  o  $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$ , los grupos  $R^{13}$  en átomos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo arilo  $C_{6-12}$ , heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo  $C_{3-12}$  o heterocíclico de 3-12 miembros y cada hidrógeno de  $R^{13}$  está opcionalmente sustituido por  $R^3$ ;

cada  $m$  es independientemente 0, 1 ó 2;

cada  $n$  es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

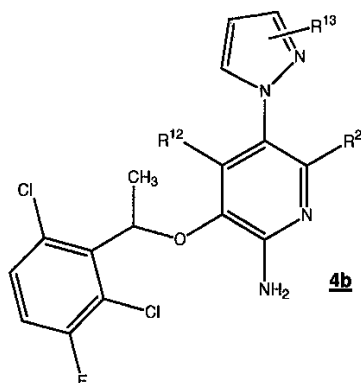
cada  $p$  es independientemente 1 ó 2;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En un aspecto particular de estas realizaciones, cada  $R^3$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_2OR^4$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-O(CR^6R^7)_nR^4$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$  o  $-NR^4S(O)_pR^5$  y

30 cada  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula **4b**



en la que:

$R^2$  es hidrógeno;

5 cada  $R^3$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{2-12}$ , alquinilo  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heteroalíclicilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_2OR^4$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-O(CR^6R^7)_nR^4$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ ,  $-C(=NR^6)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$  o  $-NR^4S(O)_pR^5$

cada  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{2-12}$ , alquinilo  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heteroalíclicilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros;

10  $R^{12}$  es hidrógeno,

15 cada  $R^{13}$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{2-12}$ , alquinilo  $C_{2-12}$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_2OR^5$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-O(CR^6R^7)_nR^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-C(=NR^6)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^4S(O)_pR^5$ ,  $-(CR^6R^7)_n$  (heteroalíclicilo de 3-12 miembros),  $-(CR^6R^7)_n$  (cicloalquilo  $C_{3-12}$ ),  $-(CR^6R^7)_n$  (arilo  $C_{6-12}$ ),  $-(CR^6R^7)_n$  (heteroarilo de 5-12 miembros),  $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$  o  $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$ , los grupos  $R^{13}$  en átomos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo arilo  $C_{6-12}$ , heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo  $C_{3-12}$  o heteroalíclicilo de 3-12 miembros y cada hidrógeno de  $R^{13}$  está opcionalmente sustituido por  $R^3$ ;

cada  $m$  es independientemente 0, 1 ó 2;

cada  $n$  es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

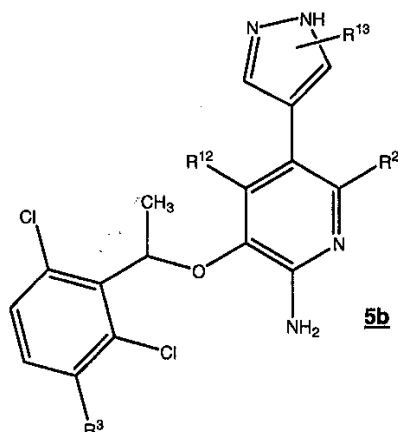
cada  $p$  es independientemente 1 ó 2;

20 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En un aspecto particular de estas realizaciones, cada  $R^3$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{2-12}$ , alquinilo  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heteroalíclicilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_2OR^4$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-O(CR^6R^7)_nR^4$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ ,  $-C(=NR^6)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$  o  $-NR^4S(O)_pR^5$  y

cada  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{2-12}$ , alquinilo  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{5-12}$ , heteroalíclicilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros;

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula **5b**



en la que:

$R^2$  es hidrógeno;

5  $R^3$  es halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{2-12}$ , alquinilo  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heteroalíclicilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_2OR^4$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$ ,  $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-O(CR^6R^7)_nR^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ ,  $-C(=NR^6)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$  o  $-NR^4S(O)_pR^5$

cada  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{2-12}$ , alquinilo  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-12}$ , heteroalíclicilo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros;

10  $R^{12}$  es hidrógeno;

15 cada  $R^{1a}$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{2-12}$ , alquinilo  $C_{2-12}$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ ,  $-S(O)_2OR^4$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-O(CR^6R^7)_nR^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ ,  $-(CR^6R^7)_nOR^4$ ,  $-C(=NR^6)NR^4R^5$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^4S(O)_pR^5$ ,  $-(CR^6R^7)_n$ (heteroalíclicilo de 3-12 miembros),  $-(CR^6R^7)_n$ (cicloalquilo  $C_{3-12}$ ),  $-(CR^6R^7)_n$ (arilo  $C_{6-12}$ ),  $-(CR^6R^7)_n$ (heteroarilo de 5-12 miembros),  $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ , o  $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$ , los grupos  $R^{13}$  en átomos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo arilo  $C_{6-12}$ , heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo  $C_{3-12}$  o heteroalíclicilo de 3-12 miembros y cada hidrógeno de  $R^{13}$  está opcionalmente sustituido por  $R^3$ ;

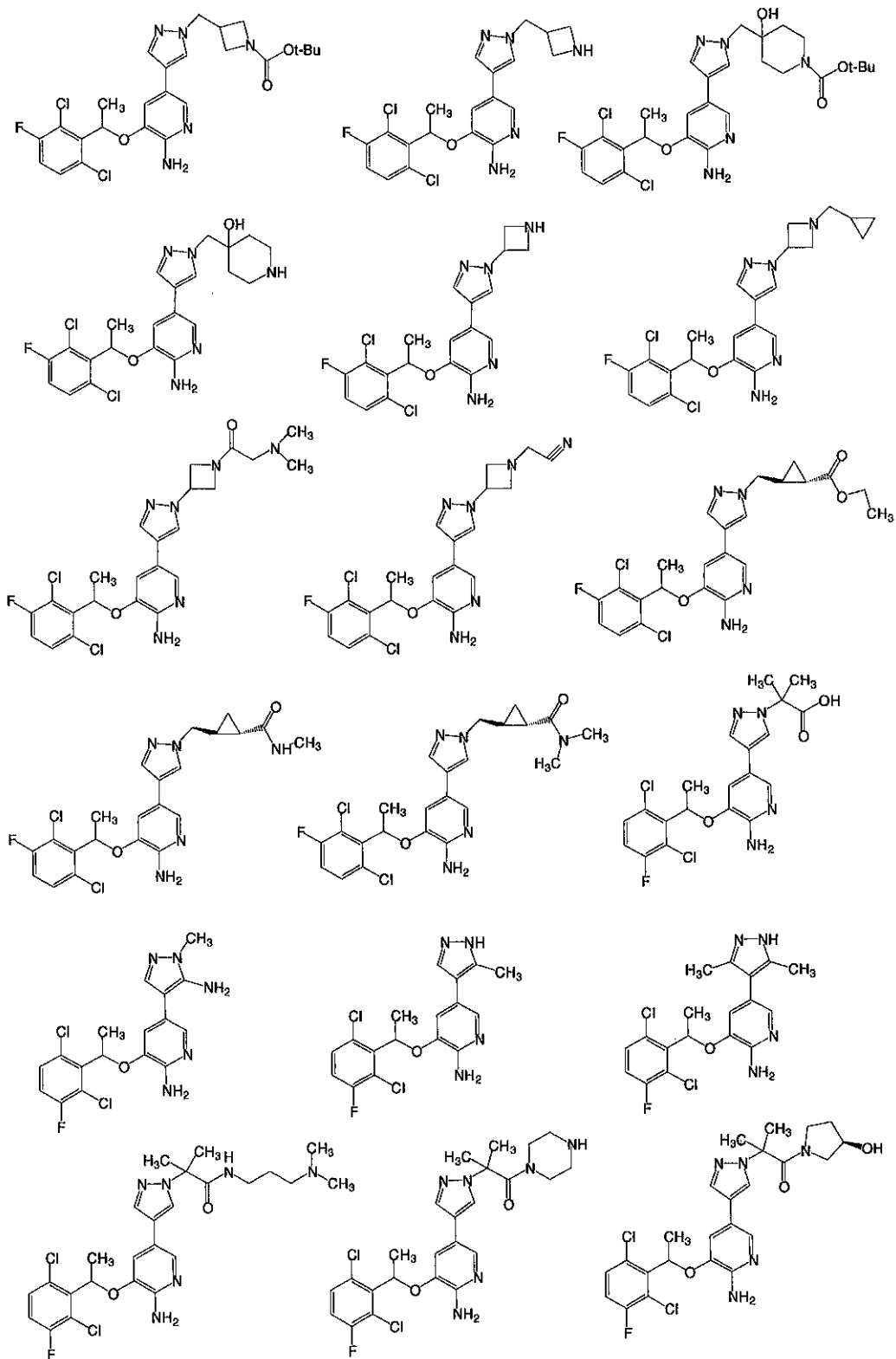
cada  $m$  es independientemente 0, 1 ó 2;

cada  $n$  es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada  $p$  es independientemente 1 ó 2;

20 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

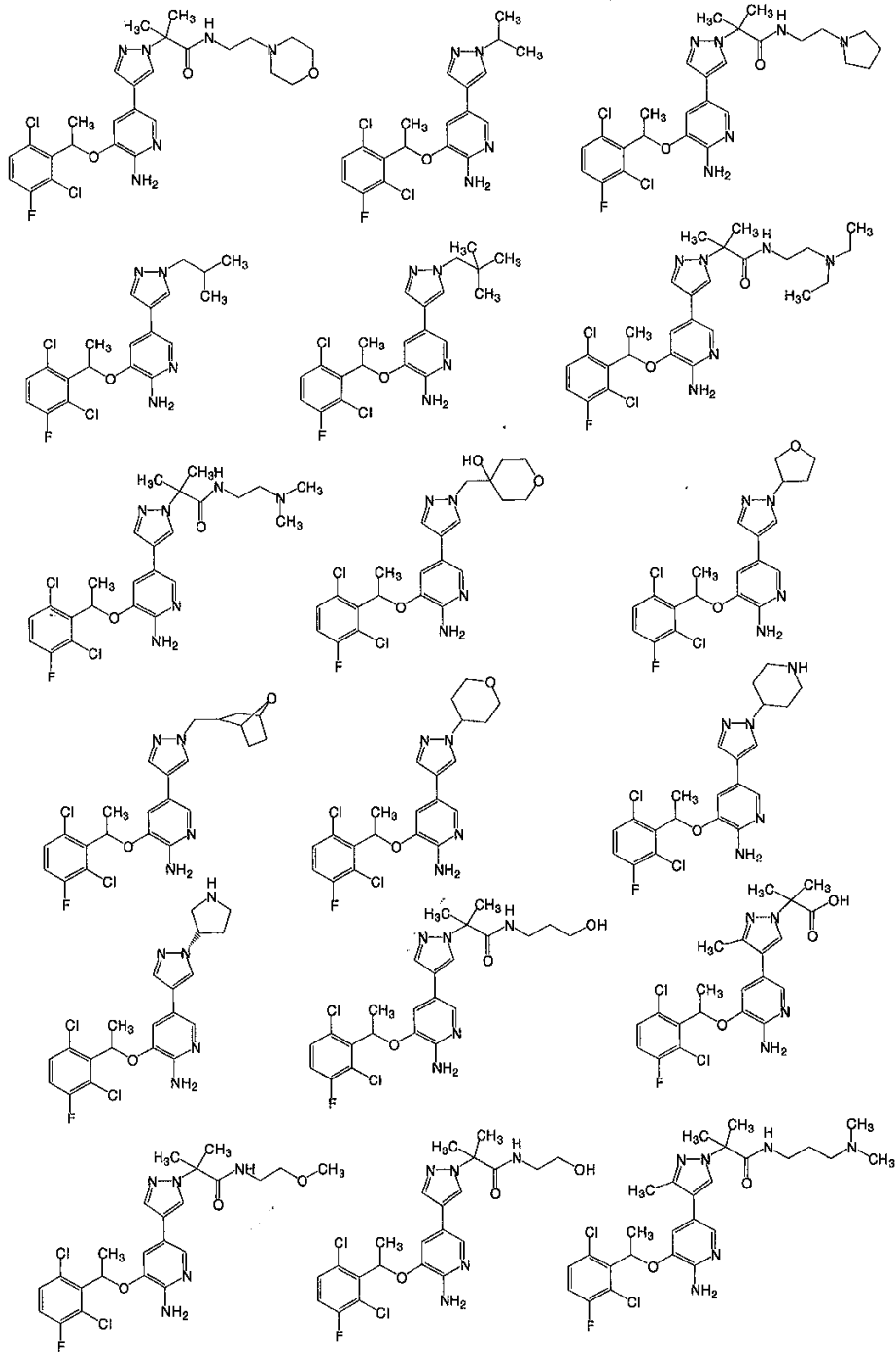
En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

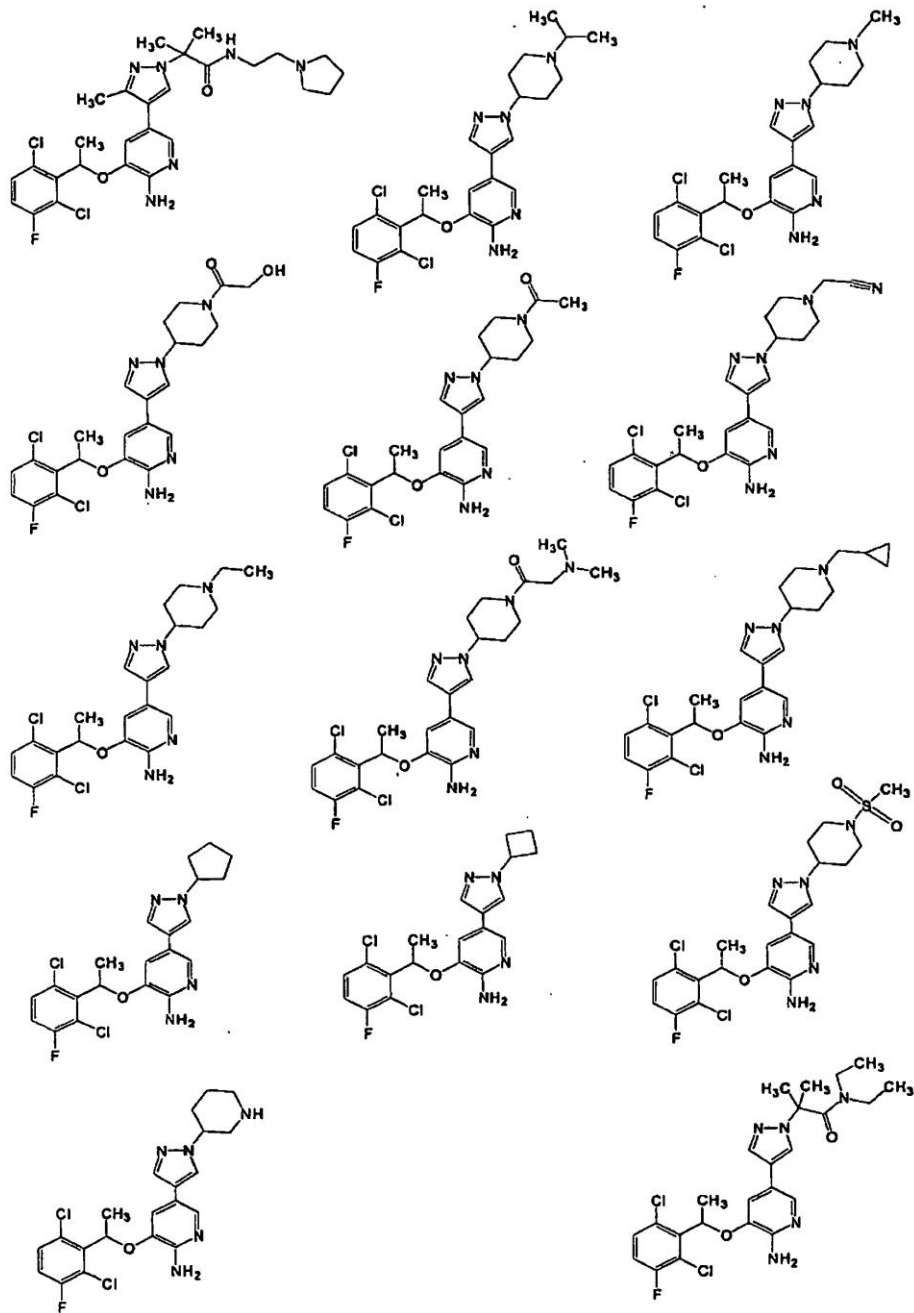
En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:





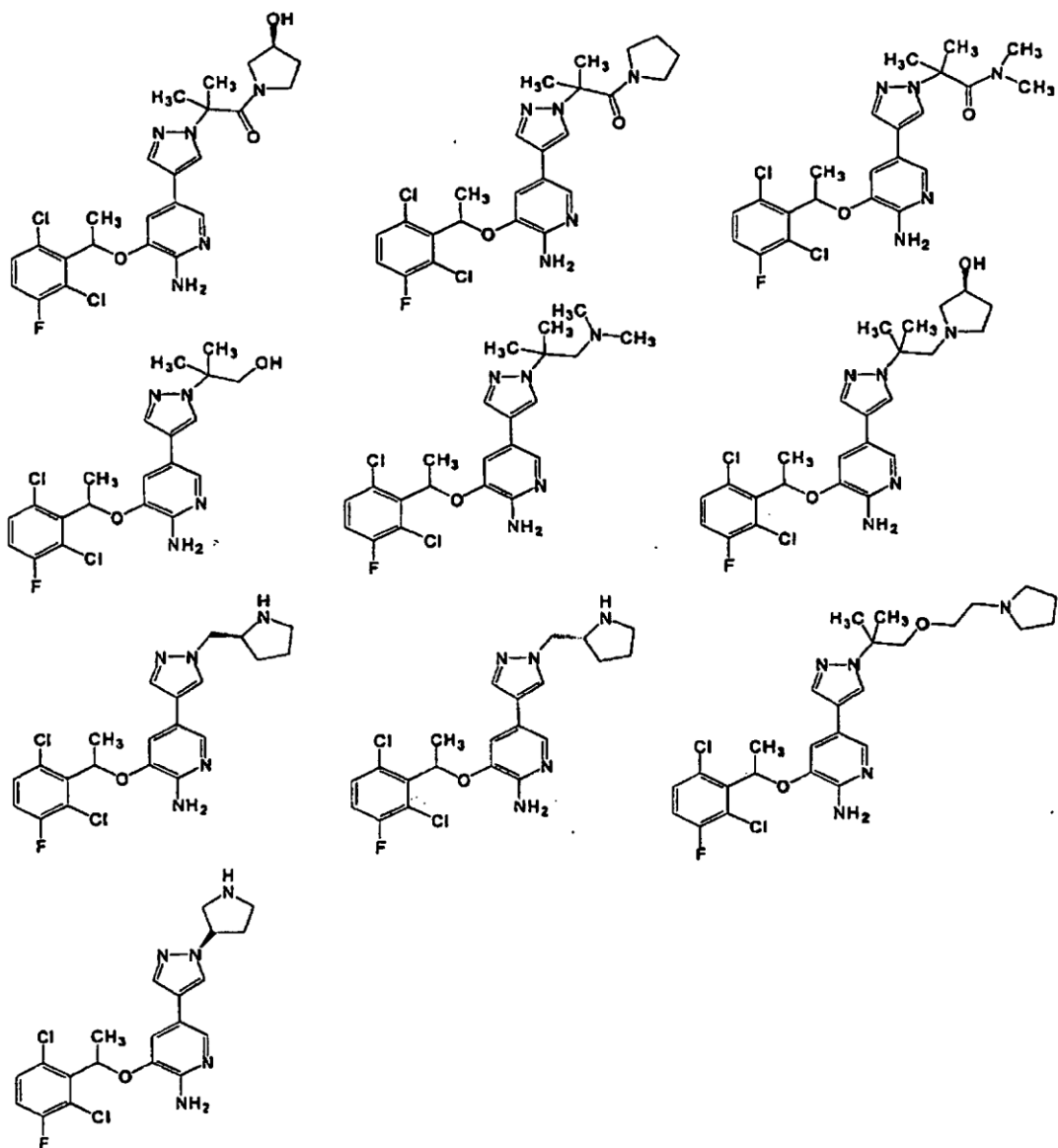
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



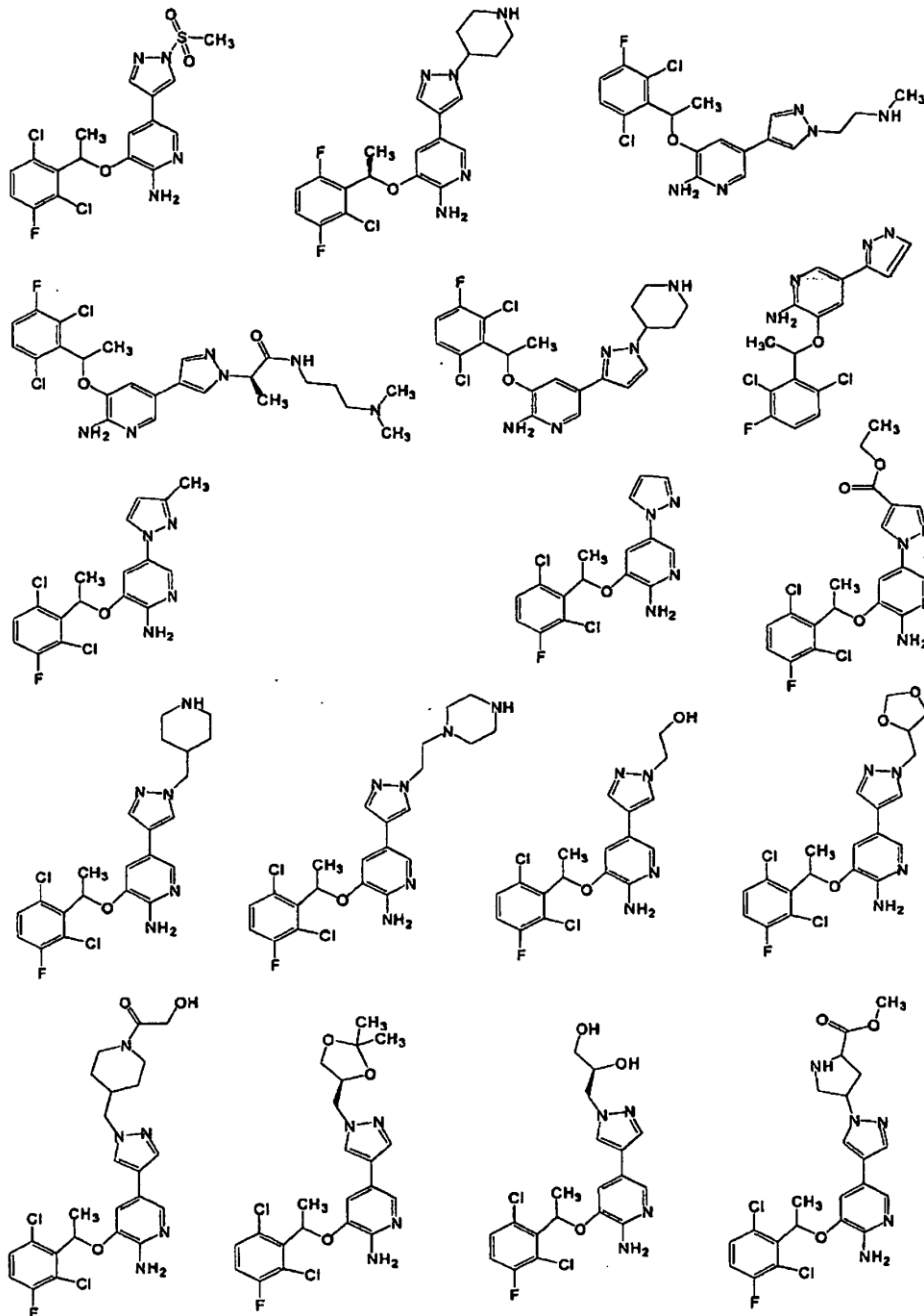
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



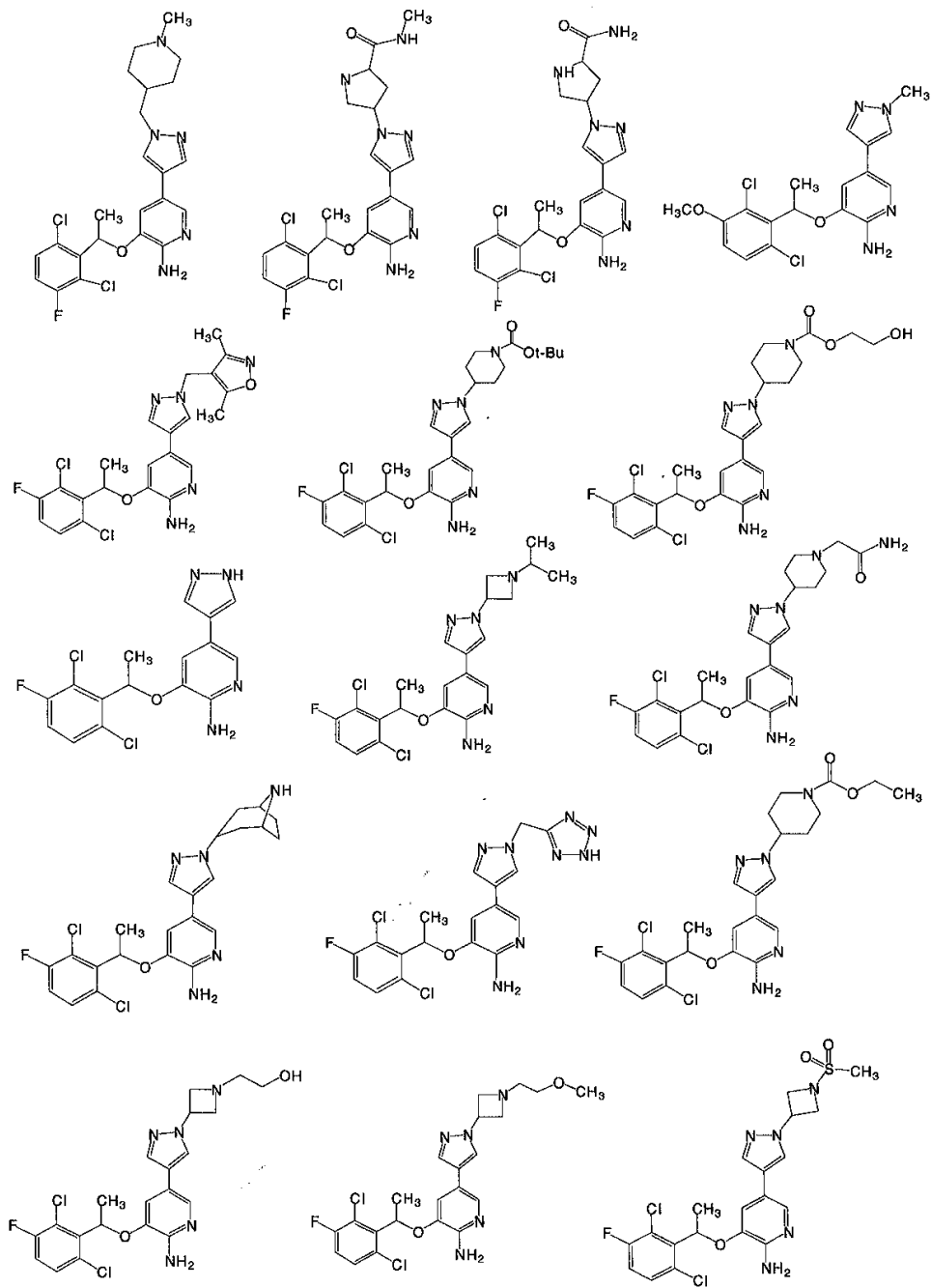
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



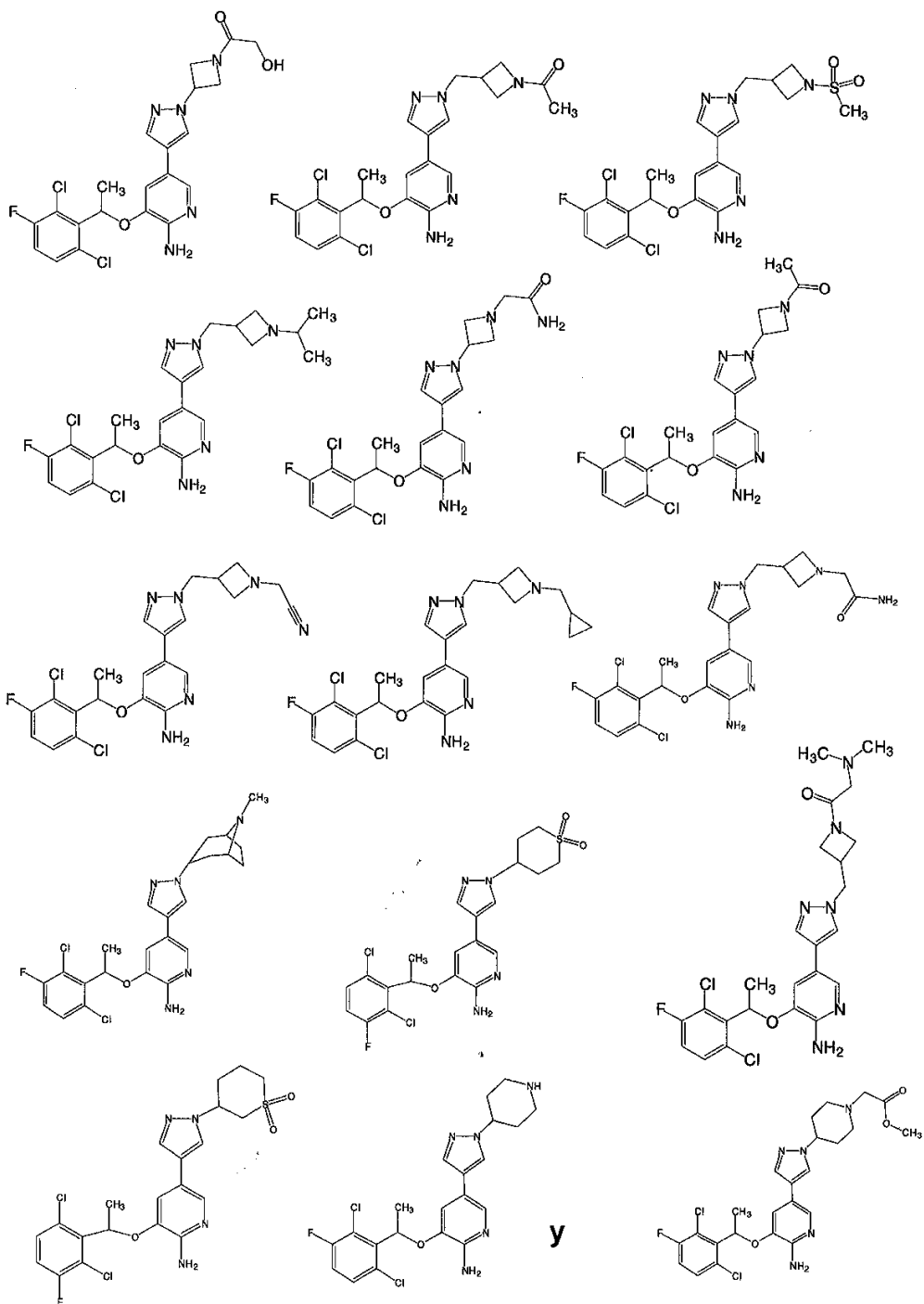
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



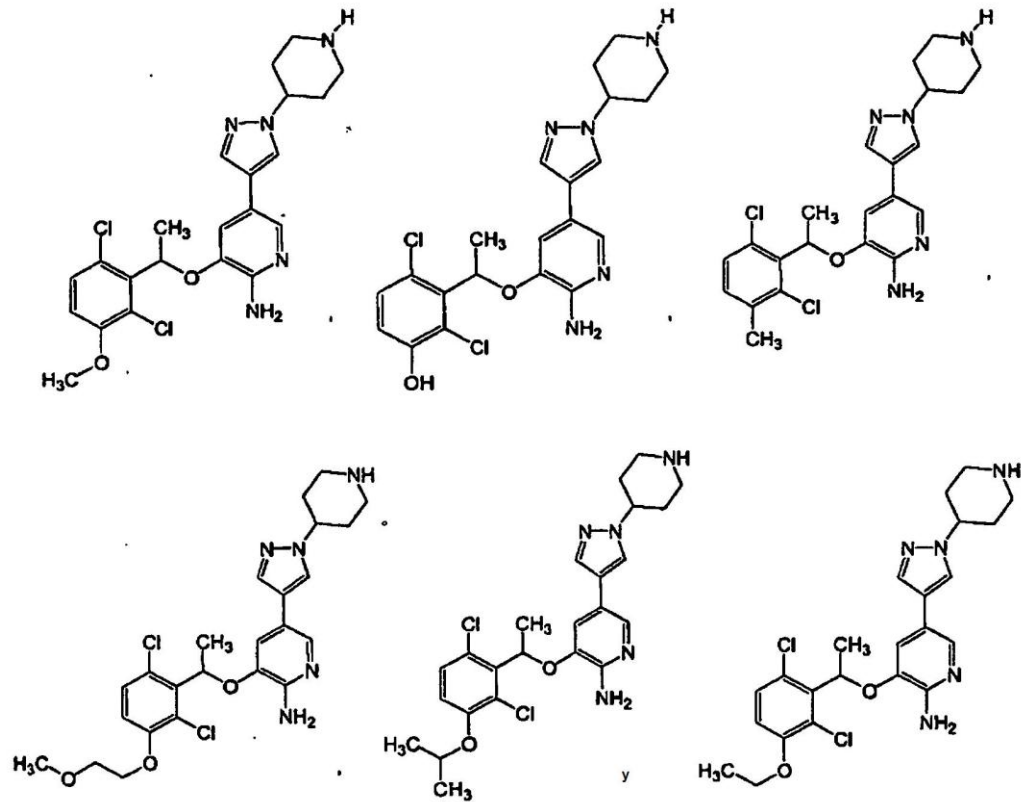
o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



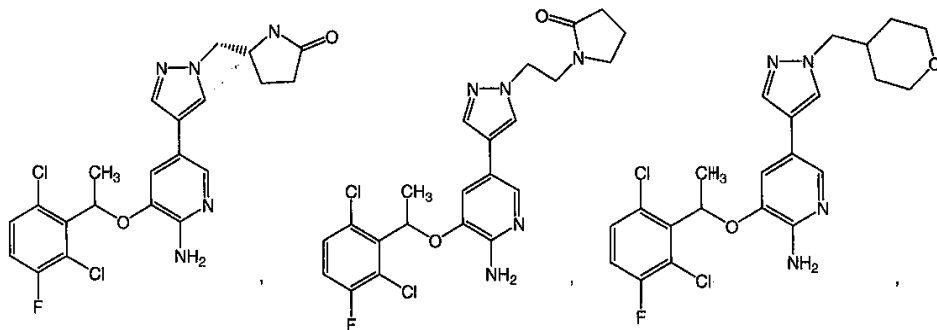
o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

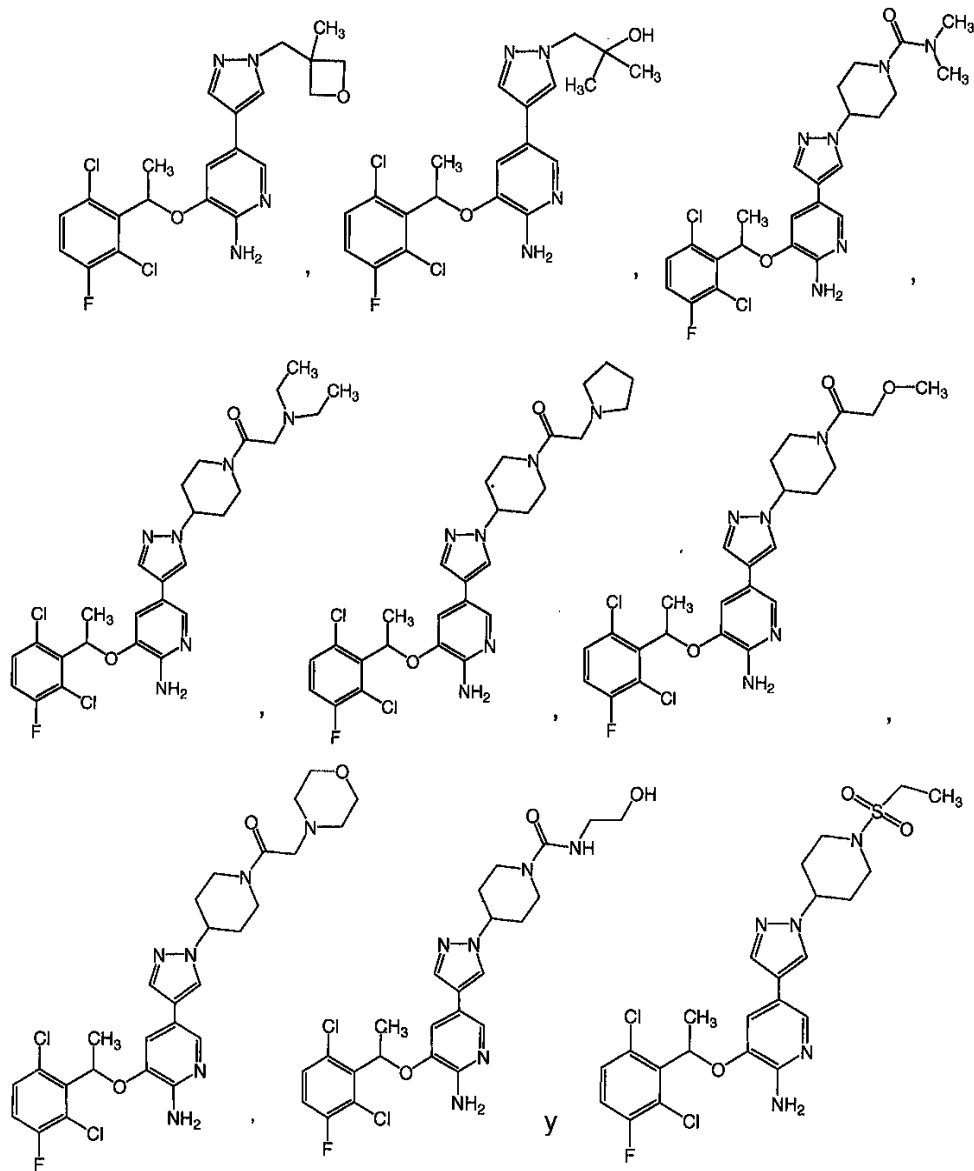
En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

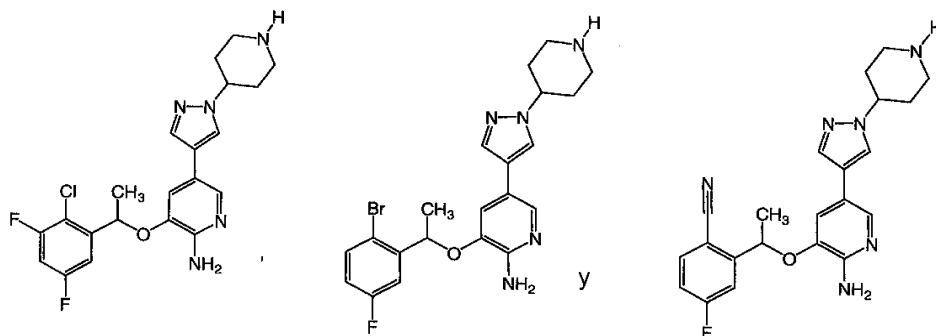
En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:





o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



5 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tales composiciones se



describen más adelante.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen los que tienen actividad inhibitoria de c-MET como se define mediante uno cualquiera o más de  $CI_{50}$ ,  $K_i$ , o porcentaje de inhibición (%). Un especialista en la técnica puede determinar fácilmente si un compuesto tiene tal actividad realizando el ensayo apropiado, y las descripciones de tales ensayos se muestran en la sección de Ejemplos de el presente documento. En una realización, los compuestos particularmente preferidos tienen una  $K_i$  de c-MET de menos de 5  $\mu M$  o de menos de 2  $\mu M$ , o de menos de 1  $\mu M$ , o de menos de 500 nM o de menos de 200 nM o de menos de 100 nM. En otra realización, los compuestos particularmente preferidos tienen una inhibición de c-MET a 1  $\mu M$  de al menos el 10%, o de al menos el 20% o de al menos el 30% o de al menos el 40%, o de al menos el 50% o de al menos el 60% o de al menos el 70% o de al menos el 80% o de al menos el 90%. En los Ejemplos del presente documento se describen procedimientos para medir la actividad de c-MET/HGFR.

En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar el crecimiento celular anormal en un mamífero, incluido un ser humano.

En una realización específica, el crecimiento celular anormal es cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, tumores de la columna vertebral, glioma del tallo encefálico, adenoma hipofisario o una combinación de uno o más de los anteriores cánceres. En otra realización de dicho procedimiento, dicho crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero sin limitación, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis.

En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por el HGFR en un mamífero, incluido un ser humano.

En otras realizaciones específicas de cualquiera de los usos mencionados con anterioridad, el procedimiento comprende además administrar al mamífero una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes antitumorales, agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos, cuyas cantidades son eficaces conjuntamente en el tratamiento de dicho crecimiento celular anormal. Tales sustancias incluyen las descritas en las Publicaciones PCT N° WO 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/38719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO 00/37107 y WO 00/38786

Los ejemplos de agentes antitumorales incluyen inhibidores mitóticos, por ejemplo derivados de alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vinorelbina, vindescina y vincristina; colquinas, alocoquina, halicondrina, éter *N*-benzoiltrimetil-metilico de ácido colchicínico, dolastatina 10, maistansina, rizoxina, taxanos tales como taxol (paclitaxel), docetaxel (Taxotere), 2'-*N*-[3-(dimetilamino)propil]glutamato (derivado de taxol), tiocolchicina, tritil cisteína, tenipósido, metotrexato, azatioprina, fluorouracilo, citocina arabinósido, 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina), adriamicina y mitamicina. Agentes de alquilación, por ejemplo cis-platino, carboplatino, oxiplatino, iproplatino, éster etílico de *N*-acetil-DL-sarcosil-L-leucina (Asaley o Asalex), ácido 1,4-ciclohexadien-1,4-dicarbámico, 2,5-*bis*-(1-aziridinil)-3,6-dioxo-, éster dietílico (diaziquona), 1,4-*bis*-(metanosulfonilo)butano (bisulfán o leucosulfán), clorozotocina, clomesona, cianomorfolinodoxorrubicina, ciclodisona, dianhidroglactitol, fluorodopán, hepsulfam, mitomicina C, hicateonemitomocina C, mitozolamida, diclorhidrato de 1-(2-cloroetil)-4-(3-cloropropil)-piperazina, piperazindona, pipobromán, porfiromicina, mostaza de espirohidantoína, teroxirona, tetraplatino, tiotepa, trietilenmelamina, mostaza nitrogenada de uracilo, clorhidrato de *bis*(3-mesiloxipropil)amina, mitomicina, agentes de nitrosoureas tales como ciclohexil-cloroetilnitrosourea, metilciclohexil-cloroetilnitrosourea, 1-(2-cloroetil)-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-nitroso-urea, *bis*(2-cloroetil)nitrosourea, procarbazona, dacarbazina, compuestos relacionados con la mostaza de nitrógeno tales como mecloroetamina, ciclofosfamida, ifosamida, melfalan, clorambucilo, fosfato sódico de estramustina, estreptozoína, y temozolamida. Antimetabolitos de ADN, por ejemplo 5-fluorouracilo, citosina arabinósido, hidroxouracilo, 2-[(3-hidroxi-2-piridinil)metil]hidrazincarbotoamida, desoxifluorouridina, 5-hidroxi-2-formilpiridin-tiosemicarbazona, alfa-2'-desoxi-6-tioguanosina, glicinato de afidocolina, 5-azadesoxicidina, beta-tioguanin-desoxirribosido, ciclocitidina, guanazol, glicodialdehído de inosina, macbecina II, pirazolidiazol, cladribina, pentostatina, tioguanina, mercaptopurina, bleomicina, 2-clorodesoxiadenosina, inhibidores de timidilato sintasa tales como raltitrexed y pemetrexed disódico, clofarabina, floxuridina y fludarabina. Antimetabolitos de ADN/ARN, por ejemplo, L-alanosina, 5-azacitidina, acivicina, aminopterina y derivados de los mismos tales como ácido *N*-[2-cloro-5-[[2,4-diamino-5-metil-6-quinazolinil]metil]amino]benzoil]-L-aspartico, ácido *N*-[4-[[2,4-diamino-5-etil-6-quinazolinil]metil]amino]benzoil]-L-aspartico, ácido *N*-[2-cloro-4-[[2,4-diaminopteridinil]metil]amino]benzoil]-L-aspartico, antifol de Baker soluble, dicloroalil lawsona, brequinar, ftoraf, dihidro-5-azacitidina, metotrexato, sal tetrasódica del ácido *N*-(fosfonoacetil)-L-aspartico, pirazofurano, trimetrexato, plicamicina, actinomicina D, criptocina y análogos tales como criptocina-52 o, por ejemplo,

uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea N° 239362 tal como ácido *N*-(5-[*N*-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-*N*-metilamino]-2-tenoil)-*L*-glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos de intercalación, por ejemplo adriamicina y bleomicina; proteínas, por ejemplo interferón; y anti-hormonas, por ejemplo anti-estrógenos tales como Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo anti-andrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-3-(trifluorometil)propionanilida). Tal tratamiento conjunto puede conseguirse mediante la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento.

Los agentes anti-angiogénesis incluyen inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa 2 de matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa 9 de matriz) e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II). Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), Solicitud de Patente Europea N° 97304971,1 (presentada el 8 de julio de 1997), Solicitud de Patente Europea N° 99308617,2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), Solicitud Internacional PCT N° PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), Solicitud de Patente Europea N° 99302232,1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña número 9912961,1 (presentada el 3 de junio de 1999), Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), Patente de Estados Unidos 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), Patente de Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999), y Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), todos los cuales se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad. Son inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos los que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Se prefieren más los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto a las demás metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Los ejemplos de inhibidores de MMP incluyen AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 y los siguientes compuestos: ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido (2*R*,3*R*) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico; hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido (2*R*,3*R*) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoil-tetrahydro-piran-4-il)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-furan-3-carboxílico; y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de inhibidores de transducción de señales incluyen agentes que pueden inhibir las respuestas del EGFR (Receptor del factor de crecimiento epidérmico), tales como anticuerpos anti-EGFR, anticuerpos anti-EGF, y moléculas que son inhibidores de EGFR; inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotélico vascular); e inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, por ejemplo HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. de South San Francisco, California, Estados Unidos).

Los inhibidores de EGFR se describen, por ejemplo, en los documentos WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), WO 98/14451 (publicado el 9 de abril de 1998), WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998) y la Patente de Estados Unidos 5.747.498 (expedida el 5 de mayo de 1998). Los agentes que inhiben EGFR incluyen, pero sin limitación, los anticuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, Nueva York, Estados Unidos), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, Estados Unidos), y OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, Estados Unidos), VRCTC-310 (Ventech Research) y toxina de fusión de EGF (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts).

Los inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, Estados Unidos), también puede combinarse o co-administrarse con la composición. Los inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en los documentos WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), solicitud Internacional PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), en los documentos WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), Patente de Estados Unidos N° 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), Patente de Estados Unidos 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), Patente de Estados Unidos 5.886.020 (expedida el 23 de marzo de 1999), Patente de Estados Unidos N° 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), documento WO 99/10349 (publicada el 4 de

marzo de 1999), WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), WO 98/54093 (publicado de 3 de diciembre de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999), y WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), todos los cuales se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad. Otros ejemplos de algunos inhibidores de VEGF específicos son IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, Estados Unidos); anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab (Genentech, Inc. of South San Francisco, California); y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

Los inhibidores del receptor ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, Estados Unidos) y 2B-1 (Chiron), pueden administrarse en combinación con la composición. Tales inhibidores de erbB2 incluyen los descritos en los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999); WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), Patente de Estados Unidos 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre de 1996), y Patente de Estados Unidos 5.877.305 (expedida el 2 de marzo de 1999), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. También se describen inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención en la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/117.341, presentada el 27 de enero de 1999, y en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/117.346 presentada el 27 de enero de 1999, incorporándose ambas en el presente documento por referencia en su totalidad.

Otros agentes antiproliferativos que pueden usarse incluyen inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa e inhibidores del receptor de tirosina quinasa PDGFr, incluyendo los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes solicitudes de Patente de Estados Unidos: 09/221946 (presentada el 28 de diciembre de 1998); 09/454058 (presentada el 2 de diciembre de 1999), 09/501163 (presentada el 9 de febrero de 2000); 09/539930 (presentada el 31 de marzo de 2000); 09/202796 (presentada el 22 de mayo de 1997); 09/384339 (presentada el 26 de agosto de 1999); y 09/383755 (presentada el 26 de agosto de 1999); y los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente provisional de Estados Unidos 60/168207 (presentada el 30 de noviembre de 1999); 60/170119 (presentada el 10 de diciembre de 1999); 60/177718 (presentada el 21 de enero de 2000); 60/168217 (presentada el 30 de noviembre de 1999) y 60/200834 (presentada el 1 de mayo de 2000). Cada una de las solicitudes de patente y solicitudes de patente provisionales anteriores se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Las composiciones de la invención también pueden usarse con otros agentes útiles en el tratamiento del crecimiento celular anormal o cáncer, incluyendo, pero sin limitación agentes capaces de potenciar las respuestas inmunes anti-tumorales, tales como anticuerpos contra CTLA4 (antígeno de linfocitos citotóxicos 4), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes anti-proliferativos tales como otros inhibidores de farnesil proteína transferasa. Los anticuerpos específicos contra CTLA4 que pueden usarse en la presente invención incluyen los descritos en la Solicitud Provisional de Estados Unidos 60/113.647 (presentada el 23 de diciembre de 1998), que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

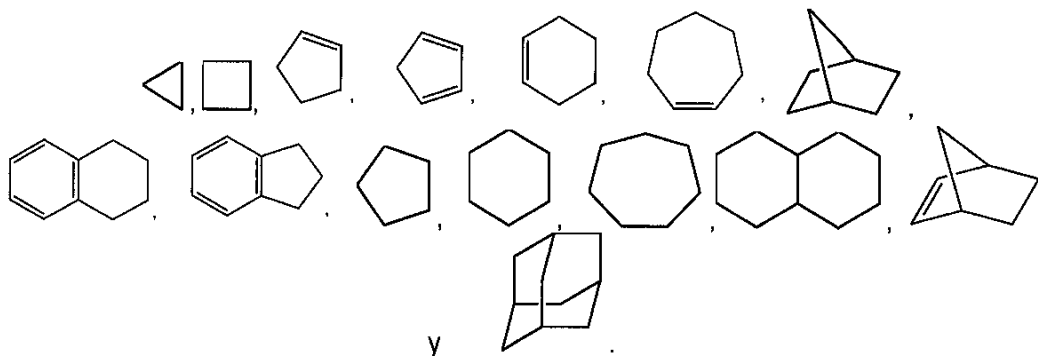
#### Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados indicados a continuación. Las variables definidas en esta sección, tales como R, X, n y similares, son únicamente para referencia en esta sección, y no quiere decir que tengan el mismo significado que el que puede usarse fuera de esta sección de definiciones. Además, muchos de los grupos definidos en el presente documento pueden sustituirse opcionalmente. La lista en esta sección de definiciones de sustituyentes típicos es ilustrativa y no pretende limitar en ningún momento los sustituyentes definidos en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y cadena ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere específicamente a un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y similares. Alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos de sustituyentes típicos incluyen cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, carbonilo, tiocarbonilo, *O*-carbamilo, *N*-carbamilo, *O*-tiocarbamilo, *N*-tiocarbamilo, *C*-amido, *N*-amido, *C*-carboxi, *O*-carboxi, nitro, sililo, amino y -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, donde R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, acetilo, sulfonilo, trifluorometanosulfonilo y, combinado, un anillo heteroalíciclico de cinco o seis miembros.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico de 3 a 8 miembros siendo todos carbono, un grupo de anillo bicíclico condensado de 5 miembros/6 miembros o de 6 miembros/6 miembros siendo todos carbono, o un grupo de anillo condensado multicíclico (un sistema de anillo "condensado" significa que cada anillo en el sistema comparte un par de átomos de carbono adyacentes con cada uno de los demás anillos en el sistema) donde uno o más de los anillos pueden contener uno o más dobles enlaces pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano,

5 ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, adamantano, cicloheptano, cicloheptatrieno, y similares. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos de sustituyentes típicos incluyen alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, *C*-carboxi, *O*-carboxi, *O*-carbamilo, *N*-carbamilo, *C*-amido, *N*-amido, nitro, amino y  $-NR^xR^y$ , con  $R^x$  y  $R^y$  como se han definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de cicloalquilo se derivan, pero sin limitación, de los siguientes:



"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2- ó 3-butenilo, y similares.

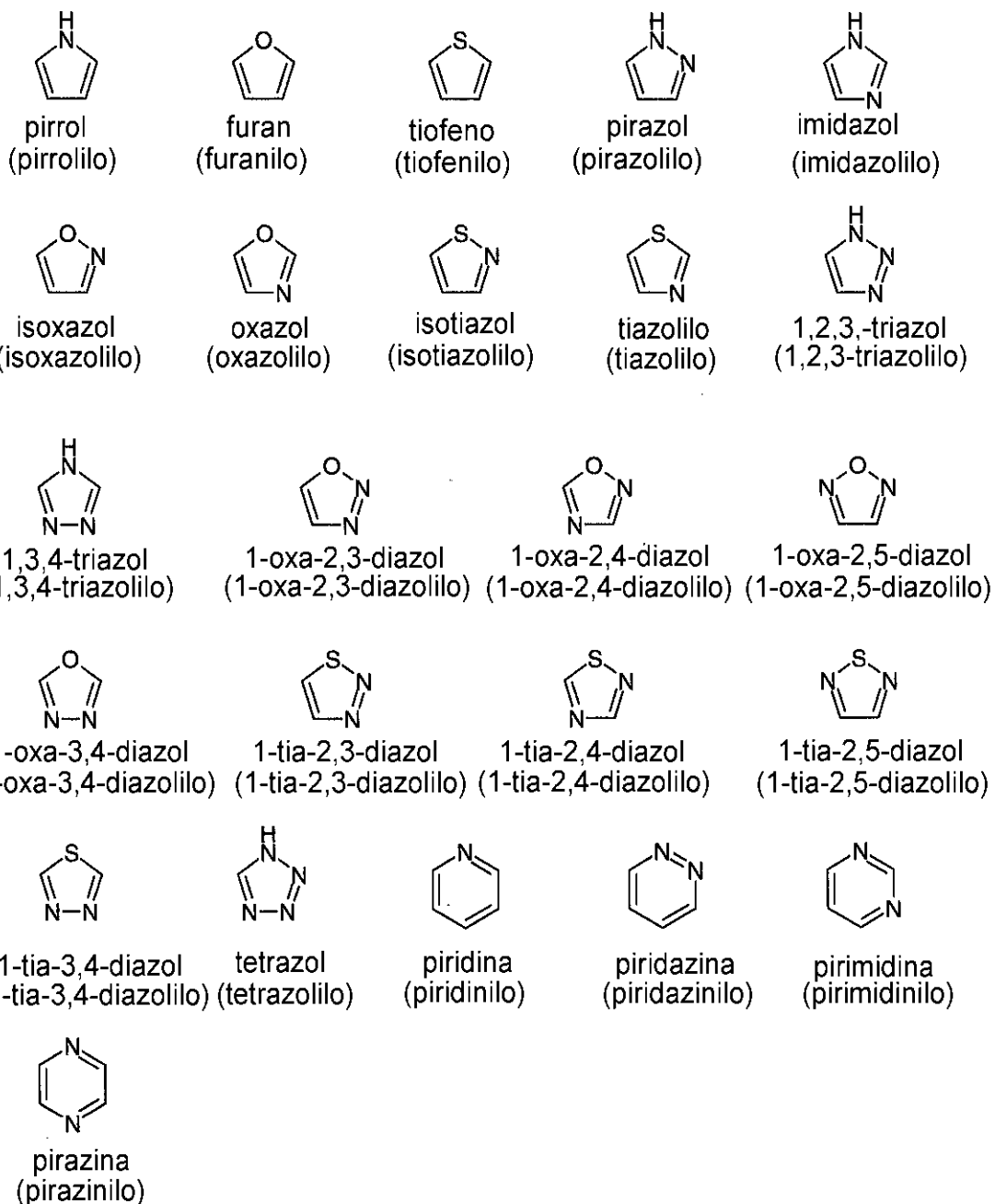
10 "Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que consiste en al menos 2 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- ó 3-butinilo y similares.

15 "Ariilo" se refiere a grupos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado siendo todos los átomos de carbono de 6 a 12 átomos de carbono que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de grupos arilo, fenilo, naftalenilo, y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes típicos incluyen halo, trihalometilo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, *C*-carboxi, *O*-carboxi, *O*-carbamilo, *N*-carbamilo, *O*-tiocarbamilo, *N*-tiocarbamilo, *C*-amido, *N*-amido, sulfinilo, sulfonilo, amino y  $-NR^xR^y$  con  $R^x$  y  $R^y$  como se han definido anteriormente.

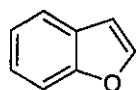
20 "Heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico o de anillo condensado de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionado entre N, O y S, siendo los átomos restantes en el anillo C, y además, teniendo un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo no sustituidos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina, tetrazol, triazina y carbazol. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes típicos incluyen alquilo, cicloalquilo, halo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, sulfonamido, *C*-carboxi, *O*-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, *O*-carbamilo, *N*-carbamilo, *O*-tiocarbamilo, *N*-tiocarbamilo, *C*-amido, *N*-amido, amino y  $-NR^xR^y$  con  $R^x$  y  $R^y$  como se han definido anteriormente.

Un heteroarilo farmacéuticamente aceptable es uno que es suficientemente estable para estar unido a un compuesto de la invención, formularse en una composición farmacéutica y administrarse posteriormente a un paciente en necesidad del mismo.

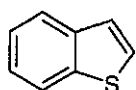
30 Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos típicos incluyen, pero sin limitación:



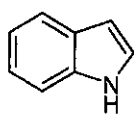
Los ejemplos de grupos heteroarilo de anillo condensado adecuados incluyen, pero sin limitación:



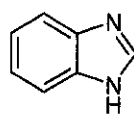
benzofurano  
(benzofuranilo)



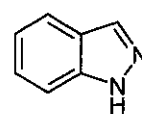
benzotiofeno  
(benzotiofenilo)



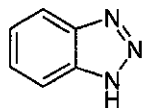
indol  
(indolilo)



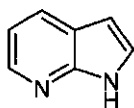
bencimidazol  
(bencimidazolilo)



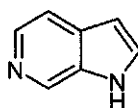
indazol  
(indazolilo)



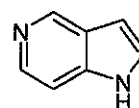
benzotriazol  
(benzotriazolilo)



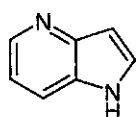
pirrolo[2,3-b]piridina  
(pirrolo[2,3-b]piridinilo)



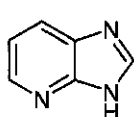
pirrolo[2,3-c]piridina  
(pirrolo[2,3-c]piridinilo)



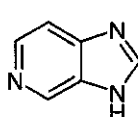
pirrolo[3,2-c]piridina  
(pirrolo[3,2-c]piridinilo)



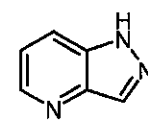
pirrolo[3,2-b]piridina  
(pirrolo[3,2-b]piridinilo)



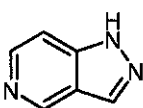
imidazo[4,5-b]piridina  
(imidazo[4,5-b]piridinilo)



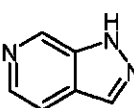
imidazo[4,5-c]piridina  
(imidazo[4,5-c]piridinilo)



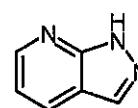
pirazolo[4,3-d]piridina  
(pirazolo[4,3-d]piridinilo)



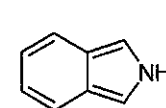
pirazolo[4,3-c]piridina  
(pirazolo[4,3-c]piridinilo)



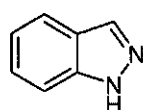
pirazolo[3,4-c]piridina  
(pirazolo[3,4-c]piridinilo)



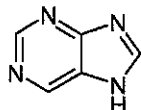
pirazolo[3,4-b]piridina  
(pirazolo[3,4-b]piridinilo)



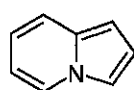
isoindol  
(isoindolilo)



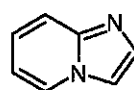
indazol  
(indazolilo)



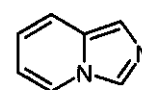
purina  
(purinilo)



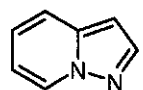
indolizina  
(indolinilo)



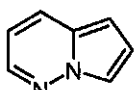
imidazo[1,2-a]piridina  
(imidazo[1,2-a]piridinilo)



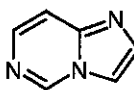
imidazo[1,5-a]piridina  
(imidazo[1,5-a]piridinilo)



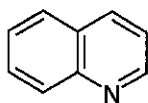
pirazolo[1,5-a]piridina  
(pirazolo[1,5-a]piridinilo)



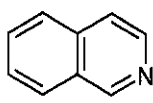
pirrolo[1,2-b]piridazina  
(pyrrolo[1,2,b]piridazinilo)



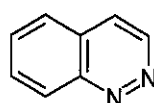
imidazo[1,2-c]pirimidina  
(imidazo[1,2-c]pirimidinilo)



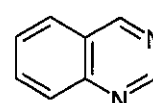
quinolina  
(quinolinilo)



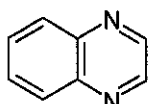
isoquinolina  
(isoquinolinilo)



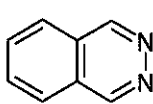
cinnolina  
(cinnolinilo)



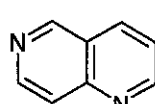
quinazolina  
(azaquinazolina)



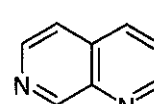
quinoxalina  
(quinoxalinilo)



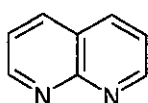
ftalazina  
(ftalazinilo)



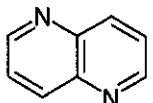
1,6-naftiridina  
(1,6-naftiridinilo)



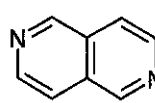
1,7-naftiridina  
(1,7-naftiridinilo)



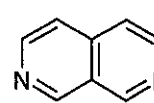
1,8-naftiridina  
(1,8-naftiridinilo)



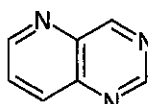
1,5-naftiridina  
(1,5-naftiridinilo)



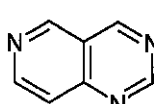
2,6-naftiridina  
(2,6-naftiridinilo)



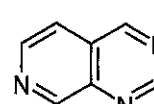
2,7-naftiridina  
(2,7-naftiridinilo)



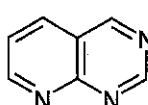
pirido[3,2-d]pirimidina  
(pirido[3,2-d]pirimidinilo)



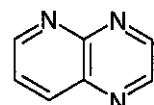
pirido[4,3-d]pirimidina  
(pirido[4,3-d]pirimidinilo)



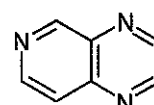
pirido[3,4-d]pirimidina  
(pirido[3,4-d]pirimidinilo)



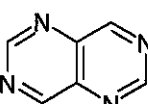
pirido[2,3-d]pirimidina  
(pirido[2,3-d]pirimidinilo)



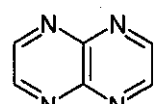
pirido[2,3-b]pirazina  
(pirido[2,3-b]pirazinilo)



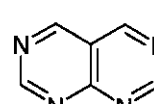
pirido[3,4-b]pirazina  
(pirido[3,4-b]pirazinilo)



pirimido[5,4-d]pirimidina  
(pirimido[5,4-d]pirimidinilo)



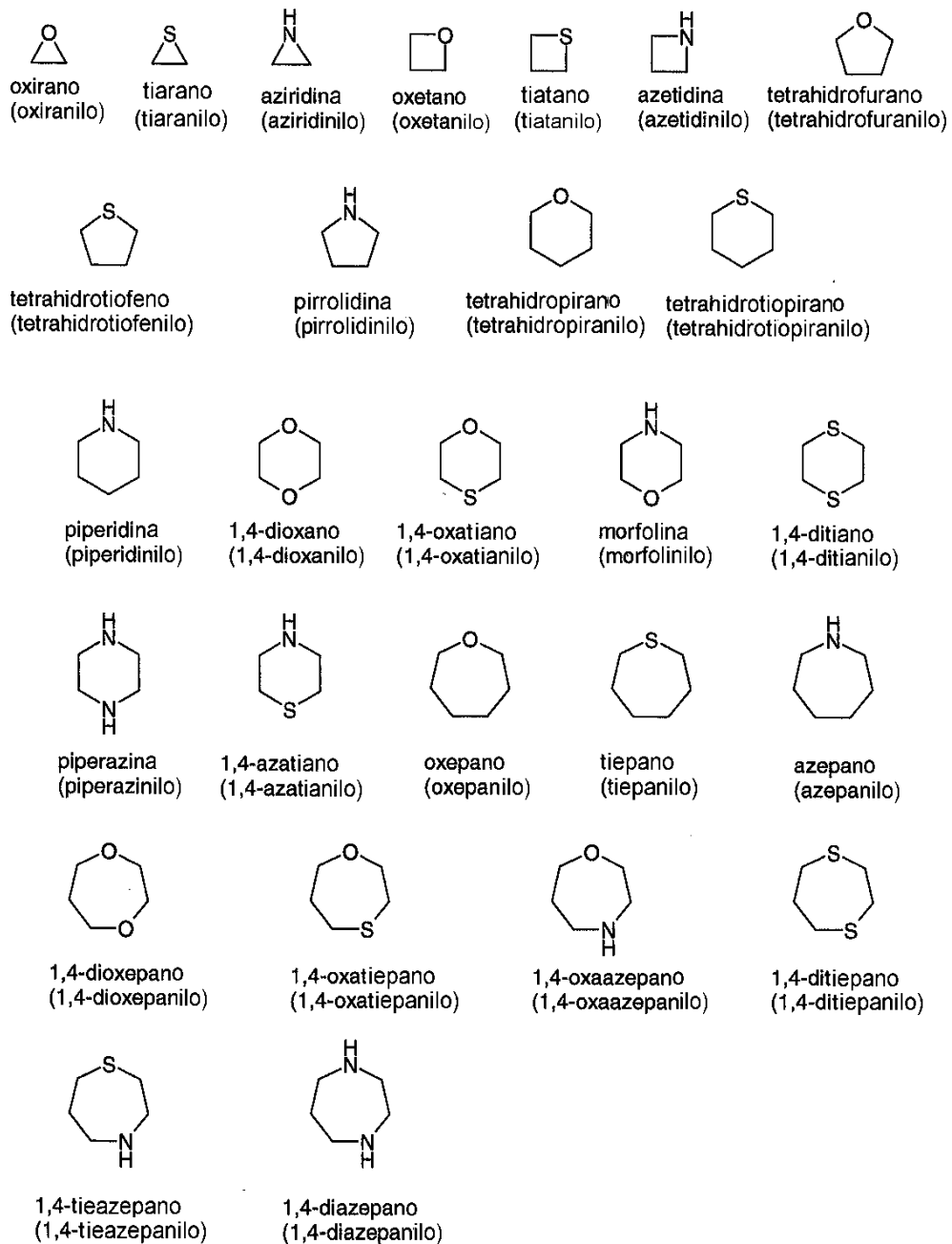
pirazino[2,3-b]pirazina  
(pirazino[2,3-b]pirazinilo)



pirimido[4,5-d]pirimidina  
(pirimido[4,5-d]pirimidinilo)

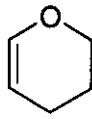
5

"Heteroalíclicilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo de anillo condensado o monocíclico que tiene en el anillo o anillos de 3 a 12 átomos en el anillo, y donde uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>n</sub> (donde n es 0, 1 ó 2), siendo el resto de átomos en el anillo C. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Además, uno o más átomos en los anillos pueden estar sustituidos con un grupo oxo. Los ejemplos de grupos heteroalíclicos saturados adecuados incluyen, pero sin limitación:

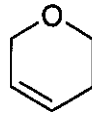


Los ejemplos de grupos heterocíclicos parcialmente insaturados adecuados incluyen, pero sin limitación:

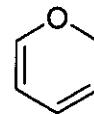




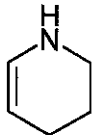
3,4-dihidro-2H-pirano  
(3,4-dihidro-2H-piranilo)



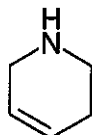
5,6-dihidro-2H-pirano  
(5,6-dihidro-2H-piranilo)



2H-pirano  
(2H-piranilo)



1,2,3,4-tetrahidropiridina  
(1,2,3,4-tetrahidropiridinilo)



1,2,5,6-tetrahidropiridina  
(1,2,5,6-tetrahidropiridinilo)

El grupo heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con carboxi, hidroxí éster, o mono o dialquilamino.

5 "Hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

"Alcoxi" se refiere a un grupo -O-(alquilo) o a un grupo -O-(cicloalquilo no sustituido). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.

10 "Haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, tribromometoxi y similares.

"Ariloxi" se refiere a un grupo -O-arilo o a un grupo O-heteroarilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, fenoxi, piridiniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi y similares, y derivados de los mismos.

"Mercapto" se refiere a un grupo -SH.

15 "Alquiltio" se refiere a un grupo -S-(alquilo) o a un grupo -S-(cicloalquilo no sustituido). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio y similares.

20 "Arlitio" se refiere a un grupo -S-arilo o a un grupo -S-heteroarilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos, incluyen, pero sin limitación, feniltio, piridiniltio, furaniltio, tieniltio, pirimidiniltio y similares y derivados de los mismos.

25 "Acilo" o "carbonilo" se refiere a un grupo -C(O)R", donde R" se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, trihalometilo, cicloalquilo no sustituido, arilo opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, trihalometilo, alcoxi inferior, halo y grupos -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, heteroarilo (unido a través de un carbono en el anillo) opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, trihaloalquilo, alcoxi inferior, halo y grupos -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> y heteroalíclicilo (unido a través de un carbono en el anillo) opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, trihaloalquilo, alcoxi inferior, halo y grupos -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>. Los grupos acilo representativos incluyen, pero sin limitación, acetilo, trifluoroacetilo, benzoílo y similares.

30 "Aldehído" se refiere a un grupo acilo en el que R" es hidrógeno.

"Tioacilo" o "tiocarbonilo" se refiere a un grupo -C(S)R", con R" como se ha definido anteriormente.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo -C(S)R", con R" como se ha definido anteriormente.

Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo -C(O)OR", con R" como se ha definido anteriormente.

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo -OC(O)R" con R" como se ha definido anteriormente.

"Éster" se refiere a un grupo  $-C(O)OR$  con R" como se define en el presente documento con la excepción de que R" no puede ser hidrógeno.

Grupo "acetilo" se refiere a un grupo  $-C(O)CH_3$ .

Grupo "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

5 Grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo metilo que tiene tres sustituyentes halo, tal como un grupo trifluorometilo.

"Ciano" se refiere a un grupo  $-C\equiv N$ .

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo  $-S(O)R$  en el que además de ser como se ha definido anteriormente, R" también puede ser un grupo hidroxilo.

10 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo  $-S(O)_2R$  en el que además de ser como se ha definido anteriormente, R" también puede ser un grupo hidroxilo.

"S-sulfonamido" se refiere a un grupo  $-S(O)_2NR^xR^y$ , con  $R^x$  y  $R^y$  como se han definido anteriormente.

"N-sulfonamido" se refiere a un grupo  $-NR^xS(O)_2R^y$ , con  $R^x$  y  $R^y$  como se han definido anteriormente.

"O-carbamilo" se refiere a un grupo  $-OC(O)NR^xR^y$ , con  $R^x$  y  $R^y$  como se han definido anteriormente.

15 "N-carbamilo" se refiere a un grupo  $R^yOC(O)NR^x$ , con  $R^x$  y  $R^y$  como se han definido anteriormente.

"O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo  $-OC(S)NR^xR^y$ , con  $R^x$  y  $R^y$  como se han definido anteriormente.

"N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo  $R^yOC(S)NR^x$ , con  $R^x$  y  $R^y$  como se han definido anteriormente.

"Amino" se refiere a un grupo  $-NR^xR^y$  en el que  $R^x$  y  $R^y$  son ambos hidrógeno.

"C-amido" se refiere a un grupo  $-C(O)NR^xR^y$ , con  $R^x$  y  $R^y$  como se han definido anteriormente.

20 "N-amido" se refiere a un grupo  $R^x C(O)NR^y$ , con  $R^x$  y  $R^y$  como se han definido anteriormente.

"Nitro" se refiere a un grupo  $-NO_2$ .

"Haloalquilo" significa un alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con uno o más átomos halo iguales o diferentes, por ejemplo,  $-CH_2Cl$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CCl_3$  y similares.

25 "Hidroxialquilo" significa un alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxilo; por ejemplo, hidroximetilo, 1 ó 2-hidroxietilo, 1,2-, 1,3- ó 2,3-dihidroxipropilo y similares.

"Aralquilo" significa alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con un grupo arilo como se ha definido anteriormente; por ejemplo,  $-CH_2$ -fenilo,  $-(CH_2)_2$ -fenilo,  $-(CH_2)_3$ -fenilo,  $CH_3CH(CH_3)CH_2$ -fenilo y similares y derivados de los mismos.

30 Grupo "heteroaralquilo" significa alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con un grupo heteroarilo; por ejemplo,  $-CH_2$ piridinilo,  $-(CH_2)_2$ pirimidinilo,  $-(CH_2)_3$ imidazolilo, y similares, y derivados de los mismos.

"Monoalquilamino" significa un radical  $-NHR$  en el que R es un grupo alquilo o cicloalquilo no sustituido; por ejemplo metilamino, (1-metiletil)amino, ciclohexilamino y similares.

35 "Dialquilamino" significa un radical  $-NRR$  en el que cada R es independientemente un grupo alquilo o cicloalquilo no sustituido; dimetilamino, dietilamino, (1-metiletil)-etilamino, ciclohexilmetilamino, ciclopentilmetilamino y similares.

40 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede producirse pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia se produce y casos en los que no se produce. Por ejemplo, "grupo heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente aunque no necesariamente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.

45 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o a sales, solvatos, hidratos o profármacos fisiológica/farmacéuticamente aceptables de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

Como se usa en el presente documento, un "vehículo fisiológica/farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no provoca una irritación significativa a un organismo y que no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto administrado.

5 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Los ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas del compuesto parental. Tales sales incluyen:

10 (i) sales de adición de ácidos, que pueden obtenerse mediante la reacción de la base libre del compuesto parental con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico y similares, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido málico (D) o (L), ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico y similares; o

15 (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

"PK" se refiere al receptor de la proteína tirosina quinasa (RTK), a la tirosina quinasa no receptora o "celular" (CTK) y las serina-treonina quinasas (STK).

20 "Modulación" o "modular" se refiere a la alteración de la actividad catalítica de RTK, CTK y STK. En particular, modular se refiere a la activación de la actividad catalítica de RTK, CTK y STK, preferiblemente a la activación o inhibición de la actividad catalítica de RTK, CTK y STK, dependiendo de la concentración del compuesto o de la sal a la que la RTK, CTK o STK se expone, o más preferiblemente, de la inhibición de la actividad catalítica de RTK, CTK y STK.

25 "Actividad catalítica" se refiere a la velocidad de fosforilación de la tirosina bajo la influencia, directa o indirecta, de RTK y/o CTK o a la fosforilación de la serina y treonina bajo la influencia, directa o indirecta, de STK.

30 "Poner en contacto" se refiere a llevar un compuesto de esta invención y una PK diana juntos de tal forma que el compuesto pueda afectar a la actividad catalítica de la PK, directamente, es decir, interactuando con la propia quinasa, o indirectamente, es decir, interactuando con otra molécula de la que depende la actividad catalítica de la quinasa. Tal "poner en contacto" puede realizarse "*in vitro*", es decir en un tubo de ensayo, una placa petri o similares. En un tubo de ensayo, poner en contacto puede implicar sólo un compuesto y una PK de interés o puede implicar células enteras. Las células también pueden mantenerse o cultivarse en placas de cultivo celular y pueden ponerse en contacto con un compuesto en dicho medio. En este contexto, la capacidad de un compuesto particular para afectar a un trastorno relacionado con PK, es decir, la  $Cl_{50}$  del compuesto, definida más adelante, puede determinarse antes de que se intente el uso de los compuestos *in vivo* con organismos vivos más complejos. Para células fuera del organismo, existen múltiples procedimientos, y estos son bien conocidos para los especialistas en la técnica, para conseguir que las PK estén en contacto con los compuestos incluyendo, pero sin limitación, microinyección celular directa y numerosas técnicas de transporte transmembrana.

40 "*In vitro*" se refiere a procedimientos realizados en un medio artificial tal como, por ejemplo, sin limitación, en un tubo de ensayo o en un medio de cultivo.

"*In vivo*" se refiere a procedimientos realizados en un organismo vivo, tal como, sin limitación, un ratón, rata o conejo.

45 "Trastorno relacionado con PK", "trastorno conducido por PK" y "actividad anormal de PK" se refieren a una afección caracterizada por actividad catalítica de PK inapropiada, es decir infra-actividad o más comúnmente sobreactividad, donde la PK particular puede ser una RTK, una CTK o una STK. La actividad catalítica inapropiada puede surgir como resultado de: (1) expresión de PK en células que normalmente no expresan PK, (2) aumento de la expresión de PK que conduce a una proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseado, o, (3) disminución de la expresión de PK que conduce a reducciones no deseadas de la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. La sobreactividad de una PK se refiere a la amplificación del gen que codifica una PK particular o a la producción de un nivel de actividad de PK que puede correlacionarse con un trastorno de proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular (es decir, cuando el nivel de PK aumenta, la gravedad de uno o más de los síntomas del trastorno celular aumenta). La infra-actividad es, por supuesto, lo contrario, donde la gravedad de uno o más síntomas de un trastorno celular aumenta cuando el nivel de la actividad de PK disminuye.

55 "Tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a un procedimiento para aliviar o anular un trastorno celular mediado por PK y/o sus síntomas asociados. Con respecto particularmente al cáncer, estos términos simplemente significan que la esperanza de vida de un individuo que padece cáncer aumentará o que se reducirán uno o más de los

síntomas de la enfermedad.

"Organismo" se refiere a cualquier entidad viva que comprende al menos una célula. Un organismo vivo puede ser tan simple como, por ejemplo, una célula eucariótica sencilla o tan complejo como un mamífero, incluyendo un ser humano.

5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto a administrar que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas del trastorno a tratar. Con respecto al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene al menos uno los siguientes efectos:

(1) reducir el tamaño del tumor;

(2) inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto, preferiblemente interrumpir) la metástasis tumoral;

10 (3) inhibir hasta cierto punto (es decir, ralentizar hasta cierto punto, preferiblemente interrumpir) el crecimiento tumoral, y

(4) aliviar hasta cierto punto (o, preferiblemente, eliminar) uno o más síntomas asociados con el cáncer.

15 "Controlar" significa observar o detectar el efecto de poner en contacto un compuesto con una célula que expresa una PK particular. El efecto observado o detectado puede ser un cambio en el fenotipo celular, en la actividad catalítica de una PK o un cambio en la interacción de una PK con una pareja de unión natural. En la técnica se conocen bien técnicas para observar o detectar tales efectos. El efecto se selecciona entre un cambio o una ausencia de cambio en un fenotipo celular, un cambio o ausencia de cambio en la actividad catalítica de dicha proteína quinasa o un cambio o ausencia de cambio en la interacción de dicha proteína quinasa con una pareja de unión natural en un aspecto final de esta invención.

20 "Fenotipo celular" se refiere a la aparición externa de una célula o tejido o la función biológica de la célula o del tejido. Son ejemplos, sin limitación, de un fenotipo celular el tamaño celular, el crecimiento celular, la proliferación celular, la diferenciación celular, la supervivencia celular, la apoptosis y la absorción y uso de nutrientes. Tales características fenotípicas se puede medir mediante técnicas bien conocidas en la técnica.

25 "Pareja de unión natural" se refiere a un polipéptido que se une a una PK particular en una célula. Las parejas de unión naturales pueden desempeñar un papel en la propagación de una señal en un procedimiento de transducción de señales mediado por PK. Un cambio en la interacción de la pareja de unión natural con la PK puede manifestarse en sí mismo como un aumento o disminución de la concentración del complejo de pareja de unión natural/PK y, como resultado en un cambio observable en la capacidad de la PK para mediar la transducción de señales.

30 Como se usa en el presente documento, las expresiones "ópticamente puro", "enantioméricamente puro", "enantiómero puro" y "enantiómero ópticamente puro" significan una composición que comprende un enantiómero de un compuesto y carece sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto ópticamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un enantiómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso del enantiómero opuesto del compuesto, más preferiblemente, más de aproximadamente el 90% en peso de un enantiómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso del enantiómero opuesto del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un enantiómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de enantiómero opuesto del compuesto, y de forma más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un enantiómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso del enantiómero opuesto del compuesto.

#### Descripción Detallada

40 En la sección de Ejemplos de el presente documento pueden encontrarse esquemas generales para sintetizar los compuestos de la invención.

A menos que se indique otra cosa, todas las referencias en el presente documento a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales, solvatos, hidratos y complejos de los mismos y a solvatos, hidratos y complejos de sales de los mismos, incluyendo polimorfos, estereoisómeros y versiones isotópicamente marcadas de los mismos.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos y básicas (incluyendo disales).

50 Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatrina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión sobre sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth, (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002), cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención puede prepararse fácilmente mezclando conjuntamente soluciones del compuesto y la base o ácido deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar a partir de la solución y puede recogerse por filtración o recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

Dentro del alcance de la invención también se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, al contrario que los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para un análisis de tales complejos véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblian (agosto de 1975), cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

También dentro del alcance de la invención están los polimorfos e isómeros (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) de los compuestos de la invención.

Los derivados de compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden convertirse, cuando se administran a un paciente, en compuestos de la invención, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association), cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la invención con ciertos restos que los especialistas en la técnica conocen como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985), cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) cuando el compuesto contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, sustitución del hidrógeno por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

(ii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, sustitución del hidrógeno por alcanoloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

(iii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH<sub>2</sub> o -NHR donde R≠H), una amida del mismo, por ejemplo, sustitución de uno o los dos hidrógenos por alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).

Otros ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente.

Finalmente, ciertos compuestos de la invención pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alqueniilo, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima, o un resto aromático, puede producirse isomería tautomérica ("tautomería"). Un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Dentro del alcance de la invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y

mezclas de uno o mas de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o básicas en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

5 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor adecuado ópticamente puro o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

10 Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso de que el compuesto contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros puede convertirse en el(los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios bien conocidos para un especialista en la técnica.

15 Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% de isopropanol, típicamente del 2 al 20% y del 0 al 5% de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

20 Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas para los especialistas en la técnica; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

25 La invención incluye también compuestos de la invención isotópicamente marcados, en los que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro tal como  $^{38}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$  y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ . Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o sustrato en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio,  $^3\text{H}$ , y carbono 14,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y de los fáciles medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio,  $^2\text{H}$  puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$  puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato.

35 Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas para los especialistas en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo apropiado isotópicamente marcado en lugar del reactivo no marcado empleado de otra forma.

40 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

Los compuestos de la invención deseados para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos, o mezclas de los mismos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de lechos cortos sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Para este propósito puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

45 Los compuestos pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos de la invención, o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente diferente del/de los compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran parte de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

50 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los especialistas en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Administración Oral

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal o puede emplearse administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra directamente en el torrente circulatorio desde la boca.

5 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen particulados, líquidos o polvos, grageas (incluyendo las cargadas de líquido), gomas de mascar, multi- y nano-partículas, geles, solución sólida, liposomas, películas (incluyendo muco-adhesivas), óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas.

10 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden usarse como cargas en cápsulas duras o blandas e incluyen típicamente un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sello.

15 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001), cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

20 Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferiblemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.

25 Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades de cohesión a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

30 Los comprimidos también pueden incluir opcionalmente agentes tensioactivos tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80 y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos están típicamente en cantidades del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido y los deslizantes son típicamente del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

35 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente están presentes en cantidades del 0,25% en peso al 10% en peso, preferiblemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes convencionales incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

40 Los comprimidos de ejemplo contienen hasta aproximadamente el 80% en peso de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

45 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden, de forma alternativa, granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido, o extruirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede incluir una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; o encapsulada.

50 La formulación de comprimidos se analiza con detalle en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Verma y col., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298. Las descripciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

#### Administración parenteral

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente circulatorio, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más adecuada como solución estéril no acuosa o como una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

La solubilidad de compuestos de la invención usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que mejoran la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta forma, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semi-sólido o líquido tixotrópico para la administración en forma de un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y microesferas de PGLA.

#### Administración tópica

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10) 955-958 de Finin y Morgan (octubre de 1999). Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc). Las descripciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

#### Administración por inhalación / intranasal

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco (solo, en forma de mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosán o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o ampliar la liberación del agente activo, un propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usarse en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto del fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier procedimiento de trituración apropiado tal como trituración con chorro en espiral, trituración con chorro en



lecho fluido, procesado en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

5 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), blíster y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

10 Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica incluye un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromatizantes adecuados tales como mentol y levomentol, o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención deseadas para administración inhalada/intranasal.

15 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-coglicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

20 En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "puff" que contiene una cantidad deseada del compuesto de la invención. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

#### Administración rectal/intravaginal

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

#### Administración ocular

30 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas con geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de particulados o vesículas tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, puede incorporarse junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

40 Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

#### Otras tecnologías

45 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de las mismas o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

50 Se descubre que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizador. Las más utilizadas para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las Publicaciones PCT N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Dosificación

La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad sería de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 7000 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2500 mg/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, aunque en otros casos las dosis todavía mayores pueden usarse sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, con tal que dichas dosificaciones mayores típicamente se dividan en varias dosis más pequeñas para administración a lo largo del día.

Kit de partes

Mientras sea deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la invención que puedan combinarse convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de ellas contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. De esta forma, el kit de la invención incluye dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención y medios para guardar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o envase de lámina dividido. Un ejemplo de tal kit es el conocido envase de tipo blister familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las distintas composiciones en diferentes intervalos de dosificación o para valorar las distintas composiciones entre sí. Para fomentar la aceptación, el kit incluye típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un sistema recordatorio.

Ejemplo

En los siguientes ejemplos, "Et" significa etilo, "Ac" significa acetilo, "Me" significa metilo, "Ms" significa metanosulfonilo (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), "iPr" significa isopropilo, "HATU" significa hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, "Ph" significa fenilo, "Boc" significa *tert*-butoxicarbonilo, "EtOAc" significa acetato de etilo, "HOAc" significa ácido acético, "NEt<sub>3</sub>" o "Et<sub>3</sub>N" significa trietilamina; "THF" significa tetrahidrofurano, "DIC" significa diisopropilcarbodiimida, "HOBt" significa hidroxibenzotriazol, "MeOH" significa metanol, "i-PrOAc" significa acetato de isopropilo; "KOAc" significa acetato de potasio, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "AcCl" significa cloruro de acetilo, "CDCl<sub>3</sub>" significa cloroformo deuterado, "MTBE" significa metil *t*-butil éter, "DMF" significa dimetilformamida, "Ac<sub>2</sub>O" significa anhídrido acético, "Me<sub>3</sub>SOI" significa yoduro de trimetilsulfonio, "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina, "dppf" significa difenilfosfina ferroceno, "DME" significa éter dimetílico de etilenglicol (1,2-dimetoxietano), HOBT significa 1-hidroxibenzotriazol, EDC significa 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no se limita a las condiciones o detalles específicos descritos en estos ejemplos.

Pueden sintetizarse reactivos como se muestra en el presente documento, o pueden estar disponibles a partir de fuentes comerciales (por ejemplo, Aldrich, Milwaukee, WI; Acros, Morris Plains, NJ; Biosynth International, Naperville, IL; Frontier Scientific, Logan, UT; TCI America, Portland, OR; Combi-Blocks, San Diego, CA; Matrix Scientific, Columbia, SC; Acros, Morris Plains, NJ; Alfa Aesar, Ward Hill, MA; Apollo Scientific, UK; etc) o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

La síntesis de diversos reactivos específicos se muestra en la solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/786.610 titulada "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors", (Compuestos de Aminoheteroarilo como Inhibidores de Proteína Quinasa), presentada el 26 de febrero de 2004, y la solicitud internacional correspondiente PCT/US2004/005495 del mismo título, presentada el 26 de febrero de 2004. Pueden sintetizarse otros reactivos adaptando los procedimientos contenidos en dichos documentos y un especialista en la técnica puede adaptar fácilmente estos procedimientos para producir los compuestos deseados. Además, estas referencias contienen procedimientos generales y ejemplos específicos para la preparación de una gran cantidad de compuestos heteroarilamino, y un especialista en la técnica puede adaptar fácilmente tales procedimientos y ejemplos a la preparación de compuestos de la presente invención.

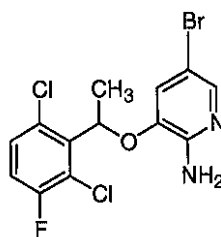
Cuando se hace referencia a un procedimiento sintético general o ilustrativo, un especialista en la técnica puede determinar fácilmente los reactivos apropiados, sin no están indicados, mediante extrapolación a partir de los procedimientos generales o ilustrativos. Algunos de los procedimientos generales se dan como ejemplos para preparar compuestos específicos. Un especialista en la técnica puede adaptar fácilmente tales procedimientos a la síntesis de otros compuestos. Debe entenderse que los grupos R mostrados en los procedimientos generales pretenden ser genéricos y no limitantes, y no corresponden a las definiciones de los grupos R en cualquier otra parte de el presente documento. Cada uno de tal grupo R representa uno o múltiples restos químicos que pueden ser iguales o diferentes de

5 otros restos químicos también representados mediante el mismo símbolo R. Un especialista en la técnica puede apreciar fácilmente el intervalo de grupos R adecuado en las síntesis ilustrativas. Además, la representación de una posición no sustituida en estructuras mostradas o indicadas en los procedimientos generales es para conveniencia y no excluye la sustitución como se describe en cualquier parte de el presente documento. Para grupos específicos que pueden estar presentes, bien como grupos R en los procedimientos generales o como sustituyentes opcionales no mostrados, se refieren a las descripciones en el resto de el presente documento, incluyendo las reivindicaciones, el sumario y la descripción detallada.

10 Algunos de los procedimientos generales se muestran con referencia a la síntesis de compuestos en los que el resto 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi es el isómero (R) puro, y algunos se muestran con referencia a compuestos en los que dicho resto es una mezcla racémica. Debe entenderse que los procedimientos en el presente documento pueden usarse para producir compuestos racémicos o isómeros (R) enantioméricamente puros eligiendo el correspondiente material de partida racémico o enantioméricamente puro.

#### Selección de materiales de partida

##### 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina (racemato):

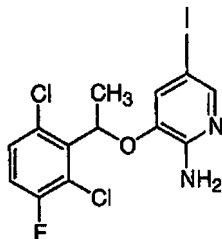


15 1. Se agitó 2,6-dicloro-3-fluoroacetofenona (15 g, 0,072 mol) en THF (150 ml, 0,5 M) a 0°C usando un baño de hielo durante 10 min. Se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (2,75 g, 0,072 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota agua (3 ml) seguido de la adición lenta de NaOH al 15% (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron NaOH al 15% (9 ml) y MgSO<sub>4</sub> y la mezcla se filtró para retirar los sólidos. Los sólidos se lavaron con THF (50 ml) y el filtrado se concentró, dando 1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etanol (14,8 g, rendimiento del 95%) en forma de un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,45 (d, 3H), 5,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 1H).

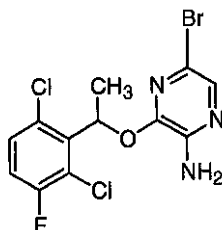
20 2. A una solución agitada de trifenilfosfina (8,2 g, 0,03 mol) y DEAD (13,65 ml de una solución al 40% en tolueno) en THF (200 ml) a 0°C se le añadió una solución de 1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etanol (4,55 g, 0,021 mol) y 3-hidroxi-nitropiridina (3,35 g, 0,023 mol) en THF (200 ml). La solución naranja brillante resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas, momento en el que todos los materiales de partida se habían consumido. El disolvente se retiró y el material bruto se cargó en seco sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-hexanos (20:80), produciendo 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-2-nitro-piridina (6,21 g, 0,021 mol, 98%) en forma de un sólido rosa. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,8-1,85 (d, 3H), 6,0-6,15 (c, 1H), 7,0-7,1 (t, 1H), 7,2-7,21 (d, 1H), 7,25-7,5 (m, 2H), 8,0-8,05 (d, 1H).

25 3. En una mezcla agitada de AcOH (650 ml) y EtOH (500 ml) se suspendieron 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-2-nitro-piridina (9,43 g, 0,028 mol) y pedacitos de hierro (15,7 g, 0,28 mol). La reacción se calentó lentamente a reflujo y se dejó en agitación durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron éter dietílico (500 ml) y agua (500 ml). La solución se neutralizó cuidadosamente mediante la adición de carbonato sódico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x 100 ml), H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío, produciendo 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (9,04 g, 0,027 mol, 99%) en forma de un sólido rosa claro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,8-1,85 (d, 3H), 4,9-5,2 (s a, 2H), 6,7-6,84 (c, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H).

30 4. Una solución en agitación de 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (9,07 g, 0,03 mol) en acetonitrilo se enfrió a 0°C usando un baño de hielo. A esta solución se le añadió en porciones N-bromosuccinimida (NBS) (5,33 g, 0,03 mol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. La reacción se concentró a sequedad al vacío. El aceite oscuro resultante se disolvió en EtOAc (500 ml) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Después, los disolventes se retiraron al vacío, produciendo 5-bromo-3-(2,6-dicloro-3-fluoro-benciloxi)-piridin-2-ilamina (5,8 g, 0,015 mol, 51%) en forma de un sólido blanco cristalino. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,85-1,95 (d, 3H), 4,7-5,0 (s a, 2H), 5,9-6,01 (c, 1H), 6,8-6,95 (d, 1H), 7,01-7,2 (t, 1H), 7,4-7,45 (m, 1H), 7,8-7,85 (d, 1H).

5-yodo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina (racemato);

5 A una solución de 3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina (10,0 g, 33,2 mmol) en acetonitrilo (600 ml) y ácido acético (120 ml) se le añadió *N*-yodosuccinimida (11,2 g, 49,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y la reacción se inactivó con una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Después de la evaporación, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución 2 N de NaOH y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice, para dar 5-yodo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina (7,1 g, rendimiento del 50%). EM *m/z* 427 [M+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,74 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 5,91 - 5,99 (m, 3H) 6,82 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 7,46 (t, J = 8,72 Hz, 1H) 7,56 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 1,52 Hz, 1H).

5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina (racemato):

15 1. Se agitó 2,6-Dicloro-3-fluoroacetofenona (15 g, 0,072 mol) en THF (150 ml, 0,5 M) a 0°C usando un baño de hielo durante 10 min. Se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (de Aldrich, 2,75 g, 0,072 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota agua (3 ml) seguido de la adición lenta de NaOH al 15% (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron NaOH al 15% (9 ml), MgSO<sub>4</sub> y la mezcla se filtró para retirar los sólidos. Los sólidos se lavaron con THF (50 ml) y el filtrado se concentró, dando 1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etanol (14,8 g, rendimiento del 95%) en forma de un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,45 (d, 3H), 5,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 1H).

20 2. Se preparó 5-Bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina siguiendo el procedimiento 9 mostrado más adelante, a partir de 1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etanol y 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,74 (d, 3H), 6,40 (m, 1H), 6,52 (s a, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (s, 1H); EM *m/z* 382 (M+1).

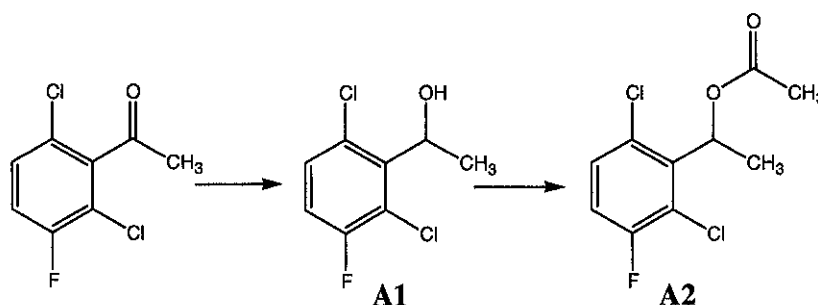
Materiales de partida enantioméricamente puros

25 PLE es una enzima producida por Roche y comercializada a través de Biocatalytics Inc. en forma de una preparación de esterasa bruta de hígado de cerdo, conocida comúnmente como PLE-AS (adquirida en Biocatalytics como ICR-123, comercializada en forma de una suspensión en sulfato amónico). La enzima se clasifica en el registro de CAS como una "hidrolasa de éster carboxílico, CAS N° 9016-18-6". El número de clasificación de la enzima correspondiente es EC 3.1.1.1. Se sabe que la enzima tiene una amplia especificidad de sustrato con respecto a la hidrólisis de una gran variedad de ésteres. La actividad de lipasa se determina usando un procedimiento basado en la hidrólisis de butirato de etilo en un valorador de pH. 1 LU (unidad de lipasa) es la cantidad de enzima que libera 1 μmol de ácido butírico valorable por minuto a 22°C, pH 8,2. La preparación presentada en el presente documento (PLE-AS, en forma de una suspensión) se envía normalmente en forma de un líquido pardo-verde opaco con una actividad declarada de >45 LU/mg (contenido proteico de aproximadamente 40 mg/ml).

(1S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol

35 Se preparó (1S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol, mostrado como compuesto (S-1) en los esquemas mostrados más adelante, mediante una combinación de hidrólisis enzimática de acetato de 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etilo racémico, esterificación e hidrólisis química con inversión de acuerdo con el Esquema B. Se preparó acetato de 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etilo racémico (compuesto A2) de acuerdo con el Esquema A.

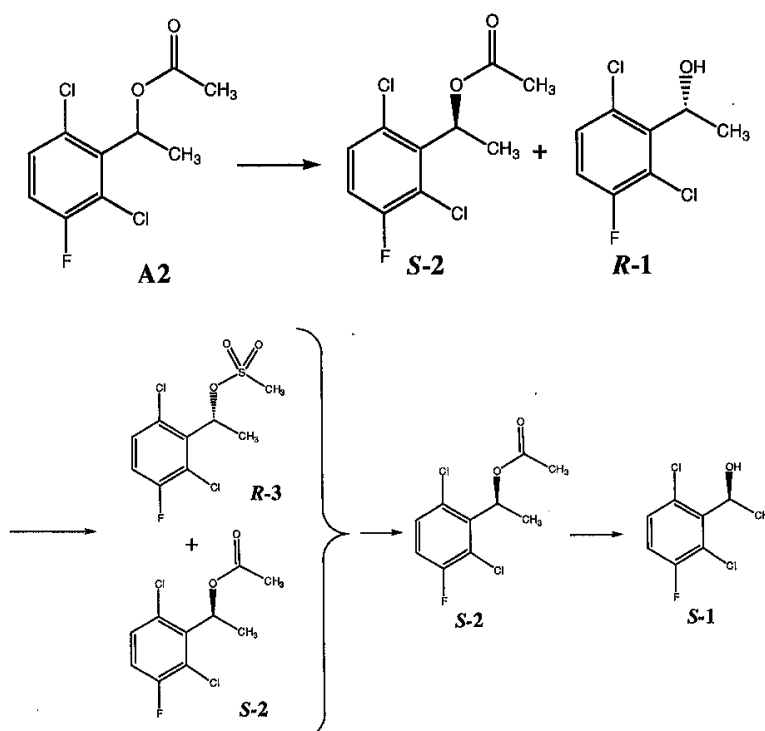
40

**Esquema A**

5 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol (A1): Se añadió borohidruro sódico (90 mg, 2,4 mmol) a una solución de 2',6'-dicloro-3'-fluoro-acetofenona (Aldrich, catálogo N° 52.294-5) (207 mg, 1 mmol) en 2 ml de CH<sub>3</sub>OH anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se evaporó, dando un residuo oleoso incoloro. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 0 → 10% en hexanos), dando el compuesto **A1** en forma de un aceite incoloro (180 mg; 0,88 mmol; rendimiento del 86,5%); EM (IQPA) (M-H)<sup>-</sup> 208; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,64 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 3,02 (d, J = 9,85 Hz, 1H) 6,97 - 7,07 (m, 1H) 7,19 - 7,33 (m, 1H).

10 Acetato de 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etilo (A2): Se añadieron secuencialmente anhídrido acético (1,42 ml, 15 mmol) y piridina (1,7 ml, 21 mmol) a una solución del compuesto A1 (2,2 g, 10,5 mmol) en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se evaporó, dando un residuo oleoso amarillo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 7 → 9% en hexanos), dando el compuesto **A2** en forma de un aceite incoloro (2,26 g; 9,0 mmol; rendimiento del 85,6%); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,88 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 2,31 (s, 3H) 6,62 (c, J = 6,82 Hz, 1H) 7,25 (t, J = 8,46 Hz, 1H) 7,49 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H).

15

**Esquema B**

20 A un matraz con una cubierta exterior de 50 ml equipado con un electrodo de pH, un agitador superior y una línea de adición de base (NaOH 1 M), se le añadieron 1,2 ml de tampón fosfato potásico 100 mM a pH 7,0 y 0,13 ml de suspensión de PLE AS. Después, se añadió gota a gota el compuesto **A2** (0,13 g, 0,5 mmol, 1,00 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, manteniendo el pH de la reacción constante a 7,0 usando NaOH 1 M. Tanto la conversión como los valores de ee de la reacción se controlaron por HPLC-FI y se interrumpió después de que se consumiera el 50% del material de partida (aproximadamente 17 horas en estas condiciones).

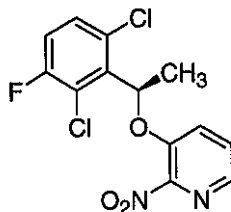
Después, la mezcla se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo, recuperando el éster y el alcohol en forma de una mezcla de R-1 y S-2.

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,06 ml, 0,6 mmol) a una solución de una mezcla de R-1 y S-2 (0,48 mmol) en 4 ml de piridina en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se evaporó, obteniendo un aceite. A la mezcla se le añadió agua (20 ml) y después se añadió EtOAc (20 ml x 2) para extraer la solución acuosa. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se evaporaron, dando una mezcla de R-3 y S-2. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H) 1,84 (d, J = 7,1 Hz, 3H) 2,09 (s, 3H) 2,92 (s, 3H) 6,39 (c, J = 7,0 Hz, 1H) 6,46 (c, J = 6,8 Hz, 1H) 6,98-7,07 (m, 1H) 7,07-7,17 (m, 1H) 7,23-7,30 (m, 1H) 7,34 (dd, J = 8,8, 4,80 Hz, 1H).

Se añadió acetato potásico (0,027 g, 0,26 mmol) a una mezcla de R-3 y S-2 (0,48 mmol) en 4 ml de DMF en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml) y se añadió EtOAc (20 ml x 2) para extraer la solución acuosa. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó, dando un aceite de S-2 (72 mg, rendimiento del 61% en dos etapas). Quiralidad ee: 97,6%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H) 2,09 (s, 3H) 6,39 (c, J = 6,8 Hz, 1H) 7,02 (t, J = 8,5 Hz, 1H) 7,22-7,30 (m, 1H).

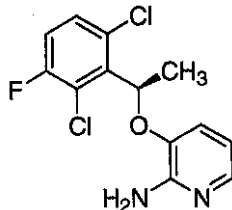
Se añadió lentamente metóxido sódico (19 mmol; 0,5 M en metanol) al compuesto S-2 (4,64 g, 18,8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó y se añadió H<sub>2</sub>O (100 ml). La mezcla de reacción enfriada se neutralizó con una solución de tampón de acetato sódico-ácido acético a pH 7. Se añadió acetato de etilo (100 ml x 2) para extraer la solución acuosa. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron, obteniendo un sólido blanco (4,36 g, rendimiento del 94,9%); CFS-EM: 97% de ee. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 5,58 (c, J = 6,9 Hz, 1H) 6,96-7,10 (m, 1H) 7,22-7,36 (m, 1H).

3-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil]-2-nitropiridina

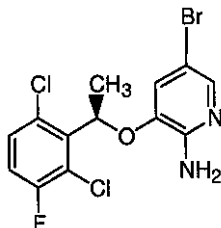


Se añadieron secuencialmente 3-hidroxi-2-nitropiridina (175 mg, 1,21 mmol) y trifenilfosfina (440 mg, 1,65 mmol) a una solución agitada de (1S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol (229,8 mg, 1,1 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió azo-dicarboxilato de diisopropilo (0,34 ml, 1,65 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 12 h más. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, dando un aceite. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20→25% en hexanos), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (321,5 mg; 0,97 mmol; rendimiento del 88,3%); EM (IQPA) (M+H)<sup>+</sup> 331; CFS-EM: 99,5% de ee. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 6,10 (c, J = 6,6 Hz, 1H) 7,04-7,13 (m, 1H) 7,21 (dd, J = 8,5, 1,14 Hz, 1H) 7,30 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H) 7,37 (dd, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H) 8,04 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H).

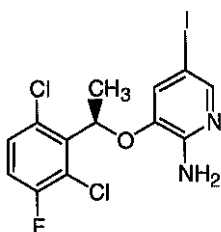
3-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil]piridin-2-amina



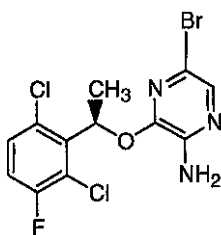
Se añadió hierro (365 mg) a una solución agitada de 3-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil]-2-nitropiridina (321 mg, 0,97 mmol) en una mezcla de EtOH (2 ml) y HCl 2 M (0,2 ml) a 0°C. La solución resultante se calentó a 85°C durante 2 h. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió Celite (0,5 g). Esta mezcla se filtró sobre un lecho de celite y se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un aceite oscuro. EM (IQPA) (M+H)<sup>+</sup> 301.

5-bromo-3-[(1R)-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina:

5 El isómero R enantioméricamente puro se preparó como se ha descrito anteriormente para el racemato, pero usando los materiales de partida enantioméricamente puros descritos anteriormente. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,74 (d, 3H), 6,40 (m, 1H), 6,52 (s a, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (s, 1H); EM  $m/z$  382 (M+1).

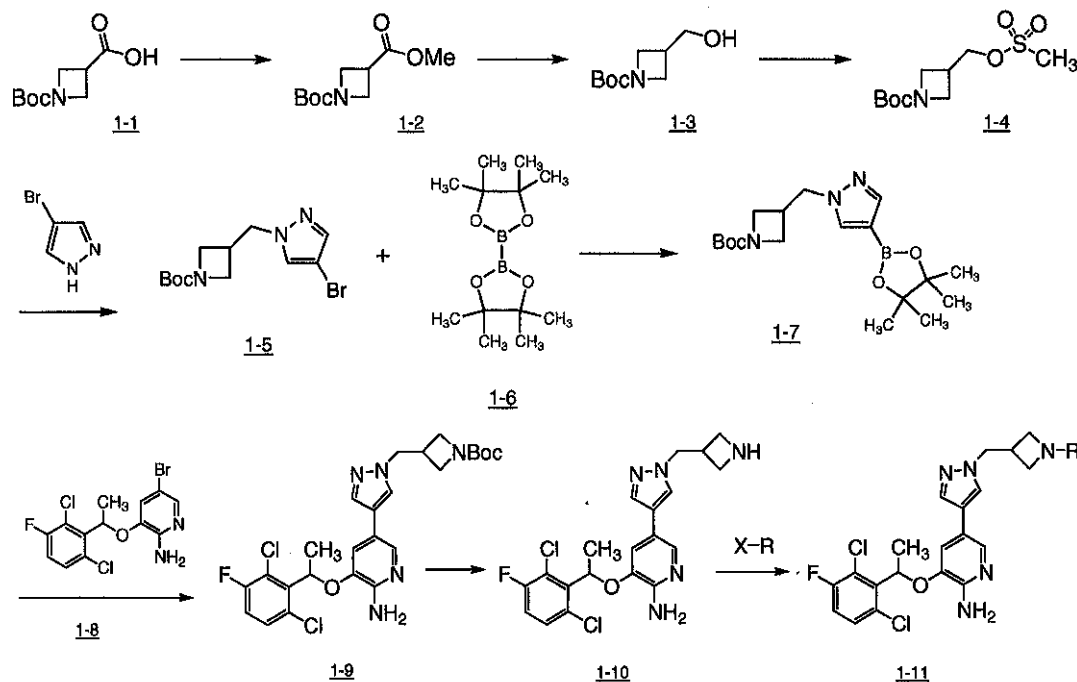
5-yodo-3-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina:

10 Se añadieron secuencialmente ácido peryódico (60 mg, 0,24 mmol), yodo (130 mg, 0,5 mmol) y ácido sulfúrico (0,03 ml) a una solución agitada de 3-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-2-amina (0,97 mmol) en una mezcla de ácido acético (3 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml). La solución resultante se calentó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (80 mg) y se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (2 x 100 ml) a pH 7. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml) para extraer la solución acuosa. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 35 → 40% en hexanos), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (254 mg; 0,6 mmol; rendimiento del 61,6%); EM (IQPA) (M+H)<sup>+</sup> 426, RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 4,86 (s, 2H) 5,98 (c, J = 6,57 Hz, 1H) 6,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H) 7,08 (dd, J = 9,0, 8,0 Hz, 1H) 7,31 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H) 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina:

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 2, a partir de (1S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,53 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,41 (c, 1H), 1,74 (d, 3H); EMCL: 381 [M+1]; Ki de c-Met: 0,796  $\mu\text{M}$ .

## Procedimiento General 1



Se disolvió el ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico (**1-1**) (AXL016917, 1000 mg, 4,97 mmol) en MeOH (5 ml)/Tolueno (20 ml) y después se enfrió a 0°C. Después, se añadió gota a gota TMSCHNN (trimetilsilildiazometano) (7,45 mmol) durante 15 minutos observándose algo de burbujeo. El color comenzó siendo transparente y se convirtió lentamente en amarillo. La solución se agitó durante 10 minutos a 0°C y después se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la solución se concentró y se bombeó para retirar el tolueno, para dar 1,055 g de 3-metilazetidín-1,3-dicarboxilato de 1-*t*-butilo (**1-2**) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación (rendimiento bruto del 99%).

Se disolvió 3-metilazetidín-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (1055 mg, 4,90 mmol) en THF (17 ml) y después se enfrió a 0°C. Se añadieron secuencialmente MeOH (0,397 ml, 9,80 mmol) y LiBH<sub>4</sub> (14,7 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadieron tartrato sódico potásico acuoso al 10% tetrahidrato (Sal de Rochelle) (30 ml) y EtOAc (30 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró, para dar 674 mg de 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *t*-butilo (**1-3**) en forma de un producto bruto (aceite transparente). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Se disolvió 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *t*-butilo (674 mg, 3,60 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 ml, 0,25 M) y después se añadieron secuencialmente Et<sub>3</sub>N (1,0 ml, 7,20 mmol), DMAP (44 mg, 0,360 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,31 ml, 3,96 mmol) a 0°C realizándose lentamente la adición de MsCl. La solución se calentó a ta durante 1 h. Después de 15 h, se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (50 ml) y después el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (Biotage Horizon EtOAc al 10%/hexanos-EtOAc al 100%), para dar 962 mg de (**1-4**) en forma de un aceite (cuantitativo).

Se combinó NaH (al 95%, 96 mg, 3,99 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a ta. Después, se añadió 4-bromopirazol (533 mg, 3,63 mmol) y la mezcla se agitó a ta. Después de 30 minutos, se añadió (**1-4**) y la solución se calentó a 95°C. Después de 2 h, se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso (50 ml) y después EtOAc (50 ml). El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró, y después se llevó a una capa corta de gel de sílice con EtOAc al 50%/Hexanos, para dar 846 mg de (**1-5**) bruto que se usó directamente en la siguiente etapa (rendimiento bruto del 74%).

Se combinaron (**1-5**) (846 mg, 2,68 mmol), (**1-6**) (815 mg, 3,21 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (108 mg, 0,133 mmol) y KOAc (893 mg, 9,10 mmol) en DMSO (10 ml, purgado con N<sub>2</sub> durante 10 minutos) y después la solución se calentó a 80°C. Después de 16 h, la solución se filtró a través de Celite y después se añadieron H<sub>2</sub>O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se extrajo y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró, y después se pasó a través de un lecho corto de sílice con EtOAc al 50%/Hexano. El disolvente se concentró, para dar 1,22 g de (**1-7**) bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

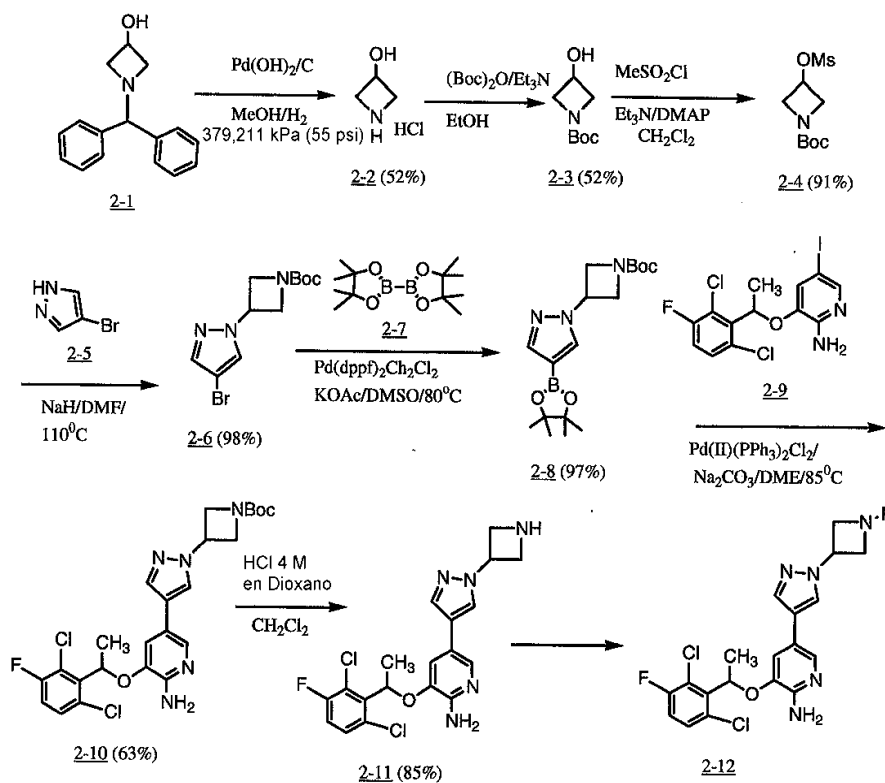


El éster bórico (1-7) (4144 mg, 11,4 mmol), (1-8) (2890 mg, 7,60 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (534 mg, 0,760 mmol), DME (40 ml, desgasificado durante 30 minutos con N<sub>2</sub>) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 N (40 ml, desgasificado durante 30 minutos con N<sub>2</sub>) se combinaron y se calentaron a 80°C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta y se añadió EtOAc (80 ml). La solución se filtró a través de celite y después se añadió agua (80 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, para dar 1486 mg de (1-9) en forma de un sólido castaño (36%).

Se preparó 1 gramo de resina de intercambio iónico DOWEX 50WX2-400 lavándola con H<sub>2</sub>O (500 ml), 1:1 de H<sub>2</sub>O/MeOH, MeOH (5 x 250 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) y hexanos (500 ml). Después, DOWEX se secó en una estufa de vacío a 40°C durante 1 día. Se disolvió (1-9) en MeOH y después se añadió DOWEX (588 mg, 1,096 mmol). La solución se agitó a ta durante 2 h. Después, la solución se filtró y la resina se lavó con MeOH (3 x 200 ml) y el lavado se desechó. Después, la resina se lavó con NH<sub>3</sub> 3,5 M/MeOH y se recogió. Después, la solución se concentró, para dar 374 mg de (1-10) en forma de un sólido gomoso (78%).

Para formar compuestos de fórmula (1-11), puede seguirse el siguiente procedimiento ilustrativo. Se disuelve 1 equivalente molar de (1-10) en DMF o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después se añade una base (3 equivalentes molares) y/o reactivo de acoplamiento (1,5 equivalentes molares). A la solución se le añade X-R (1,1 equivalentes molares), donde X es, por ejemplo, Cl, Br, I, OMs, COCl, CO, COOH, etileno o carbonato y R es un grupo deseado tal como los mostrados en los ejemplos de el presente documento o grupos similares. La solución resultante se agita a ta durante 4 h. Se añaden H<sub>2</sub>O y EtOAc y la fase orgánica se extrae, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra. El producto bruto puede purificarse por HPLC preparativa u otros procedimientos bien conocidos en la técnica, para dar el producto (1-11).

## Procedimiento General 2



3-Azetidinol (2-2): Una mezcla de reacción de la sal HCl de *N*-benzidrilazetidín-3-ol (2,76 g, 10,0 mmol) con hidróxido de paladio, Pd al 20% (base seca) sobre C (400 mg) en 50 ml de MeOH se hidrogenó a 379,211 kPa (55 psi) durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó bien con MeOH. El filtrado se concentró al vacío a temperatura ambiente en un baño de agua. El residuo se trató con éter (3 x 30 ml) y el disolvente se decanta. El sólido se secó al aire, dando 571 mg del producto sal HCl (2-2) en forma de un sólido blanco (rendimiento del 52%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 3,33 (s, 1H) 3,63-3,80 (m, 2H) 3,93-4,09 (m, 2H) 4,40-4,58 (m, 1H) 6,18 (d, *J* = 6,32 Hz, 1H).

Éster *tert*-butílico del ácido 3-hidroxi-azetidín-1-carboxílico (3-3): A una solución agitada y enfriada (baño a 0°C) del compuesto (2-2) (570 mg, 5,20 mmol) en 10 ml de EtOH se le añadieron Et<sub>3</sub>N (1,8 ml, 13,0 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,702 g, 7,38 mmol). La mezcla resultante de la solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución 0,5 N de ácido cítrico (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y después se concentró al

vacío, dando 899 mg (2-3) en forma de un aceite transparente (52%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,42 (s, 9 H) 3,78 (dd,  $J = 9,47, 4,42$  Hz, 2H) 4,13 (dd,  $J = 9,35, 6,57$  Hz, 2H) 4,49-4,63 (m, 1H).

5 Éster *terc*-butílico del ácido 3-metanosulfoniloxi-azetidín-1-carboxílico (2-4): A una solución del compuesto (2-3) (466 mg; 2,69 mmol) con  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,75 ml; 5,38 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (33 mg, 0,269 mmol) en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,25 ml 3,23 mmol). La mezcla resultante de la solución de color pardo se agitó a  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  y después se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y después se filtró a través de una capa de gel de sílice, eluida con hexano:EtOAc/1:1; el filtrado se concentró al vacío, dando 614 mg (2-4) en forma de un aceite amarillo (rendimiento del 91%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,43 (s, 9 H) 3,05 (s, 3H) 4,08 (dd,  $J = 10,36, 4,29$  Hz, 2H) 4,26 (dd,  $J = 10,36, 6,82$  Hz, 2H) 5,11-5,26 (m, 1H).

15 1-(éster *terc*-butílico del ácido 3-azetidín-1-carboxílico)-4-bromopirazol (2-6): Un tubo de microondas de 5 ml se cargó con el compuesto (2-4) (304 mg, 1,21 mmol); 4-bromopirazol (2-5, 178 mg, 1,21 mmol) y NaH al 60% en aceite mineral (73 mg, 1,82 mmol) con 2 ml de DMF. La mezcla resultante se sometió a microondas a  $110^\circ\text{C}$  urante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50 ml); salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y después se concentró al vacío, para dar 360 mg de (2-6) en forma de un aceite amarillo (98%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,36-1,43 (m, 9 H) 4,08 (s, 2H) 4,18-4,31 (m, 2H) 5,12-5,22 (m, 1H) 7,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H).

20 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (2-8): Una mezcla de reacción del compuesto (2-6) (225 mg, 0,74 mmol) y *bis*(pinacolato)diboro (2-7, 227 mg, 0,89 mmol) con KOAc (247 mg, 2,52 mmol) en 3 ml de DMSO se purgó con  $\text{N}_2$  durante 15 minutos y después se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mg, 2,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $80^\circ\text{C}$  en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se lavó bien con EtOAc. El filtrado se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y después se concentró al vacío. Después, el residuo se filtró a través de una capa de gel de sílice y se eluyó con hexano:EtOAc/3:2. El filtrado se concentró al vacío, dando 250 mg de (2-8) en forma de un aceite transparente (rendimiento del 97%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,18-1,27 (m, 9 H) 1,28-1,34 (m, 6 H) 1,41 -1,49 (m, 6 H) 4,22-4,33 (m, 2H) 4,36 (t,  $J = 8,59$  Hz, 2H) 4,98-5,13 (m, 1H) 7,83 (s, 2H).

25 3-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (2-10): Una mezcla de reacción del compuesto (2-8) (459 mg; 1,31 mmol) y 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-yodopiridin-2-amina (2-9) (374 mg; 0,88 mmol) en 13 ml de éter dimetílico de etilenglicol anhidro (DME) se purgó con  $\text{N}_2$  durante 15 minutos, después se añadió  $\text{Pd}(\text{II})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (46 mg, 0,07 mmol) y continuó purgándose con  $\text{N}_2$  durante 15 minutos más. Se añadió otra solución 1,0 N de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,9 ml; 3,9 mmol) después de purgar con  $\text{N}_2$  durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a  $85^\circ\text{C}$  en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó bien con MeOH. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50 ml); y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y después se concentró al vacío. El residuo se purificó con un sistema Biotage (25 M,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 100%; de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 100% a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 90% con MeOH al 10%) para recoger la fracción deseada, para dar 421 mg de (2-10) en forma de una grasa de color pardo (rendimiento del 92%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,17-1,26 (m, 9 H) 1,80 - 1,87 (m, 3H) 4,04-4,18 (m, 2H) 4,20-4,33 (m, 2H) 4,34-4,41 (m, 1H) 4,79 (s, 2H) 5,02 (d,  $J = 7,58$  Hz, 1H) 7,04 (t,  $J = 8,46$  Hz, 1H) 7,33-7,41 (m, 1H) 7,44-7,52 (m, 1H) 7,53-7,58 (m, 1H) 7,59-7,65 (m, 1H) 7,72-7,78 (m, 1H); EMCL calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_3$  (M+H) 523, encontrado 523.

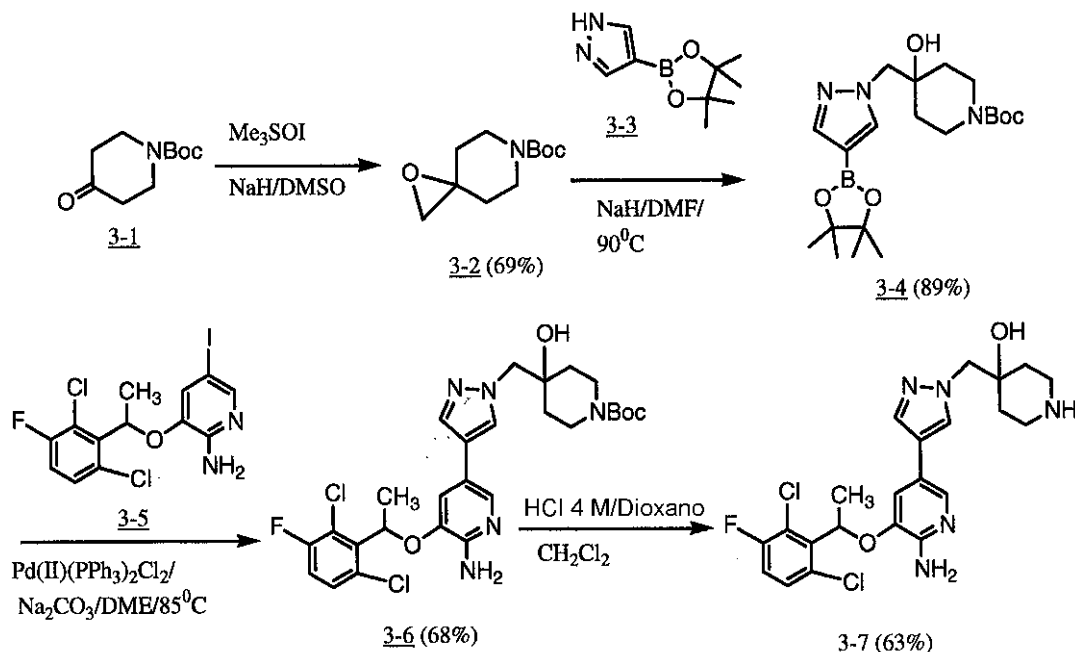
30 5-(1-Azetidín-3-il-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-2-amina (2-11): Una mezcla de reacción del compuesto (2-10) (421 mg; 0,81 mmol) con HCl 4,0 M en dioxano (2,0 ml; 8,1 mmol) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con EtOAc. El sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó bien con EtOAc y hexano y después se secó al vacío, dando 275 mg de (2-11) en forma de un sólido de color arena de la sal HCl (rendimiento del 81%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,79-1,89 (m, 3H) 3,56 (s, 1H) 4,35 (s, 4H) 5,40 (s, 1H) 6,23 (d,  $J = 6,57$  Hz, 2H) 7,09 (s, 1H) 7,40 - 7,54 (m, 1H) 7,59 (dd,  $J = 8,84, 5,05$  Hz, 1H) 7,73-7,83 (m, 1H) 7,86 (s, 1H) 8,12 (s, 1H) 9,20 (s, 1H). EMCL calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}$  (M+H) 423, encontrado 423.

35 Los compuestos de fórmula 2-12 pueden prepararse mediante el siguiente procedimiento ilustrativo: A una mezcla de reacción del compuesto (2-11) (1,0 equiv.) con  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,0 equiv.) en 2,0 ml de DMF a temperatura ambiente se le añade bromuro de alquilo (1,1 equiv.). La mezcla resultante se agita en atmósfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se reparte entre EtOAc (200 ml) y una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50 ml); salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y después se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante un sistema Dionex (MeCN del 5% al 95%:  $\text{H}_2\text{O}$  con tampón de HOAc al 0,1%) para recoger la fracción deseada, para dar (2-12).

40 Como alternativa, los compuestos de fórmula 2-12 pueden prepararse mediante el siguiente procedimiento ilustrativo: A una solución de reacción de alquilamina (1,0 equiv.) con  $i\text{Pr}_2\text{EtN}$  (diisopropiletilamina) (3,0 equiv.) en 2,0 ml de DMF se le añade HATU (1,5 equiv.). Después de agitar durante 30 minutos, se añade el compuesto (2-11) (1,0

equiv.). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se reparte entre EtOAc (200 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante un sistema Dionex (MeCN del 5% al 95%:H<sub>2</sub>O con HOAc al 0,1%) para recoger el producto deseado, para dar (2-12).

### 5 Procedimiento general 3:



1-Oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (3-2): Se preparó una solución de metiluro de dimetilsulfonio en atmósfera de N<sub>2</sub> a partir de una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (440 mg; 11,0 mmol) y yoduro de trimetilsulfonio (2,421 g; 11,0 mmol) en 5 ml de DMSO anhidro. Se añadió gota a gota otra solución de carboxilato de 1-Boc-4-oxo-1-piperidina (3-1, 1,993 g; 10,0 mmol) en 5 ml de DMSO. La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 6 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en hielo-H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), después se concentraron al vacío, dando 1,4791 g de (3-2) en forma de un aceite amarillo (rendimiento del 69%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,37-1,52 (m, 11 H) 1,71-1,84 (m, 2H) 2,63-2,72 (m, 2H) 3,35-3,49 (m, 2H) 3,62-3,78 (m, 2H).

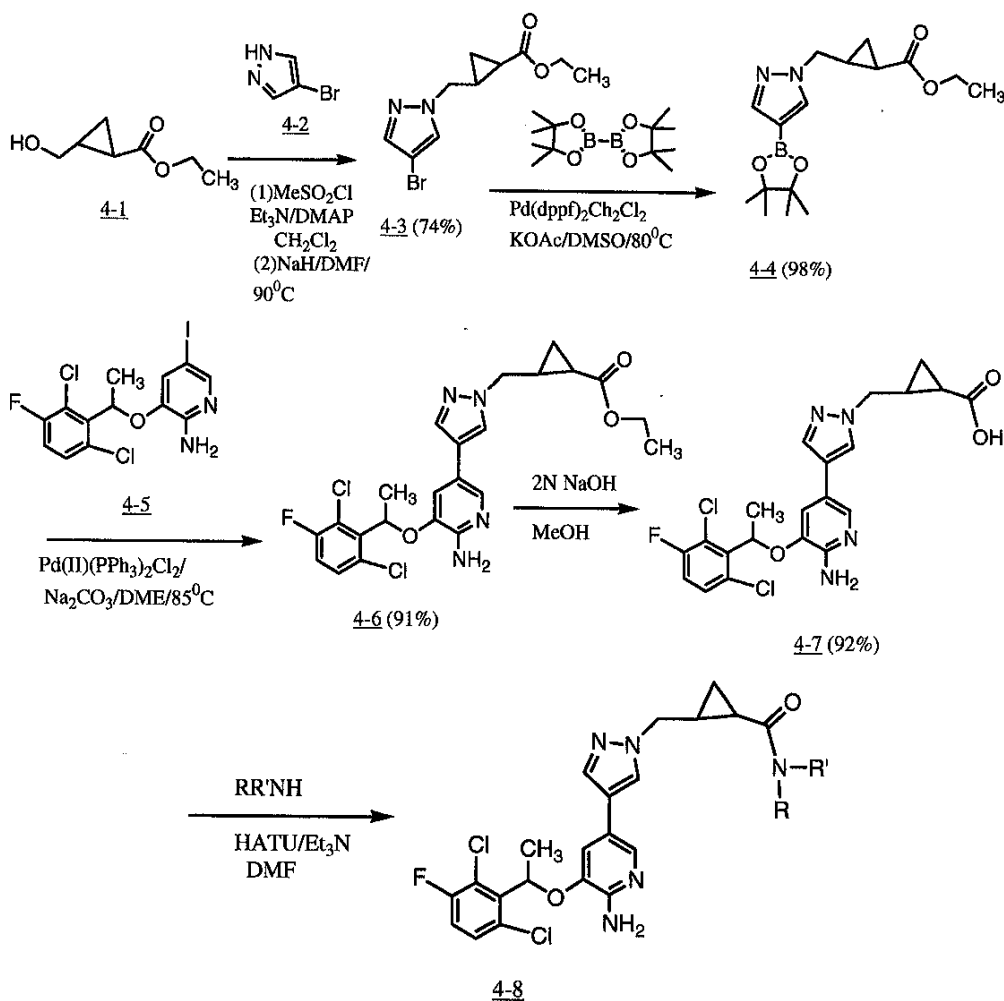
4-Hidroxi-4-[[4-(4,4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3-4): Una mezcla de reacción del compuesto (3-2) (214 mg; 1,0 mmol) y 4-(4,4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3-3, 194 mg; 1,0 mmol) con una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (60 mg; 1,5 mmol) en 3 ml de DMF se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío, dando 361 mg de (3-4) en forma de una grasa amarilla (rendimiento del 89%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,21-1,34 (m, 12 H) 1,39-1,50 (m, 9 H) 1,56-1,78 (m, 4H) 3,14 (s, 2H) 3,72-3,91 (m, J = 32,34 Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 7,65 (s, 1H) 7,80 (s, 1H) 8,00 (s, 1H). EMCL calc. para C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H) 408, encontrado 408, pureza de HPLC del 85%.

4-[[4-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3-6): Una mezcla de reacción del compuesto (3-4) (361 mg; 0,89 mmol) y 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-yodopiridin-2-amina (3-5) (378 mg; 0,89 mmol) en 9,0 ml de éter dimetílico de etilenglicol, anhidro (DME) se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos y después se añadió Pd(II)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 mg, 0,05 mmol) y continuó purgándose con N<sub>2</sub> durante 15 minutos más. Se añadió otra solución 1,0 N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,9 ml; 3,9 mmol) después de purgar con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a 85°C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó bien con MeOH. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml); y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante un sistema Dionex (MeCN del 25% al 95%:H<sub>2</sub>O con tampón de HOAc al 0,1%) para recoger la fracción deseada, para dar 147 mg de (3-6) en forma de un sólido blanco (rendimiento del 28%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,34-1,39 (m, 9 H) 1,70-1,77 (m, 2H) 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,06 (d, J = 12,63 Hz, 2H) 3,62 (s, 2H) 4,03 (s, 2H) 4,79 (s, 1H) 5,66 (s, 2H) 6,08 (d, J = 6,82 Hz, 1H) 6,86 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,44 (t, J = 8,72 Hz, 1H) 7,51-7,58 (m, 2H) 7,58-7,65 (m, 2H) 7,73 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,78 (s, 1H). EMCL calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 581, encontrado 581, pureza de HPLC del 87%.

4-[[4-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il]metil]piperidin-4-ol (3-7): Una mezcla de reacción del compuesto (3-6) (145 mg; 0,25 mmol) con HCl 4,0 M en dioxano (2,0 ml; 8,1 mmol) en 5 ml de

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante un sistema Dionex (MeCN del 5% al 95%:H<sub>2</sub>O con tampón de HOAc al 0,1%) para recoger la fracción deseada, para dar 76 mg de (3-7) en forma de una grasa amarilla (rendimiento del 63%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,41-1,55 (m, 2H) 1,59-1,71 (m, 2H) 1,81 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,88-3,00 (m, 2H) 3,02-3,14 (m, 2H) 4,08 (s, 2H) 5,17 (s, 2H) 6,14-6,27 (m, J = 6,57 Hz, 1H) 7,05 (s, 1H) 7,40-7,49 (m, J = 8,72, 8,72 Hz, 1H) 7,51-7,60 (m, J = 9,09, 4,80 Hz, 1H) 7,63 (s, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,91 (s, 1H) 8,51 (s, 1H) 8,81 (s, 1H). EMCL calc. para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 481, encontrado 481, pureza de HPLC del 98%. Anal. (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·2,2HOAc·2,3H<sub>2</sub>O) C, H, N.

Procedimiento General 4:



10 2-[(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)metil]ciclopropanocarboxilato de etilo (4-3): A una solución de reacción de 2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de etilo (4-1) (577 mg; 4,0 mmol) con Et<sub>3</sub>N (1,1 ml; 8,0 mmol) y DMAP (49 mg; 0,4 mmol) en 12 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,4 ml; 4,8 mmol). La mezcla resultante de la suspensión de color pardo se agitó de 0°C a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> y después se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml); y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y después se filtró a través de una capa de gel de sílice, eluido con hexano:EtOAc/1:1. El filtrado se concentró al vacío, dando 880 mg de 2-[[metilsulfonil]oxi]metil]ciclopropanocarboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (rendimiento del 99%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 0,91-1,02 (m, 1H) 1,26 (c, J = 6,99 Hz, 3H) 1,29-1,36 (m, 1H) 1,63-1,74 (m, 1H) 1,79-1,92 (m, 1H) 3,02 (s, 3H) 3,99-4,24 (m, 4H).

20 Se formó una mezcla de 2-[[metilsulfonil]oxi]metil]ciclopropanocarboxilato de etilo (880 mg; 4,0 mmol), 4-bromopirazol (4-2, 588 mg, 4,0 mmol) y NaH al 60% en aceite mineral (240 mg, 6,0 mmol) con 3,0 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a 90°C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante cuatro horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml); salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y después se concentró al vacío, para dar 812 mg de (4-3) en forma de un aceite amarillo (74%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 0,85 (dd, J = 7,96, 3,16 Hz, 1H) 0,88-0,98 (m, 1H) 1,18-1,29 (m, 3H) 1,56-1,71 (m, 1H) 1,79-1,94 (m, 1H) 3,96-4,08 (m, 2H) 4,07-4,17 (m, 2H) 7,45 (d, J = 3,79 Hz, 2H). EMCL calc. para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 274, encontrado 274, pureza de HPLC del 95%.

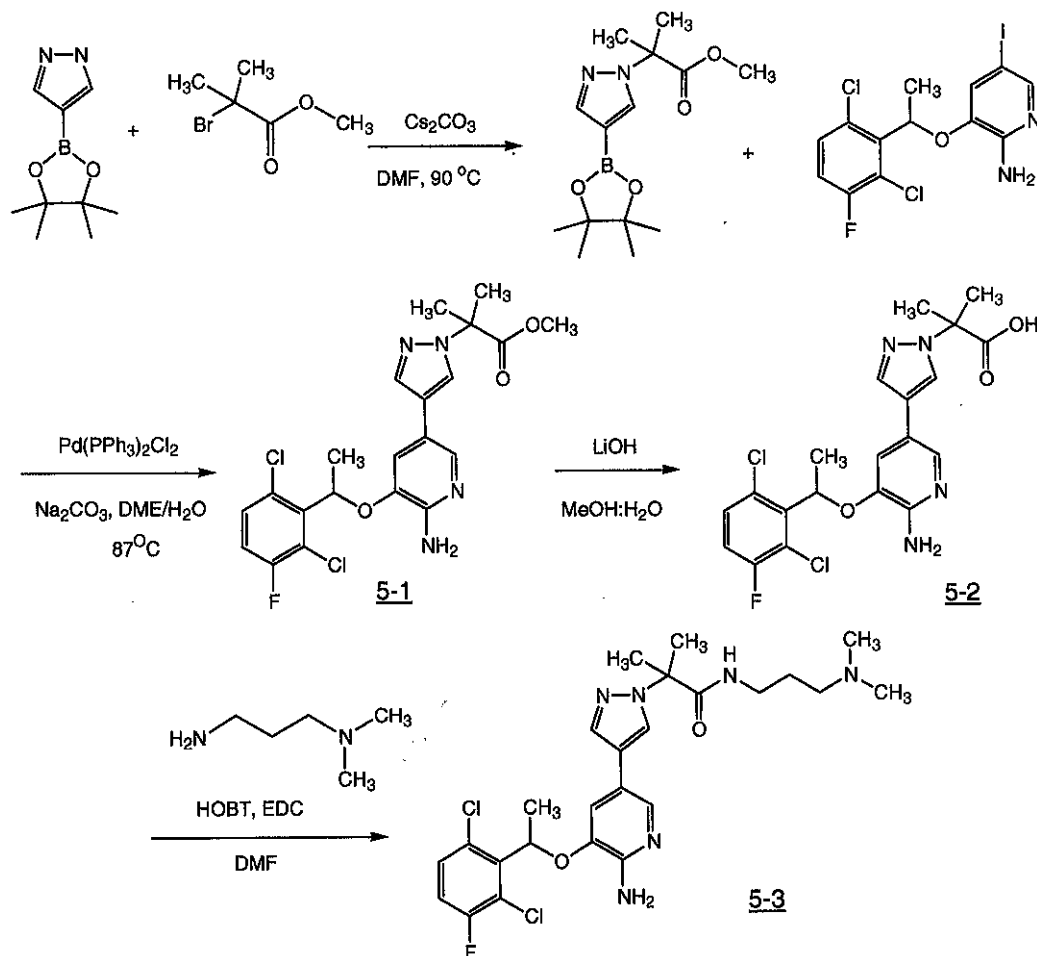
2-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]ciclopropanocarboxilato de etilo (4-4): Una mezcla de reacción del compuesto (4-3) (812 mg, 2,97 mmol) y *bis*(pinacolato)diboro (906 mg, 3,57 mmol) con KOAc (991 mg, 10,10 mmol) en 10,0 ml de DMSO se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos y después se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (122 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se lavó bien con EtOAc. El filtrado se extrajo con H<sub>2</sub>O (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y después se concentró al vacío. Después, el residuo se filtró a través de una capa de gel de sílice y se eluyó con hexano:EtOAc/3:1. El filtrado se concentró al vacío, dando 945 mg de (4-4) en forma de un aceite amarillo (rendimiento del 98%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 0,85 (dd, J = 7,83, 3,03 Hz, 1H) 0,90-0,96 (m, 1H) 1,20-1,24 (m, 3H) 1,29-1,34 (m, 12 H) 1,62-1,71 (m, 1H) 1,84-1,97 (m, 1H) 3,96 -4,07 (m, 1H) 4,06-4,14 (m, 2H) 4,15-4,23 (m, J = 14,27, 6,44 Hz, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,77 (s, 1H).

2-[[4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il]metil]ciclopropanocarboxilato de etilo (4-6): Una mezcla de reacción del compuesto (4-4) (643 mg; 2,01 mmol) y 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-yodopiridin-2-amina (4-5) (572 mg; 1,34 mmol) en 20,0 ml de éter dimetílico de etilenglicol anhidro (DME) se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos, después se añadió Pd(II)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (71 mg, 0,1 mmol) y continuó purgándose con N<sub>2</sub> durante 15 minutos más. Se añadió otra solución 1,0 N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,0 ml; 6,0 mmol) después de purgarse con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a 85°C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó bien con MeOH. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante un sistema Biotage (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 25 M al 100%; de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100% a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 90%:MeOH al 10%) para recoger la fracción deseada, para dar 600 mg de (4-6) en forma de una grasa de color pardo (rendimiento del 91%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,96-1,10 (m, 2H) 1,15 (t, J = 7,07 Hz, 2H) 1,74 (s, 3H) 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,95-4,14 (m, 4H) 5,66 (s, 2H) 6,08 (d, J = 6,57 Hz, 1H) 6,88 (s, 1H) 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H) 7,49-7,62 (m, 2H) 7,73 (s, 1H) 7,88 (s, 1H). EMCL calc. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 494, encontrado 494, pureza de HPLC del 95%.

Ácido 2-[[4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico (4-7): A una solución de reacción del compuesto (4-6) (377 mg, 0,76 mmol) en 5,0 ml de MeOH a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió otra solución de NaOH 2,0 N (2) (1,5 ml, 3,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar la mayor parte de MeOH y se acidificó con HCl 2 M a pH 4,0. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 200 ml); las fases orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío, dando 324 mg de (4-7) en forma de un sólido amarillo. (rendimiento del 92%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,92-1,04 (m, 2H) 1,57-1,72 (m, 2H) 1,76 -1,90 (m, 3H) 3,98-4,18 (m, 2H) 6,46 (s, 2H) 6,89-7,02 (m, 1H) 7,29-7,52 (m, 2H) 7,52-7,63 (m, 2H) 7,73 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 7,94 (s, 1H) 12,19 (s, 1H). EMCL calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M-H) 463, encontrado 463, pureza de HPLC del 87%.

2-[[4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-N-metilciclopropanocarboxamida (4-8) (R = Me, R' = H): A una solución de reacción de (4-7) (1,0 equiv.) con iPr<sub>2</sub>EtN (2,0 equiv.) en 1,0 ml de DMF se le añadió HATU (1,5 equiv.). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió alquilamina (1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. La muestra se transformó en la base libre repartándose entre EtOAc (200 ml) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se trató con 1,0 ml de H<sub>2</sub>O y se liofilizó, para dar (4-8).

## Procedimiento general 5:



5 A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5 g, 25,77 mmol) y éster metílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (12,6 g, 27,06 mmol) en DMF (85 ml), se le añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (12,6 g, 38,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C en un baño de aceite durante una noche. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La solución de acetato de etilo combinada se lavó cinco veces con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, dando el producto éster metílico del ácido 2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il] propiónico (4,776 g, rendimiento del 63%).

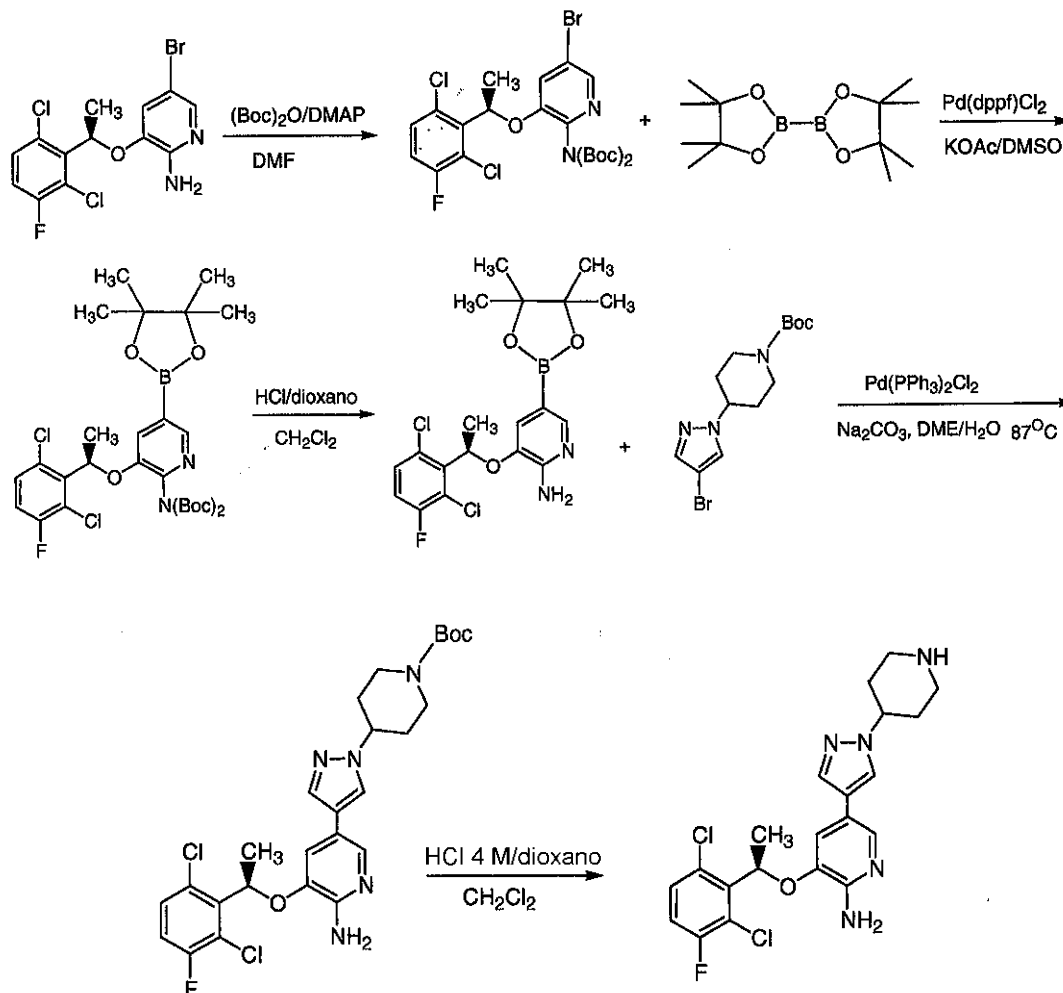
10 A una solución de 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-yodo-piridin-2-ilamina (6,363 g, 14,901 mmol) y éster metílico del ácido 2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il] propiónico (4,6 g, 15,64 mmol) en DME (27 ml) se le añadió una solución de  $\text{CsF}$  (6,79 g, 44,7 mmol) en agua (9,3 ml). La mezcla de reacción se desgasificó 3 veces con  $\text{N}_2$ . Se añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la mezcla de reacción se desgasificó 3 veces con  $\text{N}_2$ . La reacción se calentó a 120°C en el microondas (posteriormente se añadió Pd en intervalos de 30 minutos hasta que la reacción se completó). Se añadió agua y la reacción se extrajo con EtOAc, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, dando éster metílico del ácido 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propiónico. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc al 25%-50%/hexanos, para dar éster metílico del ácido 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propiónico (1,46 g, rendimiento del 21%) con un  $R_f$  de 0,11 (EtOAc al 50%/hexanos).

20 A una solución del éster metílico (2,92 g, 6,25 mmol) en MeOH (31 ml) se le añadió una solución de LiOH (450 mg, 18,76 mmol) en agua (6,25 ml). La reacción se calentó a 60°C hasta que la EMCL mostró la hidrólisis completa (aproximadamente 45 minutos). El MeOH se retiró al vacío y se añadieron MeOH (2,5 ml) y agua (1 ml). El pH se ajustó a pH 5 con HCl 1 N, momento en el que precipitó el producto. Se obtuvo el producto ácido 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propiónico después de la filtración (2,825 g, cuant.).

25 A una solución de ácido 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propiónico (1,00 g, 2,20 mmol) en DMF (5,5 ml) se le añadieron HOBT (300 mg, 2,20 mmol), EDC (633 mg, 3,30 mmol) y *N,N*-dimetil-propano-1,3-diamina (225 mg, 2,20 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se purificó por columna C-18 de HPLC prep. de fase inversa eluyendo con

acetonitrilo/agua con ácido acético al 0,1%, para dar 2-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-*N*-(3-dimetilamino-propil)-isobutiramida (170 mg, rendimiento del 14%).

Procedimiento general 6:



5

10

A una solución de 5-bromo-3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina (12,83 g, 33,76 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (21,25 g, 97,35 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,793 g, 6,49 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le añadió una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (5 x 100 ml),  $\text{NaHCO}_3$  sat. y salmuera y después se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración, la evaporación y el secado a alto vacío, se obtuvo 5-bromo-3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina protegida con di-boc en forma de un sólido espumoso blanquecino (19,59 g, rendimiento del 100%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8,18 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 6,25 (c, 1H), 1,75 (d, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,19 (s, 9H).

15

20

25

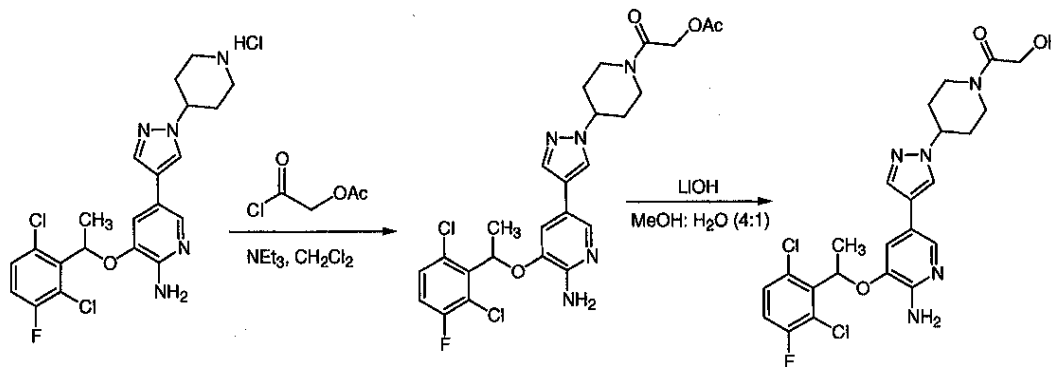
A una solución de la 5-bromo-3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina protegida con di-boc (19,58 g, 33,76 mmol) en DMSO (68 ml) se le añadieron acetato potásico (11,26 g, 114,78 mmol) y *bis*(pinacolato)diboro (10,29 g, 40,51 mmol). La mezcla se desgasificó, se cargó tres veces con nitrógeno y después se añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,38 g, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó, se cargó tres veces con nitrógeno y después se agitó en un baño de aceite a  $80^\circ\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de una capa de celite que se lavó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo combinada (700 ml) se lavó con agua (5 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (0%-50%), para dar 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina protegida con di-boc en forma de un sólido espumoso (20,59 g, rendimiento del 97%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8,20 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,47 (t, 1H), 6,20 (c, 1H), 1,73 (d, 3H), 1,50-1,13 (m, 30H).

A una solución de 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina protegida con di-boc (20,34 g, 32,42 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) se le añadió una solución de HCl seco en dioxano (4 N, 40,5 ml, 162 mmol). La solución de reacción se agitó en un baño de aceite a 40°C en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (400 ml) y después se lavó cuidadosa pero rápidamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta que la fase de agua fue básica (pH >8). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, la evaporación y el secado a alto vacío, se obtuvo 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en forma de un sólido espumoso blanquecino (13,48 g, rendimiento del 97%). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,01 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,12 (c, 1H), 5,08 (s a, 2H), 1,81 (d, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

A una solución agitada de 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina (4,2711 g, 10,0 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (véase el procedimiento 11) (3,9628 g, 12,0 mmol) en DME (40 ml) se le añadió una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,1787 g, 30,0 mmol) en agua (10 ml). La solución se desgasificó y se cargó tres veces con nitrógeno. A la solución se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (351 mg, 0,50 mmol). La solución de reacción se desgasificó y se cargó de nuevo tres veces con nitrógeno. La solución de reacción se agitó en un baño de aceite a 87°C durante aproximadamente 16 horas (o hasta que se consumió el borano pinacol éster), se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un sistema de EtOAc/hexano (de EtOAc al 0% a EtOAc al 100%), para dar éster *tert*-butilico del ácido 4-(4-{6-amino-5-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (3,4167 g, rendimiento del 65%, pureza de ~95%) con un R<sub>f</sub> de 0,15 (EtOAc al 50%/Hexanos). EM *m/e* 550 (M+1)<sup>+</sup>.

A una solución de éster *tert*-butilico del ácido 4-(4-{6-amino-5-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (566,7 mg, 1,03 mmol) en metanol (5 ml) o diclorometano (30 ml) se le añadió HCl 4 N/dioxano (15 ml). La solución se agitó durante aproximadamente 1 hora o hasta que se completó la desprotección. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en metanol y se purificó sobre una columna C-18 de HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua con ácido acético al 0,1% del 5% al 30% con un gradiente lineal. Después de la liofilización, se obtuvo acetato de 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina en forma de un sólido blanco (410 mg, rendimiento del 78%. Pureza de HPLC del 100%, 96,4% de ee). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,02 (c, 1H), 5,57 (s a, 2H), 4,09 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,73 (d, 3H), 1,70 (m, 2H). EM *m/e* 450

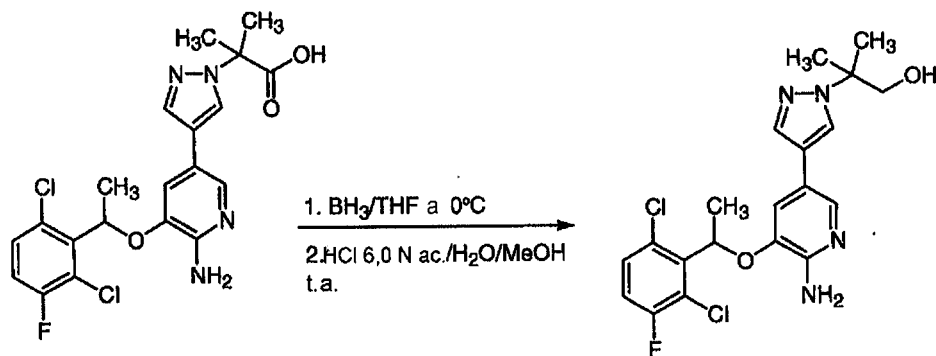
#### Procedimiento general 7:



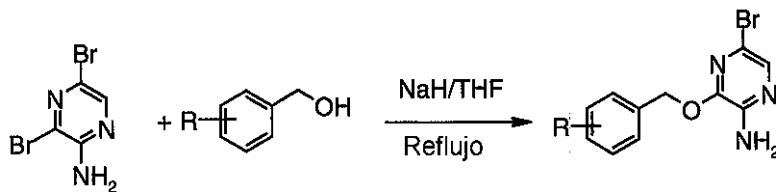
A una suspensión de 3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina como la sal HCl (procedimiento 6) (150 mg, 0,288 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se le añadió NEt<sub>3</sub> (0,121 ml, 0,863 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0°C, se le añadió clorocarbonilmetil-éster del ácido acético y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se controló por CL-EM y después de completarse la conversión en el producto deseado, se añadió agua (2 ml). La reacción se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, dando un rendimiento cuantitativo de 2-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil-éster del ácido acético (164 mg, cuant.).

A una solución de 2-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil-éster del ácido acético (164 mg, 0,298 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió LiOH (7 mg, 0,298 mmol) disuelto en 1 ml de agua. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, momento en el que la CL-EM mostró la completa conversión en la 1-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-hidroxi-etanona. El producto se purificó sobre una columna C-18 de HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua que tenía ácido acético al 0,1% del 10% al 40%.

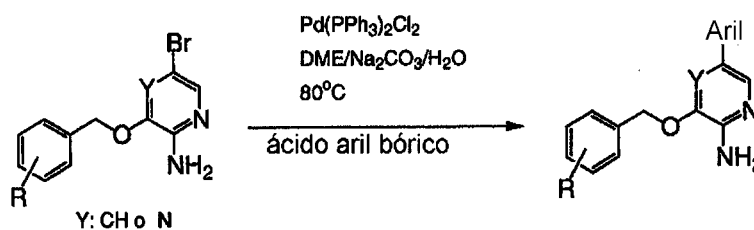


Procedimiento general 8:

Un matraz de 100 ml con una barra agitadora se secó en una estufa y se enfrió en una atmósfera de nitrógeno seco. El matraz se equipó con una tapa de jeringa de goma. El matraz se sumergió en un baño de agua enfriada con hielo en atmósfera de nitrógeno y se introdujeron 1,6 ml (1,6 mmol) de una solución 1,0 M de borano en THF. Después, se introdujo ácido 2-(4-(5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-pirazol-1-il)-2-metil-propiónico (procedimiento 5) (0,1 g, 0,221 mmol) en THF anhidro (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas, se le añadió lentamente HCl 6 N (1,1 ml), y después se introdujeron H<sub>2</sub>O (1,1 ml) y MeOH (7,4 ml). La mezcla de reacción se agitó continuamente durante una noche. La mayor parte de los disolventes se evaporaron al vacío, y después se usó una solución 1 N de NaOH para ajustar el pH a 11. Se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración, el producto bruto se purificó con una HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua que contenía ácido acético al 0,1% del 10% al 60%. Después de la liofilización de las fracciones puras, se obtuvo acetato de 2-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-2-metil-propan-1-ol en forma de un sólido blanco (21 mg, rendimiento del 22%).

Procedimiento general 9 (Referencia)

A una solución enfriada con hielo de alcohol bencílico sustituido (1,0 equivalente molar) y tetrahidrofurano anhidro (0,14 M) se le añade lentamente hidruro sódico (1,0 equivalente molar) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se añade 3,5-dibromopirazin-2-ilamina (1,0 equivalente molar) en tetrahidrofurano (0,56 M) mediante un embudo de adición a una velocidad gota a gota rápida. Cuando se completa la adición, el baño de hielo se retira y la reacción se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno y se controla por HPLC de fase inversa. Después de 18 h, la HPLC muestra típicamente que la mayor parte de la 3,5-dibromopirazin-2-ilamina de partida se ha consumido y la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra al vacío. El producto bruto se purifica usando gel de sílice eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/diclorometano, produciendo la 5-bromo-3-(benciloxi-sustituido)-pirazin-2-ilamina en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 60-90%.

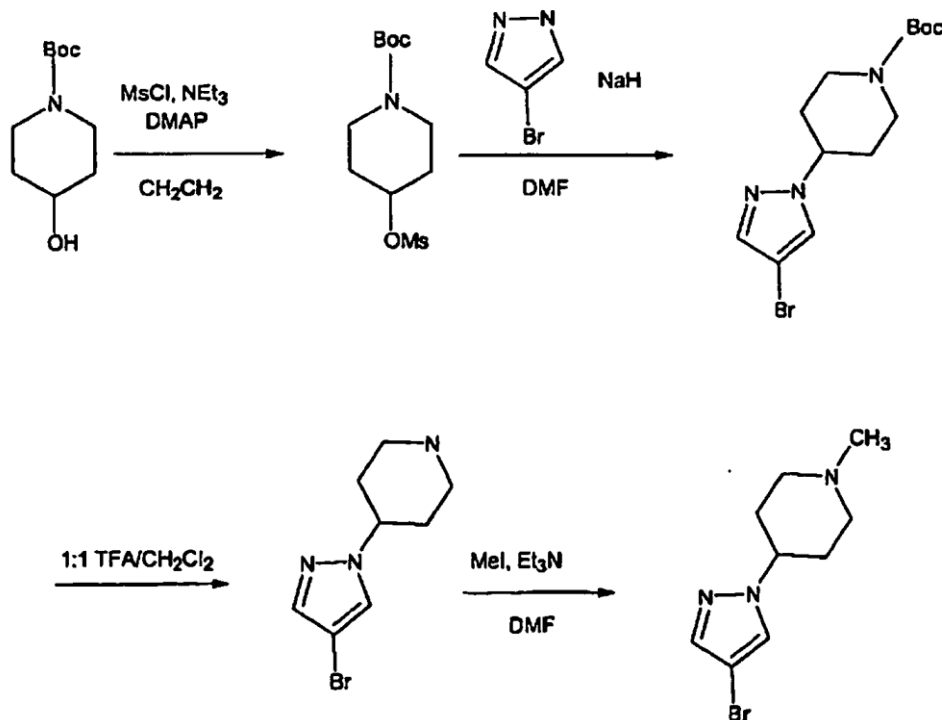
Procedimiento general 10 (Referencia cuando Y:N)

30 Y: CH o N

5

Una mezcla de 5-bromo-3-(benciloxi-sustituido)-piridin-2-ilamina o 5-bromo-3-(benciloxi-sustituido)-pirazin-2-ilamina (1 equivalente molar), ácido o éster 4-pirazolil-bórico sustituido (1,2 equivalentes molares), cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio II (0,03 equivalentes molares) y carbonato sódico (3,0 equivalentes molares) en éter dimetílico de etilenglicol y agua (4:1, 0,2 M) se desgasifica, se carga tres veces con nitrógeno y después se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. La mezcla se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purifica sobre una columna de gel de sílice, para dar 5-(pirazol sustituido-4-il)-3-(benciloxi-sustituido)-piridin-2-ilamina o 5-(pirazol sustituido-4-il)-3-(benciloxi-sustituido)-pirazin-2-ilamina.

Procedimiento general 11:



10

15

A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (7,94 g, 39,45 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), enfriada a 0°C, se le añadió lentamente NEt<sub>3</sub> (5,54 ml, 39,45 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonylo (3,06 ml, 39,45 mmol) y DMAP (48 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió agua (30 ml). La extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml) seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y la retirada del disolvente al vacío proporcionó éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfonyloxi-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (11,00 g, rendimiento >99%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4,89 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

20

25

A una solución agitada de 4-bromo-pirazol (10,44 g, 71,03 mmol) en DMF anhidro (96 ml), enfriada a 0°C, se le añadió lentamente NaH (al 60% en aceite mineral) (3,13 g, 78,133 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadió lentamente éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfonyloxi-piperidin-1-carboxílico (19,82 g, 71,03 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante una noche o hasta que se consumió el pirazol según RMN. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml) seguido de extracción con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado acuoso (4 x 20 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron, para dar éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite naranja. El aceite se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10%/hexanos a EtOAc al 25%/hexanos, para dar éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (10,55 g, rendimiento del 45%) con un R<sub>f</sub> = 0,4 (EtOAc al 25%/hexanos, usando yodo como colorante). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,23 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

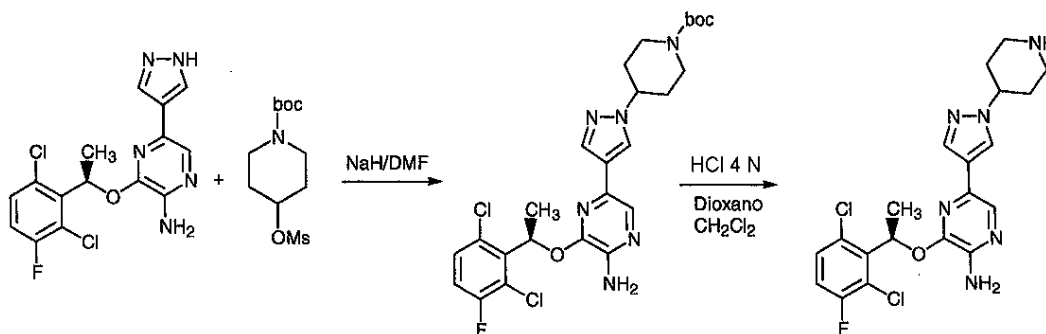
30

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 1,515 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se le añadió TFA (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la EMCL indicó la finalización de la reacción. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (15 ml). El pH de la solución se ajustó a 9 con resina de hidróxido, para dar 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina.

A una solución de 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina (375 mg, 1,63 mmol) en DMF (3,26 ml) se le añadió NEt<sub>3</sub> (230 µl, 1,63 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió yoduro de metilo (MeI) (1,63 ml, MeI 1 M en DMF,

preparado recientemente) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se secó al vacío, para dar 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-metil-piperidina (251 mg, rendimiento del 63%).

Procedimiento general 12: (Referencia)



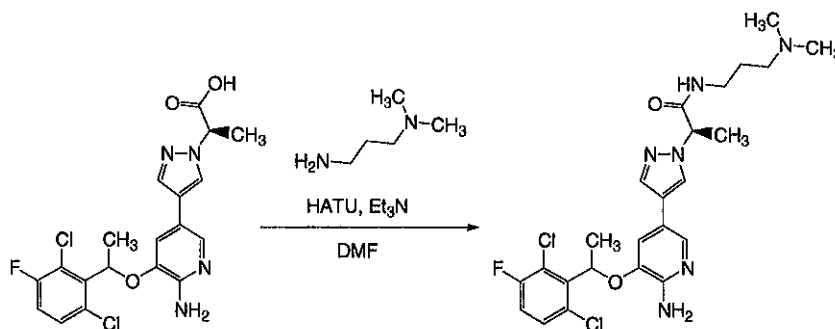
5

A una solución de 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1*H*-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina (295 mg, 0,80 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 30,7 mg, 0,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h y después se introdujo éster *tert*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (223,5 mg, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 90°C durante 0,5 h en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió lentamente agua, que se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice, para dar éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-{5-amino-6-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (265 mg, rendimiento del 59%).

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-{5-amino-6-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (265 mg, 0,48 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió HCl 4 N/dioxano (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en metanol (2,5 ml) y se purificó por columna C-18 de HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua que contenía ácido acético al 0,1% con un gradiente lineal del 10%-40%. Después de la liofilización, se obtuvo acetato de 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina en forma de un sólido blanco (125 mg, rendimiento del 51%).

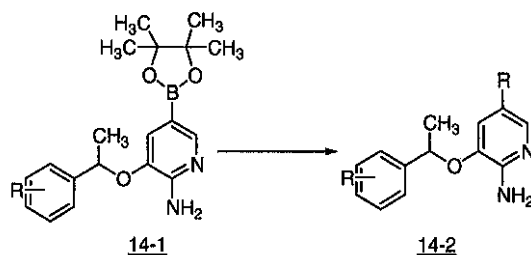
20

Procedimiento general 13:

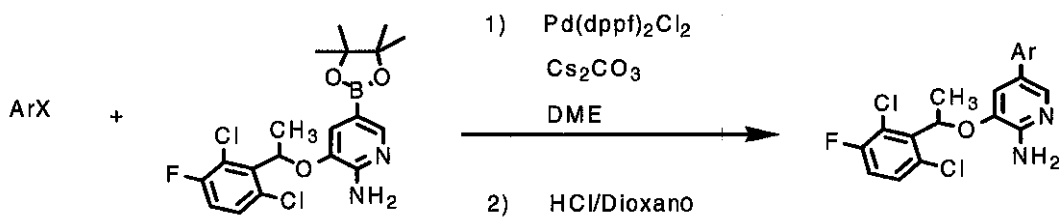


Se añadió pentafluoruro de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio fósforo (HATU) (66 mg, 0,17 mmol) a una solución de ácido 2-(4-{6-amino-5-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-propiónico (69 mg, 0,16 mmol), trietilamina (0,024 ml, 0,17 mmol) y 3-dimetilamino-propilamina (0,022 ml, 0,17 mmol) en 1,6 ml de DMF. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se concentró por rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano, metanol, hidróxido amónico, para dar 2-(4-{6-Amino-5-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-*N*-(3-dimetilamino-propil)-propionamida. (41 mg, 50%).

30

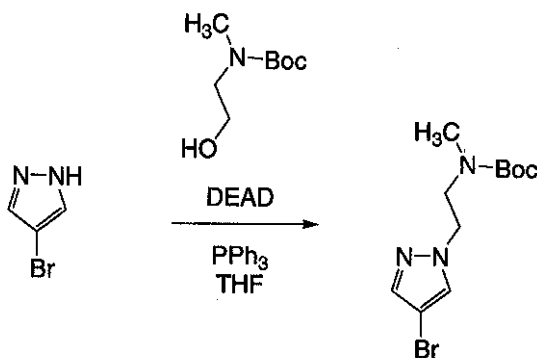
Procedimiento general 14:

5 El compuesto **14-1** (1,3 equivalentes molares) se añade a una solución de haluro de arilo (0,21 mmol) en 3 ml de DME. La mezcla se purga varias veces con nitrógeno y después se le añade diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equivalentes molares). A la mezcla de reacción se le añade carbonato sódico (3 equivalentes molares) en 0,6 ml de H<sub>2</sub>O y la solución resultante se calienta a 85°C durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añade agua para interrumpir la reacción. Después, se añade EtOAc para extraer la solución acuosa. Secar la fase de EtOAc sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se retira por filtración y el filtrado se evapora, dando un residuo oleoso pardo oscuro. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con CH<sub>3</sub>OH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc y hexanos), dando el producto deseado, el compuesto **14-2**.

Procedimiento general 15:

15 Este procedimiento general se ilustra con respecto al ejemplo específico de (6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-metanona, pero puede adaptarse para formar otros compuestos mediante la selección apropiada del haluro de arilo o haluro de heteroarilo ArX.

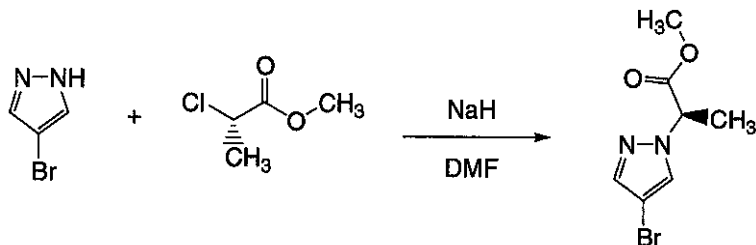
20 A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [3-(4-yodo-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-carbámico (100 mg, 0,234 mmol) y 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina (100 mg, 0,234 mmol) en DME (2 ml) se le añadieron Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0,012 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (351 mg, 0,702 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 10 min y después se sometió a microondas a 150°C durante 30 min. La EMCL comprobó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción bruta se diluyó con acetato de etilo seguido de lavados con agua y salmuera. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación por HPLC prep. proporcionó un sólido. El sólido se agitó con HCl 4 N/dioxano (3 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. La retirada de los volátiles llevó a un residuo que se purificó por HPLC preparativa, para dar (6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-fenil)-metanona (30 mg, rendimiento del 26%).

Procedimiento general 16:

25 Se añadió dietilazodicarboxilato (0,48 ml, 3,1 mmol) a una solución a 0°C de trifenilfosfina (0,80 g, 3,1 mmol) en THF (20 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió 4-bromo-pirazol (0,30 mg, 2,0 mmol). Después de 5 minutos más de agitación, se añadió éster *terc*-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-metil-carbámico (0,45 g, 2,6 mmol). La

reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a 0°C y se filtró. El filtrado se concentró por rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano y acetato de etilo, para dar éster *tert*-butilico del ácido [2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-metil-carbámico (541 mg, 87%).

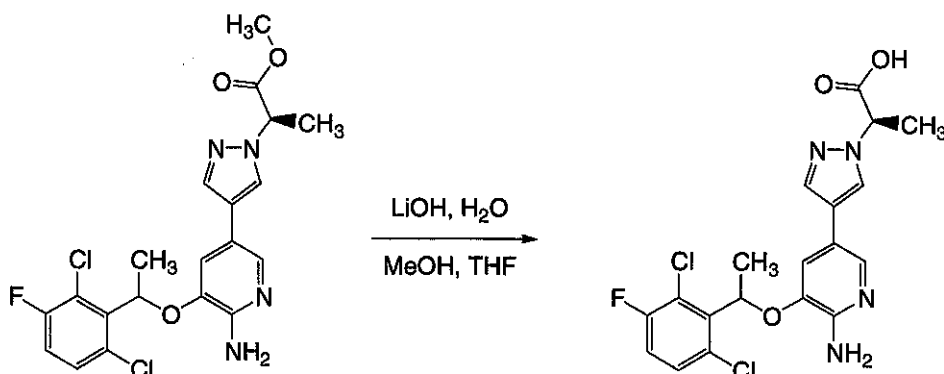
5 Procedimiento general 17:



10

Se añadió hidruro sódico (0,12 g, 4,9 mmol) a una solución de 4-bromo-4*H*-pirazol (0,60 g, 4,1 mmol) en DMF (10 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-propiónico en DMF (4 ml). Después de agitar durante 4 horas, la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron por rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo y hexanos, para dar éster metílico del ácido 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-propiónico (733 mg, 77%).

Procedimiento general 18:

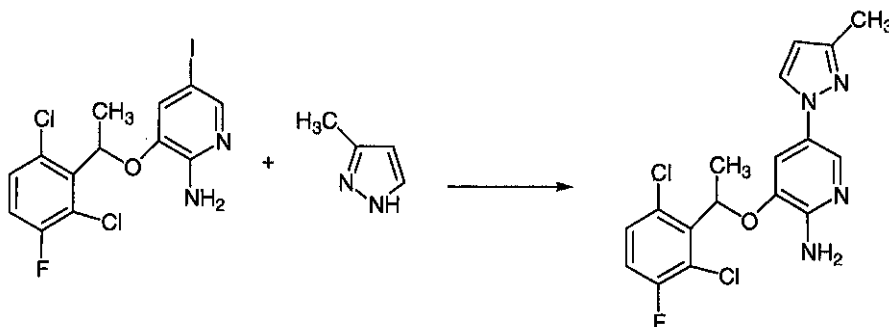


15

20

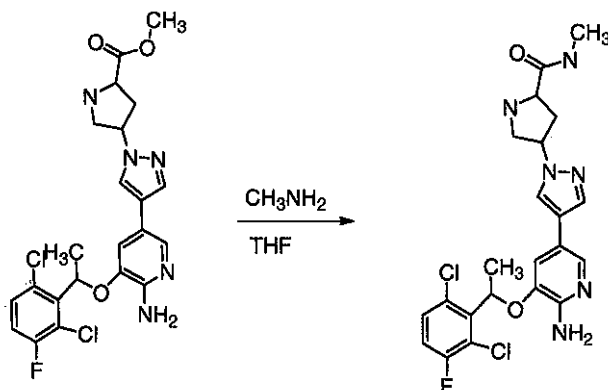
Una solución de LiOH (34 mg, 1,4 mmol) en agua (0,4 ml) se añadió a una solución de éster metílico del ácido 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propiónico (70 mg, 0,15 mmol) en una mezcla de THF (1,5 ml) y MeOH (0,4 ml). Después de agitar durante una noche, la reacción se repartió entre diclorometano y salmuera semi-saturada. Se añadió una pequeña cantidad de etanol y el pH se ajustó a 7 con HCl 1 M. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron por rotavapor, dando el ácido 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propiónico (69 mg, 100%).

Procedimiento general 19:



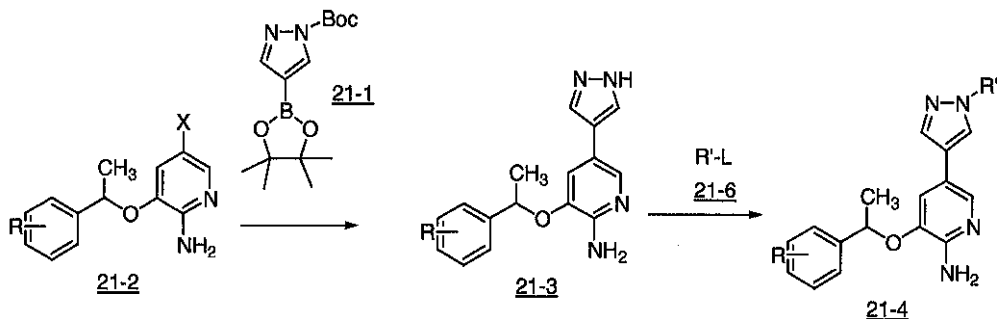
5 A una solución agitada de 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-yodo-piridin-2-ilamina (100 mg, 0,23 mmol) y 3-metil-1*H*-pirazol (59 mg, 0,70 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (101 mg, 0,47 mmol), dodecano (0,015 ml, 0,05 mmol), ciclohexanodiamina (0,009 ml, 0,07 mmol) y yoduro de cobre (CuI) (14 mg, 0,07 mmol). La solución se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos y después se irradió con microondas a 150°C durante 2 horas. La EMCL comprobó que la reacción estaba completa y la mezcla se purificó por HPLC prep., dejando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamina (30 mg), rendimiento del 34,2%.

Procedimiento general 20:



10 A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidin-2-carboxílico (105 mg, 0,21 mmol) en THF (5 ml) se le añadió CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> 2 M en THF (1,06 ml, 2,12 mmol), la mezcla se agitó y se calentó a 55°C durante 18 horas. La EMCL comprobó que la reacción estaba completa, el THF se retiró y el residuo se purificó por HPLC prep., dejando metilamida del ácido 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidin-2-carboxílico (30 mg), rendimiento del 28,6%.

Procedimiento general 21:



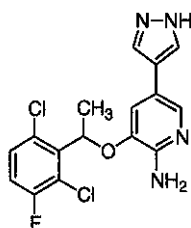
X = Br, I

L = Br, OMs

15

20 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (21-1): Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,2 equivalentes molares), 4-(dimetilamino)piridina (0,84 equivalentes molares) a una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(1*H*-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (6 mmol) en 40 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua para interrumpir la reacción. Después, se añadió EtOAc para extraer la solución acuosa. Secar la fase de EtOAc sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se retiró por filtración y el filtrado se evaporó, dando un residuo oleoso amarillo pardo como compuesto 21-1 (1,32 g; 4,56 mmol; 76%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,32 (s, 12H) 1,63 (s, 9H) 7,91 (s, 1H), 8,37 (s, 1H). El residuo se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

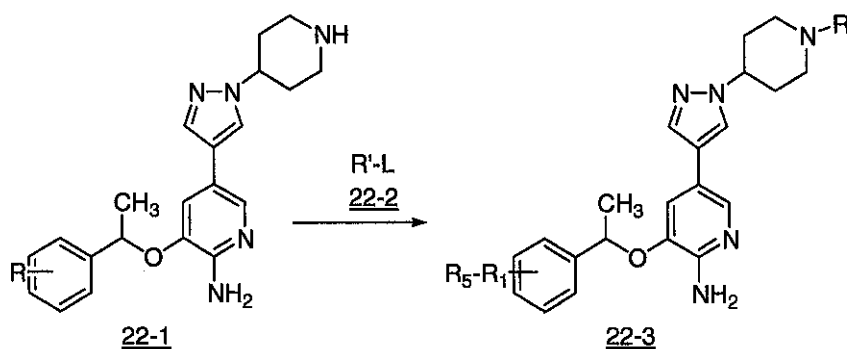
25 Compuesto 21-3, mostrado con el ejemplo específico de 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina (21-3a):



El compuesto 21-1 (1,0 equivalente molar) se añadió a una solución del compuesto 21-2a (Compuesto 21-2, con sustituyentes R, dando 2,6-dicloro-3-fluorofenilo) (1,92 mmol) en 20 ml de DME. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos y después se añadió diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equivalentes molares). A la mezcla de reacción se le añadió carbonato sódico (3 equivalentes molares) en 4 ml de H<sub>2</sub>O y la solución resultante se calentó a 85°C durante 12 h. Las bases alternativas usadas fueron CsF y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> con 1 ó 2 equivalentes de éster bórico y a temperatura ambiente (CsF) o a 80°C (todos). A la mezcla de reacción se le añadió agua para interrumpir la reacción. Después, se añadió EtOAc (150 ml x 2) para extraer la solución acuosa. Secar la fase de EtOAc sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se retiró por filtración y el filtrado se evaporó, dando un residuo oleoso pardo oscuro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0→10% en acetato de etilo), dando el producto deseado, el compuesto 21-3a (2,05 g, rendimiento del 53,6%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 1,60 (s, 1H), 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 5,07 (s, 2H) 6,06 (c, J = 6,57 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 1H), 7,67 (s, 2H) 7,80 (d, J = 1,52 Hz, 1H).

Para fabricar los compuestos de fórmula 21-4, puede usarse el siguiente procedimiento ilustrativo: se añade hidruro sódico (1,2 equivalentes molares) a una solución del compuesto 21-3 (0,87 mmol) en 10 ml de DMF. La mezcla se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min y después se añade el compuesto 21-6 (1 equivalente molar). La solución resultante se calienta a 85-90°C durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añade agua (20 ml) para interrumpir la reacción. Después, se añade EtOAc (50 ml x 2) para extraer la solución acuosa. Secar la fase de EtOAc sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se retira por filtración y el filtrado se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en hexanos), dando el producto deseado, el compuesto 21-4 (rendimiento del 20-50%).

#### Procedimiento general 22:

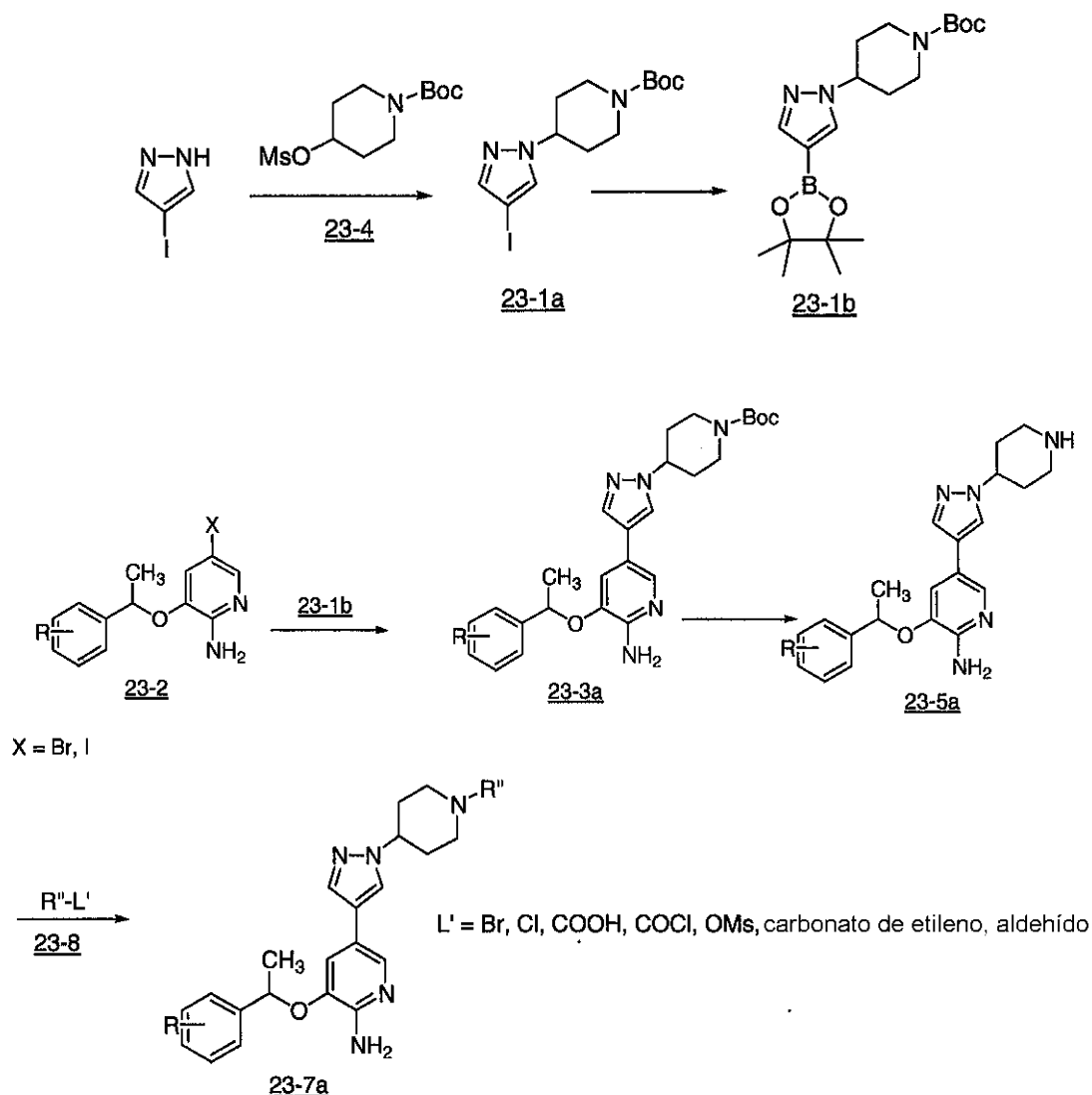


L = Br, Cl, COOH, COCl, OMs, carbonato de etileno, aldehído

Los compuestos de fórmula 22-3 pueden prepararse mediante el siguiente procedimiento ilustrativo: El compuesto 22-2 (1,2 equivalentes molares) se añade a una solución del compuesto 22-1 (0,24 mmol) y base (3-5 equivalentes molares) y/o reactivo de acoplamiento (1 equivalente molar) en 5 ml de DMF. La mezcla se agita en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añade agua (20 ml) para interrumpir la reacción. Después, se añade EtOAc (50 ml x 2) para extraer la solución acuosa. Secar la fase de EtOAc sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se retira por filtración y el filtrado se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con CH<sub>3</sub>OH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc y hexanos), dando el producto deseado, el compuesto 22-3.

#### Procedimiento general 23:

El siguiente procedimiento puede usarse para preparar derivados de piperidin-pirazol-2-aminopiridina.



#### 4-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (23-1 a)

5 Se añadió en porciones NaH (1,2 equiv., 0,68 mmol) a una solución agitada de 4-yodopirazol (0,57 mmol) en DMF (2 l) a 4°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 4°C y después se añadió el compuesto **23-4** (1,1 equiv., 0,63 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 12 h. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O y se extrajo varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron, para dar un aceite naranja. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5% en pentano), dando el compuesto **23-1a** en forma de un sólido blanco (140 g, 66%).

#### 10 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (23-1b)

15 Se añadieron secuencialmente bis(pinacolato)diboro (1,4 equiv., 134 g, 0,52 mol) y acetato potásico (4 equiv., 145 g, 1,48 mol) a una solución del compuesto **23-1a** (140 g, 0,37 mol) en 1,5 l de DMSO. La mezcla se purgó varias veces con nitrógeno y después se añadió diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equiv., 12,9 g, 0,018 mol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con NaCl saturado (500 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5% en hexanos), dando el compuesto **23-1 b** en forma de un sólido blanco (55 g, 40%).

20 El compuesto **23-2** (1,0 equivalente molar) se añadió a una solución del compuesto **23-1 b** (1,3 equivalentes molares) en 15 ml de DME. La mezcla se purgó varias veces con nitrógeno y después se añadió diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 equivalentes molares). A la mezcla de reacción se le añadió carbonato de cesio (3 equivalentes molares) en 4 ml de H<sub>2</sub>O y la solución resultante se calentó a 85°C durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml) para interrumpir la reacción. Después, se añadió EtOAc (150 ml x 2) para extraer la solución acuosa. Secar la fase de EtOAc sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se retiró por filtración y el filtrado se evaporó, dando

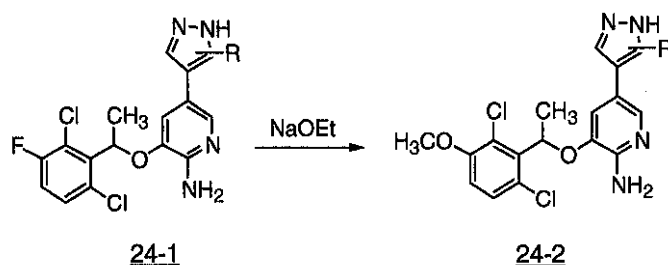


un residuo oleoso pardo oscuro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 75→100% en hexanos), dando el compuesto 23-3a (rendimiento del 61%).

5 Se añadió clorhidrato (19 equiv., 12 mmol) a una solución del compuesto 23-3a (0,63 mmol) en MeOH (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó y se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac.) para neutralizar la solución a pH 7. Se añadió acetato de etilo (100 ml x 2) para extraer la solución acuosa. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó, dando el compuesto 23-5a en forma de un residuo sólido (0,6 mmol, rendimiento del 95%).

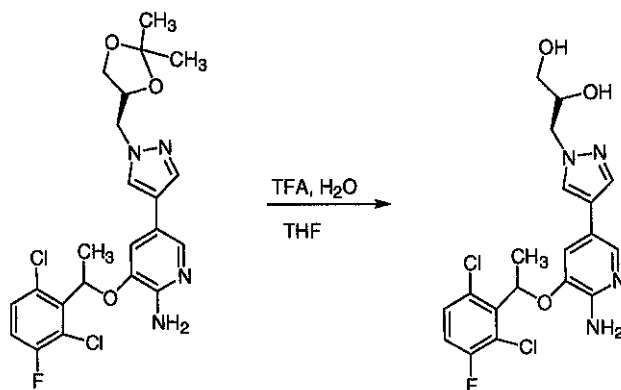
10 Los compuestos de fórmula 23-7 puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento general: Se añade el compuesto 23-8 (1,2 equivalentes molares) a una solución del compuesto 23-5a (0,24 mmol) y base (3-5 equivalentes molares) y/o reactivo de acoplamiento (1 equivalente molar) en 5 ml de DMF. La mezcla se agita en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añade agua (20 ml) para interrumpir la reacción. Después, se añade EtOAc (50 ml x 2) para extraer la solución acuosa. Secar la fase de EtOAc sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se retira por filtración y el filtrado se evapora, dando un residuo oleoso. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con CH<sub>3</sub>OH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc y hexanos), dando el producto deseado, el compuesto 23-7a.

15 Procedimiento general 24:



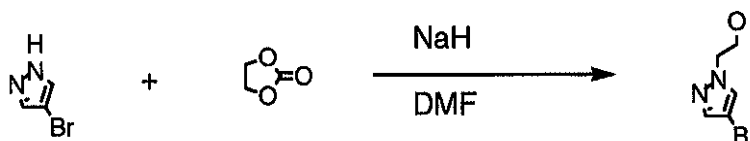
20 Los compuestos 3-metoxi pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos 3-fluoro mediante el siguiente procedimiento general. A 4 ml de DMSO se le añaden 0,124 ml de etanol seguido de 32 mg de NaH. Después de agitar durante 30 minutos, se añaden 250 mg de 24-1 y la reacción se calienta a 40°C. Después de tres horas, la reacción se enfría y se vierte en agua para precipitar. Después de la neutralización a pH 6, se aísla el producto 24-2.

Procedimiento general 25:



25 A una solución agitada de 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina (150 mg, 0,31 mmol) en THF (3 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) a 0°C, la mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente y después se calentó a 50°C durante 5 horas. La EMCL comprobó que la reacción estaba completa, el THF se retiró y el residuo se purificó por HPLC prep., dejando 3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (102 mg), rendimiento del 74,2%.

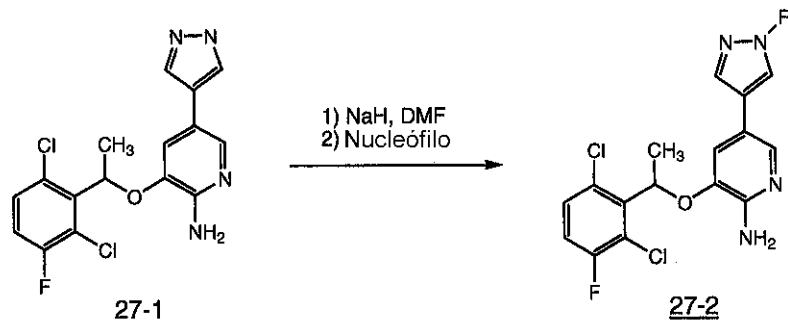
Procedimiento general 26:



5

A una solución agitada de 4-bromo-1*H*-pirazol en DMF se le añadió hidruro sódico a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se añadió [1,3]dioxolan-2-ona y la mezcla se agitó y se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se controló por CCF. Después de realizarse la reacción, se añadió EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con gel de sílice, eluyentes EtOAc y DCM al 10%, dando 2-(4-Bromo-pirazol-1-il)-etanol 0,22 g, rendimiento del 34%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 7,49 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,18-4,23 (m, 2H) 3,93-3,98 (m, 2H) 3,09 (s, 1H).

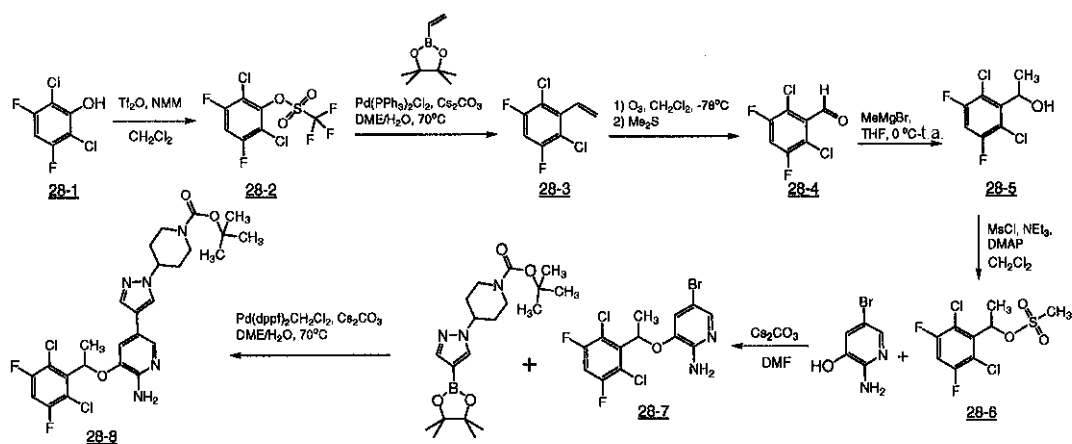
Procedimiento general 27



10

En un matraz de fondo redondo seco se añade el pirazol (1 equiv.) y NaH (1 equiv.) en DMF anhidra (0,2 M). Se añade el nucleófilo deseado (1 equiv.) y la reacción se calienta durante 17 horas a 90°C. A la mezcla de reacción se le añaden agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La fase acuosa se extrae con EtOAc (4 x 20 ml) seguido de secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y retirada del disolvente al vacío, dando el producto bruto deseado. Purificar por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Procedimiento general 28 (Referencia)



15

20

A una solución agitada de 2,6-dicloro-3,5-difluoro-fenol (25 g, 125,62 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml), enfriada a 0°C, se le añadió lentamente *N*-metilmorfolina (21 ml, 188,43 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (32 ml, 188,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadió agua (50 ml). La extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml) seguido del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y la retirada del disolvente al vacío proporcionó 28-2 en forma de un aceite (42,18 g, rendimiento >99%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,15 (t, 1H)

25

A una solución agitada de 2,6-dicloro-3,5-difluoro-fenil-éster del ácido trifluoro-metanosulfónico 28-2 (42,18 g, 127,43 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-[1,3,2]dioxaborolano (21,59 g, 140,17 mmol) en DME (200 ml) se le añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,52 g, 382,29 mmol) disuelto en agua (50 ml). Las soluciones combinadas se desgasificaron tres veces con N<sub>2</sub>. Se añadió diclorotriphenilfosfina de paladio (1,78 g, 2,54 mmol) y la solución de reacción se desgasificó de nuevo tres veces con N<sub>2</sub>. La reacción se agitó durante 15 horas a 70°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (50 ml). La solución se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la retirada del disolvente al vacío proporcionó 28-3 en forma de un aceite naranja. El aceite se purificó sobre una capa de gel de sílice con EtOAc al 5%/Hexanos, obteniendo un aceite transparente (26,12 g, rendimiento del 99%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,96 (t, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,85 (m, 2H).

30

Una solución de 28-3 (26,63 g, 127,43 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (320 ml) enfriada a -78°C se burbujeó en ozono (O<sub>3</sub>) durante 30 minutos hasta que la reacción se volvió de color azul oscuro. Después, la reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante

5 minutos. Se añadió lentamente sulfuro de dimetilo (50 ml, 637,15 mmol) cambiando el color de la reacción a amarillo. Dejar calentar la reacción a temperatura ambiente. Lavar la fase orgánica con agua (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la retirada del disolvente al vacío proporcionó 28-4 en forma de un aceite naranja (17,13 g, rendimiento del 65%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 10,43 (s, 1H), 7,24 (t, 1H).

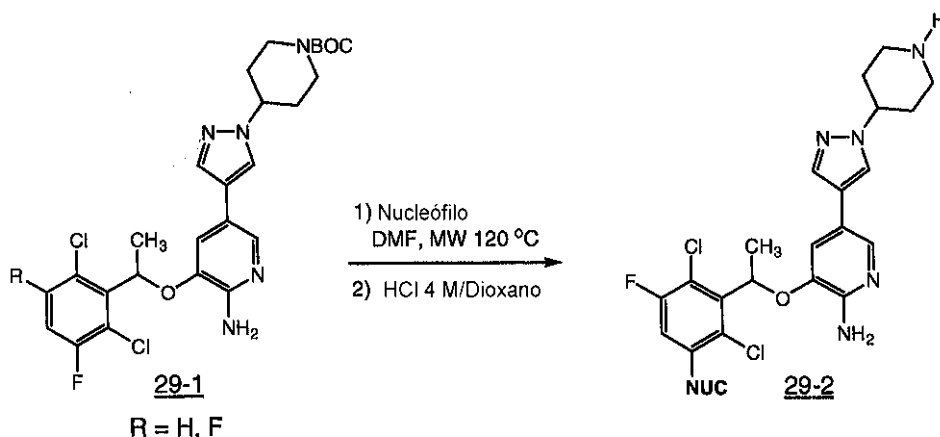
5 En un matraz de fondo redondo seco purgado con N<sub>2</sub> se añadió 28-4 (17,13 g, 81,85 mmol) en THF (109 ml) enfriado a 0°C y se añadió lentamente MeMgBr (64,3 ml, 90,04 mmol, 1,4 M en THF). La reacción se dejó en agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadieron NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso (30 ml) y EtOAc (30 ml) y después la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la retirada del disolvente al vacío proporcionó 28-5 en forma de un aceite naranja (16,9 g, rendimiento del 92%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,98 (t, 1H), 5,62 (m, 1H), 1,65 (d, 3H).

10 A una solución agitada de 28-5 (16,90 g, 75,169 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml), enfriada a 0°C, se le añadió lentamente NEt<sub>3</sub> (10,7 ml, 75,169 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (5,94 ml, 75,169 mmol) y DMAP (92 mg, 0,075 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadió agua (50 ml). La extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml) seguido de secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y la retirada del disolvente al vacío proporcionó 28-6 (21,48 g, rendimiento del 95%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,07 (t, 1H), 6,48 (m, 1H), 2,96 (s, 3H).

15 A una solución agitada de 28-6 (1,15 g, 3,78 mmol) y 2-amino-5-bromo-piridin-3-ol (3,78 g, 3,78 mmol) en DMF (8 ml, 0,5 M) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,23 g, 3,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a 60°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). La solución se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró al vacío. La reacción bruta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para dar un sólido amarillo claro 28-7 (600 mg, rendimiento del 41%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,69 (s, 1H), 7,04 (t, 7,04), 6,01 (m, 1H), 4,80 (s a, 2H), 1,82 (d, 3H).

20 A una solución agitada de 28-7 (395 mg, 1 mmol) y dioxaborolano (565 mg, 1,5 mmol) en DME (200 ml), se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (975 mg, 3 mmol) disuelto en agua (1 ml). Las soluciones combinadas se desgasificaron con 3 x N<sub>2</sub>, se añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (41 g, 0,05 mmol) y la solución de reacción se desgasificó de nuevo con 3 x N<sub>2</sub>. La reacción se agitó durante 15 horas a 70°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (25 ml). La solución se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la retirada del disolvente al vacío proporcionó 28-8 en forma de un sólido pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (436 mg, rendimiento del 77%). El producto BOC se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se añadió HCl 4 M/Dioxano (2 ml). La reacción se agitó durante 1 hora hasta que la EMCL mostró la completa desprotección. Añadir agua (10 ml) y separar la fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Lavar los extractos orgánicos con agua (3 x 10 ml). La fase acuosa combinada se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a pH 7 y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 10 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró al vacío (rendimiento cuantitativo). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,65 (s a, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,90 (m, 2H) 1,80 (d, 3H), 1,70 (m, 2H).

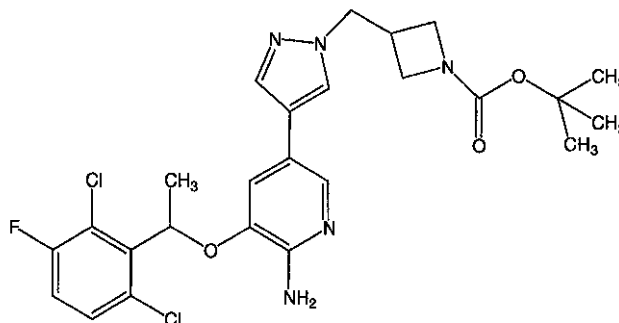
35 Procedimiento general 29 (Referencia)



40 En un recipiente de microondas seco en una estufa se añadieron un nucleófilo (OH, alcoxi o amina) (0,2 mmol) y base (NaH, 0,2 mmol) en DMF anhidra. El recipiente de reacción se tapó y se calentó en el microondas (MW) durante 30 min a 120°C. Después del desplazamiento completo, a la mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró al vacío. Purificar por HPLC. Para los compuestos que contenían un grupo protector BOC (0,2 mmol) añadir CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y añadir HCl 4 M/Dioxano (2 ml). La reacción se agitó durante 1 hora hasta que la EMCL mostró la completa desprotección. Añadir agua (10 ml) y separar la fase de

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Lavar los extractos orgánicos con agua (3 x 10 ml). La fase acuosa combinada se neutralizó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a pH 7 y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 10 ml), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se retiró al vacío. Purificar mediante HPLC.

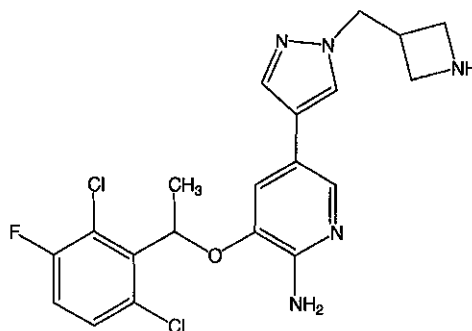
**Ejemplo 1:** 3-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 1 (compuesto 1-9). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,25 -1,33 (m, 9H) 1,69-1,77 (m, 3H) 2,80-2,97 (m, 1H), 3,60 (s, 2H) 3,81 (s, 2H) 4,22 (d,  $J = 7,07$  Hz, 2H) 5,59 (s, 2H) 6,01 (c,  $J = 6,32$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 1,26$  Hz, 1H), 7,37 (t,  $J = 8,84$  Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,67, (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H); EMCL: 537 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,066  $\mu\text{M}$ .

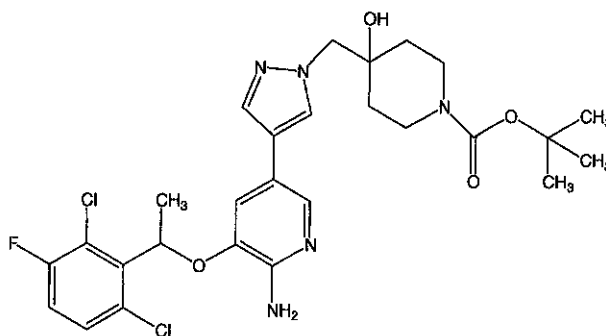
10 **Ejemplo 2:** 5-[1-(azetidina-3-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi] piridin-2-amina



15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 1 (compuesto 1-10). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,78 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 3,32 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1H), 3,84-3,95 (m, 2H) 4,00 (t,  $J = 9,73$  Hz, 2H) 4,29 (d,  $J = 6,82$  Hz, 2H) 6,08 (d,  $J = 6,57$  Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,14 (t,  $J = 8,59$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 8,84, 4,80$  Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,69 (s, 1 H); EMCL: 437 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,044  $\mu\text{M}$ .

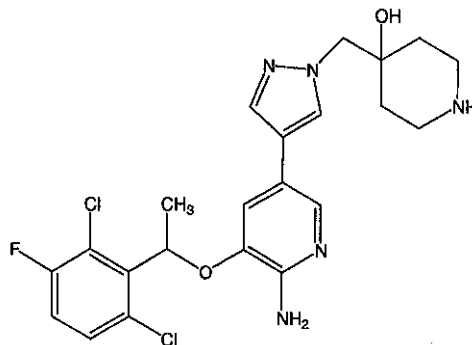
**Ejemplo 3:** 4-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



20

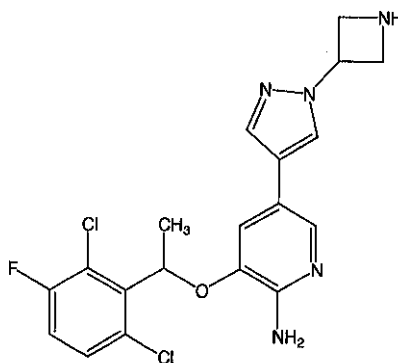
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 3 (compuesto 3-6). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,34-1,39 (m, 9H) 1,70-1,77 (m, 2H) 1,79 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 3,06 (d,  $J = 12,63$  Hz, 2H) 3,62 (s, 2H) 4,03 (s, 2H) 4,79 (s, 1H), 5,66 (s, 2H) 6,08 (d,  $J = 6,82$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H), 7,44 (t,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H) 7,58-7,65 (m, 2H) 7,73 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H), 7,78 (s, 1H); EMCL: 581 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,104  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 4:** 4-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]piperidin-4-ol



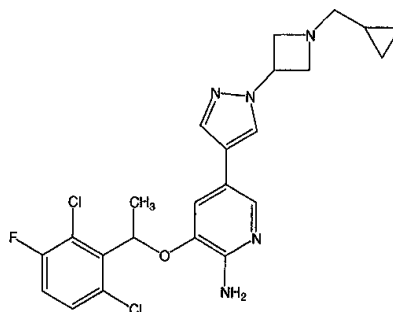
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 3 (compuesto 3-7). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,41-1,55 (m, 2H) 1,59-1,71 (m, 2H) 1,81 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 2,88-3,00 (m, 2H) 3,02 -3,14 (m, 2H) 4,08 (s, 2H) 5,17 (s, 2H) 6,14-6,27 (m,  $J = 6,57$  Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,40-7,49 (m,  $J = 8,72, 8,72$  Hz, 1H), 7,51-7,60 (m,  $J = 9,09, 4,80$  Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,81 (s, 1H); EMCL: 481 [M+1]; Ki de c-Met: 0,062  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 5:** 5-(1-azetidín-3-il-1*H*-pirazol-4-il)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-2-amina



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 2 (compuesto 2-11). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,79-1,89 (m, 3H) 3,56 (s, 1H), 4,35 (s, 4H) 5,40 (s, 1H), 6,23 (d,  $J = 6,57$  Hz, 2H) 7,09 (s, 1H), 7,40-7,54 (m, 1H), 7,59 (dd,  $J = 8,84, 5,05$  Hz, 1H), 7,73-7,83 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,20 (s, 1H); EMCL: 523 [M+1]; Ki de c-Met: 0,033  $\mu\text{M}$ .

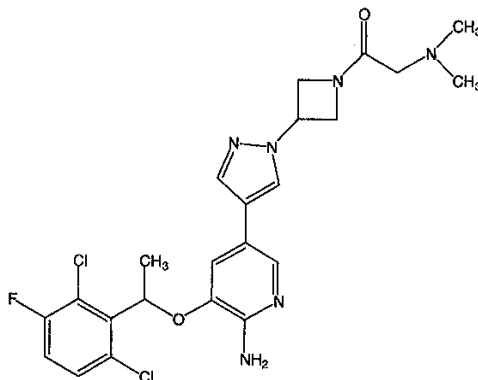
**Ejemplo 6:** 5-{1-[1-(ciclopropilmetil)azetidín-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-2-amina



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 2. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 0,12 (s, 2H) 0,41 (s, 2H) 0,76 (s, 1H), 1,79 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 2,27-2,40 (m,  $J = 2,02$  Hz, 2H) 2,44 (d,  $J = 1,77$  Hz, 2H) 3,74 (s, 2H) 4,94 (s, 1H), 5,66 (s, 2H) 5,99-6,17 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,43 (t,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 2H) 7,75 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); EMCL: 477 [M+1]; Ki de c-Met: 0,038  $\mu\text{M}$ .

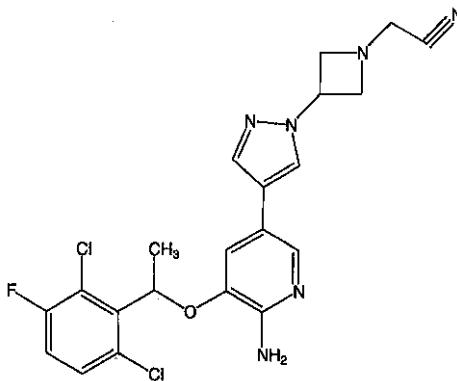
20

**Ejemplo 7:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-(1-{1-[(dimetilamino)acetil]azetidín-3-il}-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina



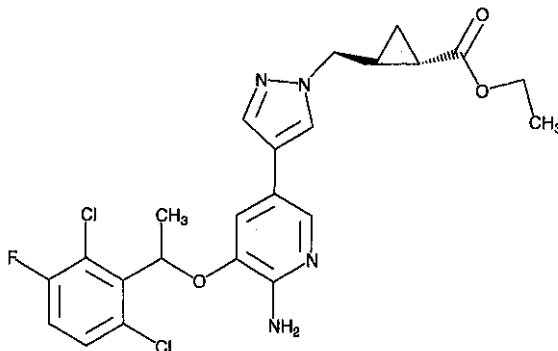
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 2. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ )  $\delta$  ppm 1,78 (d,  $J = 6,82$  Hz, 3H) 2,17 (s, 6 H) 2,89-2,98 (m, 2H) 4,07-4,16 (m, 1H), 4,30 (t,  $J = 9,09$  Hz, 1H), 4,36-4,45 (m, 1H), 4,60 (t,  $J = 8,59$  Hz, 1H), 5,15-5,27 (m, 1H), 5,64-5,73 (m, 2H) 6,08 (c,  $J = 6,48$  Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,38-7,48 (m,  $J = 8,72$ , 8,72 Hz, 1H), 7,50-7,61 (m,  $J = 8,84$ , 5,05 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,71-7,79 (m, 1H), 8,05 (s, 1H); EMCL: 508 [M+1]; Ki de c-Met: 0,022  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 8:** [3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)azetidín-1-il]acetonitrilo



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 2. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ )  $\delta$  ppm 1,79 (d,  $J = 6,82$  Hz, 3H) 3,59 (c,  $J = 6,57$  Hz, 2H) 3,68-3,79 (m, 4H) 5,00 (t,  $J = 6,95$  Hz, 1H), 5,72 (s, 2H) 6,03-6,13 (m,  $J = 6,57$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J = 9,09$ , 5,05 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H), 8,01 (s, 1H); EMCL: 462 [M+1]; Ki de c-Met: 0,025  $\mu\text{M}$ .

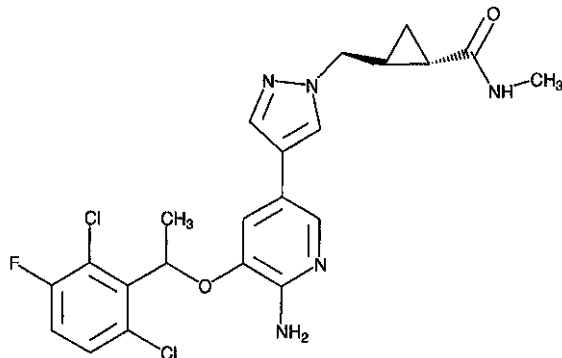
15 **Ejemplo 9:** 2-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]ciclopropanocarboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 4 (compuesto 4-6). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ )  $\delta$  ppm 0,96-1,10 (m, 2H) 1,15 (t,  $J = 7,07$  Hz, 2H) 1,74 (s, 3H) 1,79 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 3,95-4,14 (m, 4H)

5,66 (s, 2H) 6,08 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,49-7,62 (m, 2H) 7,73 (s, 1H), 7,88 (s, 1H); EMCL: 494 [M+1]; Ki de c-Met: 0,042  $\mu$ M.

Ejemplo 10: 2-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil]-N-metilciclopropanocarboxamida

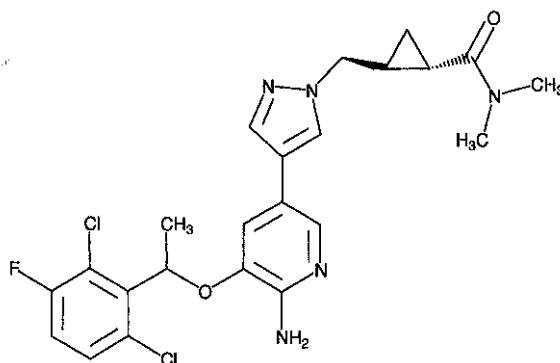


5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 4 (compuesto 4-8). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 0,72-0,82 (m, 1H), 0,86-0,95 (m, 1H), 1,18-1,32 (m, 1H), 1,51-1,66 (m, 2H) 1,82 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,53-2,58 (m, 3H) 3,98-4,10 (m, 2H) 6,18 (d, J = 6,32 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,46 (t, J = 8,59 Hz, 1H), 7,54-7,63 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,04 (d, J = 4,55 Hz, 1H); EMCL: 479 [M+1]; Ki de c-Met: 0,071  $\mu$ M.

10

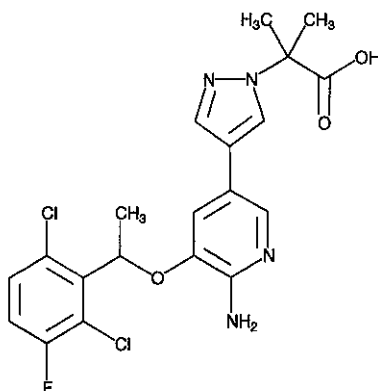
Ejemplo 11: 2-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil]-N,N-dimetilciclopropanocarboxamida



15

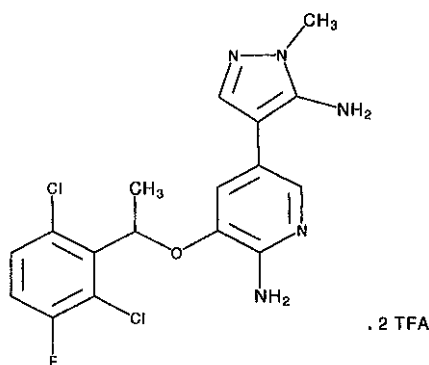
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 4. usando dimetilamina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 0,78-0,90 (m, 1H), 0,94-1,07 (m, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,81-1,90 (m, 3H) 1,97-2,11 (m, 1H), 2,77 (s, 3H) 3,02 (d, J = 4,80 Hz, 3H) 4,01-4,08 (m, 1H), 4,08-4,22 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,04-7,14 (m, 2H) 7,21 (s, 1H), 7,48 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, J = 9,22, 4,93 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,98-8,08 (m, 1H); EMCL: 492 [M+1]; Ki de c-Met: 0,144  $\mu$ M.

Ejemplo 12: Ácido 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-2-metil-propiónico



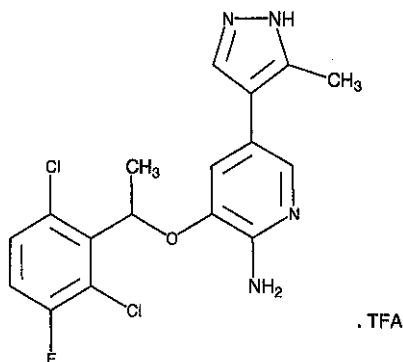
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 (compuesto 5-2). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 1,84 (d, 2H), 1,75 (s, 6H); EMCL: 453 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,18  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo 13: 5-(5-Amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,90 (d, 2H); EMCL: 396 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,13  $\mu\text{M}$ .

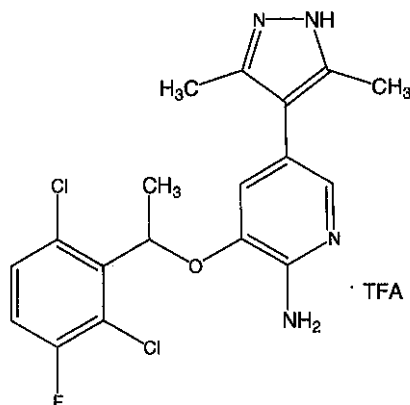
Ejemplo 14: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-bromo-5-metil-1H-pirazol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,93 (d,  $J = 8$  Hz, 3H); EMCL: 380 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,70  $\mu\text{M}$ .

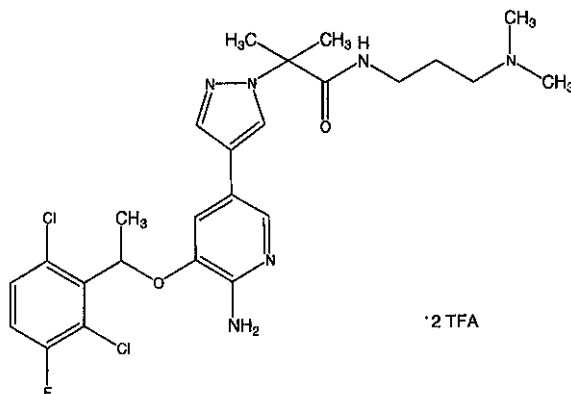


**Ejemplo 15:** 3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



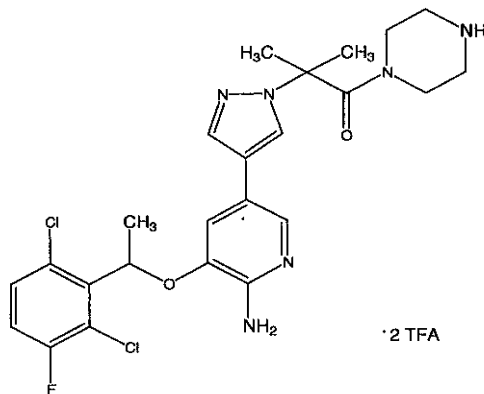
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 1,92 (d,  $J = 8$  Hz, 3H); EMCL: 395 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,15  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 16:** 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N-(3-dimetilamino-propil)-isobutiramida



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 (compuesto 5-3). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,84 (s, 6H); EMCL: 537 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,06  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 17:** 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-1-piperazin-1-il-propan-1-ona



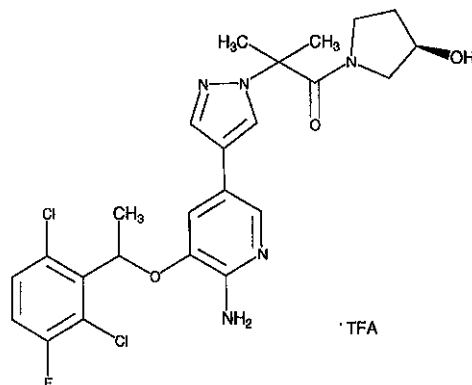
15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando éster *tert*-butilico del ácido piperazin-1-carboxílico como la amina en la etapa final seguido del procedimiento convencional para retirar el grupo

protector Boc usando TFA al 20% en diclorometano. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,17 (m, 1H), 2,90 (m, 4H), 1,93 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 1,80 (s, 6H).; EMCL: 521 [M+1]; Ki de c-Met: 0,44  $\mu\text{M}$ .

5

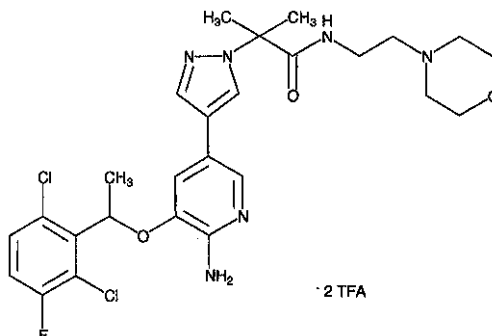
**Ejemplo 18:** 2-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-1-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando (*R*)-pirrolidin-3-ol como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,17 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,94 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 1,81 (m, 8 H); EMCL: 522 [M+1]; Ki de c-Met: 0,27  $\mu\text{M}$ .

10

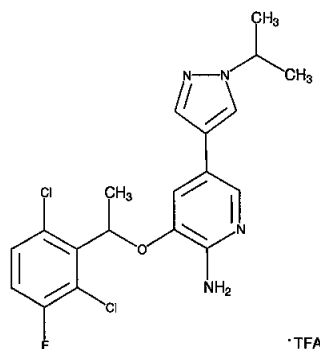
**Ejemplo 19:** 2-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)-isobutiramida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando (2-morfolin-4-iletil)amina como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,94 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 1,83 (s, 6H); EMCL: 565 [M+1]; Ki de c-Met: 0,14  $\mu\text{M}$ .

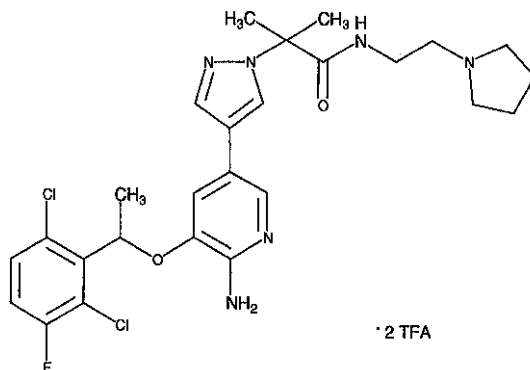
15

**Ejemplo 20:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



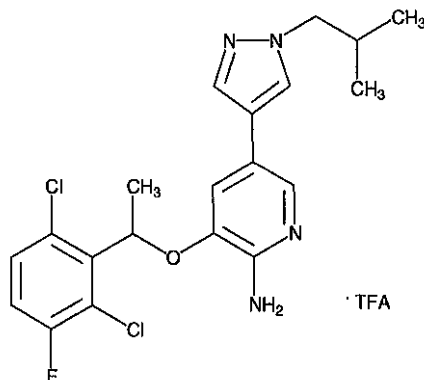
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando 2-yodo-propano como reactivo de alquilación. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 1,93 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 1,52 (d,  $J = 4$  Hz, 6H); EMCL: 409 [M+1]; Ki de c-Met: 0,04  $\mu\text{M}$ .

5 **Ejemplo 21:** 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-isobutiramida



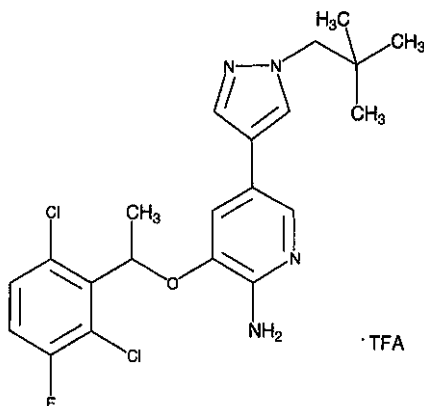
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando (2-pirrolidin-1-ilet)amina como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 1,93 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 1,84 (s, 6H); EMCL: 549 [M+1]; Ki de c-Met: 0,06  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 22:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-isobutil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



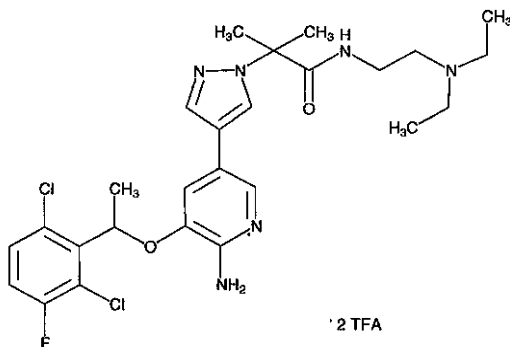
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando 1-yodo-2-metil-propano como reactivo de alquilación. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,91 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 1,92 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 0,92 (d,  $J = 8$  Hz, 6H); EMCL: 423 [M+1]; Ki de c-Met: 0,10  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 23:** 3-[1-(2,8-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2,2-dimetil-propil)-1*H*-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



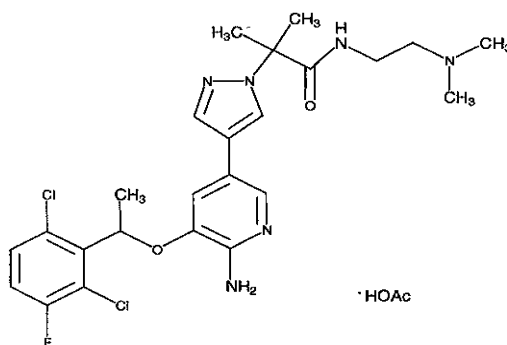
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando 1-yodo-2,2-dimetil-propano como reactivo de alquilación. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 1,93 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 0,97 (s, 9H); EMCL: 437 [M+1]; Ki de c-Met: 0,12  $\mu\text{M}$ .

5 Ejemplo 24: 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-*N*-(2-dietilamino-etil)-isobutiramida



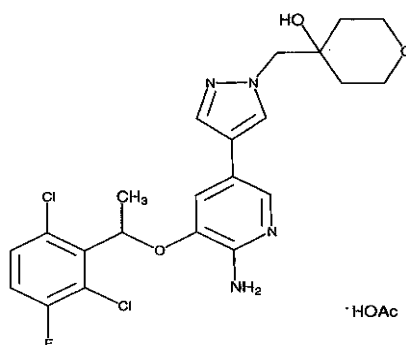
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando *N,N*-dietiletano-1,2-diamina como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,81 (m, 6H), 1,93 (d, 2H), 1,80 (s, 6H); EMCL: 551 [M+1]; Ki de c-Met: 0,22  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo 25: 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-isobutiramida



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando *N,N*-dimiletano-1,2-diamina como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,85 (m, 9H); EMCL: 523 [M+1]; Ki de c-Met: 0,06  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo 26: 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-ilmetil)-tetrahidro-piran-4-ol

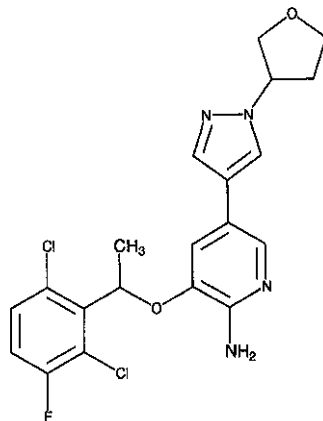


20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-tetrahidro-piran-4-ol

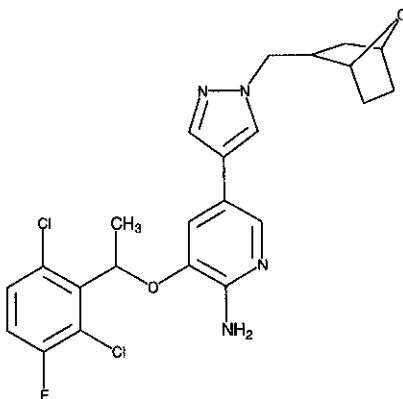
(preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 partiendo de 1,6-dioxa-espiro[2.5]octano). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,43 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,77 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 1,86 (d, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,37 (m, 2H); EMCL: 481 [M+1]; Ki de c-Met: 0,04  $\mu\text{M}$ .

5 Ejemplo 27: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(tetrahidro-furan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-bromo-1-(tetrahidro-furan-3-il)-1H-pirazol (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 partiendo de tetrahidro-furan-3-ol). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,86 (d, J = 8 Hz, 3H); EMCL: 437 [M+1]; Ki de c-Met: 0,04  $\mu\text{M}$ .

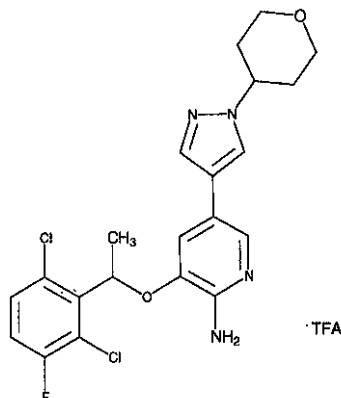
Ejemplo 28: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-Bromo-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-1H-pirazol (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 partiendo de (7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-metanol). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,86 (d, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,10 (m, 1H); EMCL: 477 [M+1]; Ki de c-Met: 0,06  $\mu\text{M}$ .

20

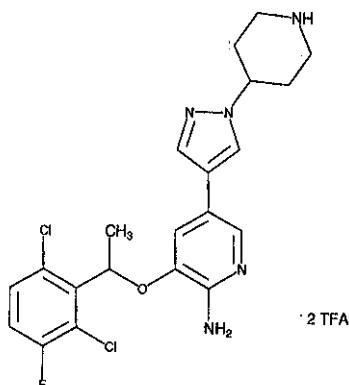
**Ejemplo 29:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-bromo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1*H*-pirazol (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 partiendo de tetrahidro-piran-4-ol). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,94 (d, 3H); EMCL: 451 [M+1]; Ki de c-Met: 0,04  $\mu\text{M}$ .

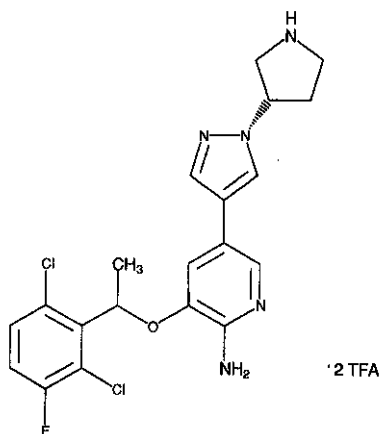
**Ejemplo 30:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,93 (d, J = 8 Hz, 3H); EMCL: 450 [M+1]; Ki de c-Met: 0,02  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 31:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-((S)-1-pirrolidin-3-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

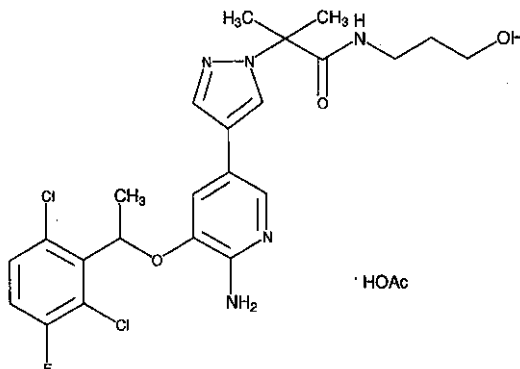


15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y éster *tert*-butílico del ácido 3-((*R*)-4-bromo-pirazol-

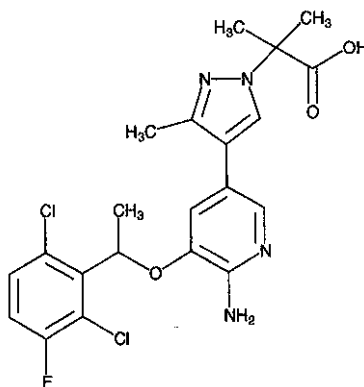
1-il)-pirrolidin-1-carboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 partiendo de éster *tert*-butílico del ácido (*R*)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,94 (d,  $J = 8$  Hz, 3H); EMCL: 436 [M+1];  $K_i$  de *c*-Met: 0,03  $\mu\text{M}$ .

5 **Ejemplo 32:** 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-*N*-(3-hidroxi-propil)-isobutiramida



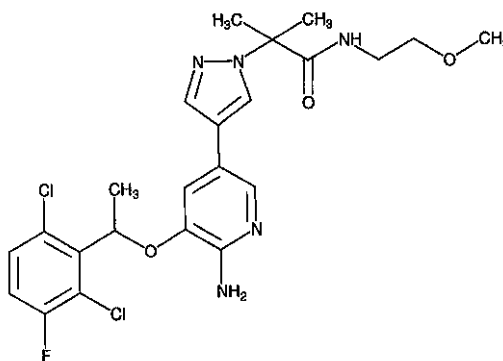
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando 3-aminopropan-1-ol como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,87 (m, 9H), 1,62 (m, 2H); EMCL: 510 [M+1];  $K_i$  de *c*-Met: 0,07  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 33:** Ácido 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-3-metil-pirazol-1-il)-2-metil-propiónico



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 (compuesto 5-2). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 5,03 (s a, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,75 (d, 3H), 1,63 (s, 6H); EMCL: 467 [M+1];  $K_i$  de *c*-Met: 0,13  $\mu\text{M}$ .

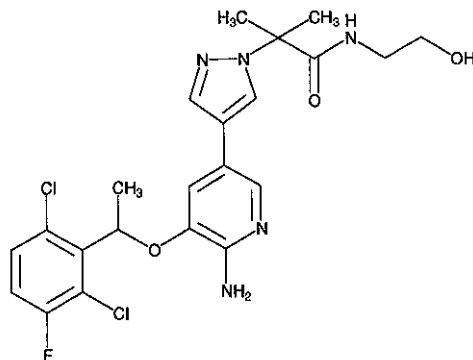
**Ejemplo 34:** 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-*N*-(2-metoxi-etil)-isobutiramida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando (2-metoxietil)amina como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,08 (m,

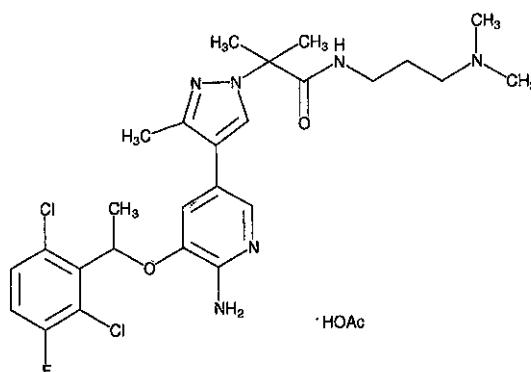
1H), 7,05 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 1,87 (m, 9H); EMCL: 510 [M+1]; Ki de c-Met: 0,09  $\mu$ M.

**Ejemplo 35:** 2-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)-isobutiramida



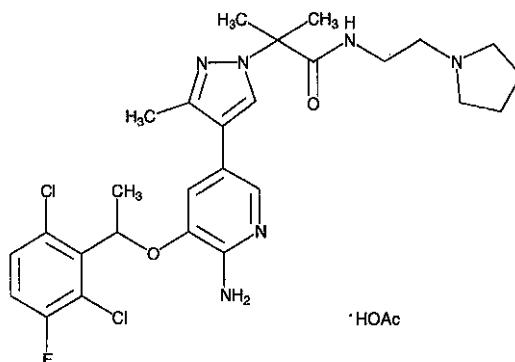
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando 2-aminoetanol como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 1,87 (m, 9H); EMCL: 495 [M+1]; Ki de c-Met: 0,06  $\mu$ M.

10 **Ejemplo 36:** 2-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-3-metil-pirazol-1-il)-N-(3-dimetilamino-propil)-isobutiramida



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,15 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,38 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,86 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 1,81 (s, 6H); EMCL: 551 [M+1]; Ki de c-Met: 0,09  $\mu$ M.

**Ejemplo 37:** 2-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-3-metil-pirazol-1-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-isobutiramida

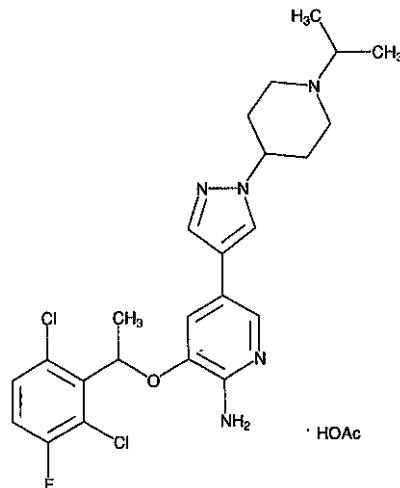


20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando (2-pirrolidin-1-ilet)amina como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,04 (m,



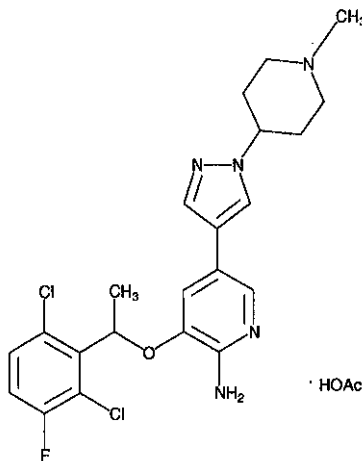
1H), 5,10 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,00 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,93 (m, 4H), 1,84 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,82 (s, 6H); EMCL: 563 [M+1]; Ki de c-Met: 0,07  $\mu$ M.

**Ejemplo 38:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



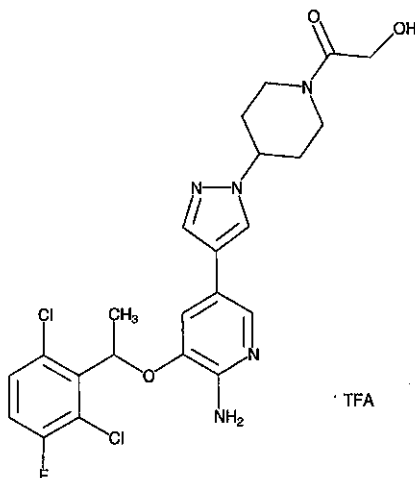
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-  
 10 etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-(4-Bromo-pirazol-1-il)-1-isopropil-piperidina  
 (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 usando 2-yodo-propano como reactivo de alquilación). RMN de  $^1$ H  
 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,13 (s a, 2H),  
 4,16 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (m, 9H), 2,07 (s, 3H), 1,86 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 8 Hz, 6H); EMCL:  
 492 [M+1]; Ki de c-Met: 0,01  $\mu$ M.

**Ejemplo 39:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



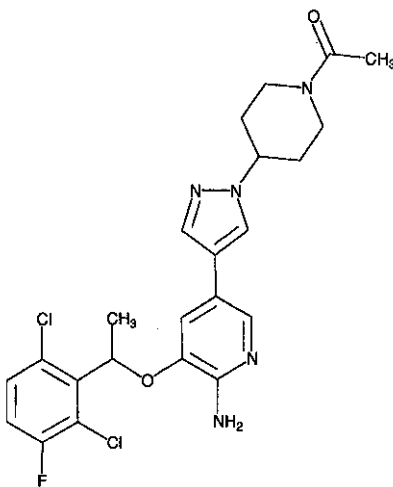
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-  
 etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-metil-piperidina  
 (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11). RMN de  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49  
 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,17 (s a, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,08 (s, 3H),  
 2,38 (s, 3H), 2,24 (m, 6H), 1,86 (d, J = 8 Hz, 3H); EMCL: 464 [M+1]; Ki de c-Met: 0,01  $\mu$ M.

**Ejemplo 40:** 1-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-hidroxi-etanona



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 7. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,86 (d,  $J = 8$  Hz, 3H); EMCL: 508  $[\text{M}+1]$ ; Ki de c-Met: 0,01  $\mu\text{M}$ .

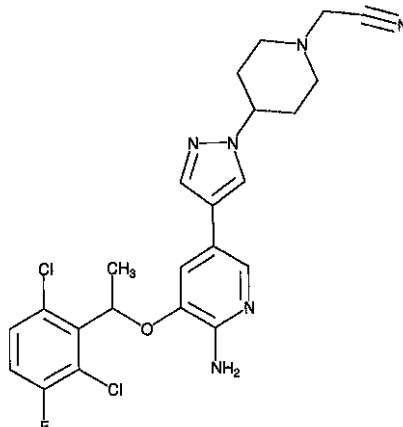
**Ejemplo 41:** 1-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-etanona



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 1-[4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-etanona (preparada a partir de 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina y cloruro de acetilo en presencia de trietilamina en disolvente diclorometano). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,08 (s a, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (d,  $J = 8$  Hz, 3H); EMCL: 492  $[\text{M}+1]$ ; Ki de c-Met: 0,01  $\mu\text{M}$ .

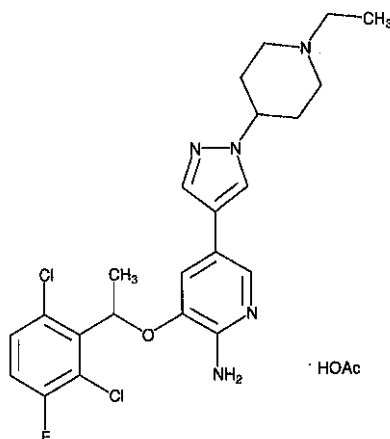
15

**Ejemplo 42:** [4-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-acetonitrilo



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y [4-(4-Bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-acetonitrilo (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 usando 2-bromo-acetonitrilo como reactivo de alquilación). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,85 (s a, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,86 (d, J = 8 Hz, 3H); EMCL: 489 [M+1]; Ki de c-Met: 0,02  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 43:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(1-etil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina

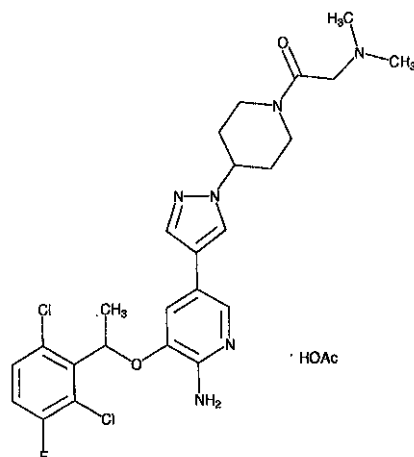


10

15

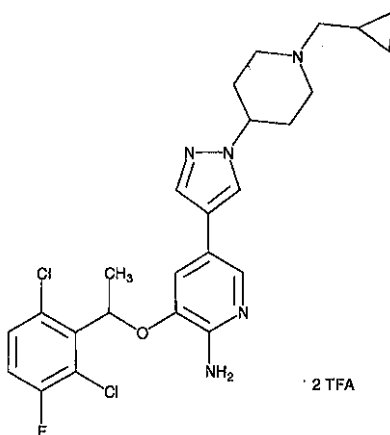
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-(4-Bromo-pirazol-1-il)-1-etil-piperidina (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 usando 1-yodoetano como reactivo de alquilación). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,08 (s a, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,86 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,14 (m, 3H); EMCL: 478 [M+1]; Ki de c-Met: 0,01  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 44:** 1-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-pirazol-1-il]-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona



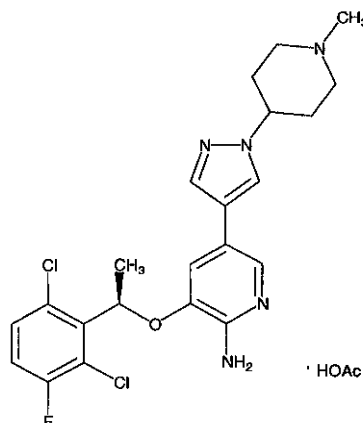
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 1-[4-(4-Bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona (preparada a partir de 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina y ácido dimetilamino-acético usando HOBt/EDC/Trietilamina en disolvente DMF). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,31 (s a, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,86 (d, J = 8 Hz, 3H); EMCL: 535 [M+1]; Ki de c-Met: 0,01  $\mu\text{M}$ .

10 **Ejemplo 45:** 5-[1-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina



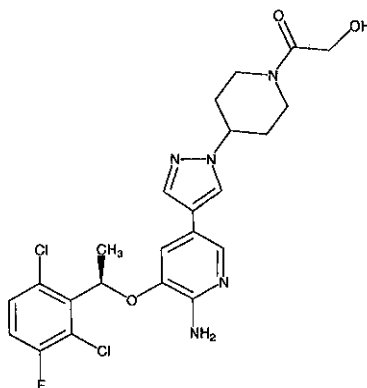
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-ciclopropilmetil-piperidina (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 usando yodometil-ciclopropano como reactivo de alquilación). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 1,14 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,42 (m, 2H); EMCL: 504 [M+1]; Ki de c-Met: 0,01  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 46:** 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



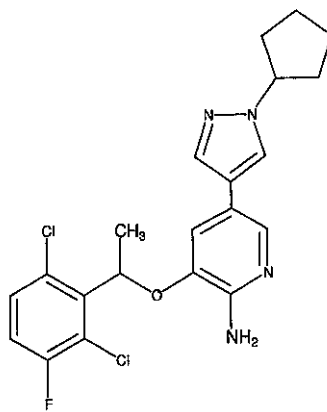
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-metil-piperidina (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,50 (s a, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,86 (d,  $J = 8$  Hz, 3H); EMCL: 464 [M+1]; Ki de c-Met: 0,01  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 47:** 1-[4-(4-{6-amino-5-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-hidroxi-etanona



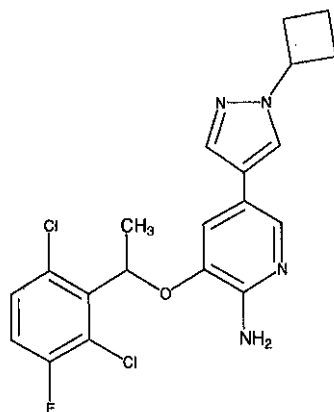
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 7. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,00 (s a, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,223 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,86 (d,  $J = 8$  Hz, 3H); EMCL: 508 [M+1]; Ki de c-Met: 0,004  $\mu\text{M}$ .

15 **Ejemplo 48:** 5-(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-il)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina



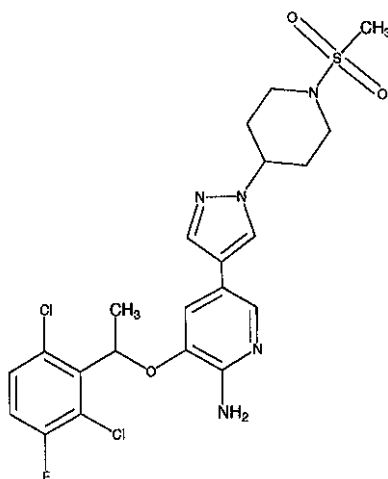
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-ciclopentil-piperidina (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 usando bromociclopentano como reactivo de alquilación). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,81 (s a, 2H), 4,64 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,71 (m, 4H); EMCL: 435 [M+1]; Ki de c-Met: 0,04  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo 49: 5-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-ciclobutil-piperidina (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 usando bromociclopentano como reactivo de alquilación). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,90 (s a, 2H), 4,75 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 1,88 (m, 5H); EMCL: 421 [M+1]; Ki de c-Met: 0,02  $\mu\text{M}$ .

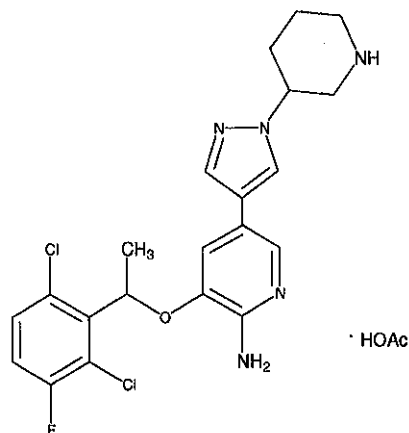
Ejemplo 50: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 7 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina y cloruro de metanosulfonylo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,82 (s a, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,86 (d, J = 8 Hz, 3H); EMCL: 528 [M+1]; Ki de c-Met: 0,01  $\mu\text{M}$ .

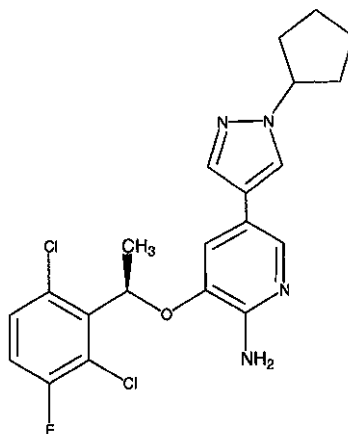
20

**Ejemplo 51:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-3-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-[1,3']bipiperidinil-1'-carboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 usando éster *tert*-butílico del ácido 3-hidroxi-piperidina-1-carboxílico). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,21 (s a, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,11 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,86 (d,  $J = 8$  Hz, 3H); EMCL: 450 [M+1]; Ki de c-Met: 0,01  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 52:** 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

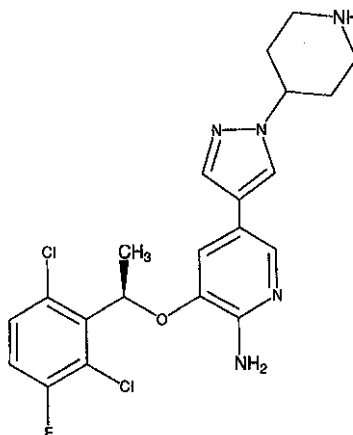


10

15

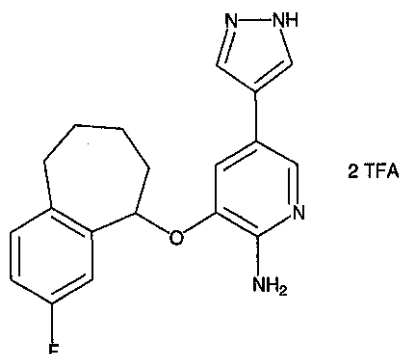
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-ciclopentil-piperidina (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 usando bromociclopentano como reactivo de alquilación). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,86 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 1,73 (m, 2H); EMCL: 435 [M+1]; Ki de c-Met: 0,02  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 53:** 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



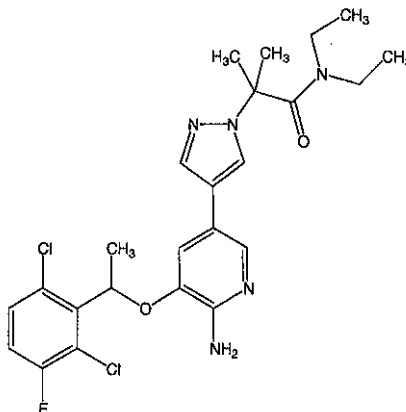
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,25 (s a, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,86 (d,  $J = 8$  Hz, 3H); EMCL: 450 [M+1]; Ki de c-Met: 0,003  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 54:** 3-(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociclohepten-5-iloxi)-5-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (Referencia)



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 5-bromo-3-(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzociclohepten-5-iloxi)-piridin-2-ilamina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,09 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,08 (dt, 1H), 5,03 (d, 1H), 2,16 (t, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,33 (a, 1H), 1,19 (a, 2H), 1,07 (a, 1H), 0,66 (a, 1H); EMCL: 339 [M+1]; % de inhibición de c-Met: 21%  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 55:** 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-*N,N*-dietil-isobutiramida

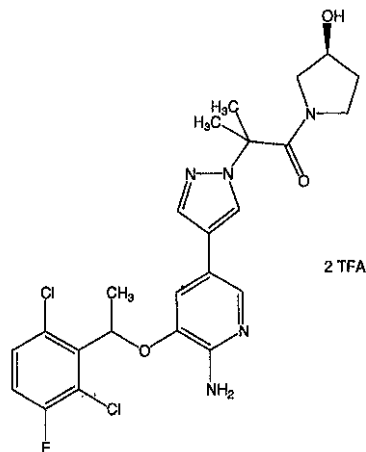


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando dietilamina como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,96 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (c, 1H), 7,42 (t, 1H), 6,90 (d,



1H), 6,09 (c, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,09 (c, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,16 (d, 2H), 2,81 (m, 1H), 1,80 (d, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,18 (m, 1H), 1,10 (t, 1H), 1,01 (a, 2H), 0,60 (a, 2H); EMCL: 508 [M+1]; Ki de c-Met: 0,3964  $\mu$ M.

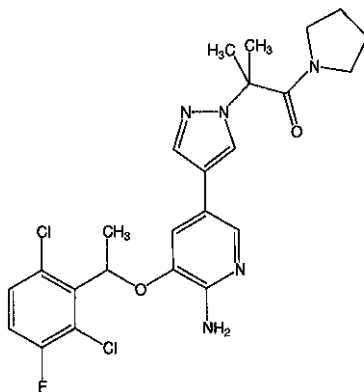
**Ejemplo 56:** 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando (3S)-pirrolidin-3-ol como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,32 (d, 1H), 7,97 (a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (c, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,10 (a, 1H), 4,00 (a, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,85 (d, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,70 (d, 5H), 1,63 (m, 2H); EMCL: 522 [M+1]; Ki de c-Met: 0,47  $\mu$ M.

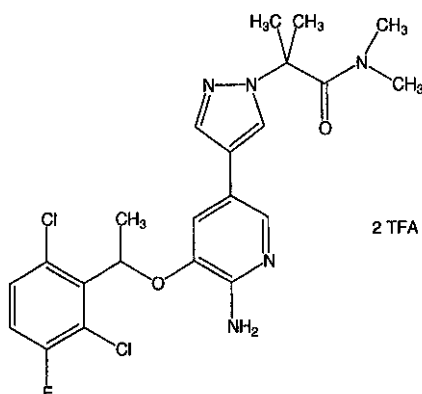
10 **Ejemplo 57:** 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona



15

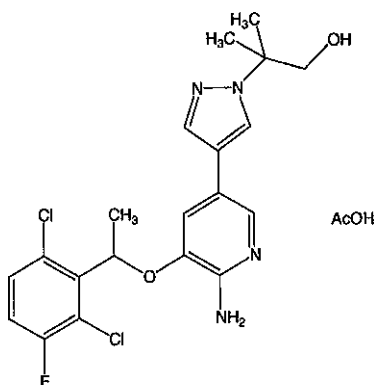
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando pirrolidina como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (c, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,10 (c, 1H), 5,67 (s, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,79 (d, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,59 (m, 4H); EMCL: 506 [M+1]; Ki de c-Met: 0,425  $\mu$ M.

**Ejemplo 58:** 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-*N,N*-dimetil-isobutiramida



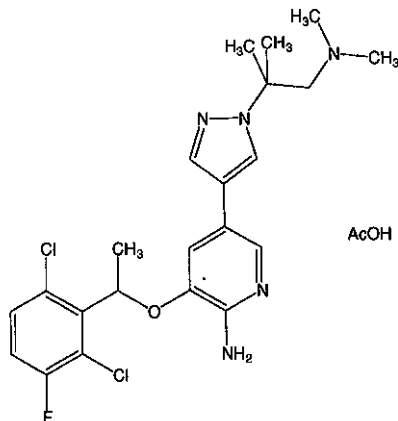
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando dimetilamina como la amina en la etapa final. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,16 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (c, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,25 (t, 1H), 1,80 (d, 3H), 1,66 (s, 6H); EMCL: 480 [M+1]; Ki de c-Met: 0,125  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 59:** 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propan-1-ol



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 8. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,06 (c, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,93 (a, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,44 (s, 6H); EMCL: 439 [M+1]; Ki de c-Met: 0,014  $\mu\text{M}$ .

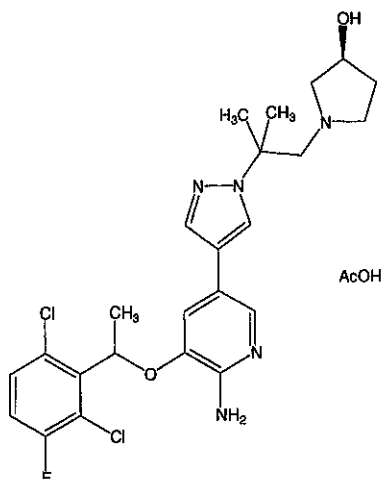
**Ejemplo 60:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1*H*-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 8 usando 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-*N,N*-dimetil-isobutiramida para la reducción. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,06 (c, 1H), 5,62 (s, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,78 (d, 3H), 1,48 (s, 6H); EMCL: 466 [M+1]; Ki de c-Met: 0,084  $\mu$ M.

**Ejemplo 61:** (S)-1-[2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-2-metil-propil]-pirrolidin-3-ol

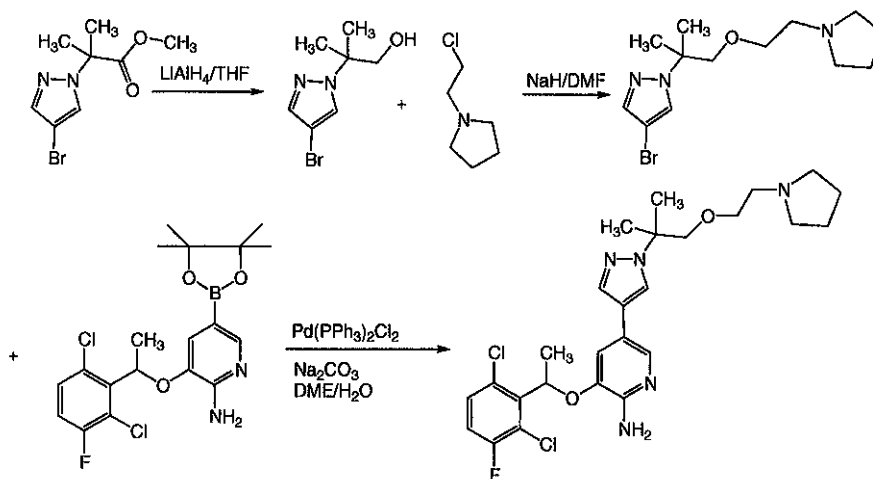


5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 8 usando 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona para la reducción. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (c, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,52 (a, 1H), 4,00 (a, 1H), 2,75 (a, 2H), 2,34 (a, 1H), 2,20 (a, 1H), 2,06 (a, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,39 (a, 1H); EMCL: 508 [M+1]; Ki de c-Met: 0,07  $\mu$ M.

10

**Ejemplo 62:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-{1-[1,1-dimetil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-piridin-2-ilamina



15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y 4-bromo-1-[1,1-dimetil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-etil]-1H-pirazol, que se preparó como se indica a continuación:

A una solución de éster metílico del ácido 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-2-metil-propiónico (5,00 g, 20,2 mmol) en THF anhidro (67 ml) se le añadió gota a gota  $\text{LiAlH}_4$  (1,0 M en THF, 22,3 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con una solución de HCl (2 N) en un baño de hielo a pH 5. El producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , para dar 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-2-metil-propan-1-ol (3,022 g, rendimiento del 68%).

20

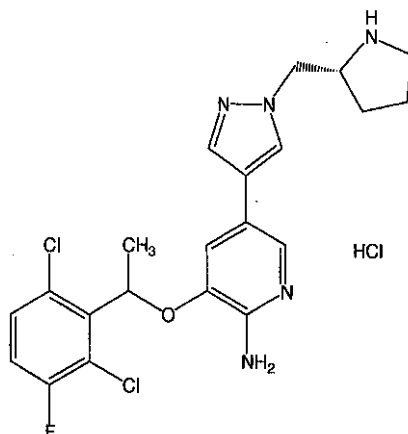
A una solución de 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-2-metil-propan-1-ol (0,50 g, 2,28 mmol) y 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina (0,3072 g, 2,28 mmol) se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 27,4 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 0,5 h, y después a 70°C durante una noche. La reacción se interrumpió

25

después de la refrigeración a temperatura ambiente con la adición de agua. El producto se extrajo con acetato de etilo y los extractos se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto bruto se purificó sobre una columna de fase inversa, para dar 4-bromo-1-[1,1-dimetil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-etil]-1*H*-pirazol (97,8 mg, rendimiento del 18%).

5 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-{1-[1,1-dimetil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-etil]-1*H*-pirazol-4-il}-piridin-2-ilamina: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s, 1H), 7,56 (dd, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,26 (c, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,57 (d, 2H), 1,85 (m, 6H), 1,53 (s, 6H), 1,20 (d, 1H); EMCL: 536 [M+1]; Ki de c-Met: 0,229 μM.

**Ejemplo 63:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-(*R*)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

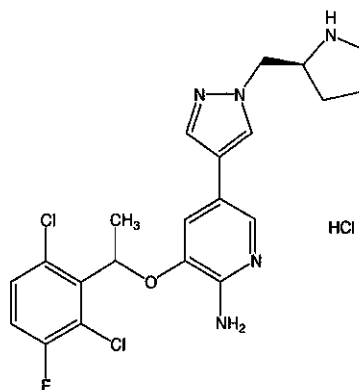


10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 11 seguido del procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y éster *tert*-butilico del ácido 2-[(*R*)-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 usando éster *tert*-butilico del ácido (*R*)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (a, 2H), 8,68 (d, 1H), 8,50 (a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,76 (c, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,05 (a, 2H), 4,40 (a, 1H), 3,74 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (d, 3H), 2,16 (m, 1H); EMCL: 450 [M+1]; Ki de c-Met: 0,072 μM.

15

**Ejemplo 64:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-(*S*)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

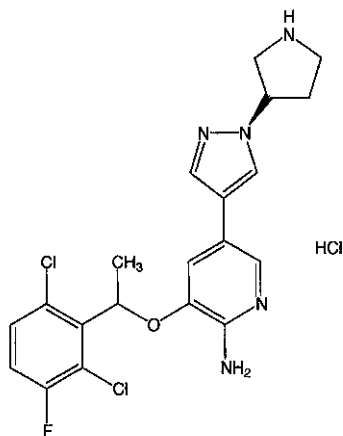


20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 11 seguido de procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y éster *tert*-butilico del ácido 2-[(*S*)-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 usando éster *tert*-butilico del ácido (*S*)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,06 (c, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,96 (d, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,79 (d, 6H), 1,60 (m, 3H), 1,33 (m, 1H); EMCL: 450 [M+1]; Ki de c-Met: 0,0415 μM.

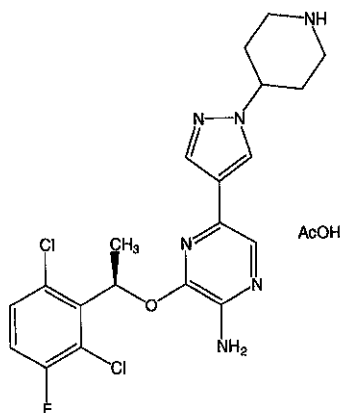
25

**Ejemplo 65:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-((*R*)-1-pirrolidin-3-il-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



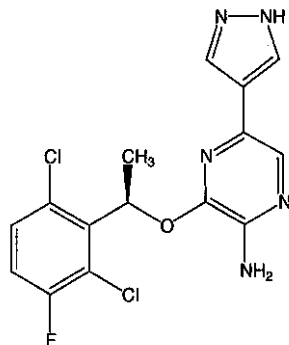
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 11 seguido de procedimiento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina y éster *tert*-butílico del ácido 3-((*S*)-4-bromo-pirazol-1-il)-pirrolidina-1-carboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11 partiendo de éster *tert*-butílico del ácido (*S*)-3-Hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,06 (c, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,78 (d, 3H); EMCL: 436 [M+1]; Ki de c-Met: 0,298  $\mu\text{M}$ .

10 **Ejemplo 66:** 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina (Referencia)



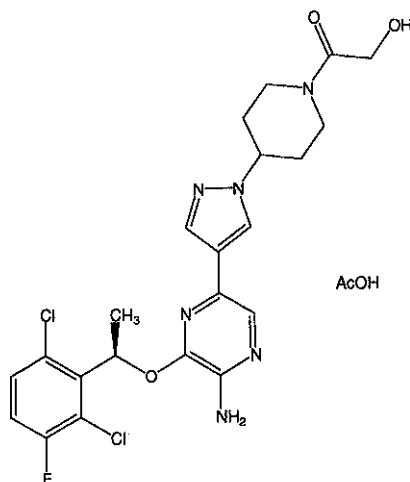
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 12, RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,37 (t, 1H), 6,46 (c, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,75 (d, 3H), 1,67 (dd, 1H); EMCL: 451 [M+1]; Ki de c-Met: 0,010  $\mu\text{M}$ .

15 **Ejemplo 67:** 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1*H*-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina



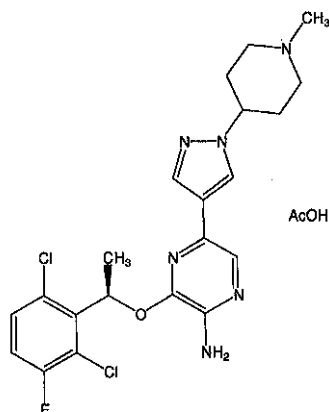
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 10 usando 5-bromo-3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina y éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,48 (c, 1H), 6,12 (s, 2H), 1,75 (d, 3H); EMCL: 368 [M+1]; Ki de c-Met: 0,065  $\mu\text{M}$ .

5 Ejemplo 68: 1-[4-(4-[5-amino-6-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-etanona (Referencia)



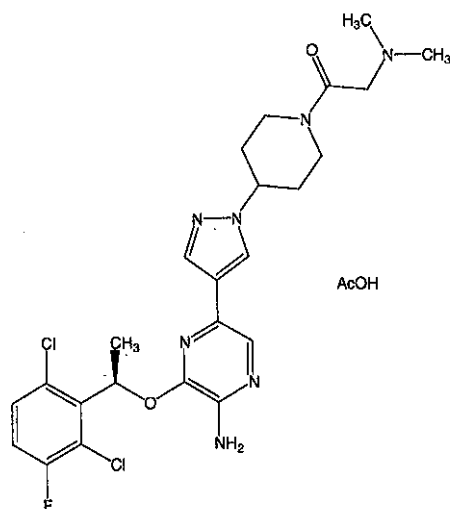
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos 6 y 7, usando 5-bromo-3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina como material de partida. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,46 (c, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,57 (a, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,12 (a, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 1,75 (d, 3H); EMCL: 509 [M+1]; Ki de c-Met: 0,015  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo 69: 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-pirazin-2-ilamina (Referencia)



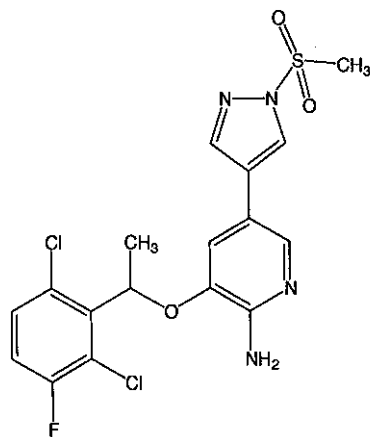
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 5-bromo-3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina y 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-metil-piperidina (preparado de acuerdo con el procedimiento general 11). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,46 (c, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (m, 4H), 1,85 (m, 3H), 1,75 (d, 3H); EMCL: 465 [M+1]; Ki de c-Met: 0,03  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo 70: 1-[4-(4-{5-amino-6-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il)-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona (Referencia)

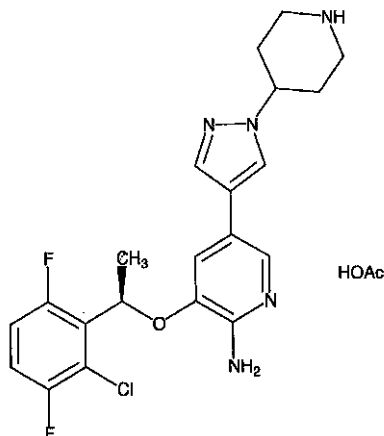


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 7 usando 3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina acoplada con ácido dimetilamino-acético en presencia de HOBt/EDC/trietilamina en DMF como se ha descrito en el procedimiento 5 usando 5-bromo-3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina como material de partida. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,47 (c, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,75 (d, 3H).; EMCL: 536 [M+1]; Ki de c-Met: 0,015  $\mu\text{M}$ .

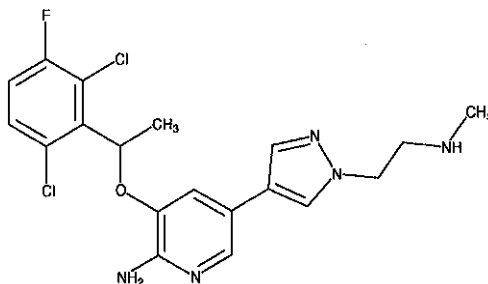
10 Ejemplo 71: 3-[1-(2,6-dicloro-2-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-metanosulfonil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



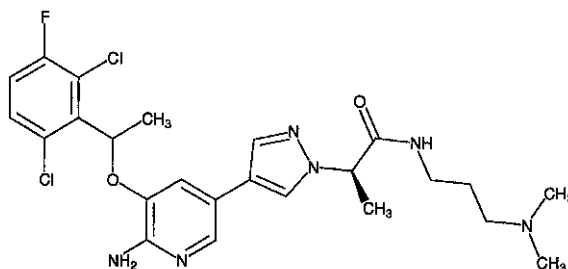
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 5 usando 5-bromo-3-[(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina y 1-metanosulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (preparado a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol reaccionado con cloruro de metanosulfonilo en presencia de trietilamina en disolvente diclorometano. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,41 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,09 (c, 1H), 5,79 (s a, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,74 (d, 3H).; EMCL: 445 [M+1]; Ki de c-Met: 0,17  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 72:** 3-[(R)-1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 6 usando 5-bromo-3-[(R)-1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina como material de partida (de acuerdo con los procedimientos para la síntesis de 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina a partir de (S)-1-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-etanol, obtenido de SynChem, Inc.). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,88 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,48 (s a, 2H), 4,08 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,67 (m, 4H); EMCL: 434 [M+1]; Ki de c-Met: 0,09  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 73:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina

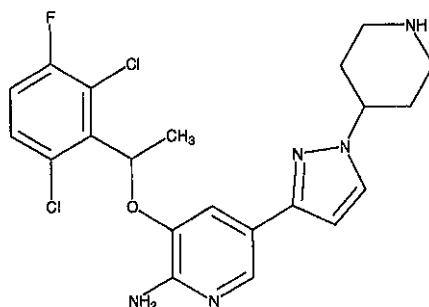
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 16, seguido de 14, usando éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-metil-carbámico como haluro de arilo y 13. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 7,75 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (dt, J = 9,16, 4,64 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,84, 7,83 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,07 (c, J = 6,74 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H) 4,22-4,30 (m, 2H) 3,08-3,13 (m, 2H) 2,49 (s, 3H) 1,86 (d, J = 6,82 Hz, 3H); EMCL: 424 [M+1]; Ki de c-Met: 0,055  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 74:** 2-(4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-pirazol-1-il)-N-(3-dimetilamino-propil)-propionamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 17, seguido de 14 usando 2-(4-Bromo-pirazol-1-il)-N-(3-dimetilamino-propil)-propionamida como haluro de arilo, después 18 y después 13. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,72, 4,93 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,46 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (c, J = 6,48 Hz, 1H), 4,90 (c, J = 7,41 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H) 3,31 (c, J = 5,64 Hz, 2H) 2,27 (t, J = 5,81 Hz, 2H) 2,02 (s, 6 H) 1,86 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 1,80 (d, J = 7,33 Hz, 3H) 1,57 (dt, J = 12,06, 5,97 Hz, 2H); EMCL: 523 [M+1]; Ki de c-Met: 0,04  $\mu\text{M}$ .

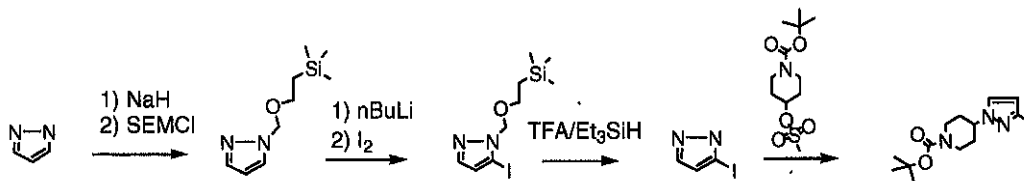


Ejemplo 75: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-piridin-2-ilamina :



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 14 usando éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-yodo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico seguido de la retirada del grupo protector. A 70 mg de éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico se le añadieron 3 ml de diclorometano seguido de 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se completó. La purificación por HPLC de fase inversa dio 80 mg de un sólido higroscópico blanco. La conversión en la base libre se realizó disolviendo en diclorometano y lavando con bicarbonato sódico, lo que llevó a 17 mg de un sólido blanco, 3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-piridin-2-ilamina. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 7,87 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,09 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,04 (c, J = 6,82 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H) 4,10 (m, 1H), 3,03 (m, 2H) 2,58 (m, 2H) 1,91 (m, 2H) 1,79 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 1,75 (m, 2H); EMCL: 450 [M+1]; Ki de c-Met: 0,038 μM.

10 El material de partida, éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-yodo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico se preparó como se indica a continuación:



15 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol: A 4,9 g de NaH al 95% en aceite mineral se le añadieron 200 ml de THF. Se añadió gota a gota pirazol (12 g) en 50 ml de THF y se agitó a ta durante 1 hora. Después de enfriar a 0°C, se añadió gota a gota una solución de 34,32 ml de SEMCl en 50 ml de THF. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, se concentró, se diluyó con éter dietílico, se lavó con cloruro amónico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La cromatografía con EtOAc al 20-30%/hexanos condujo a 12 g de producto. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,55 (dd, J = 5,81, 1,77 Hz, 2H) 6,33 (t, J = 2,02 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H) 3,50-3,58 (m, 2H) 0,85-0,95 (m, 2H) 0,04 (s, 9H).

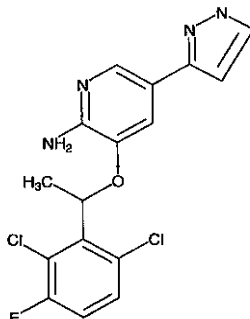
20 5-yodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol: A 2,0 g de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol en 40 ml de THF a -78°C se le añadieron gota a gota 4,43 ml de *n*BuLi 2,5 N. La solución se agitó durante 45 min más. Después, se añadió gota a gota yodo (7,67 g) en 20 ml de THF. Después de que se añadiera todo el yodo, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de unos ml de NH<sub>4</sub>Cl acuoso (saturado). La solución se concentró, se diluyó con éter dietílico, se lavó con sulfato sódico acuoso, agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La cromatografía con EtOAc al 5-10%/hexanos dio 1,66 g de producto en forma de un aceite. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,53 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H) 3,53 -3,61 (m, 2H) 0,86-0,95 (m, 2H) 0,04 (m, 9H).

30 5-yodo-1H-pirazol: A 1,0 g de 5-yodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol se le añadieron una mezcla de 1,72 ml de trietilsilano y 4 ml de TFA a 0°C. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró. A las 1,5 horas, los disolventes se retiraron dejando 570 mg de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7,53 (m, 1H), 6,51 (m, 1H).

35 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-yodo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico: A 500 mg de 5-yodo-1H-pirazol en 3 ml de DMF se le añadieron 54 mg de NaH al 95%. Esto se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos seguido de calentamiento durante 30 minutos a 80°C. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron 417 mg de mesilato de BOC piperidina. La reacción se calentó a 90°C durante una noche. Quedaba todavía algo más de yodo-pirazol según CCF así que se añadieron 100 mg más de mesilato y se calentó durante 18 horas más. La reacción se enfrió y una parte de la DMF se retiró al vacío. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente condujo a un aceite transparente. La

cromatografía con EtOAc al 5, 10, 20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> condujo a 180 mg de producto en forma de un aceite transparente. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 7,23 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 4,24 (m, 3H) 2,84 (s, 2H) 2,02-2,12 (m, 2H) 1,87 (m, 2H) 1,40 -1,47 (m, 9H).

**Ejemplo 76:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1*H*-pirazol-3-il)-piridin-2-ilamina

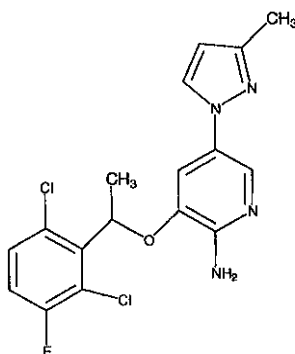


5

10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 10 usando 3-yodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-pirazol seguido de la retirada del 2-trimetilsilanil-etoximetilo. A 60 mg de 3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-pirazol-3-il]-piridin-2-ilamina en 1 ml de diclorometano se le añadieron 60 μl de trietilsilano y 0,5 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, se añadieron 3 ml de tolueno y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico. La cromatografía con MeOH al 10%/EtOAc al 40%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 50% dio 20 mg de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 7,92 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,59 (m, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 2H) 7,12 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,90 (s, 2H) 3,32 (s, 4H) 1,78 (d, J = 6,57 Hz, 3H); EMCL: 367 [M+1]; Ki de c-Met: 0,035 μM.

**Ejemplo 77:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamina

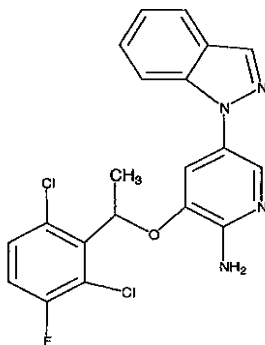


15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 19. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 8,07 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,17 (c, J = 6,48 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H) 1,82 (d, J = 6,57 Hz, 3H); EMCL: 381 [M+1]; Ki de c-Met: 1,92 μM.

20

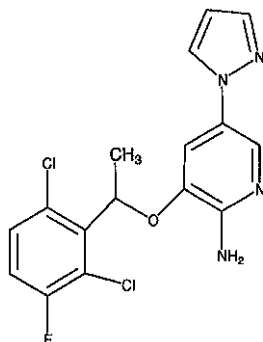
**Ejemplo 78:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-indazol-1-il-piridin-2-ilamina (Referencia)



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 19 usando 1*H*-indazol en lugar de 3-metil-1*H*-pirazol. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 8,29 (s, 1H), 7,83-7,89 (m, 2H) 7,58-7,63 (m, 1H), 7,52 (t, J = 8,72

Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,71 Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H) 7,00 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 6,14 (c, J = 6,40 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 6,57 Hz, 3H); EMCL: 417 [M+1]; Ki de c-Met: 1,56  $\mu$ M.

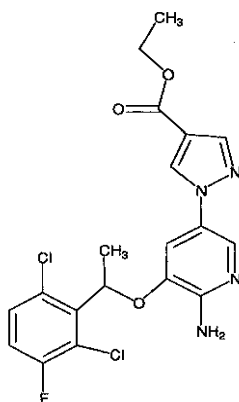
**Ejemplo 79:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-pirazol-1-il-piridin-2-ilamina



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 19 usando pirazol en lugar de 3-metil-1H-pirazol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 8,21 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,46-6,52 (m, 1H), 6,16 (t, J = 6,57 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 6,57 Hz, 3H); EMCL: 367 [M+1]; Ki de c-Met: 0,87  $\mu$ M.

**Ejemplo 80:** Éster etílico del ácido 1-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

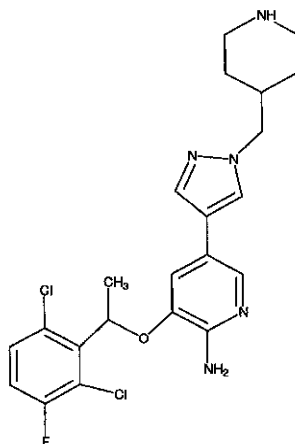


10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 19 usando 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en lugar de 3-metil-1H-pirazol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 8,81 (s, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H) 7,56 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,84 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 6,14 (c, J = 6,57 Hz, 1H), 4,24 (c, J = 7,07 Hz, 3H) 1,80 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 1,26 (c, J = 7,58 Hz, 4H); EMCL: 439 [M+1]; Ki de c-Met: 2,05  $\mu$ M.

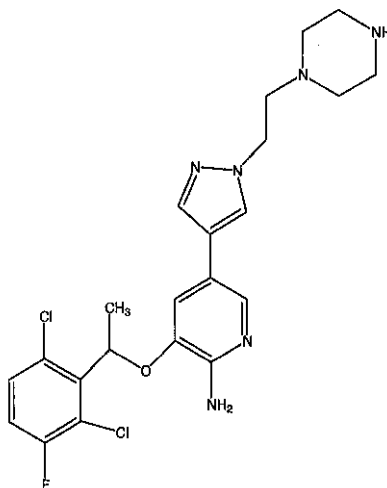
15

**Ejemplo 81:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina ;



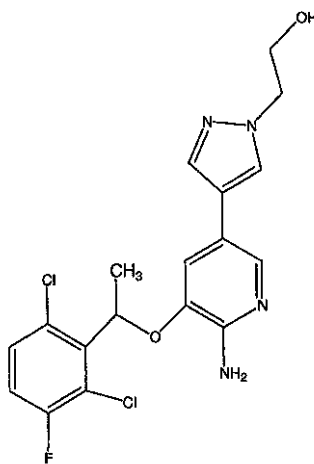
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 15 usando éster *terc*-butilico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-piperidina-1-carboxílico (preparado usando el procedimiento general 11) y 3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina, seguido de desprotección (Procedimiento general 3). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,23 (c, J = 6,48 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 3,68-3,78 (m, 1H), 3,44 -3,54 (m, 2H) 3,19-3,29 (m, 3H) 2,78-2,88 (m, 2H) 2,06 (s, 1H), 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 1,63 (d, J = 14,40 Hz, 2H) 1,26-1,37 (m, 2H); EMCL: 464 [M+1]; Ki de c-Met: 0,056  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo 82: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1*H*-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



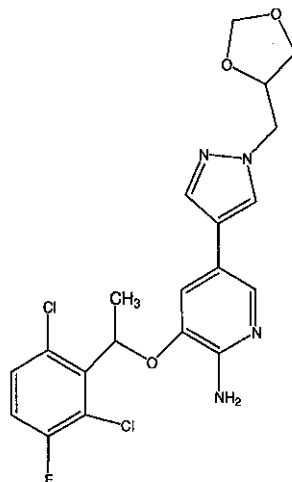
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 15 usando éster *terc*-butilico del ácido 4-[2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico (preparado usando el procedimiento general 11) y 3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina, seguido de desprotección (Procedimiento general 3). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 9,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,59 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,27 (c, J = 6,48 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H) 3,27 (s, 6 H) 3,11 (s, 3H) 1,85 (d, J = 6,82 Hz, 3H); EMCL: 479 [M+1]; Ki de c-Met: 0,047  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo 83: 2-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-etanol



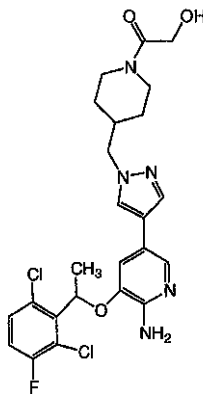
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 15 usando 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etanol (preparado usando el Procedimiento 26) y 3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 7,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H) 7,43-7,52 (m, 2H) 7,07 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 6,24 (c, J = 6,57 Hz, 1H), 4,08-4,17 (m, 2H) 3,70 (dt, J = 8,78, 5,46 Hz, 3H) 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 3H); EMCL: 411 [M+1]; Ki de c-Met: 0,046  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 84:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-[1,3]dioxolan-4-ilmetil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



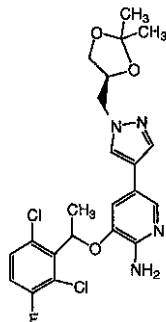
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 15 usando 4-bromo-1-[1,3]dioxolan-4-ilmetil-1*H*-pirazol (preparado usando el procedimiento general 11) y 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 7,99 (s, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H) 7,67 (d,  $J = 3,28$  Hz, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H) 7,49 (td,  $J = 8,65, 2,65$  Hz, 2H) 7,08 (s, 1H), 6,25 (dd,  $J = 6,95, 2,15$  Hz, 1H), 4,91 (d,  $J = 4,04$  Hz, 1H), 4,80 (d,  $J = 2,53$  Hz, 1H), 4,33 (d,  $J = 16,67$  Hz, 1H), 4,20-4,29 (m, 2H) 4,06-4,15 (m, 1H), 3,94 (dd,  $J = 8,34, 6,82$  Hz, 2H) 3,65 (ddd,  $J = 8,21, 6,19, 6,06$  Hz, 4H) 1,85 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 1,80 (d,  $J = 6,57$  Hz, 1H); EMCL: 453 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,061  $\mu\text{M}$ .

10 **Ejemplo 85:** 1-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-ilmetil)-piperidin-1-il]-2-hidroxi-etanona



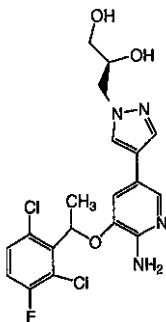
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 15 usando 1-[4-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-piperidin-1-il]-2-hidroxi-etanona (preparado usando el procedimiento general 11) y 3-[1-(2,6-cloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 7,94-8,00 (m, 1H), 7,78 (d,  $J = 7,58$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 1,26$  Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (dd,  $J = 8,97, 4,93$  Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,26 (c,  $J = 6,48$  Hz, 1H), 4,31 (d,  $J = 12,38$  Hz, 1H), 3,97-4,09 (m, 4H) 3,63 (s, 1H), 2,89 (t,  $J = 12,13$  Hz, 1H), 2,56 (t,  $J = 12,13$  Hz, 1H), 2,03 (ddd,  $J = 11,05, 7,39, 3,79$  Hz, 1H), 1,85 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 1,48 (d,  $J = 13,14$  Hz, 2H) 1,10 -1,18 (m, 1H), 0,98-1,10 (m, 1H); EMCL: 522 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,03  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 86:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



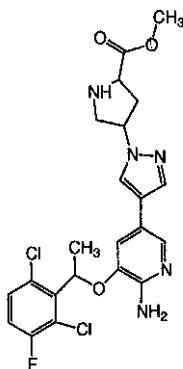
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 15 usando 4-bromo-1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1*H*-pirazol (preparado usando el procedimiento general 11) y 3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 7,82 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 6,85 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 6,02-6,11 (m, 1H), 5,69 (s, 2H) 4,32-4,39 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 2H) 4,00 (ddd,  $J = 8,34, 6,57, 1,26$  Hz, 1H), 3,72 (ddd,  $J = 8,65, 5,49, 3,54$  Hz, 1H), 1,76-1,84 (m, 4H) 1,28 (d,  $J = 16,67$  Hz, 3H) 1,25 (s, 3H); EMCL: 481 [M+1]; Ki de c-Met: 0,062  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 87:** 3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 21. Se desprotegió 3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina con TFA y agua. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 7,96 (d,  $J = 3,54$  Hz, 2H) 7,76 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 2,78$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J = 8,97, 4,93$  Hz, 1H), 7,47 (t,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,23-6,31 (m, 1H), 4,22 (d,  $J = 3,79$  Hz, 1H), 4,19 (d,  $J = 3,54$  Hz, 1H), 3,96 (dd,  $J = 13,64, 7,83$  Hz, 2H) 3,72-3,82 (m, 2H) 3,26-3,37 (m, 2H) 1,85 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H); EMCL: 441 [M+1]; Ki de c-Met: 0,028  $\mu\text{M}$ .

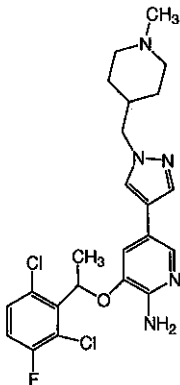
**Ejemplo 88:** Éster metílico del ácido 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 15 usando 2-metil-éster, 1-*terc*-butil-éster del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (preparado usando el procedimiento general 11) y 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina, seguido de desprotección (Procedimiento general 3). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 8,09-8,15 (m, 2H) 7,74-7,79 (m, 3H) 7,69 (s, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H) 7,47 (t,  $J = 8,72$  Hz, 2H) 7,06 (s, 2H) 6,18-6,26 (m, 2H) 5,25 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,67-4,79 (m, 2H)

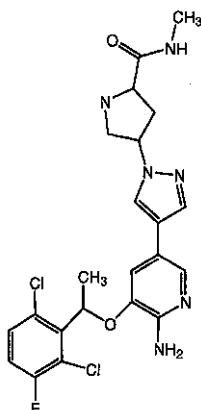
3,77-3,84 (m, 5 H) 3,74 (d, J = 2,78 Hz, 3H) 3,70 (s, 1H), 3,58 (s, 3H) 2,83 (s, 1H), 2,53-2,62 (m, 3H) 2,44 (s, 1H), 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 6 H); EMCL: 494 [M+1]; Ki de c-Met: 0,034  $\mu$ M.

**Ejemplo 89:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 15 usando 4-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-1-metil-piperidina (preparado usando el procedimiento general 11) y 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 8,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 2H) 7,75 (s, 2H) 7,66 (s, 2H) 7,59 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 2H) 7,48 (t, J = 8,72 Hz, 2H) 7,09 (s, 2H) 6,20-6,31 (m, 2H) 4,05 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 3,40 (d, J = 12,88 Hz, 1H), 3,19-3,29 (m, 3H) 2,78-2,90 (m, 3H) 2,72 (d, J = 4,55 Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,85 (d, J = 6,57 Hz, 4H) 1,59-1,71 (m, 3H) 1,29-1,40 (m, 2H); EMCL: 478 [M+1]; Ki de c-Met: 0,024  $\mu$ M.

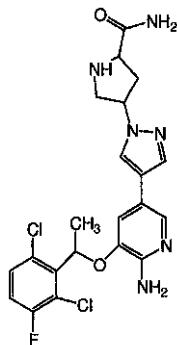
10 **Ejemplo 90:** Metilamida del ácido 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidina-2-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 20 usando éster metílico del ácido 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidina-2-carboxílico y metilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 8,96 (s, 1H), 8,45 (d, J = 4,55 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H) 7,72-7,78 (m, 3H) 7,70 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 2H) 7,47 (td, J = 8,65, 1,39 Hz, 2H) 7,05 (d, J = 6,06 Hz, 2H) 6,16-6,24 (m, 2H) 5,14-5,22 (m, J = 7,58, 7,26, 7,11, 7,11 Hz, 1H), 4,42-4,50 (m, 1H), 4,31 (t, J = 8,59 Hz, 1H), 3,76-3,83 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 2H) 3,51-3,63 (m, 3H) 2,86 (dt, J = 13,39, 7,83 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 4,42 Hz, 5 H) 2,28-2,39 (m, 2H) 1,83 (d, J = 6,57 Hz, 5 H); EMCL: 493 [M+1]; Ki de c-Met: 0,034  $\mu$ M.

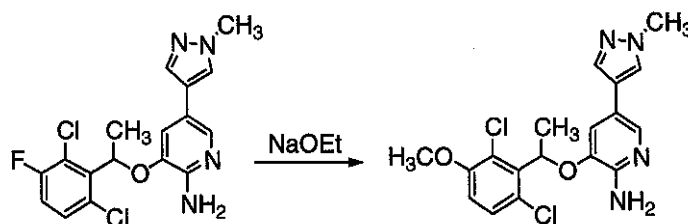
20

**Ejemplo 91:** Amida del ácido 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidina-2-carboxílico



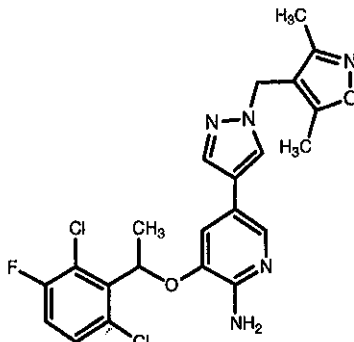
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 20 usando éster metílico del ácido 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidina-2-carboxílico y amina (amoníaco 2 M) en metanol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 9,90 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,15 (s, 2H) 7,99 (s, 2H) 7,71-7,81 (m, 6 H) 7,59 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 2H) 7,48 (t, J = 8,72 Hz, 2H) 7,26 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,27 Hz, 2H) 6,24 (c, J = 6,48 Hz, 2H) 5,25 (s, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 4,32 (t, J = 8,46 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,57 (s, 2H) 2,53-2,63 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 5 H); EMCL: 479 [M+1]; Ki de c-Met: 0,044  $\mu\text{M}$ .

10 **Ejemplo 92:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-metoxifenil)etoxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 24, a partir de 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina. El material de partida puede obtenerse de acuerdo con el Ejemplo I-615 de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/786,610, titulada "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors", presentada el 26 de febrero de 2004 y la solicitud internacional correspondiente PCT/US2004/005495 del mismo título, presentada el 26 de febrero de 2004, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad, RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,77 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,80 (s, 3H) 3,81-3,85 (m, 3H) 5,60 (s, 2H) 6,08 (c, J = 6,57 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H); EMCL: 394 [M+1]; Ki de c-Met: 0,012  $\mu\text{M}$ .

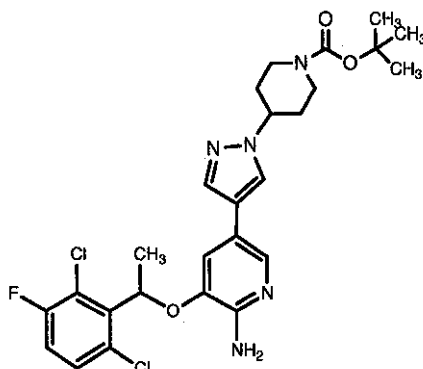
20 **Ejemplo 93:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-{1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-amina



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 21 usando 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol como agente alquilante. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,85 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,20 (s, 3H) 2,43 (s, 3H) 5,03-5,05 (m, 2H) 6,04 (c, J = 6,57 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,97-7,13 (m, 1H), 7,29 (c, J = 2,86 Hz, 2H) 7,57 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,77 Hz, 1H); EMCL: 477 [M+1]; Ki de c-Met: 0,069  $\mu\text{M}$ .

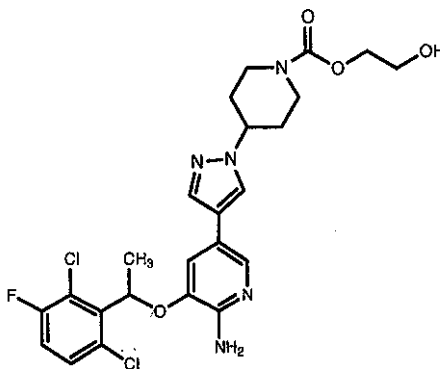


**Ejemplo 94:** 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



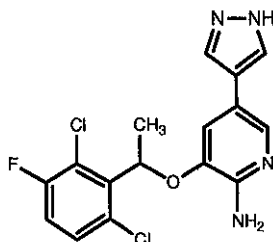
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 21 usando 4-metanosulfonato-1-piperidina-carboxilato de *tert*-butilo (procedimiento 11) como agente alquilante. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,47 (s, 9H) 1,85 (d,  $J = 6,82$  Hz, 3H) 1,87-1,98 (m, 2H) 2,05-2,20 (m, 2H) 2,82-2,92 (m, 2H) 4,14 -4,34 (m, 3H) 4,75 (s, 2H) 6,06 (c,  $J = 6,82$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 7,29 (dd,  $J = 8,84, 4,80$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H); EMCL: 551 [M+1]; Ki de c-Met: 0,035  $\mu\text{M}$ .

10 **Ejemplo 95:** 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de 2-hidroxietilo



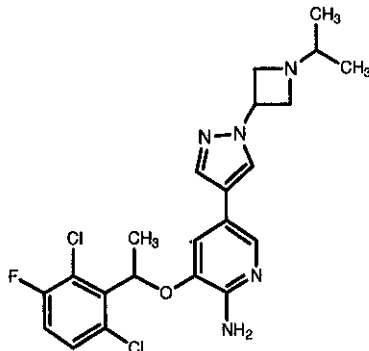
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos 21 y 22 usando carbonato de etileno como agente acilante. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,79 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 1,82 (d,  $J = 4,04$  Hz, 2H) 1,92-2,08 (m, 2H) 2,96 (s, 1H), 3,97-4,04 (m, 2H) 4,09 (d,  $J = 13,39$  Hz, 2H) 4,27-4,40 (m, 1H), 4,78 (t,  $J = 5,56$  Hz, 1H), 5,64 (s, 2H) 6,07 (c,  $J = 6,74$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,56 (dd,  $J = 8,97, 4,93$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 7,97 (s, 1H); EMCL: 539 [M+1]; Ki de c-Met: 0,01  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 96:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina



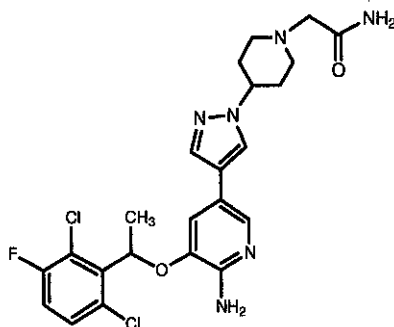
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 21. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,60 (s, 1H), 1,84 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 5,07 (s, 2H) 6,06 (c,  $J = 6,57$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 6,96 -7,06 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 1H), 7,67 (s, 2H) 7,80 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H); EMCL: 368 [M+1]; Ki de c-Met: 0,035  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 97:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-(1-isopropilazetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina



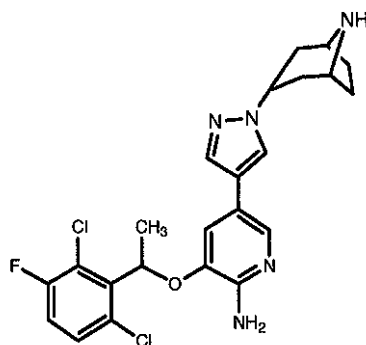
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 2 usando 2-yodopropano como agente alquilante. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 0,88 (d,  $J = 6,06$  Hz, 6 H) 1,79 (d,  $J = 6,82$  Hz, 3H) 2,35-2,42 (m, 1H), 3,28 (t, 2H) 3,62 (t,  $J = 7,58$  Hz, 2H) 4,78-4,91 (m, 1H), 5,67 (s, 2H) 6,08 (c,  $J = 6,57$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 8,97, 4,93$  Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H); EMCL: 465  $[\text{M}+1]$ ; Ki de c-Met: 0,03  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 98:** 2-[4-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]acetamida



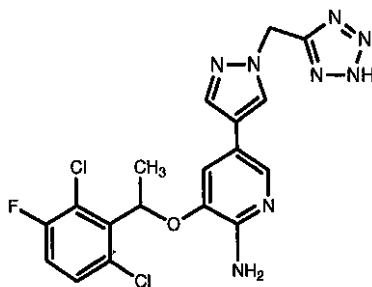
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos 21 y 22 usando 2-bromoacetamida como agente alquilante. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,79 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 1,92-2,08 (m, 4H) 2,16-2,31 (m, 2H) 2,83-2,88 (m, 2H) 2,89 (s, 2H) 4,04-4,17 (m, 1H), 5,64 (s, 2H) 6,07 (c,  $J = 6,74$  Hz, 1H), 6,88 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,43 (t,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,57 (dd,  $J = 8,97, 4,93$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 7,93 (s, 1H); EMCL: 508  $[\text{M}+1]$ ; Ki de c-Met: 0,007  $\mu\text{M}$ .

15 **Ejemplo 99:** 5-[1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etoxi]piridin-2-amina



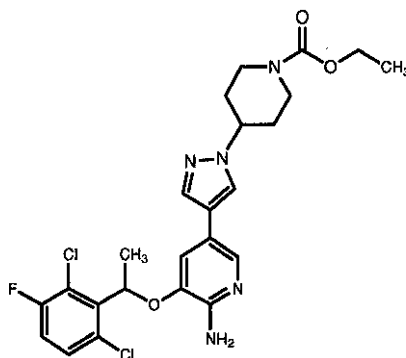
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 21 usando éster *tert*-butílico del ácido 3-metanosulfonilo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico como agente alquilante. El material de partida se obtuvo reduciendo 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (disponible en el mercado de Fluka) con  $\text{NaBH}_4$ /etanol, obteniendo 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo, del que se preparó el compuesto metanosulfonilo correspondiente. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,85 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 1,87-2,11 (m, 7 H) 3,69-3,78 (m, 2H) 4,08 (d,  $J = 7,07$  Hz, 1H), 4,51 -4,67 (m, 1H), 6,14 (c,  $J = 6,57$  Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,20 (t,  $J = 8,59$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J = 8,97, 4,93$  Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,79 (s, 1H); EMCL: 477  $[\text{M}+1]$ ; Ki de c-Met: 0,005  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 100:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina



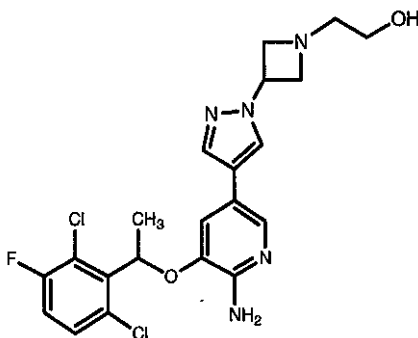
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 21 usando 5-clorometil-1(2)-tetrazol como agente alquilante. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,84 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 5,74 (s, 2H) 6,25 (c,  $J = 6,48$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 1,01$  Hz, 1H), 7,47 (t,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,53-7,63 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 1,01$  Hz, 1H), 8,14 (s, 1H); EMCL: 450 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,04  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 101:** 4-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de etilo



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos 21 y 22 usando cloroformiato de etilo como agente acilante. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,19 (t,  $J = 7,07$  Hz, 3H) 1,71-1,79 (m, 2H) 1,82 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 1,97-2,06 (m, 2H) 2,93-3,04 (m, 2H) 4,05 (c,  $J = 7,07$  Hz, 4H) 4,29-4,47 (m, 1H), 6,17 (c,  $J = 6,32$  Hz, 1H), 6,50-6,88 (m, 2H) 7,00 (s, 1H), 7,46 (t,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,58 (c,  $J = 4,55$  Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H), 8,04 (s, 1H); EMCL: 523 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,019  $\mu\text{M}$ .

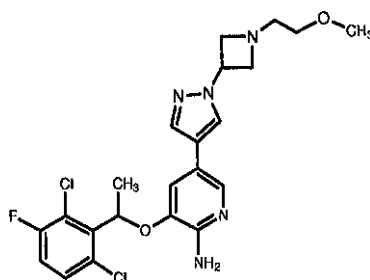
**Ejemplo 102:** 2-[3-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-il]etanol



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 2 usando bromoacetato de metilo como agente alquilante y después usando  $\text{LiBH}_4$  como agente reductor para reducir el éster metílico en alcohol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,83 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 3,02 (t,  $J = 5,81$  Hz, 2H) 3,75 (c,  $J = 5,73$  Hz, 2H) 3,88-3,99 (m, 2H) 4,18-4,28 (m, 2H) 4,78 (t,  $J = 5,18$  Hz, 1H), 5,31-5,42 (m,  $J = 7,96, 7,96$  Hz, 1H), 6,19 (c,  $J = 6,57$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 1,26$  Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,59 (dd,  $J = 8,97, 4,93$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 1,26$  Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); EMCL: 467 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,05  $\mu\text{M}$ .

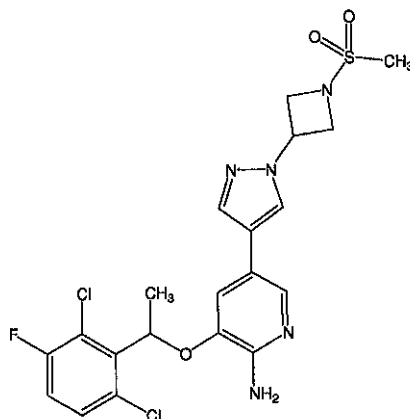
20

Ejemplo 103: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-{1-[1-(2-metoxietil)azetidín-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}piridin-2-amina



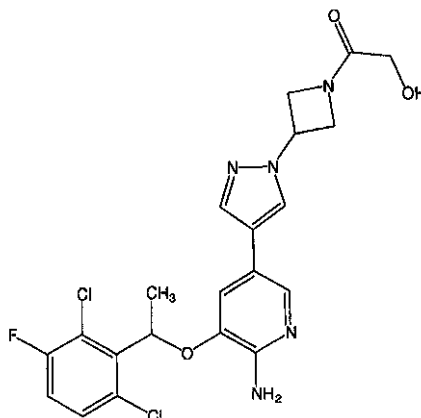
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 2 usando 2-bromoetil metil éter como agente alquilante. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,79 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 2,60-2,67 (m, 2H) 3,10-3,18 (m, 2H) 3,22 (s, 3H) 3,35-3,42 (m, 2H) 3,68 (t,  $J = 7,45$  Hz, 2H) 4,85-4,97 (m, 1H), 5,67 (s, 2H) 6,08 (c,  $J = 6,40$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J = 8,97, 4,93$  Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H); EMCL: 481 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,07  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo 104: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-{1-[1-(metilsulfonyl)azetidín-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}piridin-2-amina



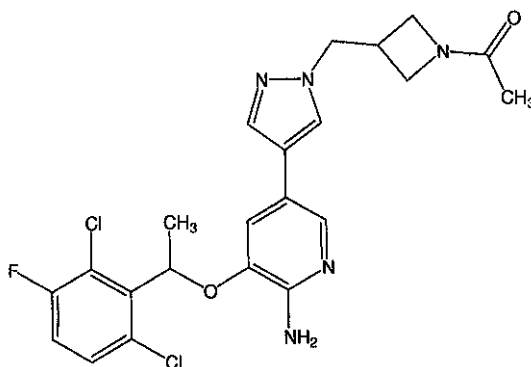
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 2. El último procedimiento de alquilación se realizó disolviendo 2-11 (1 equivalente molar) en DMF (3 ml). Se añadieron cloruro de sulfonilo (1 equivalente molar) y trietilamina (3 equivalentes molares) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, se siguieron las condiciones de tratamiento generales (procedimiento 2), para dar el compuesto del título con un rendimiento del 30%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-D)  $\delta$  ppm 1,85 (d,  $J = 6,82$  Hz, 3H) 3,03 (s, 3H) 4,35-4,45 (m, 4H) 4,83 (s, 2H) 5,06 (ddd,  $J = 14,02, 7,83, 6,44$  Hz, 1H), 6,06 (c,  $J = 6,82$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,31 (dd,  $J = 8,84, 4,80$  Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H); EMCL: 499,85 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,036  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo 105: 2-[3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)azetidín-1-il]-2-oxoetanol



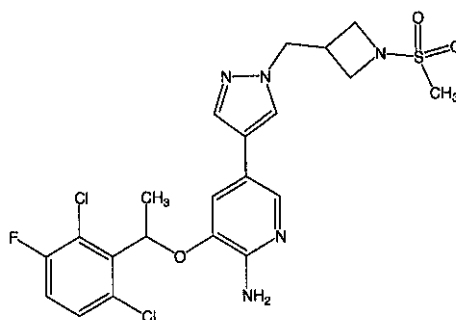
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 2. El último procedimiento de alquilación se realizó disolviendo 2-11 (1 equivalente molar) en DMF (3 ml). Se añadieron acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (1 equivalente molar) y trietilamina (5 equivalentes molares) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, se siguieron las condiciones de tratamiento generales (procedimiento 2), para dar acetato de 2-[3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidín-1-il]-2-oxoetilo con un rendimiento del 27%. El compuesto se disolvió en MeOH/H<sub>2</sub>O (4:1) y después se añadió hidróxido potásico (1 equivalente molar). Después de agitar a ta durante 3 h, se añadieron H<sub>2</sub>O y EtOAc y la fase orgánica se extrajo, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y después se purificó por HPLC preparativa, para dar el compuesto del título con un rendimiento del 68%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 3,95 (s, 2H) 4,08-4,18 (m, 1H), 4,32 -4,44 (m, 2H) 4,64 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 5,24-5,32 (m, 1H), 6,23 (c, J = 6,57 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,47 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H) 8,17 (s, 1H); EMCL: 479,90 [M+1]; Ki de c-Met: 0,022 μM.

**Ejemplo 106:** 5-{1-[(1-acetilazetidín-3-il)metil]-1*H*-pirazol-4-il}-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-2-amina



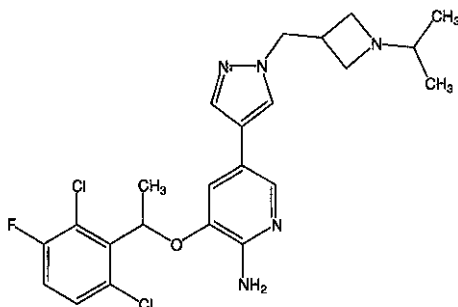
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 1. El último procedimiento de alquilación se realizó disolviendo 1-10 (1 equivalente molar) en diclorometano (3 ml). Se añadieron anhídrido acético (1,1 equivalente molar) y trietilamina (3 equivalentes molares) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 50%/Hexanos-EtOAc al 100%), para dar el compuesto del título con un rendimiento del 89%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,71 (d, J = 2,78 Hz, 3H) 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,92-3,03 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 9,60, 5,56 Hz, 1H), 3,82-3,93 (m, 2H) 4,13 (t, J = 8,46 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 7,33 Hz, 2H) 5,67 (s, 2H) 6,07 (c, J = 6,57 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H) 7,73 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,77 Hz, 1H); EMCL: 477,90 [M+1]; Ki de c-Met: 0,029 μM.

**Ejemplo 107:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-(1-[(1-(metilsulfonyl)azetidín-3-il)metil]-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 1. El último procedimiento de alquilación se realizó disolviendo 1-10 (1 equivalente molar) en DMF (3 ml). Se añadieron cloruro de sulfonyl (1 equivalente molar) y trietilamina (3 equivalentes molares) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, se siguieron las condiciones de tratamiento generales (procedimiento 1), para dar el compuesto del título con un rendimiento del 54%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,85 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,99 (s, 3H) 3,01-3,12 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 8,08, 6,06 Hz, 2H) 3,97 (t, J = 8,34 Hz, 2H) 4,37 (d, J = 7,07 Hz, 2H) 5,74 (s, 2H) 6,14 (c, J = 6,40 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H) 7,79 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H); EMCL: 514,10 [M+1]; Ki de c-Met: 0,044 μM.

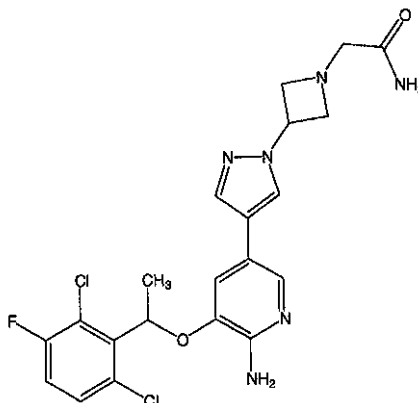
**Ejemplo 108:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-{1-[(1-isopropilazetidín-3-il)metil]-1*H*-pirazol-4-il}piridin-2-amina



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 1. El último procedimiento de alquilación se realizó resolviendo 1-10 (1 equivalente molar) en DMF (3 ml). Se añadieron 2-yodopropano (1 equivalente molar) y trietilamina (3 equivalentes molares) y la reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Después, se siguieron las condiciones de tratamiento generales (procedimiento 1), para dar el compuesto del título con un rendimiento del 15%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,80 (d, J = 6,06 Hz, 6 H) 1,79 (d, J = 6,32 Hz, 3H) 2,18 (ddd, J = 12,25, 6,32, 6,19 Hz, 1H), 2,65 (td, J = 13,45, 6,19 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 5,31 Hz, 2H) 3,13 (t, J = 6,69 Hz, 2H) 4,22 (d, J = 7,33 Hz, 2H) 5,65 (s, 2H) 6,07 (c, J = 6,65 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H); EMCL: 478,20 [M+1]; Ki de c-Met: 0,057 μM.

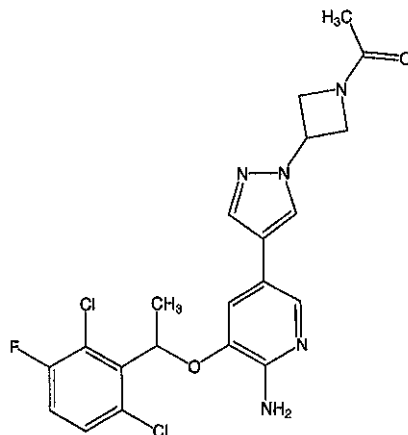
10

**Ejemplo 109:** 2-[3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-1*H*-pirazol-1-il)azetidín-1-il]acetamida



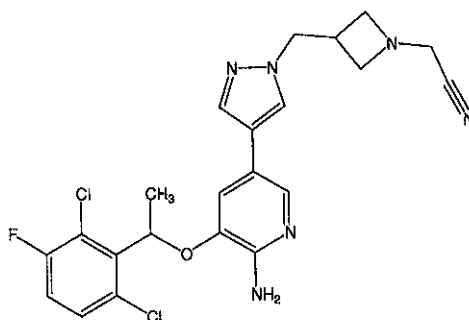
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 2. El último procedimiento de alquilación se realizó resolviendo 2-11 (1 equivalente molar) en DMF (3 ml). Se añadieron 2-yodopropano (1 equivalente molar) y trietilamina (5 equivalentes molares) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, se siguieron las condiciones de tratamiento generales (procedimiento 2), para dar el compuesto del título con un rendimiento del 23%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,79 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 3,09 (s, 2H) 3,42-3,51 (m, 2H) 3,78 (t, J = 7,58 Hz, 2H) 4,95 (cd, J = 6,86, 6,69 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H) 6,08 (c, J = 6,65 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H) 7,76 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H); EMCL: 478,90 [M+1]; Ki de c-Met: 0,021 μM.

**Ejemplo 110:** 5-[1-(1-acetilazetidín-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-2-amina



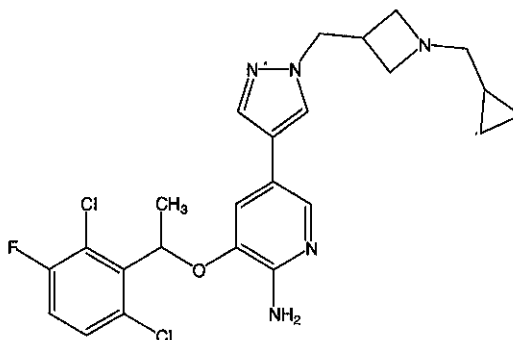
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 2. El último procedimiento de alquilación se realizó resolviendo 2-11 (1 equivalente molar) en DMF (3 ml). Se añadieron anhídrido acético (1 equivalente molar) y trietilamina (3 equivalentes molares) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, se siguieron las condiciones de tratamiento generales (procedimiento 2), para dar el compuesto del título con un rendimiento del 9%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 1,80 (s, 3H) 4,08 (dt, J = 9,35, 4,67 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 9,09 Hz, 1H), 4,36 (ddd, J = 8,97, 4,42, 4,29 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 8,46 Hz, 1H), 5,20 (ddd, J = 13,26, 7,96, 5,31 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H) 6,08 (c, J = 6,57 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H); EMCL: 464,10 [M+1]; Ki de c-Met: 0,032 μM.

**Ejemplo 111:** {3-[(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)metil]azetidín-1-il}acetonitrilo



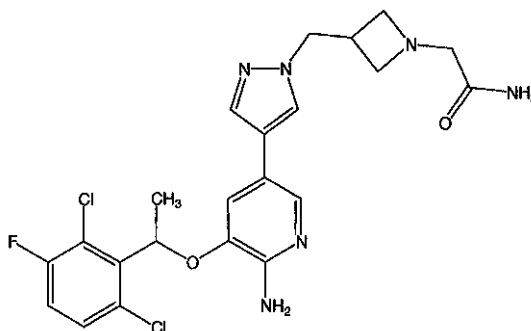
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 1. El último procedimiento de alquilación se realizó resolviendo 1-10 (1 equivalente molar) en diclorometano (3 ml). Se añadieron bromoacetonitrilo (1 equivalente molar) y trietilamina (3 equivalentes molares) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, se siguieron las condiciones de tratamiento generales (procedimiento 1), para dar el compuesto del título con un rendimiento del 51%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H) 2,80 (ddd, J = 13,14, 7,33, 5,81 Hz, 1H), 3,08 (t, J = 6,44 Hz, 2H) 3,32 (t, J = 7,20 Hz, 2H) 3,59 (s, 2H) 4,25 (d, J = 7,33 Hz, 2H) 5,66 (s, 2H) 6,07 (c, J = 6,57 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H); EMCL: 475,10 [M+1]; Ki de c-Met: 0,037 μM.

**Ejemplo 112:** 5-(1-((1-(ciclopropilmetil)azetidín-3-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-2-amina



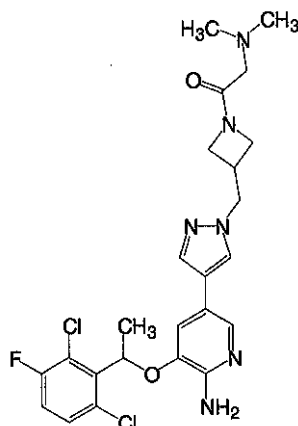
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 1. El último procedimiento de alquilación se realizó disolviendo 1-10 (1 equivalente molar) en DMF (3 ml). Se añadieron bromociclopropano (1 equivalente molar) y trietilamina (3 equivalentes molares) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, se siguieron las condiciones de tratamiento generales (procedimiento 1), para dar el compuesto del título con un rendimiento del 36%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,03 (c, J = 4,80 Hz, 2H) 0,34 (ddd, J = 8,08, 5,68, 4,17 Hz, 2H) 0,62-0,72 (m, 1H), 1,79 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 2,18 (d, J = 6,57 Hz, 2H) 2,69-2,78 (m, 1H), 2,90 (t, J = 5,81 Hz, 2H) 3,19 (t, J = 7,20 Hz, 2H) 4,23 (d, J = 7,33 Hz, 2H) 5,65 (s, 2H) 6,07 (c, J = 6,57 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H); EMCL: 490,10 [M+1]; Ki de c-Met: 0,047 μM.

**Ejemplo 113:** 2-{3-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)metil]azetidín-1-il}acetamida



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,79 (d, J = 6,82 Hz, 3H) 2,69-2,80 (m, 1H), 2,91 (s, 2H) 3,02 (t, J = 5,68 Hz, 2H) 3,29 (td, J = 7,07, 2,53 Hz, 2H) 4,28 (d, J = 7,33 Hz, 2H) 5,66 (s, 2H) 6,07 (c, J = 6,74 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 19,45 Hz, 2H) 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H); EMCL: 493 [M+1]; Ki de c-Met: 0,035 μM.

20 **Ejemplo 114:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-((1-(dimetilamino)acetil)azetidín-3-il)metil]-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-amina

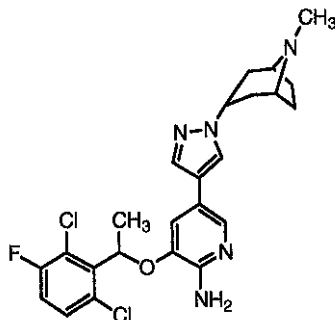




5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 1. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,79 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 2,13 (d,  $J = 2,02$  Hz, 6 H) 2,85 (d,  $J = 2,78$  Hz, 2H) 2,95-3,05 (m, 1H), 3,67 (dd,  $J = 9,60, 5,31$  Hz, 1H), 3,89 (t,  $J = 8,97$  Hz, 1H), 3,96 (dd,  $J = 9,09, 5,31$  Hz, 1H), 4,19 (t,  $J = 8,59$  Hz, 1H), 4,29 (d,  $J = 7,07$  Hz, 2H) 5,67 (s, 2H) 6,07 (c,  $J = 6,57$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,43 (t,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,49 -7,59 (m, 2H) 7,73 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 2,02$  Hz, 1H); EMCL: 521,10 [M+1].

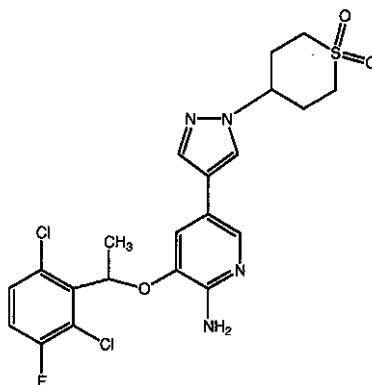
**Ejemplo 115:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina



10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos 21 y 22. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,72 -1,84 (m, 2H) 1,86 (d;  $J = 6,82$  Hz, 3H) 1,90-2,02 (m, 2H) 2,08-2,25 (m, 4H) 2,38 (s, 3H) 3,32 -3,40 (m, 2H) 4,43-4,60 (m, 1H), 6,17 (c,  $J = 6,57$  Hz, 1H), 6,92 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 7,11-7,29 (m, 1H), 7,45 (dd,  $J = 8,84, 4,80$  Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); EMCL: 491 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,009  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 116:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina

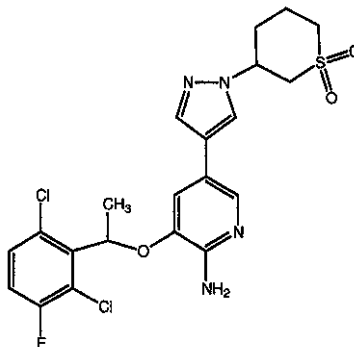


15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 21. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,94 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 2,44 (d,  $J = 13,90$  Hz, 2H) 2,53-2,70 (m, 2H) 4,53-4,66 (m, 1H), 4,89-4,95 (m, 2H) 6,35 (c,  $J = 6,15$  Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (t,  $J = 8,59$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J = 8,59, 4,55$  Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,95 (s, 1H); EMCL: 500 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,017  $\mu\text{M}$ .

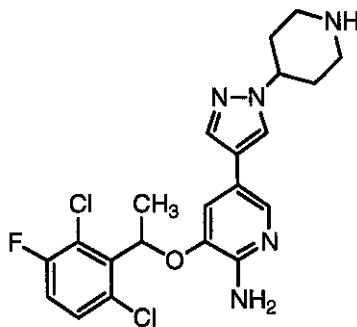
20

**Ejemplo 117:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-3-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina



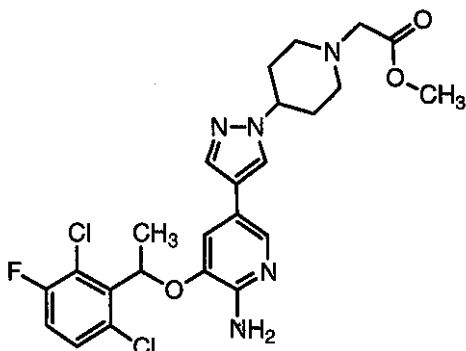
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 21. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1,94 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 2,03-2,13 (m, 2H) 2,18-2,32 (m, 2H) 3,07-3,21 (m, 2H) 3,42-3,50 (m, 1H), 3,61 (t,  $J = 12,76$  Hz, 1H), 4,73-4,82 (m, 1H), 6,35 (c,  $J = 6,57$  Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (t,  $J = 8,59$  Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J = 8,97, 4,93$  Hz, 1H), 7,59 (s, 2H) 7,66 (s, 2H) 7,96 (s, 2H); EMCL: 500 [M+1];  $K_i$  de c-Met: 0,014  $\mu\text{M}$ .

5 **Ejemplo 118:** 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina



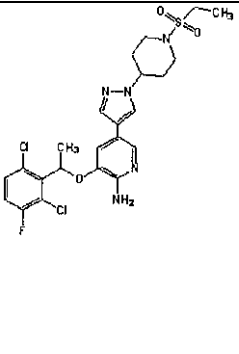
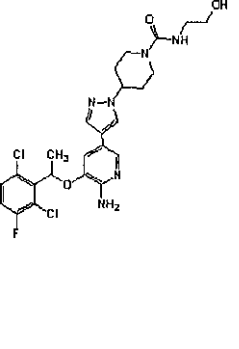
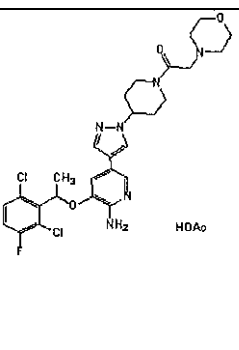
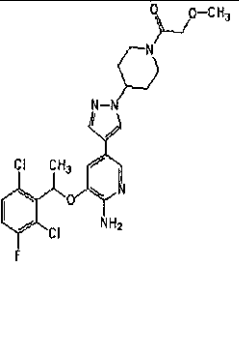
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 23. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,65 -1,76 (m, 2H) 1,79 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 1,85 -1,95 (m, 2H) 2,51-2,64 (m, 2H) 3,01 (d,  $J = 12,38$  Hz, 2H), 4,03-4,23 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 6,07 (c,  $J = 6,57$  Hz, 1H), 6,88 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,56 (dd,  $J = 8,97, 4,93$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 7,90 (s, 1H); EMCL: 451 [M+1].

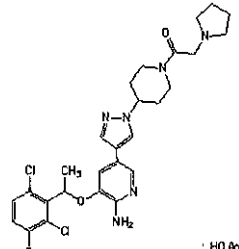
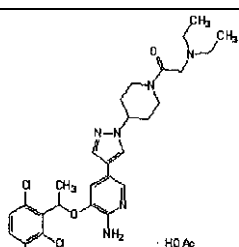
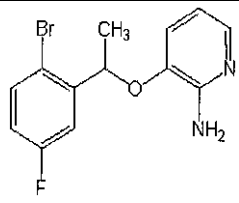
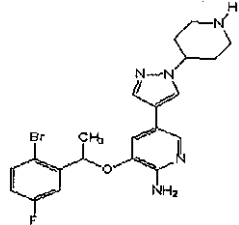
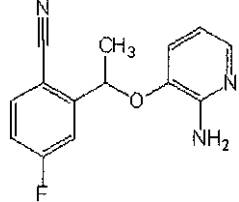
**Ejemplo 119:** [4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]acetato de metilo

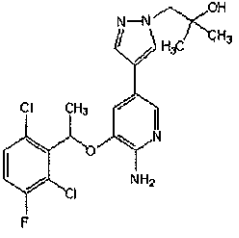
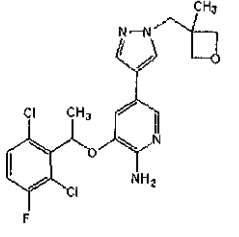
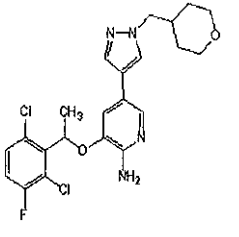
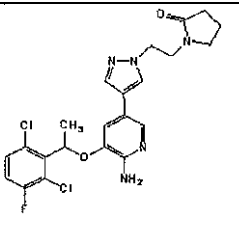
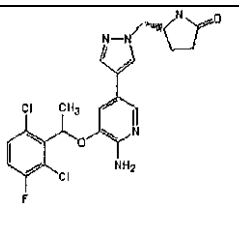


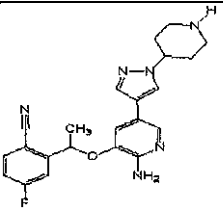
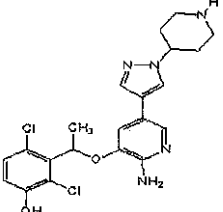
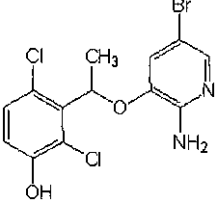
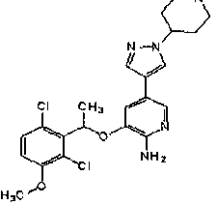
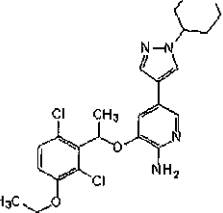
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento 23. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $\text{D}$ )  $\delta$  ppm 1,83 (d,  $J = 6,57$  Hz, 3H) 2,01-2,21 (m, 4H) 2,32-2,49 (m, 2H) 3,05 (d,  $J = 11,87$  Hz, 2H) 3,28 (s, 2H) 3,72 (s, 3H) 3,98-4,23 (m, 1H), 4,76 (s, 2H) 6,05 (c,  $J = 6,82$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 6,96 -7,09 (m, 1H), 7,29 (dd,  $J = 8,84, 4,80$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 1,77$  Hz, 3H); EMCL: 523 [M+1].

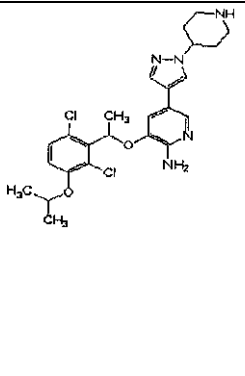
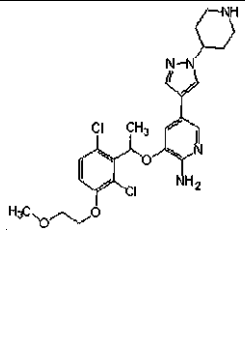
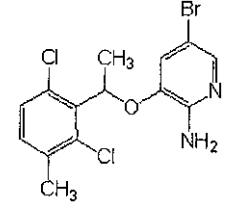
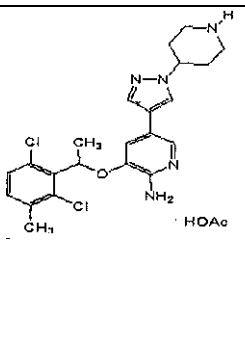
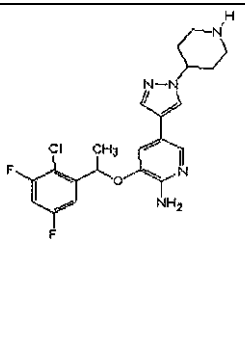
Nº	Estructura	Nombre	$K_i$ de Met (VM)	Procedimiento	RMN de $^1\text{H}$	EM m/z
120		Dimetilamida del ácido 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico	$K_i$ 0,016	7	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H). 7 31 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,11 (s a, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,09 (m, 2H), 2,02 (m, 2H). 1,81 (d, 3H)	521 [M+1]

121		3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina	Ki 0,016	7	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,92 (s a, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,26 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,86 (d, 3H), 1,40 (t, 3H)	543 [M+1]
122		(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 4-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico	Ki 0,150	7	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,54 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,20 (s a, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,92 (d, 3H)	537 [M+1]
123		1-[4-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-morfolin-4-il-2-etanona	Ki 0,013	7	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,68 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,33 (s a, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,87 (d, 3H)	578 [M+1]
124		1-[4-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-metoxi-etanona	Ki 0,014	7	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,74 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,84 (1H), 2,22 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,86 (d, 3H)	522 [M+1]

125		1-[4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-pirrolidin-1-il-etanona	Ki 0,014	7	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,07 (s a, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,63 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,86 (d, 3H)	562 [M+1]
126		1-[4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il]-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-dietilamino-etanona	Ki 0,015	7	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,19 (s a, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,62 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,86 (d, 3H), 1,06 (t, 6H)	564 [M+1]
127		3-[1-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina			RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,62 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,75 (s a, 2H), 1,64 (d, 3H)	311 [M+1]
128		3-[1-(2-Bromo-5-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,349		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,87 (s a, 2H), 5,70 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (d, 3H)	460 [M+1]
129		2-[1-(2-Amino-piridin-3-iloxi)-etil]-4-fluoro-benzonitrilo	Ki 6,46		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,70 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 4,80 (s a, 2H), 1,75 (d, 3H)	257 [M+1]

130		1-(4-((6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol	Ki 0,045	27	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7,80 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,67 (s a, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,06 (s, 6H)	439 [M+1]
131		3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina	Ki 0,050	27	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,76 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,71 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 1,86 (d, 3H), 1,26 (s, 3H)	451 [M+1]
132		3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina	Ki 0,042	27	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,76 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,79 (s a, 2H), 3,99 (m, 4H), 3,37 (t, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,45 (m, 2H)	[M+1]
133		1-[2-(4-((6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-il)-etil)-pirrolidin-2-ona	Ki 0,105	27	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,75 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,82 (s a, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,87 (m, 5H)	478 [M+1]
134		5-(4-((6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il)-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2R-ona	Ki 0,024	27	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,84 (d a, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 1,87 (d, 3H)	464 [M+1]

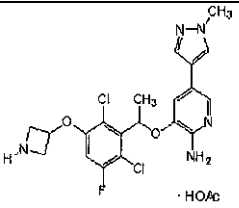
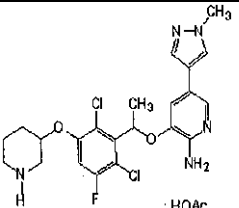
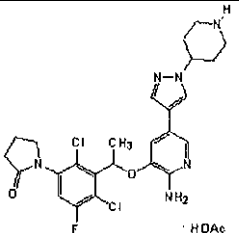
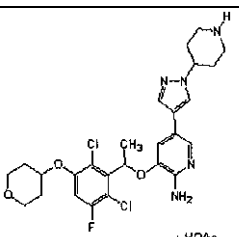
135		2-[1-[2-Amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-iloxi]-etil]-4-fluoro-benzonitrilo	Ki 0,849		RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 8,01 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,82 (s a, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,67 (d, 3H)	405 [M+1]
136		3-[1-[2-Amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-iloxi]-etil]-2,4-dicloro-fenol	Ki 0,042	29	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,82 (s, 1H), 7,65 (sm, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 5,51 (s a, 2H), 4,06 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (d, 3H), 1,68 (m, 2H)	448 [M+1]
137		3-[1-(2-Amino-5-bromo-piridin-3-iloxi)-etil]-2,4-dicloro-fenol				378 [M+1]
138		3-[1-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,010	29	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,94 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,66 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (d, 3H), 1,80 (m, 2H)	462 [M+1]
139		3-[1-(2,6-Dicloro-3-etoxi-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,022	29	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,66 (s a, 2H), 4,17 (m, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (d, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,40 (t, 3H)	476 [M+1]

140		3-[1-(2,6-Dicloro-3-isopropoxi-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,037	29	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,60 (s a, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,27 (m, 6H)	490 [M+1]
141		3-[1-[2,6-Dicloro-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,044	29	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7,77 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,48 (s a, 2H), 4,04 (m, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,69 (d, 3H), 1,64 (m, 2H)	506 [M+1]
142		5-Bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-metil-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina	Ki 2,51		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,64 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,82 (s a, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,80 (d, 3H)	[M+1]
143		3-[1-(2,6-Dicloro-3-metil-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,022		RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,68 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,14 (s a, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,86 (d, 3H)	446 [M+1]
144		3-[1-(2-Cloro-3,5-difluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,587	29	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,80 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,00 (1H), 6,86 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,71 (s a, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,68 (d, 3H)	434 [M+1]

145		5-Bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3,5-difluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina (Referencia)	Ki 0,03	29	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,69 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,80 (s a, 2H), 1,83 (d, 3H)	398 [M+1]
146		3-[1-(2,6-Dicloro-3,5-difluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (Referencia)	Ki 0,03	29	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7,92 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,65 (s a, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,70 (m, 2H)	468 [M+1]
147		3-[1-[2-Amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-etil]-2,4-dicloro-5-fluoro-fenil] (Referencia)	Ki 0,030	29	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,73 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,90 (s a, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,88 (d, 3H)	466 [M+1]
148		3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-5-metoxi-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (Referencia)	Ki 0,023	29	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,64 (s a, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (d, 3H)	480 [M+1]
149		3-[1-(2,6-Dicloro-3,5-difluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (Referencia)	Ki 0,072	29	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$ 7,77 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,61 (s a, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,75 (d, 3H)	399 [M+1]



150		3-[1-(2,6-Dicloro-3-dimetilamino-5-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (Referencia)	Ki 0,163	29	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,58 (s a, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,04 (m, 4H), 1,72 (d, 3H)	[M+1]
151		3-(1-[2,6-Dicloro-3-fluoro-5-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-etoxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (Referencia)	Ki 0,025	29	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,74 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,57 (s a, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,73 (d, 3H), 1,44 (m, 2H)	480 [M+1]
152		3-(1-[2,6-Dicloro-3-fluoro-5-(pirrolidin-3R-iloxi)-fenil]-etoxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (Referencia)	Ki 0,032	29	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,64 (s a, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,84 (m, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,80 (d, 3H)	486 [M+1]
153		5-Bromo-3-{1-[2,6-dicloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-5-fluoro-fenil]-etoxi}-piridin-2-ilamina (Referencia)	Ki 0,605	29	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 5,92 (s a, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,70 (d, 3H)	467 [M+1]
154		3-[1-(2,6-Dicloro-3,4-dimetoxi-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (Referencia)	Ki 0,105	29	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,58 (s a, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 5H)	492 [M+1]

155		3-(1-[3-(Azetidin-3-iloxi)-2,6-dicloro-5-fluoro-fenil]-etoxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (Referencia)	Ki 0,029	29	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,63 (s a, 2H), 5,06 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,78 (d, 3H)	452 [M+1]
156		3-(1-[2,6-Dicloro-3-fluoro-5-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-etoxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (Referencia)		29	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,64 (s a, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,80 (d, 3H), 1,53 (m, 4H)	480 [M+1]
157		1-(3-(1-[2-Amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-iloxi]-etil)-2,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-ona (Referencia)	0,051	29	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,66 (s a, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,76 (m, 2H)	533 [M+1]
158		3-(1-[2,6-Dicloro-3-fluoro-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]-etoxi)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (Referencia)		29	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,61 (s a, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,93 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,71 (m, 2H)	551 [M+1]

### Ejemplos Biológicos

Se apreciará que, en cualquier serie dada de compuestos, se observará un intervalo de actividades biológicas. En sus aspectos actualmente preferidos, esta invención se refiere a nuevos compuestos capaces de modular, regular y/o inhibir la actividad de proteína quinasa. Los siguientes ensayos pueden emplearse para seleccionar estos compuestos demostrando el grado óptimo de la actividad deseada.

5

### Procedimientos de Ensayo

El siguiente ensayo *in vitro* puede usarse para determinar el nivel de actividad y el efecto de los diferentes compuestos de la presente invención en una o más de las PK. Pueden diseñarse ensayos similares de acuerdo con las

mismas indicaciones para cualquier PK usando técnicas bien conocidas en la técnica. Se proporciona una referencia bibliográfica. (Technikova-Dobrova, Sardanelli AM, Papa S FEBS Lett. 1991 Nov. 4, 292: 69-72).

El procedimiento general es como sigue: los compuestos y reactivos del ensayo quinasa se introducen en pocillos de ensayo. El ensayo se inicia mediante la adición de la enzima quinasa. Los inhibidores enzimáticos reducen actividad medida de la enzima.

En el ensayo espectrofotométrico acoplado continuo se determina la producción dependiente del tiempo de ADP por la quinasa mediante el análisis de la velocidad de consumo de NADH mediante la medición de la disminución de la absorbancia a 340 nm. A medida que la PK produce ADP, éste se reconvierte en ATP mediante reacción con fosfoenolpiruvato y piruvato quinasa. El piruvato también se produce en esta reacción. El piruvato se convierte posteriormente en lactato mediante reacción con lactato deshidrogenasa, que simultáneamente convierte el NADH en NAD. NADH tiene una absorbancia medible a 340 nm mientras que NAD no.

El protocolo actualmente preferido para realizar los experimentos espectrofotométricos acoplados continuos para PK específicas se proporciona a continuación. Sin embargo, la adaptación de este protocolo para determinar la actividad de compuestos frente a otras RTK, así como para CTK y STK, está bien dentro del alcance del conocimiento de los especialistas en la técnica.

#### Ensayo espectrofotométrico acoplado continuo de HGFR

Este ensayo analiza la actividad tirosina quinasa de HGFR sobre el sustrato peptídico Met-2, un péptido derivado del bucle de activación del HGFR.

#### Materiales y Reactivos:

1. Enzima de HGFR de Upstate (Met, activo) Cat. N° 14-526
2. Péptido Met-2 (Bucle de activación de HGFR) Ac-ARDMYDKEYYSVHMK (PM = 1960). Disolver en Hepes 200 mM, pH 7,5 en una solución madre 10 mM.
3. PEP 1 M (fosfo-enol-piruvato) en HEPES 200 mM, pH 7,5
4. NADH 100 mM (B-Nicotinamida Adenina Dinucleótido, forma reducida) en HEPES 200 mM, pH 7,5
5. MgCl<sub>2</sub> 4 M (Cloruro de Magnesio) en ddH<sub>2</sub>O
6. DTT 1 M (Ditiotreitol) en HEPES 200 mM, pH 7,5
7. 15 Unidades/ml de LDH (Deshidrogenasa Láctica)
8. 15 Unidades/ml de PK (Piruvato quinasa)
9. NaCl 5 M disuelto en ddH<sub>2</sub>O
10. Tween-20 (Calidad Proteica) solución al 10%
11. Tampón HEPES 1 M: Sal de sodio (ácido *N*-[2-hidroxiethyl]piperazin-*N*-[2-etanosulfónico]). Disolver en ddH<sub>2</sub>O, ajustar el pH a 7,5, llevar el volumen a 1 l. Filtrar a 0,1 µm.
12. Agua de calidad de HPLC; Burdick y Jackson N° 365-4, 1 x 4 litros (o equivalente)
13. DMSO al 100% (SIGMA)
14. Costar N° 3880 - placas de semiárea de fondo plano transparentes negras para la determinación de K<sub>i</sub> y el % de inhibición.
15. Costar N° 3359 - placas de polipropileno de 96 pocillos, fondo redondo para diluciones en serie
16. Costar N° 3635 - placas de fondo plano transparentes de placa UV para el % de inhibición
17. Beckman DU-650 con soportes de microcélulas
18. Cubeta microcelular en posición 4 Beckman

#### Procedimiento:

Tampón de dilución preparativo (DB) para la enzima (para 30 ml de preparación).

1. La concentración final de DB es DTT 2 mM, NaCl<sub>2</sub> 25 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, Tween-20 al 0,01% y tampón HEPES 50 mM, pH 7,5.

5 2. Preparar HEPES 50 mM añadiendo 1,5 ml de HEPES 1 M en 28,1 ml de ddH<sub>2</sub>O. Añadir el resto de los reactivos. En un vial cónico de 50 ml, añadir 60 µl de DTT 1 M, 150 µl de NaCl<sub>2</sub> 5 M, 150 µl de MgCl<sub>2</sub> 1 M y 30 µl de Tween-20 al 10% dando un volumen total de 30 ml.

3. Agitar vorticialmente durante 5-10 segundos.

4. Extraer una alícuota de DB en 1 ml/tubo y marcar los tubos como "DB HGFR"

5. Nota: Esto puede prepararse y almacenarse antes de tiempo.

6. Congelar las alícuotas no usadas en tubos de microcentrífuga en un congelador a -20°C.

10 Preparación de compuestos

1. Para la placa de dilución del compuesto, añadir 4 µl de solución madre 10 mM en la columna 1 de placa, y llevar el volumen a 100 µl con DMSO al 100%.

2. Establecer el procedimiento de dilución Precision 2000. Una concentración final del compuesto 200 µM en DMSO al 50%, HEPES 100 mM (1:2 de dilución en serie).

15 Preparación del tampón enzimático acoplado:

1. Concentración final en el ensayo:

Reactivo (Conc. de la Solución Madre)	Conc. Final en Ensayo
a. PEP ( 1M)	1 mM
b. NADH (100 mM)	300 µM
c. MgCl <sub>2</sub> (4 M)	20 mM
d. DTT (1 M)	2 mM
e. ATP (500 mM)	300 µM
f. HEPES 200 mM (pH 7,5)	100 mM
g. Piruvato Quinasa (PK)	15 unidades/ml
h. Deshidrogenasa Láctica (LDH)	15 unidades/ml
i. Péptido Met-2 (10 mM)	0,500 mM
j. HGFR	50 nM

2. Para un tampón de reacción de 10 ml añadir 10 µl de PEP 1 M, 33 µl de NADH 100 mM, 50 µl de MgCl<sub>2</sub> 4 M, 20 µl de DTT 1 M, 6 µl de ATP 500 mM, y 500 µl de péptido Met-2 10 mM en tampón HEPES 100 mM, pH 7,5 y agitar vorticialmente/mezclar.

20 3. Añadir enzimas de acoplamiento, LDH y PK, en la mezcla de reacción. Mezclar por inversión suave.

Procesamiento de las muestras:

1. Parámetros del espectrofotómetro:

i. Longitud de onda de absorbancia (λ):	340 nm
ii. Tiempo de Incubación:	10 min
iii. Tiempo de Procesamiento:	10 min
iv. Temperatura	37°C

2. Añadir 85 µl de la mezcla de reacción CE en cada pocillo de placa de ensayo.

3. Añadir 5 µl del compuesto diluido en un pocillo de la placa de ensayo.
4. Añadir 5 µl de DMSO al 50% para el control negativo en la última columna de la placa de ensayo.
5. Mezclar con una pipeta de múltiples canales o agitador orbital.
6. Pre-incubar durante 10 minutos a 37°C.

- 5 7. Añadir 10 µl de HGFR 500 nM a cada pocillo de la placa de ensayo; la concentración final de HGFR es de 50 nM en un volumen final total de 100 µl.
8. Medir la actividad durante 10 minutos a  $\lambda = 340 \text{ nm}$  a 37°C.

10 Los siguientes ensayos *in vitro* pueden usarse para determinar el nivel de actividad y el efecto de los diferentes compuestos de la presente invención en una o más de las PK. Pueden diseñarse ensayos similares de acuerdo con las mismas indicaciones para cualquier PK usando técnicas bien conocidas en la técnica.

15 Se realizan varios ensayos descritos en el presente documento en un formato ELISA (Ensayo tipo sándwich de Inmunoadsorción ligado a enzimas) (Voller y col., 1980, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay", Manual of Clinical Immunology, segunda edición, Rose y Friedman, Am. Soc. Of Microbiology, Washington, D.C., págs. 359-371). El procedimiento general es como sigue: un compuesto se introduce en células que expresan la quinasa de ensayo, de forma natural o recombinante, durante un período de tiempo seleccionado después del cual, si la quinasa de ensayo es un receptor, se añade un ligando que se sabe que activa el receptor. Las células se lisan y el lisado se transfiere a los pocillos de una placa de ELISA recubierta previamente con un anticuerpo específico que reconoce el sustrato de la reacción de fosforilación enzimática. No se retira por lavado ningún componente del sustrato del lisado celular y la cantidad de fosforilación en el sustrato se detecta con una fosfotirosina que reconoce específicamente el anticuerpo en comparación con células de control que no se pusieron en contacto con un compuesto de ensayo.

20 Los protocolos actualmente preferidos para realizar los experimentos de ELISA con respecto a las PK específicas se proporcionan a continuación. Sin embargo, la adaptación de estos protocolos para determinar la actividad de los compuestos frente a otras RTK, así como para CTK y STK, está bien dentro del alcance del conocimiento de los especialistas en la técnica.

25 Otros ensayos descritos en el presente documento miden la cantidad de ADN fabricada en respuesta a la activación de una quinasa de ensayo, que es una medida general de una respuesta proliferativa. El procedimiento general para este ensayo es como sigue: un compuesto se introduce en células que expresan la quinasa de ensayo, de forma natural o recombinante, durante un período de tiempo seleccionado después del cual, si la quinasa de ensayo es un receptor, se añade un ligando que se sabe que activa el receptor. Después de la incubación durante al menos una noche, se añade un reactivo de marcaje del ADN tal como 5-bromodesoxiuridina (BrdU) o  $\text{H}^3$ -timidina. La cantidad del ADN marcado se detecta con un anticuerpo anti-BrdU o midiendo la radiactividad y se compara con las células de control que no están en contacto con un compuesto de ensayo.

#### 30 Ensayo de Transfosforilación de MET

Este ensayo se usa para medir los niveles de fosfotirosina en un sustrato poli(ácido glutámico: tirosina, 4:1) como medio para identificar agonistas/antagonistas de la transfosforilación de MET del sustrato.

#### Materiales y Reactivos:

1. Placas Corning de ELISA de 96 pocillos, Catálogo de Corning N° 25805-96.
2. Poli(glu-tyr); 4:1, Sigma, Cat. N° P 0275.
3. PBS, Catálogo de Gibco N° 450-1300EB.
- 40 4. HEPES 50 mM.
5. Tampón de bloqueo: disolver 25 g de albúmina de suero bovino, Cat. Sigma N° A-7888, en 500 ml de PBS, filtrar a través de un filtro de 4 µm.
6. Proteína de fusión GST purificada que contiene el dominio quinasa de Met, SUGEN, Inc.
7. Tampón de TBST.
- 45 8. DMSO acuoso al 10% (MilliQue  $\text{H}_2\text{O}$ ).
9. Adenosina-5'-trifosfato acuoso ( $\text{dH}_2\text{O}$ ) 10 mM, Cat. de Sigma N° A-5394.

10. 2X tampón de dilución de quinasa: para 100 ml, mezclar 10 ml de HEPES 1 M a pH 7,5 con 0,4 ml de BSA al 5%/PBS, 0,2 ml de ortovanadato sódico 0,1 M y 1 ml de cloruro sódico 5 M en 88,4 ml de dH<sub>2</sub>O.

11. 4X mezcla de reacción de ATP: para 10 ml, mezclar 0,4 ml de cloruro de manganeso 1 M y 0,02 ml de ATP 0,1 M en 9,56 ml de dH<sub>2</sub>O.

5 12. 4X mezcla de controles negativos: para 10 ml, mezclar 0,4 ml de cloruro de manganeso 1 M en 9,6 ml de dH<sub>2</sub>O.

13. Placas de polipropileno con fondo V de 96 pocillos NUNC, Catálogo de Applied Scientific N° S-72092.

14. EDTA 500 mM.

10 15. Tampón de dilución de anticuerpo: para 100 ml, mezclar 10 ml de BSA al 5%/PBS, 0,5 ml de Instant Milk Carnation® al 5% en PBS y 0,1 ml de ortovanadato sódico 0,1 M en 88,4 ml de TBST.

16. Anticuerpo policlonal de conejo antifosfotirosina, SUGEN, Inc.

17. Anticuerpo de cabra anticonejo conjugado con peroxidasa de rábano picante, Biosource, Inc.

18. Solución de ABTS: para 1 l, mezclar 19,21 g de ácido cítrico, 35,49 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y 500 mg de ABTS con suficiente dH<sub>2</sub>O para completar a 1 l.

15 19. ABTS/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: mezclar 15 ml de solución de ABST con 2 µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> cinco minutos antes del uso.

20. HCl 0,2 M

Procedimiento:

1. Revestir placas de ELISA con 2 µg de Poli(Glu-Tyr) en 100 µl de PBS, mantener durante una noche a 4°C.

2. Bloquear la placa con 150 µl de BSA al 5%/PBS durante 60 minutos.

20 3. Lavar la placa dos veces con PBS, después una vez con tampón Hepes 50 mM, pH 7,4.

4. Añadir 50 µl de la quinasa diluida a todos los pocillos. (La quinasa purificada se diluye con tampón de dilución de quinasa. La concentración final debe ser de 10 ng/pocillo).

5. Añadir a la placa 25 µl del compuesto de ensayo (en DMSO al 4%) o DMSO solo (al 4% en dH<sub>2</sub>O) para los controles.

25 6. Incubar la mezcla quinasa/compuesto durante 15 minutos.

7. Añadir 25 µl de MnCl<sub>2</sub> 40 mM a los pocillos de control negativo.

8. Añadir 25 µl de la mezcla ATP/MnCl<sub>2</sub> a todos los demás pocillos (excepto a los controles negativos). Incubar durante 5 minutos.

9. Añadir 25 µl de EDTA 500 mM para interrumpir la reacción.

30 10. Lavar la placa 3x con TBST.

11. Añadir 100 µl de anticuerpo policlonal de conejo anti-Ptyr diluido 1:10.000 en Tampón de Dilución de Anticuerpo a cada pocillo. Incubar, con agitación, a temperatura ambiente durante una hora.

12. Lavar la placa 3x con TBST.

35 13. Diluir el anticuerpo anticonejo conjugado con HRP de Biosource 1:6.000 en tampón de dilución de anticuerpos. Añadir 100 µl por pocillo e incubar a temperatura ambiente, con agitación durante una hora.

14. Lavar la placa 1X con PBS.

15. Añadir 100 µl de la solución de ABTS/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a cada pocillo.

16. Si es necesario, interrumpir el desarrollo de la reacción con la adición de 100 µl de HCl 0,2 M por pocillo.

40 17. Leer las placas en un lector de ELISA Dynatech MR7000 con el filtro de ensayo a 410 nM y el filtro de referencia a 630 nM.

ENSAYOS DE INCORPORACIÓN DE BrdU

Los siguientes ensayos usan células diseñadas por ingeniería genética para expresar un receptor seleccionado y para después evaluar el efecto de un compuesto de interés sobre la actividad de la síntesis de ADN inducida por ligando determinando la incorporación de BrdU en el ADN. Los siguientes materiales, reactivos y procedimientos son generales para cada uno de los siguientes ensayos de incorporación de BrdU. Se observan cambios en ensayos específicos.

Materiales y reactivos generales:

1. El ligando apropiado.
2. Las células diseñadas por ingeniería genética apropiadas.
3. Reactivo de marcaje de BrdU: 10 mM, en PBS, pH 7,4 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN).
4. FixDenat: solución de fijación (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN).
5. Anti-BrdU-POD: anticuerpo monoclonal de ratón conjugado con peroxidasa (Chemicon, Temecula, CA).
6. Solución del sustrato TMB: tetrametilbencidina (TMB, fácil de usar, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN).
7. Solución de lavado de PBS: 1X PBS, pH 7,4.
8. Albúmina de suero bovino (BSA), polvo de la fracción V (Sigma Chemical Co., Estados Unidos).

Procedimiento General:

1. Las células se siembran a 8000 células/pocillo en CS al 10%, Gln 2 mM en DMEM, en una placa de 96 pocillos. Las células se incuban durante una noche a 37°C en CO<sub>2</sub> al 5%.

2. Después de 24 horas, las células se lavan con PBS, y después se mantienen sin suero en medio sin suero (DMEM CS al 0%, con BSA al 0,1%) durante 24 horas.

3. El día 3, el ligando apropiado y el compuesto de ensayo se añaden a las células simultáneamente. Los pocillos de control negativo reciben DMEM sin suero con sólo BSA al 0,1%; las células de control positivo reciben el ligando pero no el compuesto de ensayo. Los compuestos de ensayo se preparan en DMEM sin suero con ligando en una placa de 96 pocillos, y se diluyen en serie para 7 concentraciones de ensayo.

4. Después de 18 horas de activación de ligando, el reactivo de marcaje de BrdU diluido (1:100 en DMEM, BSA al 0,1%) se añade y las células se incuban con BrdU (la concentración final es 10 µM) durante 1,5 horas.

5. Después de la incubación con reactivo de marcaje, el medio se retira por decantación y tapando la placa invertida sobre papel secante. Se añade la solución de FixDenat (50 µl/pocillo) y las placas se incuban a temperatura ambiente durante 45 minutos en un agitador de placas.

6. La solución de FixDenat se retira por decantación y tapando la placa invertida sobre papel secante. Se añade leche (leche deshidratada al 5% en PBS, 200 µl/pocillo) como solución de bloqueo y la placa se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas.

7. La solución de bloqueo se retira por decantación y los pocillos se lavan una vez con PBS. Se añade solución anti-BrdU-POD (1:200 de dilución en PBS, BSA al 1%, 50 µl/pocillo) y la placa se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas.

8. El conjugado de anticuerpo se retira por decantación y se aclaran los pocillos cinco veces con PBS, y la placa se seca invirtiéndola y tapándola sobre un papel secante.

9. Se añade solución de sustrato TMB (100 µl/pocillo) y se incuba durante 20 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas hasta que el desarrollo del color es suficiente para la detección fotométrica.

10. La absorbancia de las muestras se mide a 410 nm (en modo de "longitud de onda dual" con un filtro que lee a 490 nm, como una longitud de onda de referencia) en un lector de placas ELISA Dynatech.

Ensayo de Incorporación de BrdU Inducido por HGF

Materiales y Reactivos:

1. HGF humano recombinante (Cat. N° 249-HG, R&D Systems, Inc. Estados Unidos).
2. Células BxPC-3 (ATCC CRL-1687).

Los Materiales y Reactivos Restantes, como anteriormente.

Procedimiento:

- 5 1. Las células se siembran a 9000 células/pocillo en RPMI, FBS al 10% en una placa de 96 pocillos. Las células se incuban durante una noche a 37°C en CO<sub>2</sub> al 5%.
2. Después de 24 horas, las células se lavan con PBS, y después se mantienen sin suero en 100 µl de medio sin suero (RPMI con BSA al 0,1%) durante 24 horas.
- 10 3. El día 3, se añaden a las células 25 µl que contienen el ligando (preparado a 1 µg/ml en RPMI con BSA al 0,1%; la conc. de HGF final es de 200 ng/ml) y los compuestos de ensayo. Los pocillos de control negativo reciben 25 µl de RPMI sin suero con sólo BSA al 0,1%; los pocillos de control positivo reciben el ligando (HGF) pero no el compuesto de ensayo. Los compuestos de ensayo se preparan a cinco veces su concentración final en RPMI sin suero con ligando en una placa de 96 pocillos, se diluyen en serie dando 7 concentraciones de ensayo. Típicamente, la concentración final más alta del compuesto de ensayo es 100 µM, y se usan diluciones 1:3 (es decir, el intervalo de concentración final del compuesto de ensayo es 0,137-100 µM).
- 15 4. Después de 18 horas de activación de ligando, se añaden a cada pocillo 12,5 µl del reactivo de marcaje de BrdU diluido (1:100 en RPMI, BSA al 0,1%) y las células se incuban con BrdU (la concentración final es de 10 µM) durante 1 hora.
5. Igual que en el procedimiento general.
- 20 6. Igual que en el procedimiento general.
7. La solución de bloqueo se retira por decantación y los pocillos se lavan una vez con PBS. Se añade solución anti-BrdU-POD (dilución 1:100 en PBS, BSA al 1%) (100 µl/pocillo) y la placa se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas.
8. Igual que en el procedimiento general.
- 25 9. Igual que en el procedimiento general.
10. Igual que en el procedimiento general.

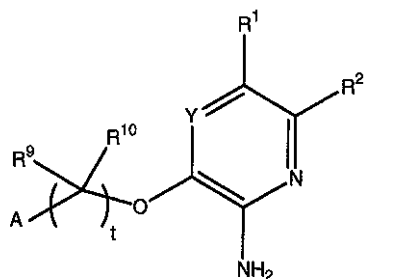
#### Ensayo de Autofosforilación de HGFR celular

- 30 En este ensayo se usaron células A549 (ATCC). Las células se sembraron en los medios de cultivo (RPMI + FBS al 10%) en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante una noche a 37°C para la unión. Las células se expusieron a los medios de privación (RPMI + BSA al 0,05%). Se añadieron a las placas diluciones de los inhibidores y se incubaron a 37°C durante 1 hora. Después, las células se estimularon añadiendo 40 ng/ml de HGF durante 15 minutos. Las células se lavaron una vez con Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 1 mM en HBSS y después se lisaron. Los lisados se diluyeron con Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 1 mM en HBSS y se transfirieron a una placa de 96 pocillos revestidos con anticuerpo de cabra anti-conejo (Pierce) que se pre-revistió con el anticuerpo anti-HGFR (Zymed Laboratories). Las placas se incubaron durante una noche a 4°C y se lavaron con Tween 20 al 1% en PBS 7 veces. HRP-PY20 (Santa Cruz) se diluyó y se añadió a las placas para una incubación de 30 minutos. Después, las placas se lavaron de nuevo y se añadió el sustrato de peroxidasa TMB (Kirkegaard & Perry) y se incubó durante 10 minutos. Después, la reacción se interrumpió añadiendo H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,09 N. Las placas se midieron a una DO-450 nm usando un espectrofotómetro. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon mediante el ajuste de la curva usando un análisis de cuatro parámetros.
- 40 Los compuestos de la invención se midieron con respecto a la actividad de inhibición de HGFR; los datos se mostraron en cada ejemplo. Los datos de Ki se obtuvieron usando el ensayo espectrofotométrico acoplado continuo de HGFR y los datos de CI<sub>50</sub> se obtuvieron usando el ensayo de autofosforilación de HGFR celular, los cuales se han descrito anteriormente.
- 45 Aunque la invención se ha ilustrado por referencia a realizaciones específicas y preferidas, los especialistas en la técnica reconocerán que pueden realizarse variaciones y modificaciones a través de la experimentación rutinaria y la práctica de la invención. De esta forma, la invención no pretende estar limitada por la descripción anterior, sino que pretende estar definida por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula **1**



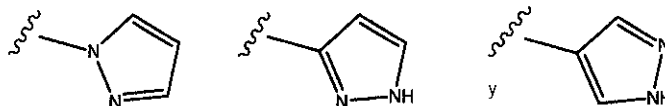
**1**

en la que:

5 Y es CR<sup>12</sup>;

A es fenilo sustituido por uno, dos o tres grupos R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona entre



opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R<sup>13</sup>;

10 R<sup>2</sup> es hidrógeno;

cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CN, -C(O)R<sup>4</sup>, -OC(O)R<sup>4</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>4</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>4</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>6</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> o -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>;

15 cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros;

cada R<sup>9</sup> es metilo y R<sup>10</sup> es hidrógeno;

R<sup>12</sup> es hidrógeno;

20 cada R<sup>13</sup> es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -CN, -OC(O)R<sup>4</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>4</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>4</sup>, -(C(=NR<sup>6</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>(heterocíclico de 3-12 miembros), -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>(cicloalquilo C<sub>3-12</sub>), -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>(arilo C<sub>6-12</sub>), -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>(heteroarilo de 5-12 miembros), -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>4</sup>, los grupos R<sup>13</sup> en átomos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo arilo C<sub>6-12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> o heterocíclico de 3-12 miembros y cada hidrógeno en R<sup>13</sup> está opcionalmente sustituido por R<sup>3</sup>;

25 cada m es independientemente 0, 1 ó 2;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

t es 1, y

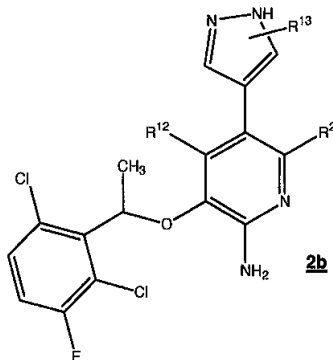
cada p es independientemente 1 ó 2;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

30 con la condición de que el compuesto no sea 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-

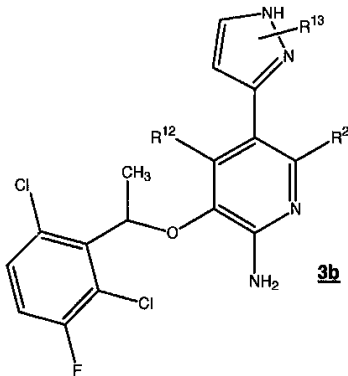
dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1*H*-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina o 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula **2b**



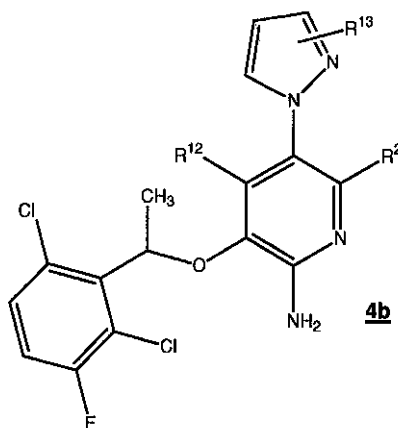
5 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula **3b**



o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

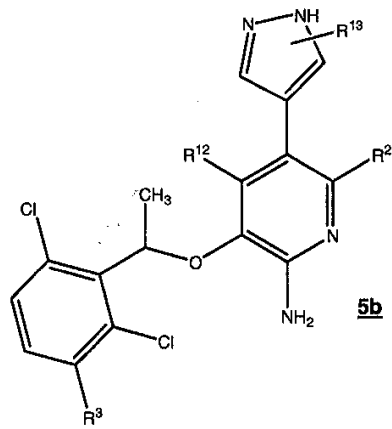
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula **4b**



10

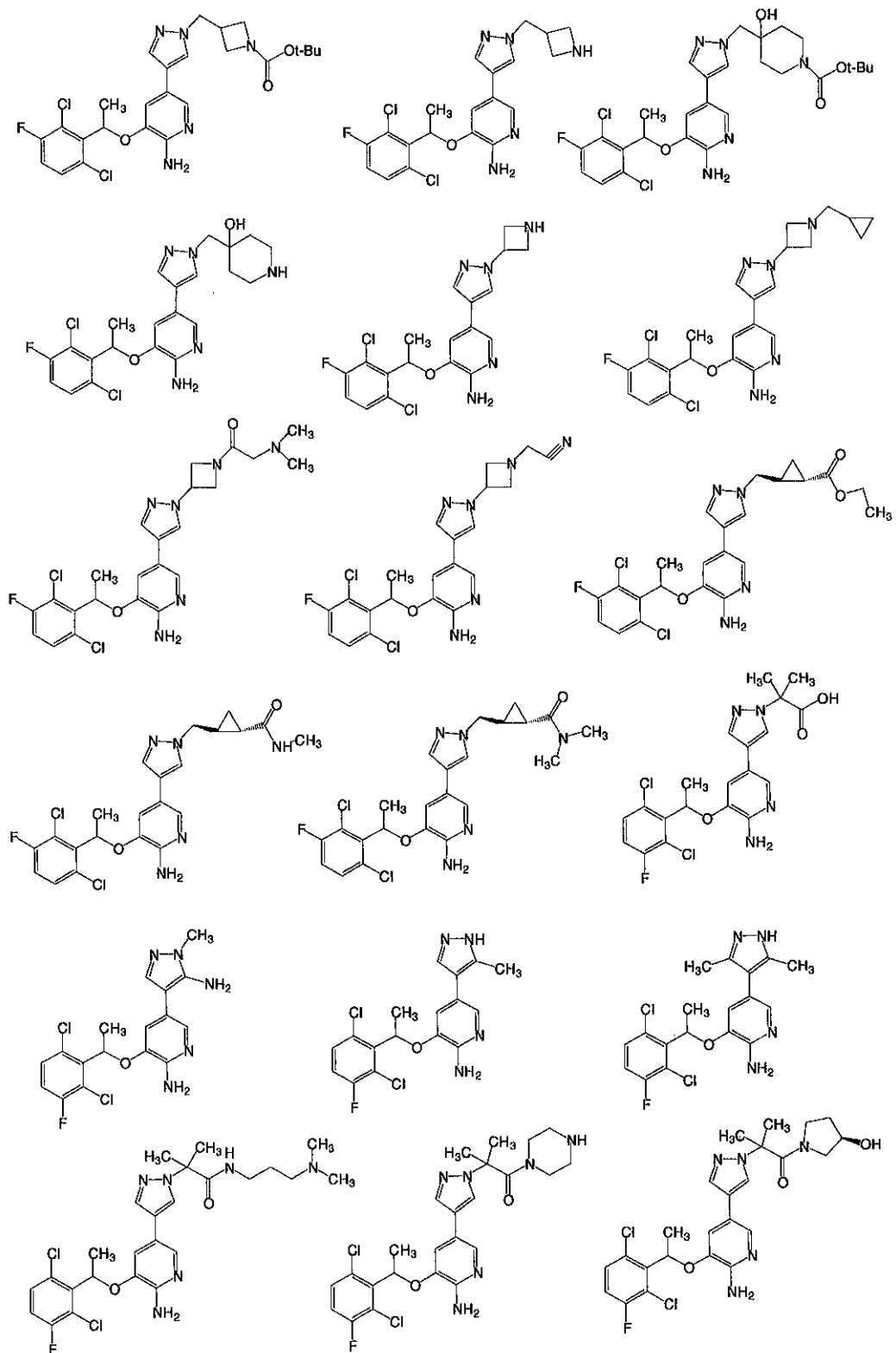
o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula **5b**

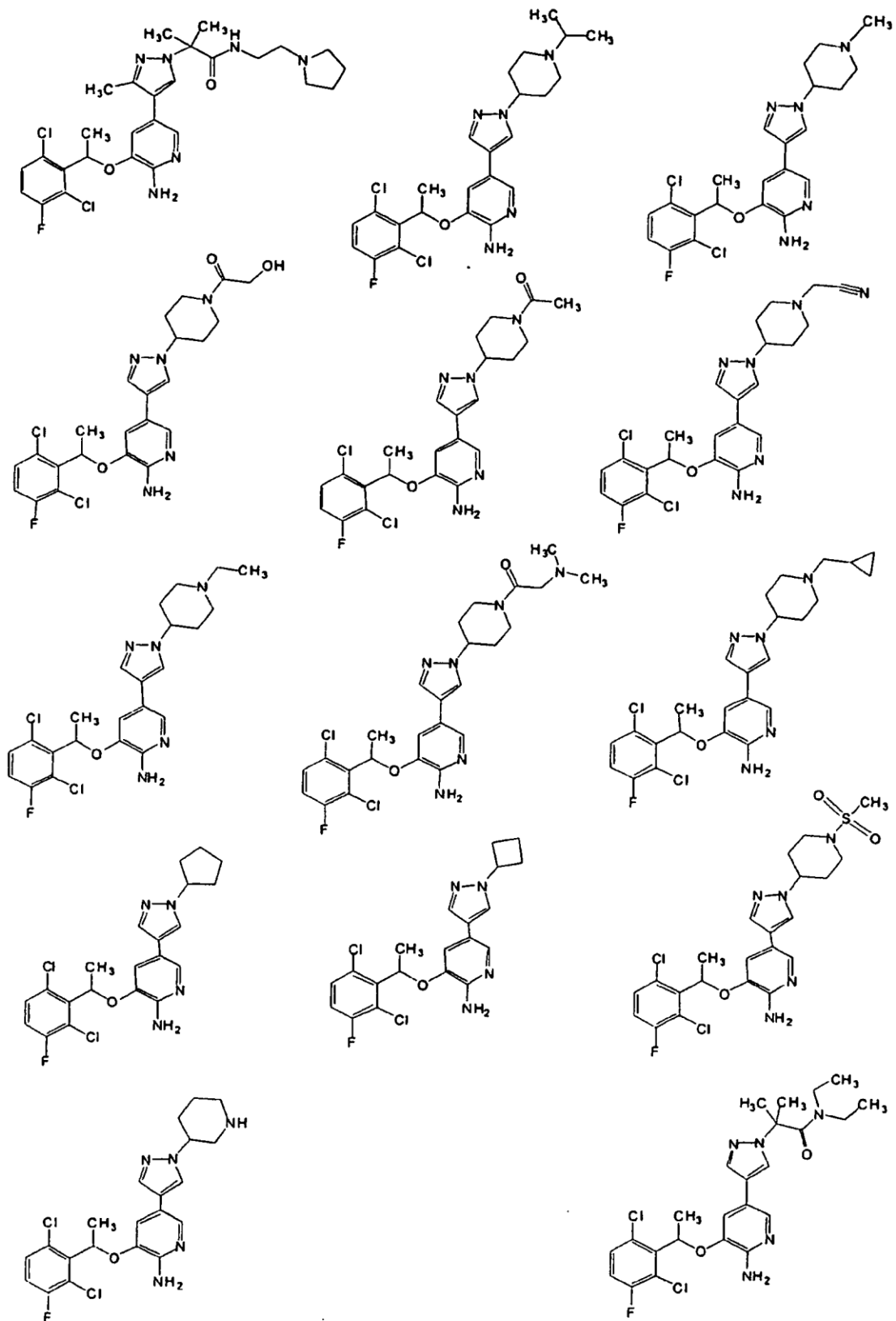


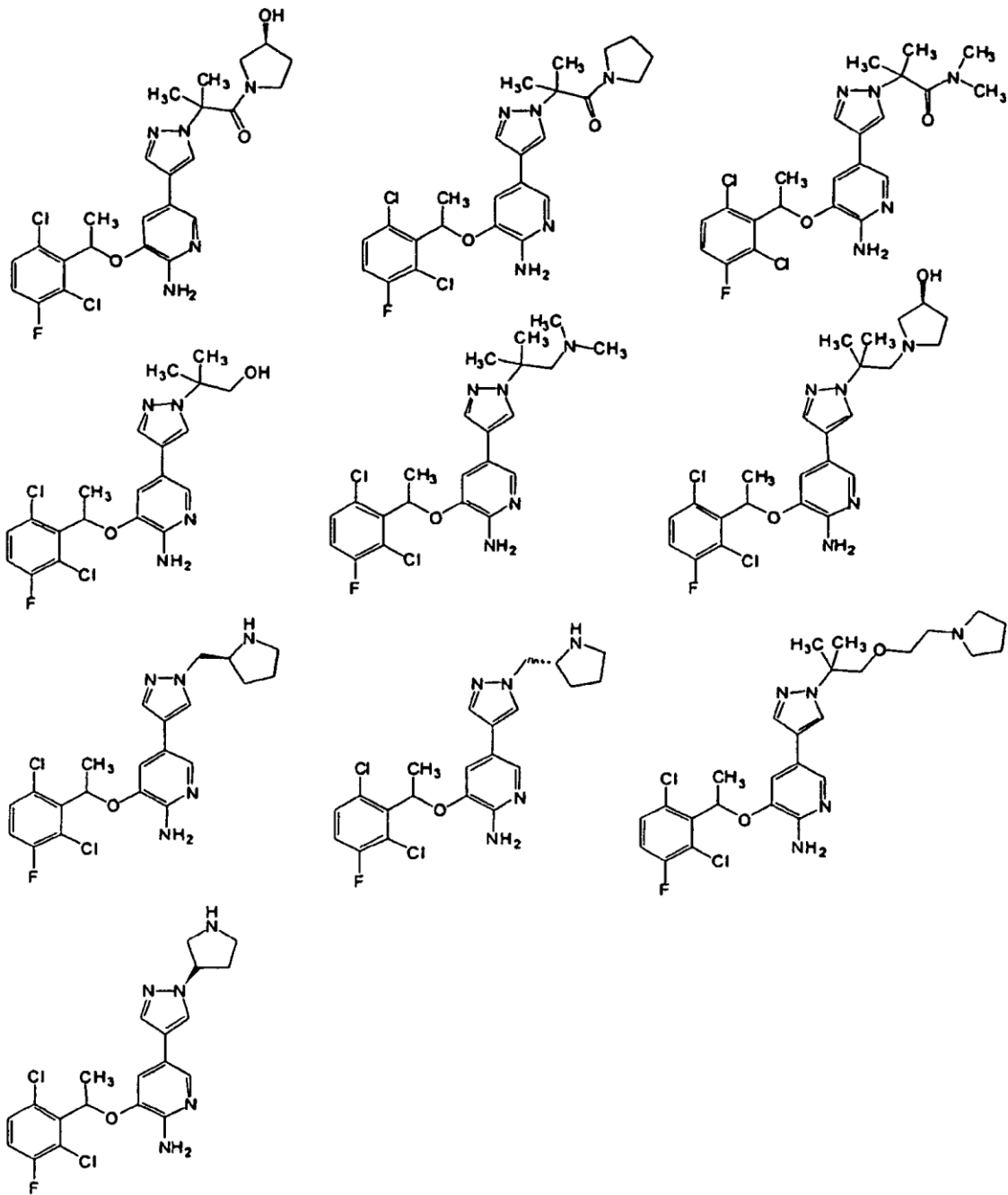
o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

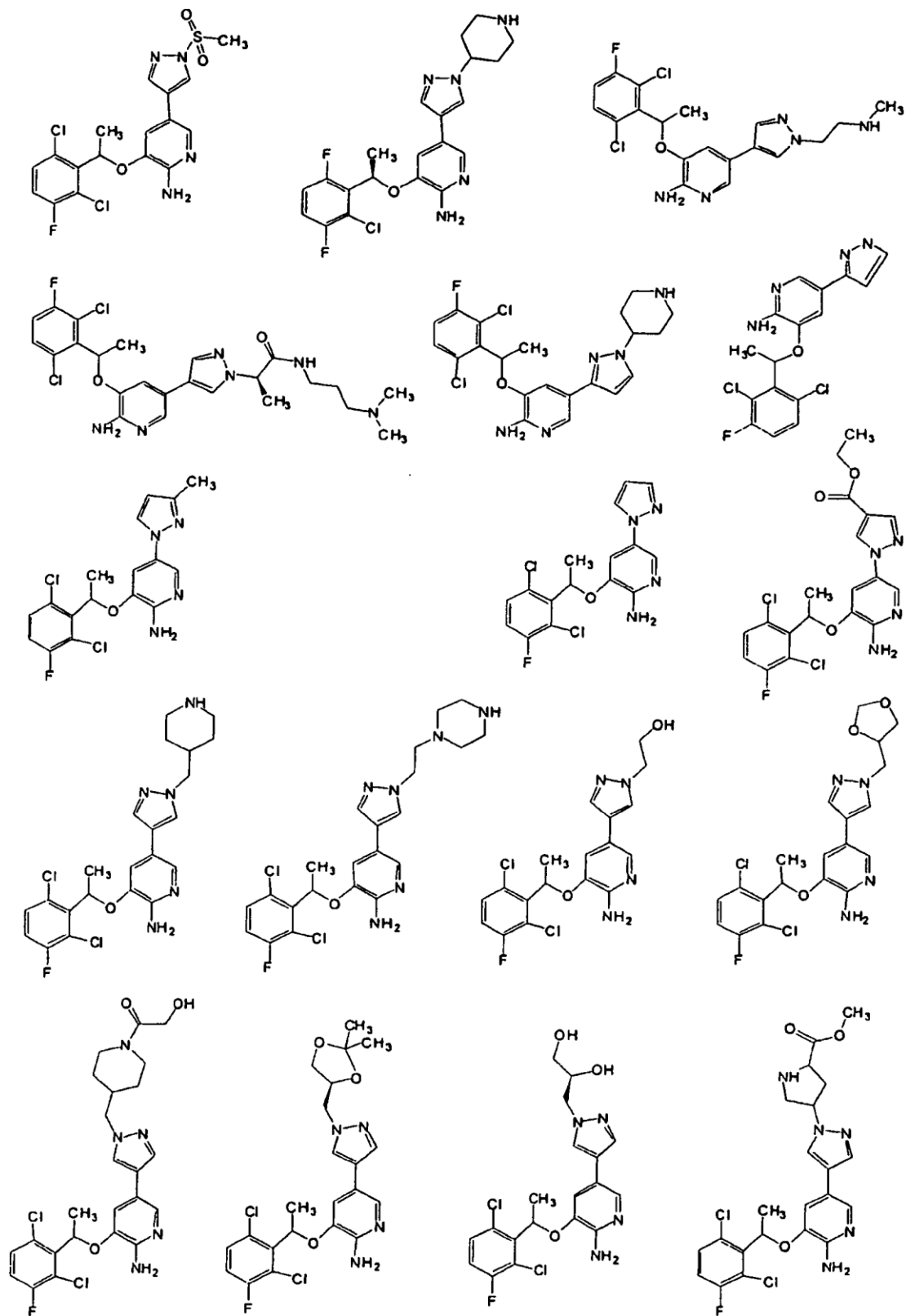
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:





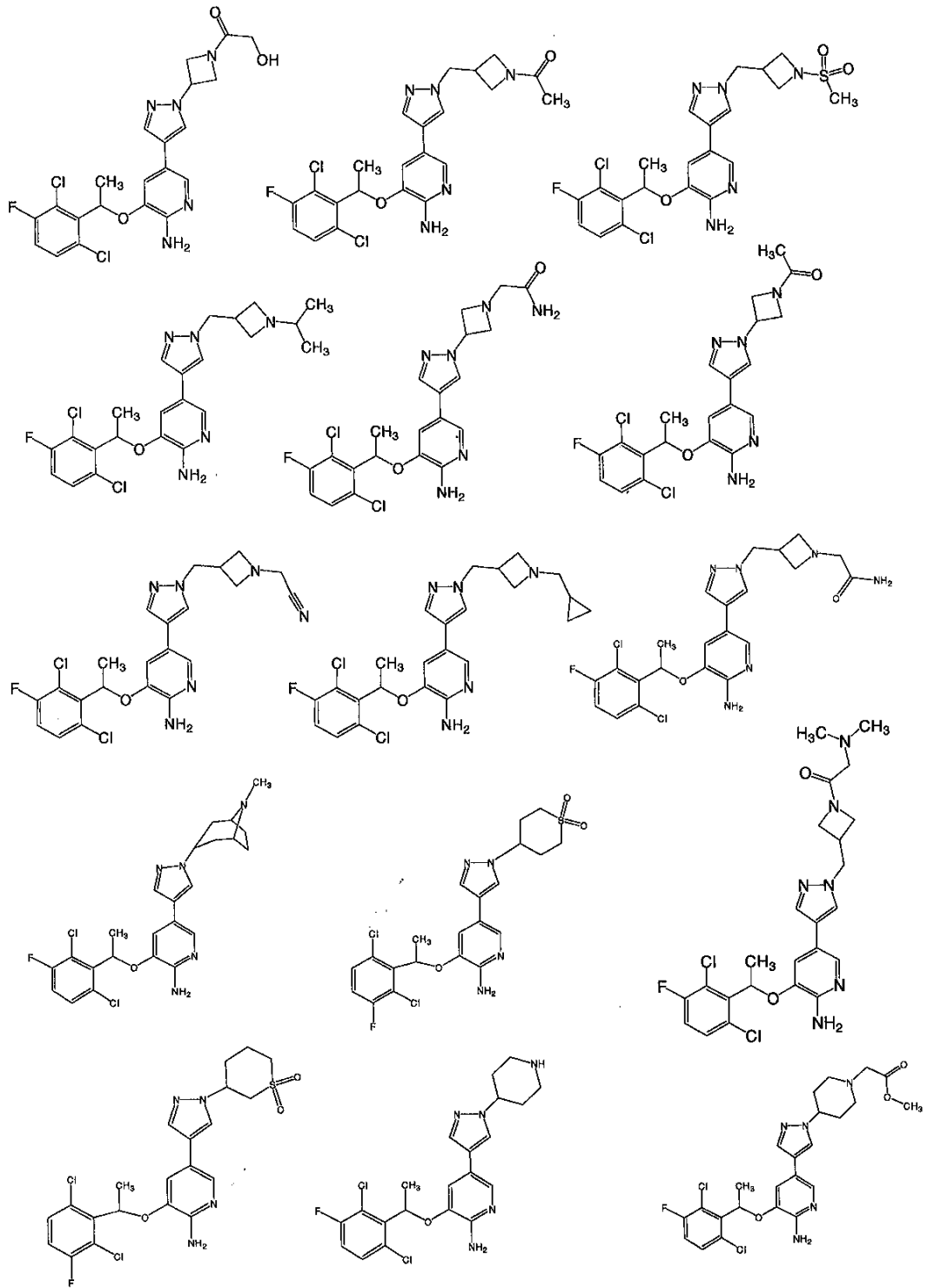


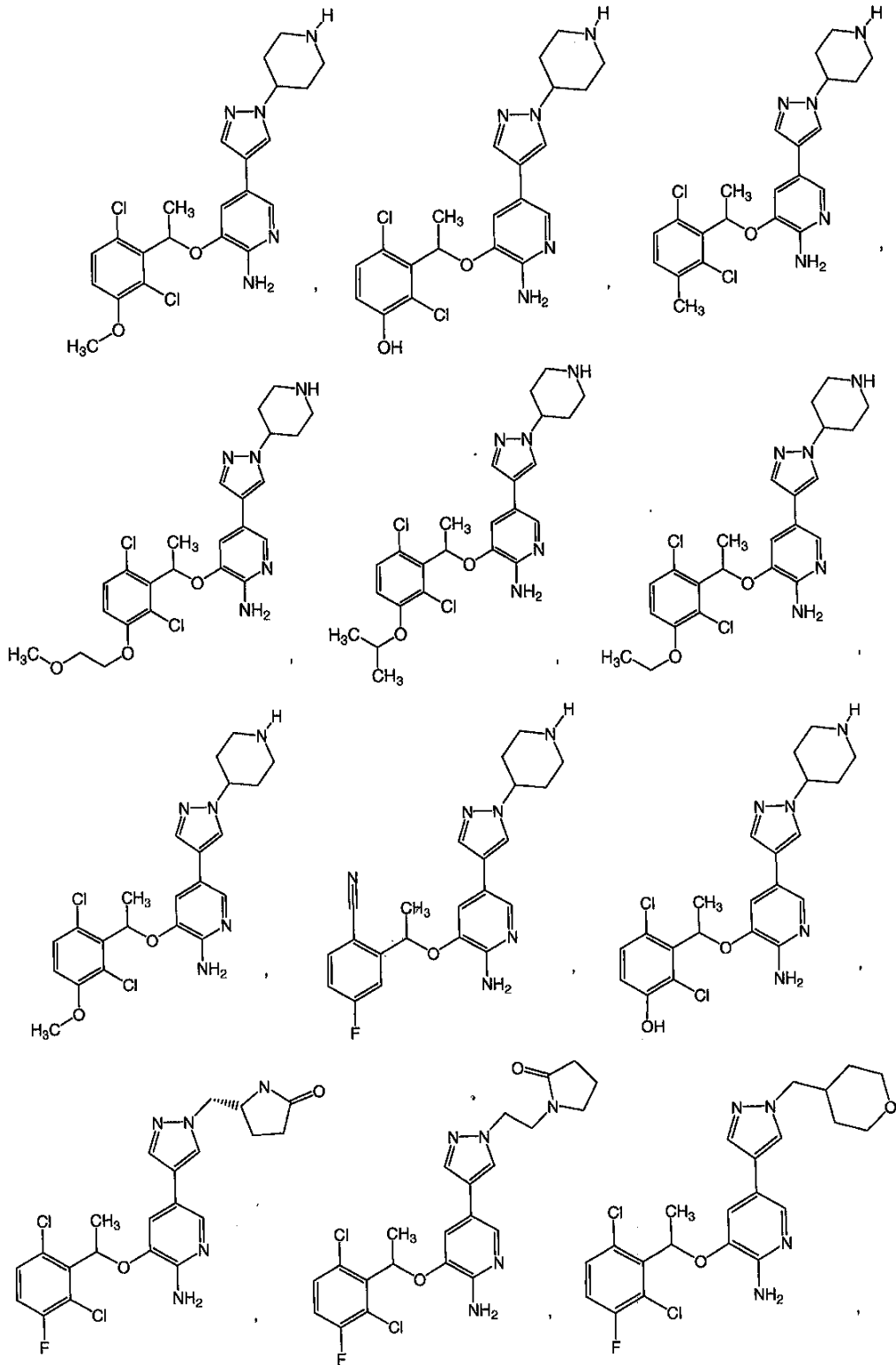


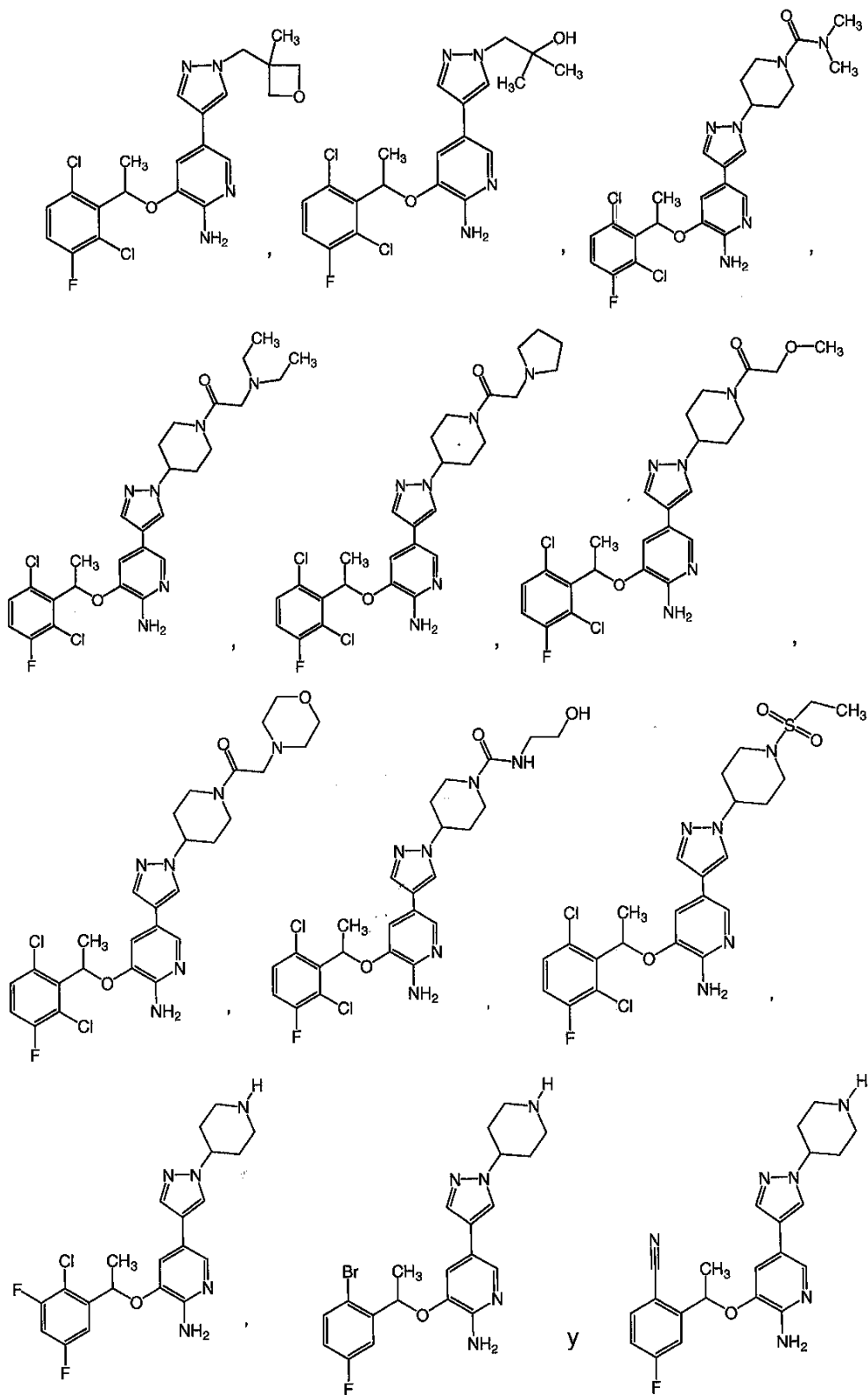






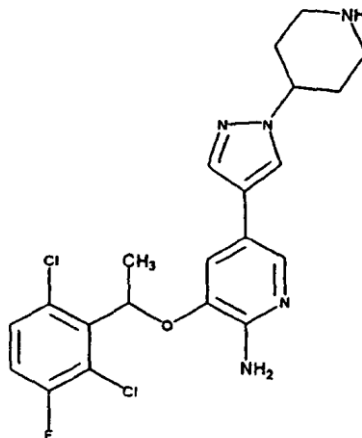






o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

5 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.