



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 864**

51 Int. Cl.:

C07D 231/40 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **C07D 405/06** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07848646 .1**

96 Fecha de presentación : **20.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2125748**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Acilaminopirazoles como inhibidores de FGFR.**

30 Prioridad: **21.12.2006 US 871190 P**
05.11.2007 US 985542 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.09.2011

73 Titular/es: **ASTRAZENECA AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Foote, Kevin Michael;**
Theoclitou, Maria-Elena;
Thomas, Andrew Peter y
Buttar, David

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 364 864 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

Acilaminopirazoles como inhibidores de FGFR

La presente invención se refiere a derivados de pirazol, a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, a un proceso para preparar las composiciones farmacéuticas y a su uso en terapia.

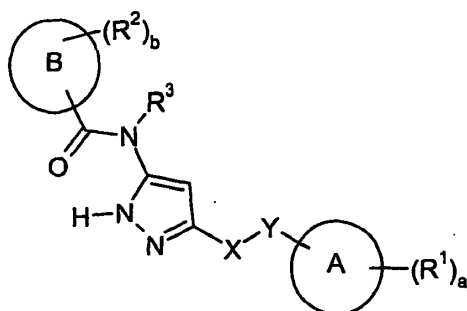
5 Las proteínas quinasas son una clase de proteínas (enzimas) que regulan una diversidad de funciones celulares. Esto se realiza mediante la fosforilación de aminoácidos específicos en sustratos proteicos que dan como resultado la alteración conformacional de la proteína sustrato. El cambio conformacional modula la actividad del sustrato o su capacidad de interactuar con otros compañeros de unión. La actividad enzimática de la proteína quinasa se refiere a la velocidad a la que la quinasa añade grupos fosfato a un sustrato. Puede medirse, por ejemplo, mediante la
10 determinación de la cantidad de un sustrato que se convierte en un producto en función del tiempo. La fosforilación de un sustrato se produce en el sitio activo de una proteína quinasa.

Las tirosina quinasas son una subserie de proteína quinasas que catalizan la transferencia del fosfato terminal de la adenosina trifosfato (ATP) a restos de tirosina presentes en sustratos proteicos. Estas quinasas desempeñan un papel importante en la propagación de la transducción de señales de factores de crecimiento que conduce a la proliferación, diferenciación y migración celular.
15

El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) se ha reconocido como un mediador importante de muchos procesos fisiológicos, tales como la morfogénesis durante el desarrollo y la angiogénesis. Actualmente hay más de 25 miembros conocidos de la familia FGF. La familia del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) consiste en cuatro miembros, estando compuesto cada uno por un dominio de unión a ligando extracelular, un solo dominio transmembrana y un dominio proteína tirosina quinasa citoplásmico intracelular. Después de la estimulación con FGF, los FGFR experimentan dimerización y transfosforilación, que ocasionan la activación del receptor. La activación del receptor es suficiente para el reclutamiento y activación de compañeros de señalización específicos aguas abajo que participan en la regulación de diversos procesos tales como el crecimiento celular, el metabolismo celular y la supervivencia celular (Revisado en Eswarakumar, V.P. et. al., Cytokine & Growth Factor Reviews 2005, 16, p 139-149). Por consiguiente, FGF y FGFR tienen potencial para iniciar y/o promover la tumorigénesis.
20
25

Ahora hay pruebas considerables que asocian directamente la señalización de FGF al cáncer humano. Se ha notificado una expresión elevada de diversos FGF en una serie diversa de tipos de tumores tales como los de vejiga, células renales y próstata (entre otros). El FGF también se ha descrito como un factor angiogénico potente. También se ha notificado la expresión de FGFR en células endoteliales. Se han asociado mutaciones de activación de diversos FGFR con el cáncer de vejiga y el mieloma múltiple (entre otros) aunque también se ha documentado la expresión del receptor en cáncer de próstata y vejiga, entre otros (Revisado en Grose, R. et. al., Cytokine & Growth Factor Reviews 2005, 16, p179-186 y Kwabi-Addo, B. et. al., Endocrine-Related Cancer 2004, 11, p709-724). Por estas razones, el sistema de señalización de FGF es una diana terapéutica atractiva, particularmente porque las terapias que se dirigen a FGFR y/o a la señalización de FGF pueden afectar tanto a las células tumorales directamente como a la angiogénesis tumoral.
30
35

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

en la que

40 el anillo A representa un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

el anillo B representa un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^1 representa independientemente

un halógeno,

un grupo hidroxilo,

un grupo ciano,

5 un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^4R^5$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

10 un grupo cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^6R^7$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

15 un grupo alqueno C_2-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^8R^9$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

20 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^{10}R^{11}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

un grupo heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^{12}R^{13}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

25 un grupo alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , $-NR^{14}R^{15}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

un grupo $-NR^{16}R^{17}$,

30 un grupo $-OCOR^{18}$,

un grupo $-CO_2R^{19}$,

un grupo $-CONR^{20}R^{21}$,

un grupo $-NR^{22}COR^{23}$,

un grupo $NR^{24}CO_2R^{25}$.

35 un grupo $-OSO_2R^{26}$,

40 o dos grupos R^1 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^{27}R^{28}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;

cada R^2 representa independientemente

un grupo hidroxilo,

un halógeno,

un grupo ciano,

45 un grupo $-CO_2R^{29}$,

un grupo $-CONR^{30}R^{31}$,

un grupo $-NR^{32}COR^{33}$,

un grupo $-NR^{34}CO_2R^{35}$,

un grupo $-NR^{36}R^{37}$,

un grupo $-SO_2R^{38}$,

5 un grupo $-SO_2NR^{39}R^{40}$,

un grupo $-NR^{41}SO_2R^{42}$,

10 un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{43}R^{44}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , ciano, hidroxilo, trifluorometilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , ciano, hidroxilo, trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{45}R^{46}$, $-CO_2R^{47}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), ciano, halógeno e hidroxilo,

20 un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{48}R^{49}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{50}R^{51}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

30 un grupo alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{52}R^{53}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{54}R^{55}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

40 un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{56}R^{57}$, SO_2R^{58} (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, oxo, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{59}R^{60}$, $-SO_2R^{61}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

50 un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-NR^{62}R^{63}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{64}R^{65}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

55 o dos grupos R^2 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^{66}R^{67}$ (cada uno de los cuales puede estar

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;

R³ representa hidrógeno,

5 un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁶⁸R⁶⁹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

a es 0, 1, 2, 3 ó 4;

b es 0, 1, 2, 3 ó 4;

10 cada uno de **R⁴** y **R⁵** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴** y **R⁵** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R⁶** y **R⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁶** y **R⁷** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

15 cada uno de **R⁸** y **R⁹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁸** y **R⁹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R¹⁰** y **R¹¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹⁰** y **R¹¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R¹²** y **R¹³** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹²** y **R¹³** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

20 cada uno de **R¹⁴** y **R¹⁵** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹⁴** y **R¹⁵** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

25 cada uno de **R¹⁶** y **R¹⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹⁶** y **R¹⁷** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R¹⁸ representa alquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

30 **R¹⁹** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

35 cada uno de **R²⁰** y **R²¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R²⁰** y **R²¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

40 **R²²** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R²³ representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

45 **R²⁴** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R²⁵ representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

- R²⁶** representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 5 cada uno de **R²⁷** y **R²⁸** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R²⁷** y **R²⁸** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- R²⁹** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 10 cada uno de **R³⁰** y **R³¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R³⁰** y **R³¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 15 **R³²** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 20 **R³³** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- R³⁴** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 25 **R³⁵** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 30 cada uno de **R³⁶** y **R³⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o **R³⁶** y **R³⁷** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo, trifluorometilo y 4 a 7 miembros carbocíclico o un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo, trifluorometilo);
- 35 **R³⁸** representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 40 cada uno de **R³⁹** y **R⁴⁰** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R³⁹** y **R⁴⁰** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 45 **R⁴¹** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- R⁴²** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 50 cada uno de **R⁴³** y **R⁴⁴** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴³** y **R⁴⁴** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- cada uno de **R⁴⁵** y **R⁴⁶** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴⁵** y **R⁴⁶** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

R^{47} representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

cada uno de R^{48} y R^{49} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{48} y R^{49} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

5 cada uno de R^{50} y R^{51} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{50} y R^{51} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R^{52} y R^{53} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{52} y R^{53} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R^{54} y R^{55} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{54} y R^{55} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

10 cada uno de R^{56} y R^{57} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{56} y R^{57} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

R^{58} representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

cada uno de R^{59} y R^{60} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{59} y R^{60} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

15 R^{61} representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

cada uno de R^{62} y R^{63} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{62} y R^{63} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R^{64} y R^{65} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{64} y R^{65} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

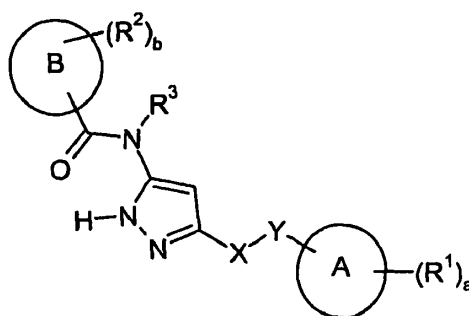
20 cada uno de R^{66} y R^{67} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{66} y R^{67} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R^{68} y R^{69} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{68} y R^{69} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros; y donde

25 cuando **Y** representa CH₂, **X** representa CH₂, O, NR⁷⁰ o S(O)_x donde R⁷⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ y x es 0, 1 ó 2; o

cuando **X** representa CH₂, **Y** representa CH₂, O, NR⁷¹ o S(O)_y donde R⁷¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ e y es 0, 1 ó 2.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

en la que

el anillo **A** representa un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

35 el anillo **B** representa un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada **R**¹ representa independientemente

- un halógeno,
- un grupo hidroxilo,
- un grupo ciano,
- 5 un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁴R⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- 10 un grupo cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁶R⁷ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- 15 un grupo alqueno C₂-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁸R⁹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- 20 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR¹⁰R¹¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- 25 un grupo heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR¹²R¹³ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- un grupo -NR¹⁶R¹⁷,
- un grupo -OCOR¹⁸,
- 30 un grupo -CO₂R¹⁹,
- un grupo -CONR²⁰R²¹,
- un grupo -NR²²COR²³,
- un grupo -NR²⁴CO₂R²⁵.
- un grupo -OSO₂R²⁶,
- 35 o dos grupos R¹ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR²⁷R²⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;
- 40 cada R² representa independientemente
- un grupo hidroxilo,
- un halógeno,
- un grupo ciano,
- un grupo -CO₂R²⁹,
- 45 un grupo -CONR³⁰R³¹,
- un grupo -NR³²COR³³,

un grupo $-NR^{34}CO_2R^{35}$,

un grupo $-NR^{36}R^{37}$,

un grupo $-SO_2R^{38}$,

un grupo $-SO_2NR^{39}R^{40}$,

5 un grupo $-NR^{41}SO_2R^{42}$,

un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{43}R^{44}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , ciano, hidroxilo, trifluorometilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , ciano, hidroxilo, trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{45}R^{46}$, $-CO_2R^{47}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), ciano, halógeno e hidroxilo,

un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{48}R^{49}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{50}R^{51}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

un grupo alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{52}R^{53}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{54}R^{55}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{56}R^{57}$, SO_2R^{58} (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, oxo, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{59}R^{60}$, $-SO_2R^{61}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-NR^{62}R^{63}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{64}R^{65}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

o dos grupos R^2 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^{66}R^{67}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;

R³ representa hidrógeno,

un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁶⁸R⁶⁹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

5

a es 0, 1, 2, 3 ó 4;

b es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada uno de **R⁴** y **R⁵** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴** y **R⁵** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

10

cada uno de **R⁶** y **R⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁶** y **R⁷** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R⁸** y **R⁹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁸** y **R⁹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

15

cada uno de **R¹⁰** y **R¹¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹⁰** y **R¹¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R¹²** y **R¹³** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹²** y **R¹³** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R¹⁴** y **R¹⁵** representa independientemente hidrógeno, alquilo C¹-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹⁴** y **R¹⁵** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

20

cada uno de **R¹⁶** y **R¹⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹⁶** y **R¹⁷** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

25

R¹⁸ representa alquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R¹⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

30

cada uno de **R²⁰** y **R²¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R²⁰** y **R²¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

35

R²² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R²³ representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

40

R²⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R²⁵ representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

45

R²⁶ representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

50

cada uno de R^{27} y R^{28} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{27} y R^{28} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

R^{29} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo);

cada uno de R^{30} y R^{31} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{30} y R^{31} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo);

R^{32} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo);

R^{33} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 o un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo);

R^{34} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo);

R^{35} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo);

cada uno de R^{36} y R^{37} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 o un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o R^{36} y R^{37} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, trifluorometilo y 4 a 7 miembros carbocíclico o un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, trifluorometilo);

R^{38} representa alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo);

cada uno de R^{39} y R^{40} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{39} y R^{40} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo);

R^{41} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo);

R^{42} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo);

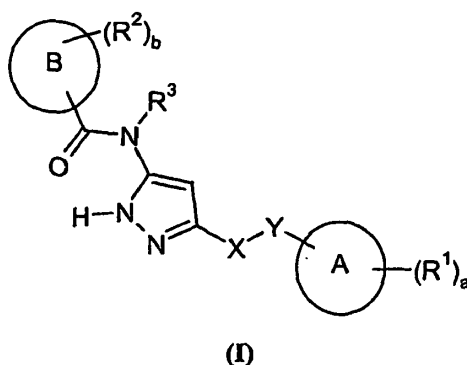
cada uno de R^{43} y R^{44} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{43} y R^{44} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R^{45} y R^{46} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{45} y R^{46} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

R^{47} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada uno de R^{48} y R^{49} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{48} y R^{49} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

- cada uno de R^{50} y R^{51} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{50} y R^{51} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- cada uno de R^{52} y R^{53} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{52} y R^{53} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- 5 cada uno de R^{54} y R^{55} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{54} y R^{55} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- cada uno de R^{56} y R^{57} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{56} y R^{57} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- R^{58} representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;
- 10 cada uno de R^{59} y R^{60} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{59} y R^{60} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- R^{61} representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;
- cada uno de R^{62} y R^{63} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{62} y R^{63} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- 15 cada uno de R^{64} y R^{65} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{64} y R^{65} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- cada uno de R^{66} y R^{67} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{66} y R^{67} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- 20 cada uno de R^{68} y R^{69} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{68} y R^{69} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros; y donde
- cuando **Y** representa CH₂, **X** representa CH₂, O, NR⁷⁰ o S(O)_x donde R^{70} representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ y x es 0, 1 ó 2; o
- cuando **X** representa CH₂, **Y** representa CH₂, O, NR⁷¹ o S(O)_y donde R^{71} respresenta hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ e y es 0, 1 ó 2. y
- 25 con la condición de que el compuesto no sea
- 4-benzamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida, 6-anilino-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida, N-[5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-il]carbamato de prop-2-enilo, N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-pirazol-1-il-piridin-3-carboxamida o 6-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-3-carboxilato de metilo.
- 30 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

en la que

- 35 el anillo **A** representa un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

el anillo **B** representa un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada **R**¹ representa independientemente

un halógeno,

5 un grupo hidroxilo,

un grupo ciano,

10 un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁴R⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

un grupo cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁶R⁷ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

15 un grupo alqueno C₂-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁸R⁹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

20 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR¹⁰R¹¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

25 un grupo heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR¹²R¹³ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

30 un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

un grupo -NR¹⁶R¹⁷,

un grupo -OCOR¹⁸,

un grupo -CO₂R¹⁹,

un grupo -CONR²⁰R²¹,

35 un grupo -NR²²COR²³,

un grupo NR²⁴CO₂R²⁵.

un grupo -OSO₂R²⁶,

40 o dos grupos R¹ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR²⁷R²⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;

cada **R**² representa independientemente

un grupo hidroxilo,

45 un halógeno,

un grupo ciano,

un grupo -CO₂R²⁹,

alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁶⁶R⁶⁷ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;

R³ representa hidrógeno,

5 un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁶⁸R⁶⁹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

a es 0, 1, 2, 3 ó 4;

10 b es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada uno de **R⁴** y **R⁵** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴** y **R⁵** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R⁶** y **R⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁶** y **R⁷** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

15 cada uno de **R⁸** y **R⁹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁸** y **R⁹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R¹⁰** y **R¹¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹⁰** y **R¹¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

20 cada uno de **R¹²** y **R¹³** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹²** y **R¹³** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R¹⁴** y **R¹⁵** representa independientemente hidrógeno, alquilo C¹-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹⁴** y **R¹⁵** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

25 cada uno de **R¹⁶** y **R¹⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹⁶** y **R¹⁷** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

30 **R¹⁸** representa alquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R¹⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

35 cada uno de **R¹⁰** y **R¹¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R¹⁰** y **R¹¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

40 **R²²** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R²³ representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

45 **R²⁴** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

50 **R²⁵** representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

- R²⁶** representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 5 cada uno de **R²⁷** y **R²⁸** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R²⁷** y **R²⁸** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- R²⁹** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 10 cada uno de **R³⁰** y **R³¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R³⁰** y **R³¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 15 **R³²** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 20 **R³³** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- R³⁴** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 25 **R³⁵** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 30 cada uno de **R³⁶** y **R³⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquiniilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o **R³⁶** y **R³⁷** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo, trifluorometilo y 4 a 7 miembros carbocíclico o un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo, trifluorometilo);
- 35 **R³⁸** representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 40 cada uno de **R³⁹** y **R⁴⁰** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R³⁹** y **R⁴⁰** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 45 **R⁴¹** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- R⁴²** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 50 cada uno de **R⁴³** y **R⁴⁴** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴³** y **R⁴⁴** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- cada uno de **R⁴⁵** y **R⁴⁶** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴⁵** y **R⁴⁶** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

R^{47} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada uno de R^{48} y R^{49} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{48} y R^{49} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

5 cada uno de R^{50} y R^{51} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{50} y R^{51} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R^{52} y R^{53} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{52} y R^{53} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R^{54} y R^{55} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{54} y R^{55} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

10 cada uno de R^{56} y R^{57} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{56} y R^{57} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

R^{58} representa alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada uno de R^{59} y R^{60} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{59} y R^{60} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

15 R^{61} representa alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada uno de R^{62} y R^{63} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{62} y R^{63} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

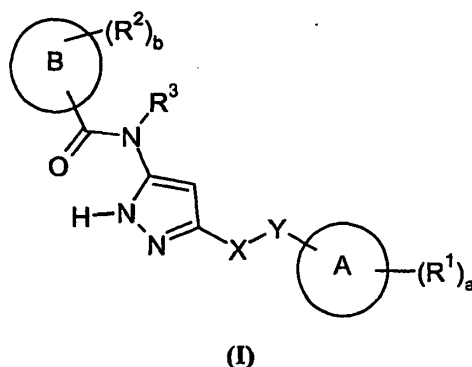
cada uno de R^{64} y R^{65} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{64} y R^{65} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

20 cada uno de R^{66} y R^{67} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{66} y R^{67} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R^{68} y R^{69} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , o R^{68} y R^{69} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros; y donde

25 cuando Y representa CH_2 , X representa CH_2 , O , NR^{70} o $S(O)_x$ donde R^{70} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 y x es 0, 1 ó 2; o cuando X representa CH_2 , Y representa CH_2 , O , NR^{71} o $S(O)_y$ donde R^{71} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 e y es 0, 1 ó 2.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 en la que

el anillo **A** representa un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

el anillo **B** representa un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

35 cada R^1 representa independientemente

un halógeno,

- un grupo hidroxilo,
- un grupo ciano,
- 5 un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁴R⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- 10 un grupo cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁶R⁷ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- 15 un grupo alquenilo C₂-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁸R⁹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- 20 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR¹⁰R¹¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- 25 un grupo heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR¹²R¹³ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- un grupo -NR¹⁶R¹⁷,
- un grupo -OCOR¹⁸,
- un grupo -CO₂R¹⁹,
- 30 un grupo -CONR²⁰R²¹,
- un grupo -NR²²COR²³,
- un grupo NR²⁴CO₂R²⁵.
- un grupo -OSO₂R²⁶,
- 35 o dos grupos R¹ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR²⁷R²⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;
- cada R² representa independientemente
- 40 un grupo hidroxilo,
- un halógeno,
- un grupo ciano,
- un grupo -CO₂R²⁹,
- un grupo -CONR³⁰R³¹,
- 45 un grupo -NR³²COR³³,
- un grupo -NR³⁴CO₂R³⁵,

un grupo $-NR^{36}R^{37}$,

un grupo $-SO_2R^{38}$,

un grupo $-SO_2NR^{39}R^{40}$,

un grupo $-NR^{41}SO_2R^{42}$,

5 un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{43}R^{44}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , ciano, hidroxilo, trifluorometilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 ,
10 alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , ciano, hidroxilo, trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{45}R^{46}$, $-CO_2R^{47}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{48}R^{49}$ (cada uno de los cuales puede estar
20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{50}R^{51}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e
25 hidroxilo,

un grupo alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
30 alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{52}R^{53}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{54}R^{55}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de
35 4 a 7 miembros y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{56}R^{57}$, SO_2R^{58} (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{59}R^{60}$, $-SO_2R^{61}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e
40 hidroxilo,

un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_6 ,
45 cicloalquilo C_3-C_6 , $-NR^{62}R^{63}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , $-NR^{64}R^{65}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
50

o dos grupos R^2 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^{66}R^{67}$ (cada uno de los cuales puede estar
55 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;

R^3 representa hidrógeno,

un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁶⁸R⁶⁹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

5 **a** es 0, 1, 2, 3 ó 4;

b es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada uno de **R**⁴ y **R**⁵ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R**⁴ y **R**⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

10 cada uno de **R**⁶ y **R**⁷ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R**⁶ y **R**⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R**⁸ y **R**⁹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R**⁸ y **R**⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R**¹⁰ y **R**¹¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R**¹⁰ y **R**¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

15 cada uno de **R**¹² y **R**¹³ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R**¹² y **R**¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R**¹⁴ y **R**¹⁵ representa independientemente hidrógeno, alquilo C¹-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R**¹⁴ y **R**¹⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

20 cada uno de **R**¹⁶ y **R**¹⁷ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R**¹⁶ y **R**¹⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

25 **R**¹⁸ representa alquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R¹⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

30 cada uno de **R**²⁰ y **R**²¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R**²⁰ y **R**²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

35 **R**¹² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

40 **R**²³ representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R²⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

45 **R**²⁵ representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R²⁶ representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

50 cada uno de **R**²⁷ y **R**²⁸ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R**²⁷ y **R**²⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

R²⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

5 cada uno de **R³⁰** y **R³¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R³⁰** y **R³¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

10 **R³²** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

15 **R³³** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R³⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

20 **R³⁵** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

25 cada uno de **R³⁶** y **R³⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o **R³⁶** y **R³⁷** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo, trifluorometilo y grupo arilo de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre);

30 **R³⁸** representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

35 cada uno de **R³⁹** y **R⁴⁰** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R³⁹** y **R⁴⁰** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

40 **R⁴¹** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R⁴² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

45 cada uno de **R⁴³** y **R⁴⁴** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴³** y **R⁴⁴** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R⁴⁵** y **R⁴⁶** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴⁵** y **R⁴⁶** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

R⁴⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

50 cada uno de **R⁴⁸** y **R⁴⁹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴⁸** y **R⁴⁹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R⁵⁰** y **R⁵¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁵⁰** y **R⁵¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R^{52} y R^{53} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{52} y R^{53} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R^{54} y R^{55} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{54} y R^{55} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

5 cada uno de R^{56} y R^{57} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{56} y R^{57} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

R^{58} representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

cada uno de R^{59} y R^{60} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{59} y R^{60} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

10 R^{61} representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

cada uno de R^{62} y R^{63} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{62} y R^{63} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R^{64} y R^{65} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{64} y R^{65} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

15 cada uno de R^{66} y R^{67} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{66} y R^{67} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R^{68} y R^{69} representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R^{68} y R^{69} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros; y donde

20 cuando **Y** representa CH₂, **X** representa CH₂, O, NR⁷⁰ o S(O)_x donde R⁷⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ y x es 0, 1 ó 2; o cuando **X** representa CH₂, **Y** representa CH₂, O, NR⁷¹ o S(O)_y donde R⁷¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ e y es 0, 1 ó 2.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, pero las referencias a grupos individuales tales como "*n*-propilo" son específicas para la versión lineal únicamente, y las referencias a versiones de cadena ramificada individuales, por ejemplo "*i*-propilo", son específicas para la versión ramificada únicamente. Un convenio similar se aplica a otros radicales.

Por ejemplo, los ejemplos de "alquilo C₁-C₆" y "alquilo C₁-C₄" incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo. Los ejemplos de "alcoxi C₁-C₆" y "alcoxi C₁-C₃" incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *i*-propoxi. Los ejemplos de "alqueno C₂-C₆" incluyen vinilo, alilo y 1-propenilo. Los ejemplos de "cicloalquilo C₃-C₆" incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de "mono- y di-alquilamino C₁-C₆" incluyen metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino y etilmetilamino. Los ejemplos de "alquiltio C₁-C₆" incluyen metiltio, etiltio y propiltio.

Los ejemplos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

35 Un "grupo carbocíclico de 4 a 7 miembros", a menos que se indique otra cosa, incluye anillos monocíclicos saturados y total o parcialmente insaturados que contienen 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono. Un "grupo carbocíclico de 4 a 7 miembros" incluye grupos tales como cicloalquilo C₄-C₇, cicloalqueno C₄-C₇ y arilo C₆.

40 Un "grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre" o "grupo arilo de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre" es un anillo monocíclico, aromático, totalmente insaturado, que contiene 5 ó 6 átomos, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar, a menos que se indique otra cosa, unido a carbono o nitrógeno. Adecuadamente, un "anillo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre" es un anillo de furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, trazinilo y triazolilo.

45 Un "grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros", a menos que se indique otra cosa, incluye anillos monocíclicos saturados y total o parcialmente insaturados, que contienen 4, 5, 6 ó 7 átomos de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar, a menos que se indique otra cosa, unido a carbono o nitrógeno. Un "grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros" adecuado que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre incluye azetidina, *gamma*-butirolactona, diazepina, dioxolano, dioxano, dihidro-oxazina, dihidrotiofeno, ditiolano, furano, hexahidroazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isoxazol, morfolina, oxadiazol, oxazina, oxetano, oxetano, piperidina, piperazina, *alfa*-pirano, *gamma*-pirano, pirazina, pirazolidina, pirazol, pirazolina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina,

pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidrofuranona, tetrahidropirano, tetrazina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiolano, tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, tiofeno y triazina.

5 Cuando R^4 y R^5 , o R^6 y R^7 , o R^8 y R^9 , o R^{10} y R^{11} , o R^{12} y R^{13} , o R^{14} y R^{15} , o R^{27} y R^{28} , o R^{43} y R^{44} , o R^{45} y R^{46} , o R^{48} y R^{49} , o R^{50} y R^{51} , o R^{52} y R^{53} , o R^{54} y R^{55} , o R^{56} y R^{57} , o R^{59} y R^{60} , o R^{62} y R^{63} , o R^{64} y R^{65} , o R^{66} y R^{67} , o R^{68} y R^{69} representan un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros, debe entenderse que cuando sólo está presente un heteroátomo, es el átomo de nitrógeno al que están unidos R^4 y R^5 , o R^6 y R^7 , o R^8 y R^9 , o R^{10} y R^{11} , o R^{12} y R^{13} , o R^{14} y R^{15} , o R^{27} y R^{28} , o R^{43} y R^{44} , o R^{45} y R^{46} , o R^{48} y R^{49} , o R^{50} y R^{51} , o R^{52} y R^{53} , o R^{54} y R^{55} , o R^{56} y R^{57} , o R^{59} y R^{60} , o R^{62} y R^{63} , o R^{64} y R^{65} , o R^{66} y R^{67} , o R^{68} y R^{69} . El "heterociclo saturado de 4 a 6 miembros", a menos que se indique otra cosa, incluye anillos monocíclicos saturados que contienen 4, 5 ó 6 átomos, donde al menos un átomo es nitrógeno y los átomos restantes se seleccionan entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. El "heterociclo saturado de 4 a 6 miembros" incluye pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y S,S-dióxido de tiomorfolina.

15 Un "grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros", a menos que se indique otra cosa, incluye anillos monocíclicos o bicíclicos, saturados y total o parcialmente insaturados, conteniendo cada anillo 4, 5, 6 ó 7 átomos y al menos un átomo de anillo de un anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar, a menos que se indique otra cosa, unido a carbono o nitrógeno. Un "grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros" adecuado que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre incluye azetidina, benzfurano, bencimidazol, benztiofeno, *gamma*-butirolactona, diazepina, dioxolano, dioxano, dihidro-oxazina, dihidrotiofeno, ditiolano, furano, hexahidroazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, indazol, indol, isotiazol, isoxazol, morfolina, oxadiazol, oxazina, oxazol, oxetano, piperidina, piperazina, *alfa*-pirano, *gamma*-pirano, pirazina, pirazolidina, pirazol, pirazolina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolina, quinazolina, quinolina, tetrahidrofurano, tetrahidrofuranona, tetrahidropirano, tetrahidroquinolina, tetrazina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiolano, tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, tiofeno y triazina.

25 Para evitar cualquier duda, cuando se indica que los sustituyentes pueden tener sustituyentes adicionales, por ejemplo, en definiciones de expresiones tales como "un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_{1-3} , $-NR^4R^5$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_{1-3} , hidroxilo y trifluorometilo)", debe entenderse que los átomos, tales como átomos de carbono que pueden ser capaces de portar sustituyentes opcionales por reemplazo de radicales hidrógeno, en los grupos alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_{1-3} y $-NR^4R^5$ (sin tener en cuenta ninguno de los sustituyentes adicionales definidos en las definiciones de R^4 o R^5) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_{1-3} , hidroxilo y trifluorometilo. Por ejemplo, R^4 o R^5 también puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_{1-3} , hidroxilo y trifluorometilo.

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

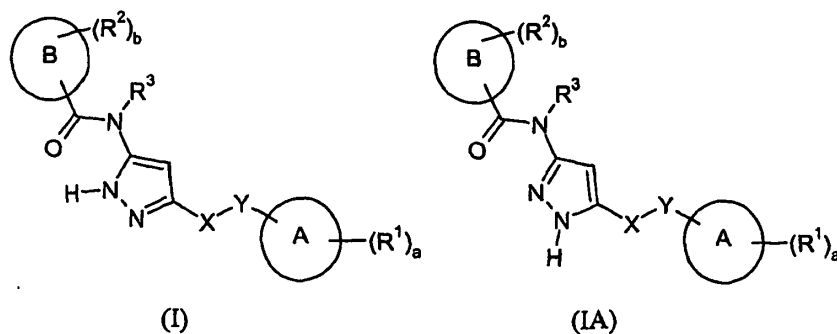
45 Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidrolice en el cuerpo del ser humano o animal para producir el ácido o alcohol progenitor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres de alcoxi C_{1-6} -metilo, por ejemplo metoximetilo, ésteres de alcanoil C_{1-6} -oximetilo, por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi C_{3-8} -carboniloxi-alquilo C_{1-6} , por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y alcoxi C_{1-6} -carboniloxietil ésteres, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo, y se pueden formar en cualquier grupo carboxi de los compuestos de esta invención.

50 Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres fosfato y éteres α -aciloxialquilo y compuestos afines, que como consecuencia de la hidrólisis *in vivo* experimentan la rotura del éster para dar el grupo hidroxilo progenitor. Los ejemplos de éteres α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanoil, benzoilo, fenilacetilo y fenilacetilo sustituidos, alcocarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en el benzoilo incluyen

grupos morfolino y piperazino unidos por un átomo de nitrógeno del anillo por medio de un grupo metileno a la posición 3 ó 4 del anillo de benzóilo.

5 Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros isómeros geométricos (isómeros E y Z) y se debe entender que la invención abarca todos esos isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos que poseen actividad inhibidora de FGFR.

La invención se refiere a cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I) que poseen actividad inhibidora de FGFR. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IA) es un tautómero del compuesto de fórmula (I).



10 También debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas dichas formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de FGFR.

15 Los valores particulares de los grupos variables son los siguientes. Estos valores se pueden usar cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones descritas anteriormente o en lo sucesivo en la presente memoria.

En una realización más de la invención, A representa un anillo de furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, trazinilo o triazolilo.

20 En una realización más de la invención, A representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo o tiazolilo.

En una realización más de la invención, A representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo.

En una realización más de la invención, A representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, o pirimidinilo.

25 En un aspecto más de la invención, A representa un anillo de furilo, fenilo, piridilo o pirimidinilo.

En un aspecto más de la invención, A representa un anillo de furilo, fenilo o piridilo.

En un aspecto más de la invención, A representa un anillo de furilo o fenilo.

En un aspecto más de la invención, A representa un anillo de fenilo.

30 En una realización más de la invención, B representa un anillo de furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, trazinilo o triazolilo.

En una realización más de la invención, B representa un anillo de furilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo o tienilo.

35 En una realización más de la invención, B representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo o tiazolilo.

En una realización más de la invención, B representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo.

En una realización más de la invención, B representa un anillo de fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo o pirimidinilo.

En una realización más de la invención, B representa un anillo de fenilo, pirazinilo, piridilo, tienilo o pirimidinilo.

En un aspecto más de la invención, B representa un anillo de piridilo, pirimidinilo o fenilo.

En una realización más de la invención, B representa un anillo de fenilo, pirazinilo, tienilo o pirimidinilo.

En un aspecto más de la invención, B representa un anillo de fenilo.

- 5 En una realización de la invención, cada R¹ representa independientemente un halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁴R⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;
- 10 con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo; o un grupo -CONR²⁰R²¹.

- 15 En una realización adicional de la invención, cada R¹ representa independientemente un halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁴R⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo; un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo; un grupo -CONR²⁰R²¹; o dos grupos R¹ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR²⁷R²⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo.
- 25

- En una realización adicional de la invención, cada R¹ representa independientemente un halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo; o un grupo -CONR²⁰R²¹.
- 30

- En una realización más de la invención, cada R¹ representa independientemente un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo.
- 35

En una realización más de la invención, cada R¹ representa independientemente un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre metoxi, -N(Me)₂ e hidroxilo.

En un aspecto adicional más de la invención, cada R¹ representa independientemente un grupo -CONR²⁰R²¹.

- 40 En un aspecto adicional más de la invención, cada R¹ representa independientemente un grupo metoxi; -OCH₂CH₂OMe; -CH₂NMe₂ o dos grupos R¹ adyacentes juntos forman un puente -OCH₂O-.

En un aspecto adicional más de la invención, cada R¹ representa independientemente un grupo hidroxilo; -CONH₂; -CONHMe; -CONMe₂ o un grupo metoxi.

En un aspecto adicional más de la invención, cada R¹ representa independientemente -CONHMe o un grupo metoxi.

- 45 En un aspecto adicional más de la invención, R¹ representa -CONHMe.

En un aspecto adicional más de la invención, R¹ representa metoxi.

- En otra realización de la invención, cada R² representa independientemente un grupo -NR³⁶R³⁷; un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁴³R⁴⁴ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, ciano, hidroxilo, trifluorometilo y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, ciano, hidroxilo, trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico o heterocíclico de 4 a
- 50

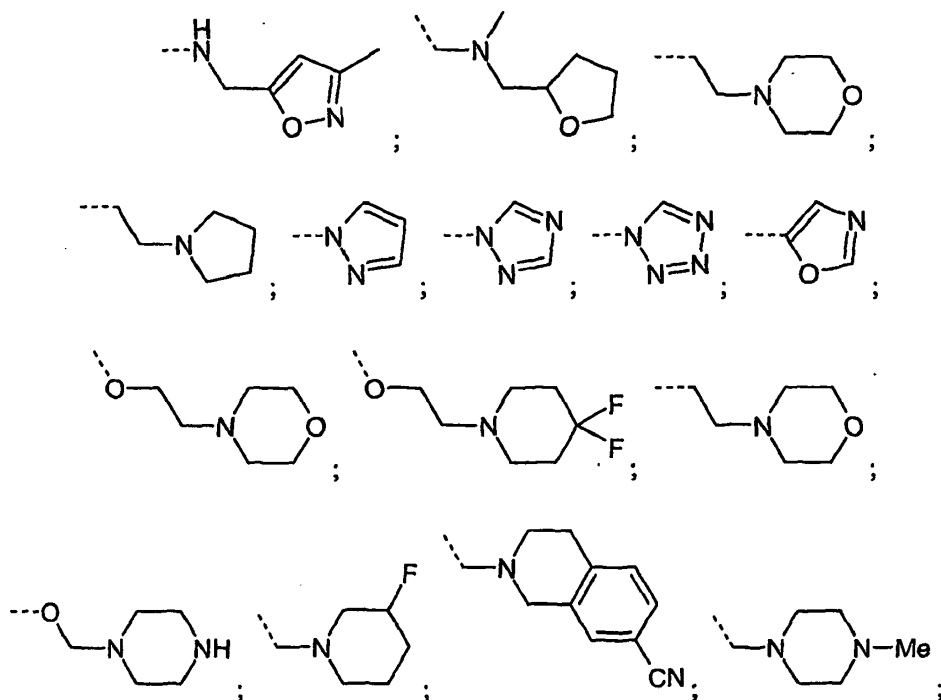
entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo.

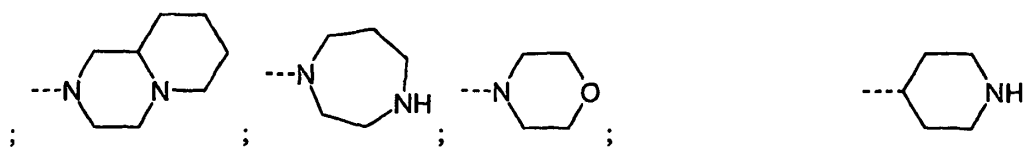
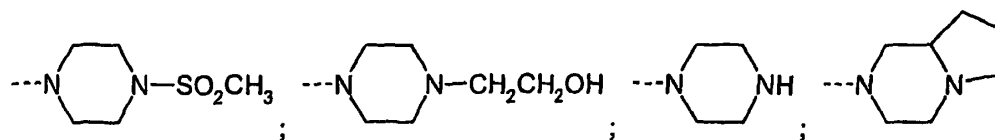
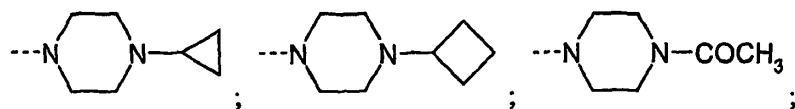
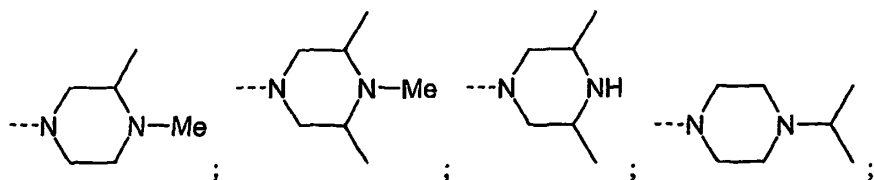
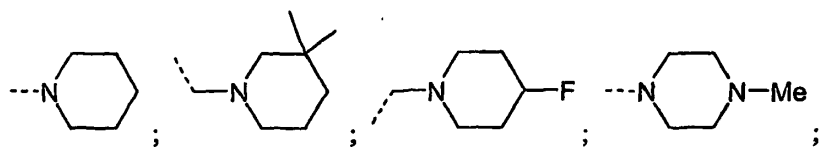
5 En un aspecto más de la invención, cada R² representa independientemente un grupo metilo o metoxi opcionalmente sustituido con un grupo morfolina, piperidina o piperazina, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁶R⁵⁷, SO₂R⁵⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁹R⁶⁰, -SO₂R⁶¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo.

15 En un aspecto adicional de la invención, cada R² representa independientemente una morfolina, piperidina o piperazina opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁶R⁵⁷, SO₂R⁵⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, oxo, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁹R⁶⁰, -SO₂R⁶¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo.

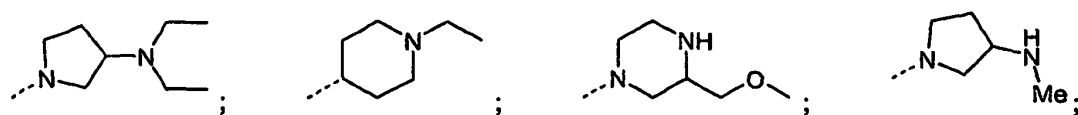
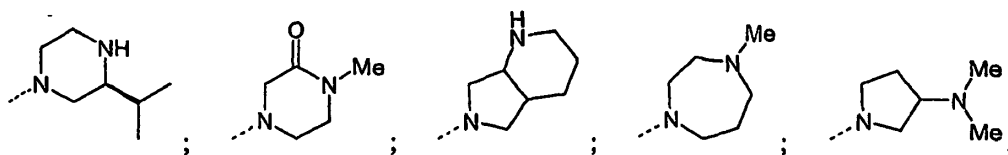
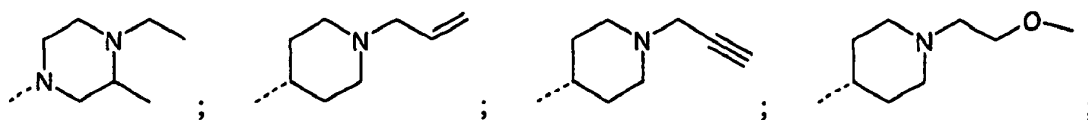
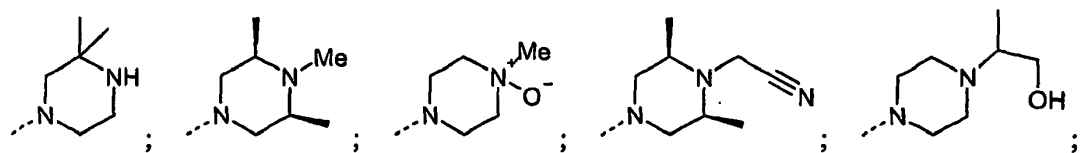
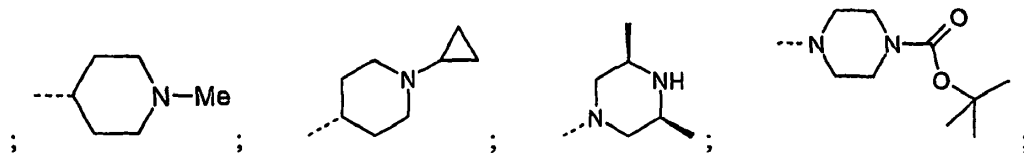
25 En un aspecto más de la invención, cada R² representa independientemente una morfolina, piperidina o piperazina opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁶R⁵⁷, SO₂R⁵⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁹R⁶⁰, -SO₂N⁶¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo.

35 En un aspecto más de la invención, cada R² representa independientemente un grupo -Cl; -F; -I; -OH; -CN; -CH₃; -CH₂OH; -CH₂N(CH₃)₂; -CH₂CH(CH₃)NH₂; -OCH₃; -OCH₂CH₂OH; -OCH₂CH₂OCH₂CH₃; -SO₂CH₃; -N(CH₃)₂; -NHPh; -NHCH₂C≡CH; -NHCH₂CH₃; -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂; -NHCO₂CH₂CH=CH₂; -NHCOCH₃; -NHCOH; -NHCOPh; -CONH₂; -NHSO₂Me; -SO₂N(CH₃)₂; -CO₂H; -CO₂CH₃; -CO₂CH₂CH₃;

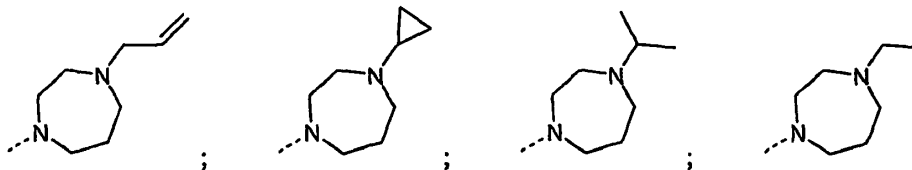




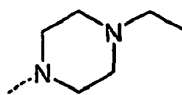
5



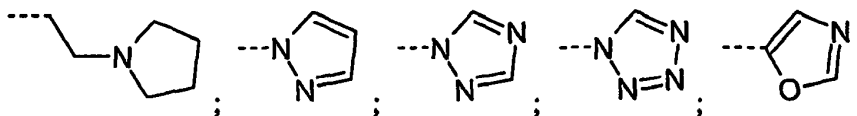
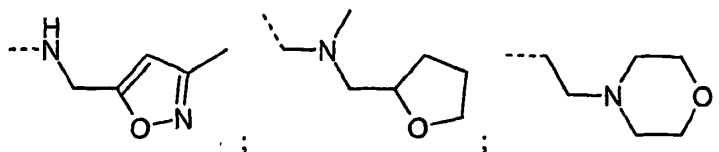
10



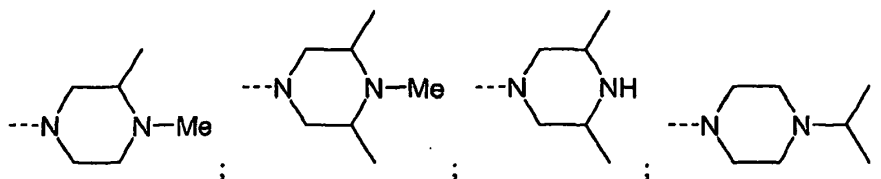
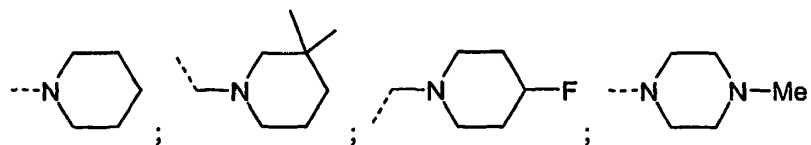
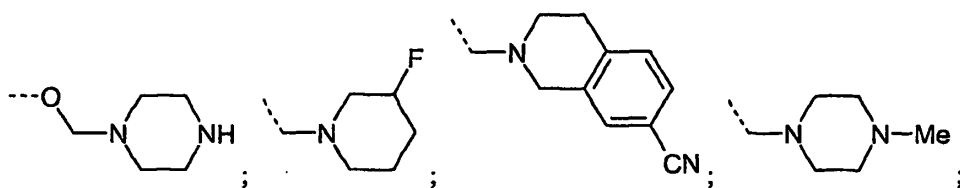
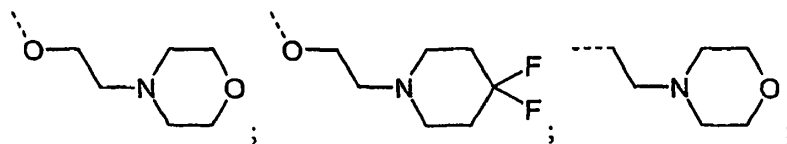
o

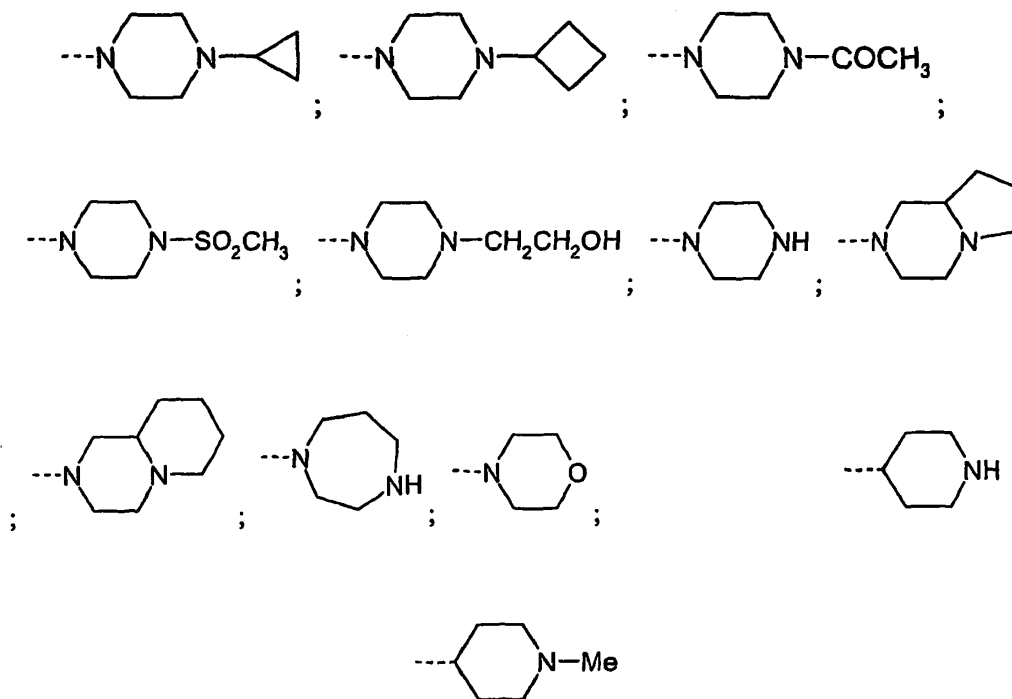


- 5 En un aspecto más de la invención, cada R² representa independientemente un grupo -Cl; -F; -I; -OH; -CN; -CH₃; -CH₂OH; -CH₂N(CH₃)₂; -CH₂CH(CH₃)NH₂; -OCH₃; -OCH₂CH₂OH; -OCH₂CH₂OCH₂CH₃; -SO₂CH₃; -OCH₂CH₂OH; -N(CH₃)₂; -NHPPh; -NHCH₂C≡CH; -NHCH₂CH₃; -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂; -NHCO₂CH₂CH=CH₂; -NHCOCH₃; -NHCOH; -NHCOPh; -CONH₂; -NHSO₂Me; -SO₂N(CH₃)₂; -CO₂H; -CO₂CH₃; -CO₂CH₂CH₃;



10



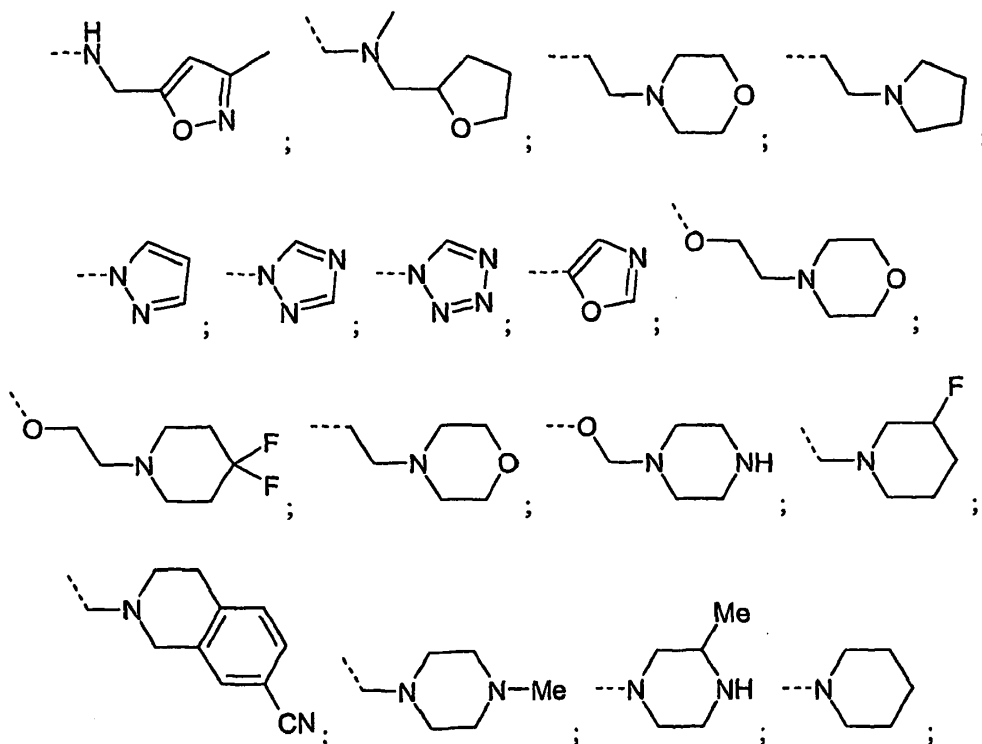


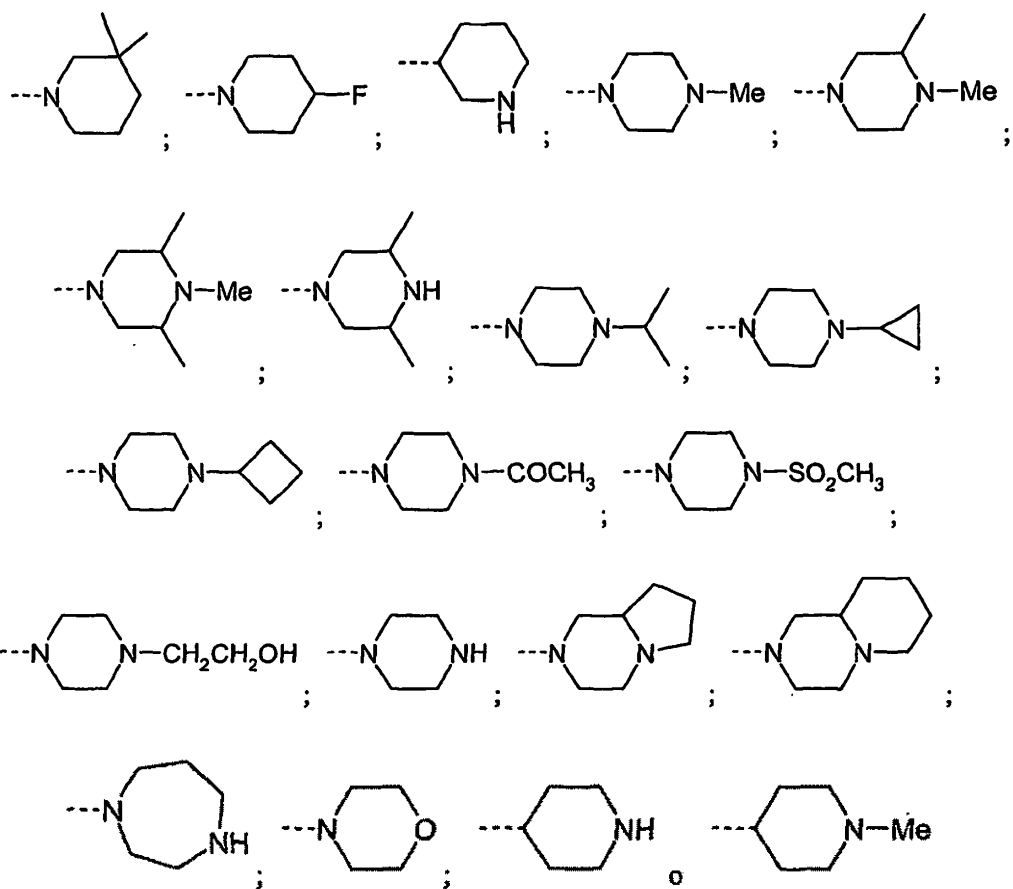
o

5

En un aspecto más de la invención, cada R² representa independientemente un grupo -Cl; -F; -I; -OH; -CN; -CH₃; -CH₂OH; -CH₂N(CH₃)₂; -CH₂CH(CH₃)NH₂; -OCH₃; -OCH₂CH₂OH; -OCH₂CH₂OCH₂CH₃; -SO₂CH₃; -OCH₂CH₂OH; -N(CH₃)₂; -NHPh; -NHCH₂C≡CH; -NHCH₂CH₃; -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂; -NHCO₂CH₂CH=CH; -NHCOCH₃; -NHCOH; -NHCOPh; -CONH₂; -NHSO₂Me; -SO₂N(CH₃)₂; -CO₂H; -CO₂CH₃; -CO₂CH₂CH₃;

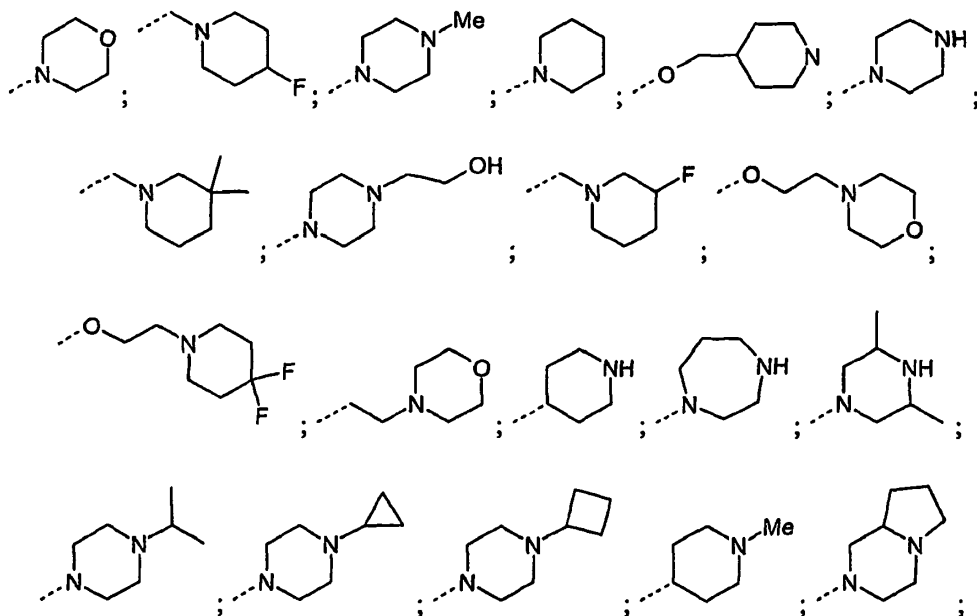
10



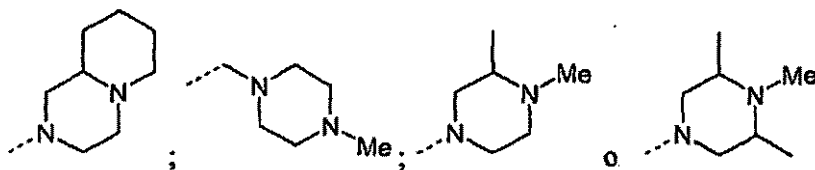


5

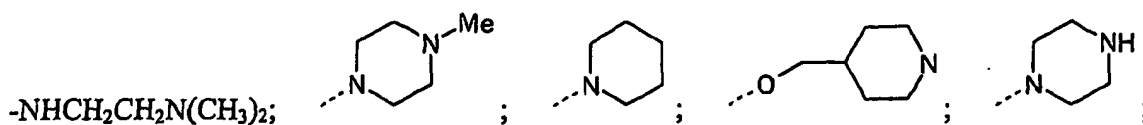
En un aspecto más de la invención, cada R² representa independientemente un grupo -OMe; -OCH₂CH₂OCH₂CH₃; -OCH₂CH₂OH; -CH₂N(CH₃)₂; -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂;



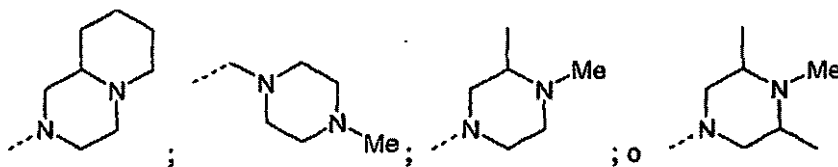
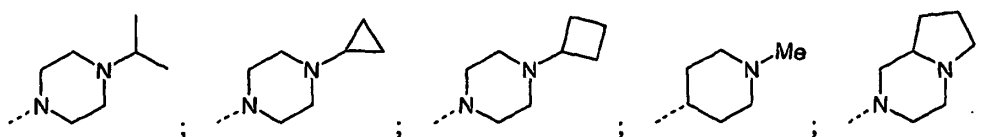
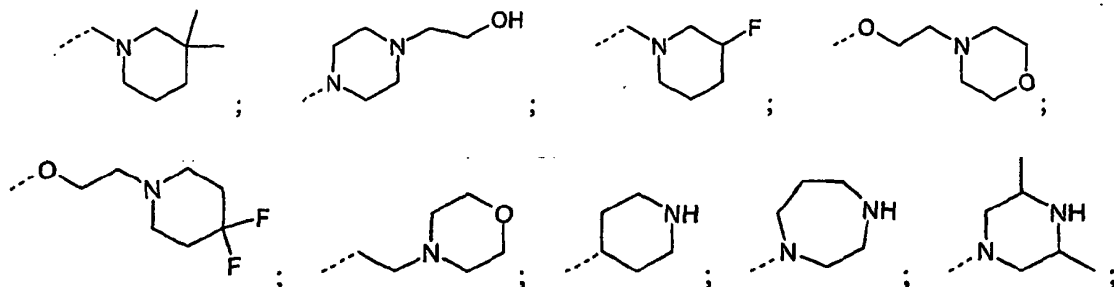
10



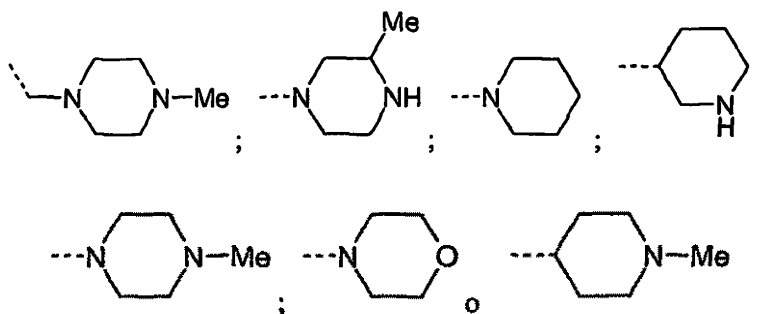
En un aspecto más de la invención, cada R² representa independientemente un grupo



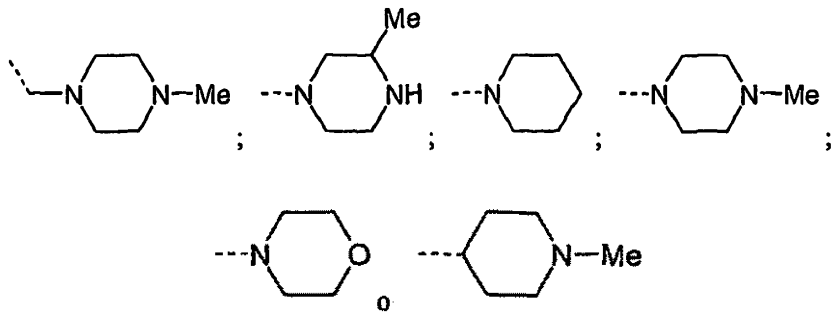
5



10 En un aspecto más de la invención, cada R² representa independientemente un grupo

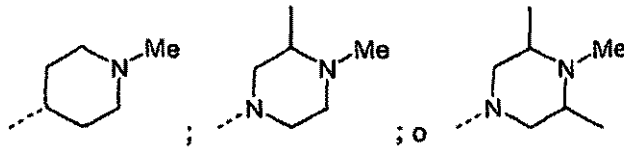


En un aspecto más de la invención, cada R² representa independientemente un grupo

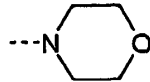


En un aspecto más de la invención, cada R^2 representa independientemente un grupo

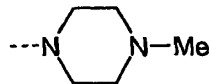
5



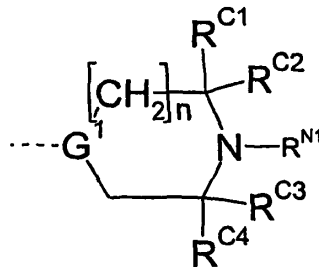
En un aspecto más de la invención, R^2 representa un grupo



10 En un aspecto más de la invención, R^2 representa un grupo



En un aspecto más de la invención, R^2 representa



15 donde

G' es C o N,

n es 1 ó 2,

20 cada uno de R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_3 , alquinilo C_2-C_3 , cicloalquilo C_3-C_5 (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_1 , alcoxi C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 , amino $(-NH_2)$, mono- y di-alquilamino C_1-C_2 , hidroxilo y trifluorometilo), hidrógeno, halógeno e hidroxilo, o

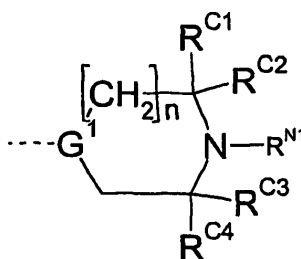
R^{C1} y R^{C2} y/o R^{C3} y R^{C4} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo, o

5 R^{C1} y R^{C3} junto con los átomos a los que están unidos y el átomo de nitrógeno al que está unido el grupo R^{N1} forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo, y

10 R^{N1} se selecciona entre alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), hidrógeno y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alquiltio C₁-C₃, -NR⁵⁹R⁶⁰, -SO₂R⁶¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o

20 R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alquiltio C₁-C₃, -NR⁵⁶R⁵⁷, SO₂R⁵⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo.

En un aspecto más de la invención, R^2 representa independientemente



donde

25 G^1 es C o N,

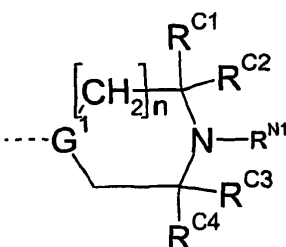
n es 1 ó 2,

cada uno de R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o R^{C3} y R^{C4} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y

30 R^{N1} se selecciona entre alquilo C₁-C₂, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo) e hidrógeno, o

R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocíclico de 4 a 7 miembros.

35 En un aspecto más de la invención, R^2 representa independientemente



donde

G^1 es C o N,

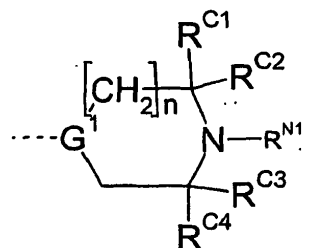
n es 1 ó 2,

5 cada uno de R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o R^{C3} y R^{C4} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, y

R^{N1} se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, metoxietilo, etoxietilo, hidroxietilo, propenilo, propinilo, propilo, i-propilo, $-CH(CH_3)CH_2OH$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o

R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 5 ó 6 miembros.

En un aspecto más de la invención, R^2 representa independientemente



10

donde

G^1 es C o N,

n es 1 ó 2,

15 cada uno de R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o R^{C3} y R^{C4} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, y

R^{N1} se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, metoxietilo, etoxietilo, hidroxietilo, propenilo, propinilo, i-propilo, $-CH(CH_3)CH_2OH$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o

R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 5 ó 6 miembros.

20 En un aspecto más de la invención, R^3 representa hidrógeno.

En una realización más de la invención, X representa CH_2 u O.

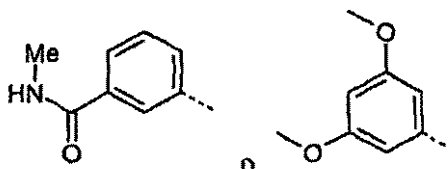
En una realización más de la invención, Y representa CH_2 .

En una realización más de la invención, a es 0, 1 ó 2.

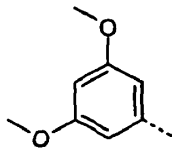
En una realización más de la invención, b es 0, 1 ó 2.

25 En un aspecto más de la invención, b es 1.

En un aspecto más de la invención, $-A-(R^1)_a$ representa un grupo

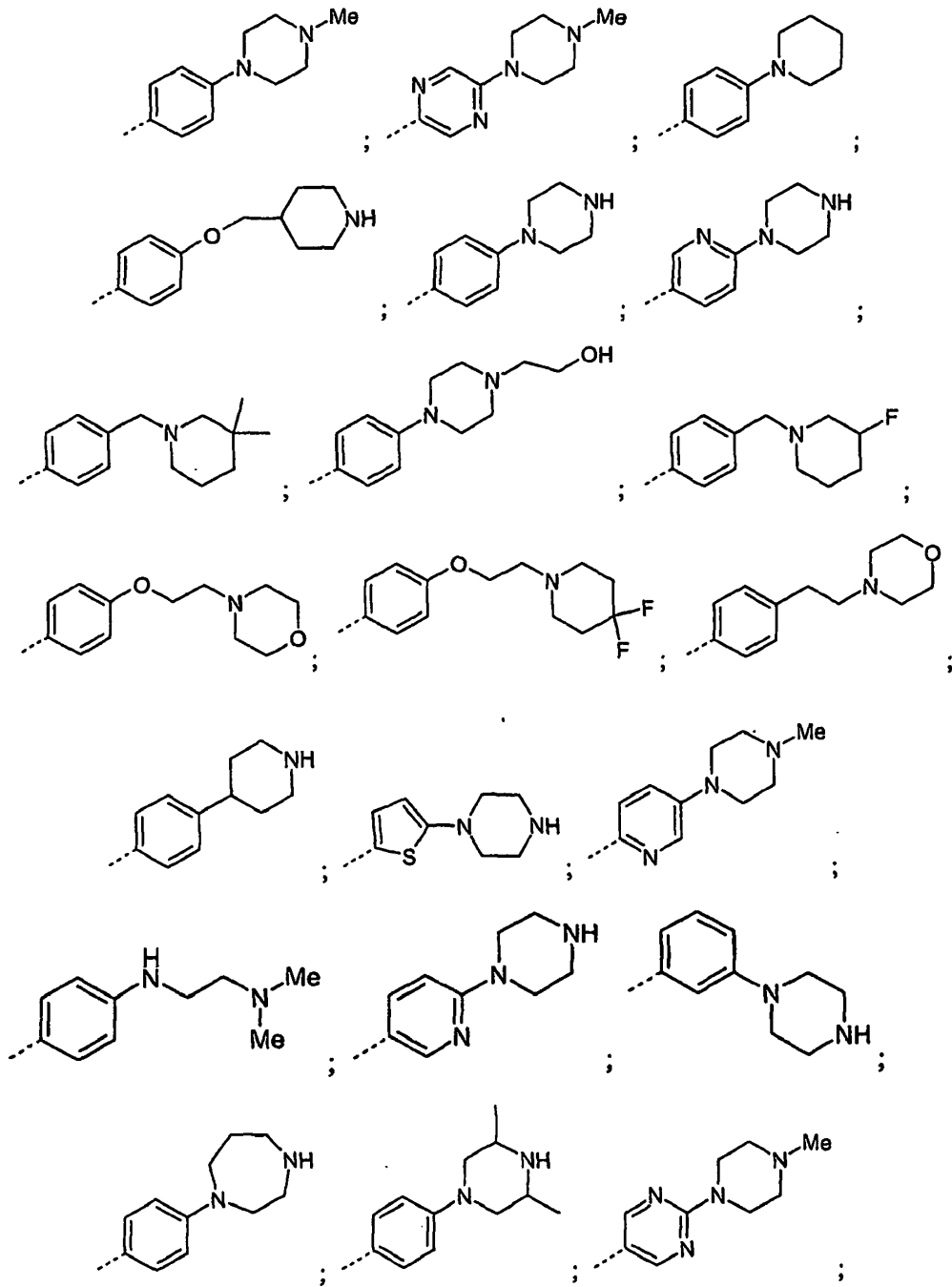


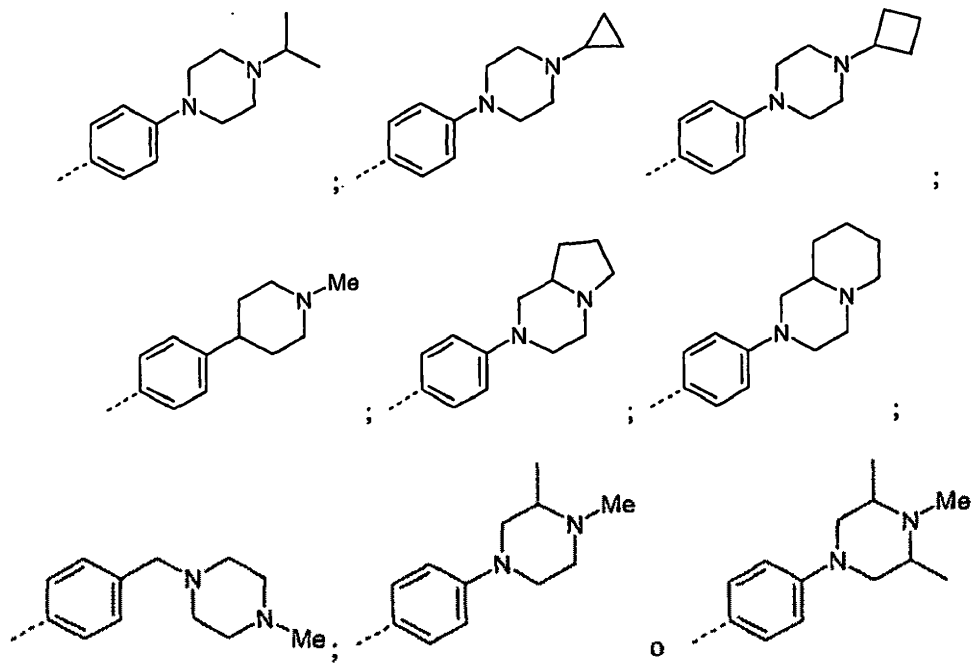
En un aspecto más de la invención, $-A-(R^1)_a$ representa un grupo



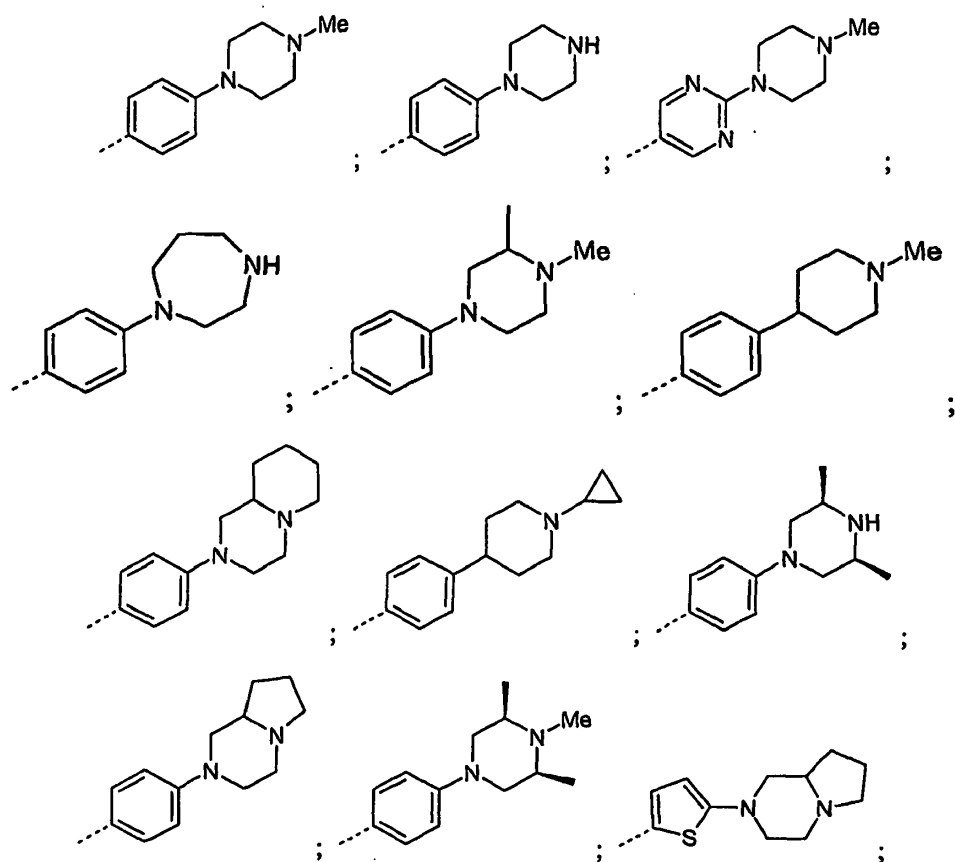
En un aspecto más de la invención, $-B-(R^2)_b$ representa un grupo

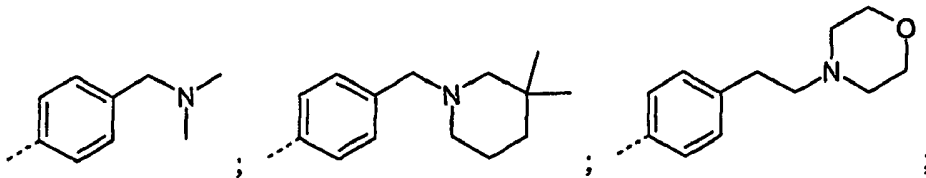
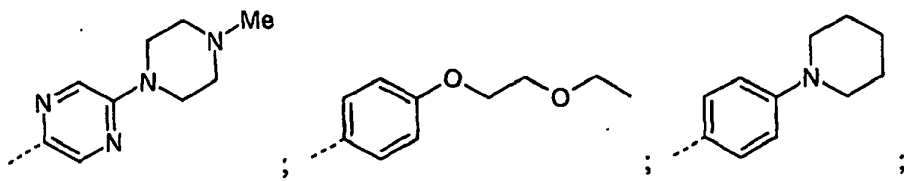
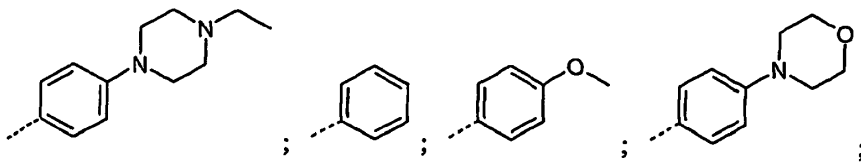
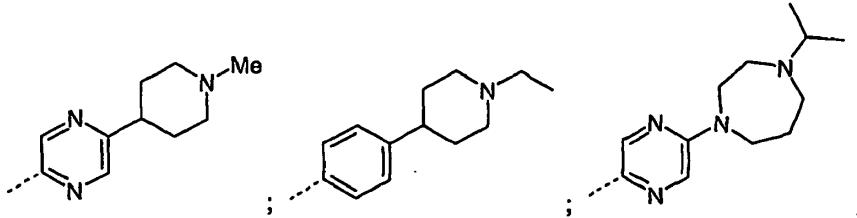
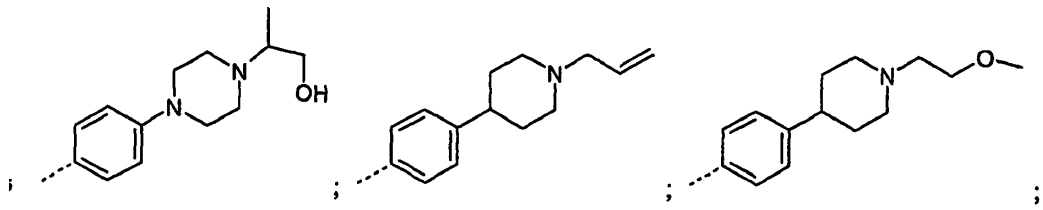
5



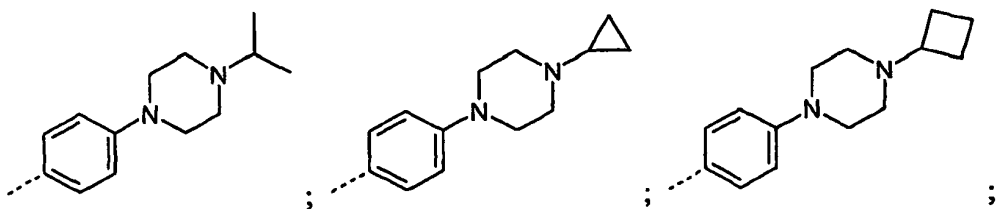
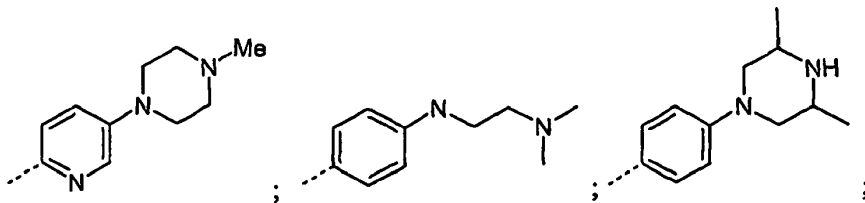
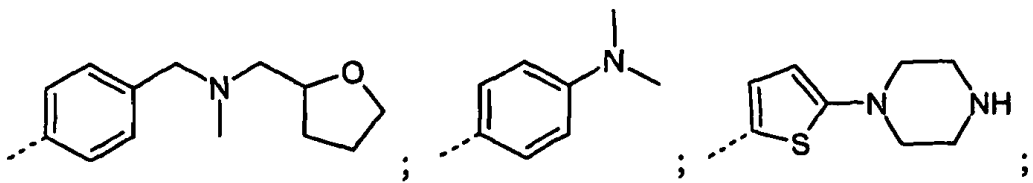


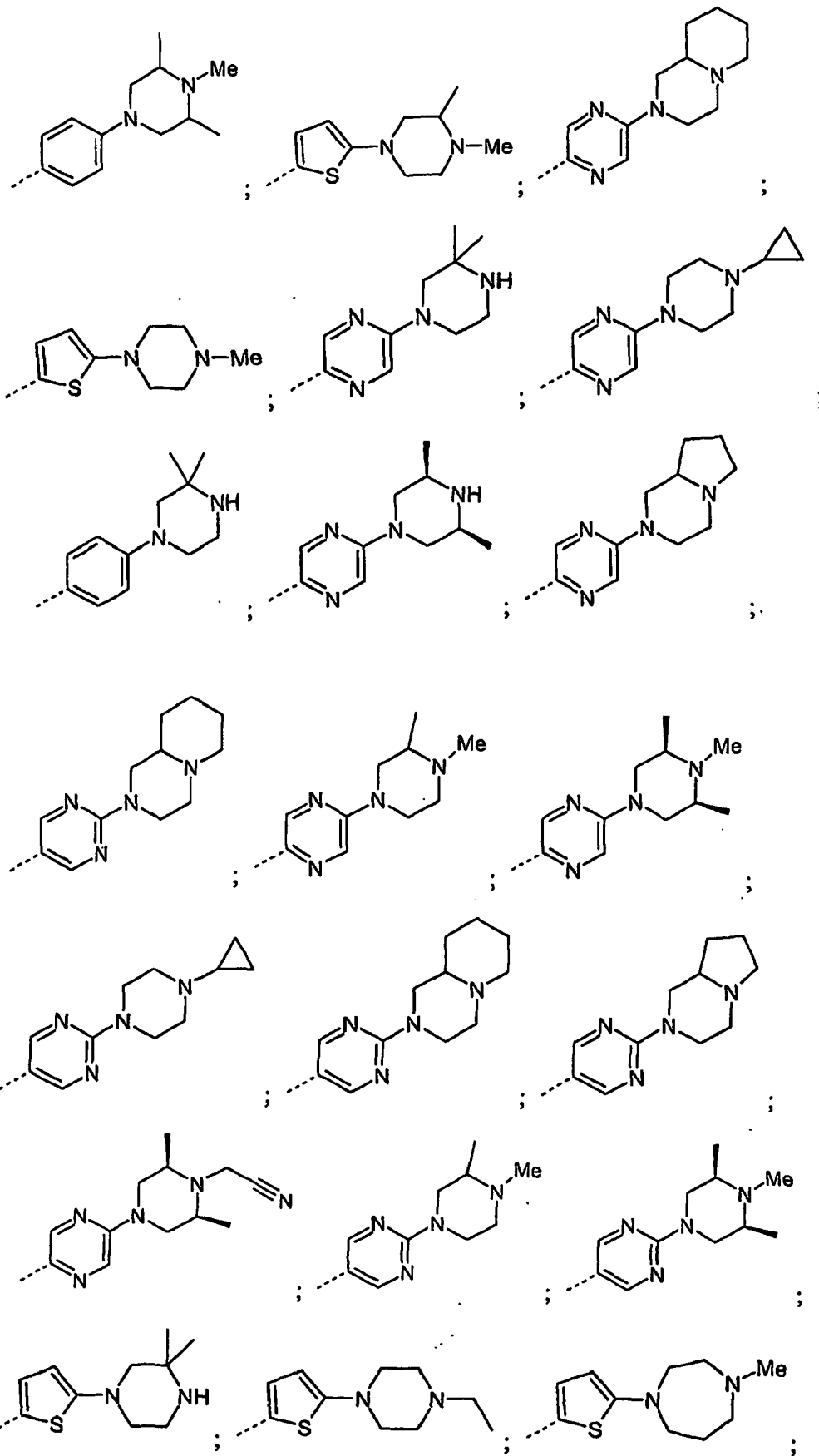
5 En un aspecto más de la invención, -B-(R²)_b representa un grupo



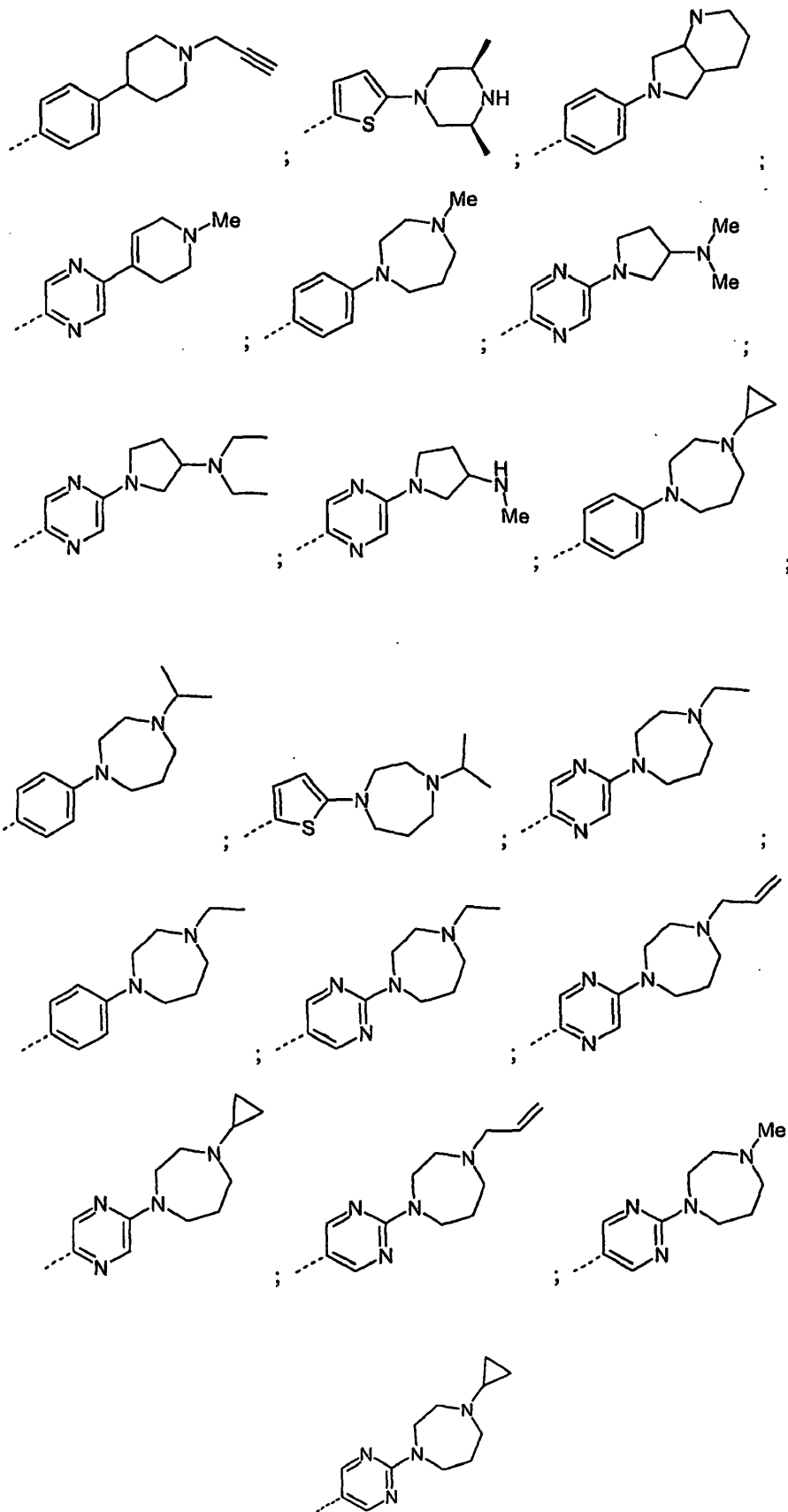


5





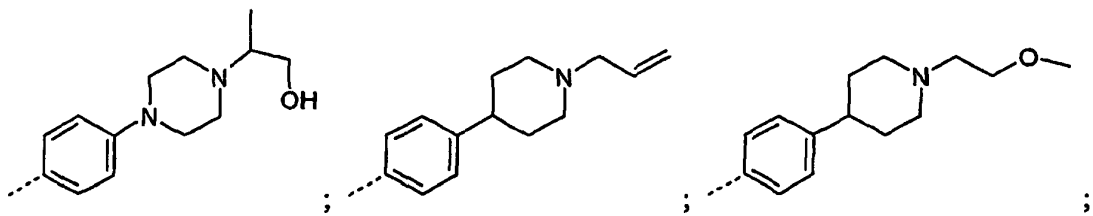
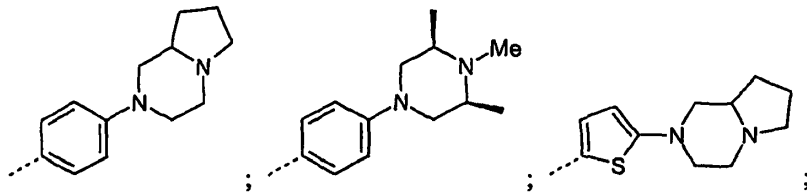
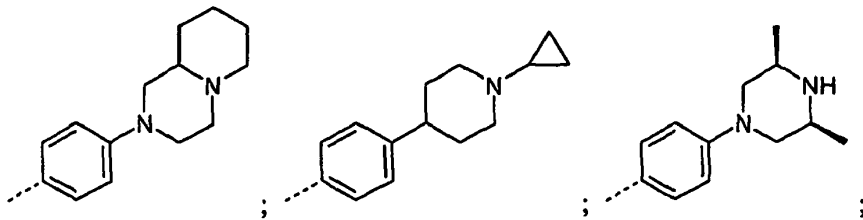
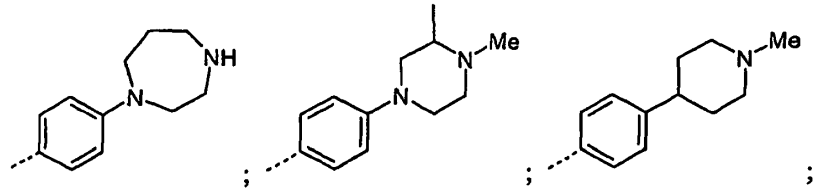
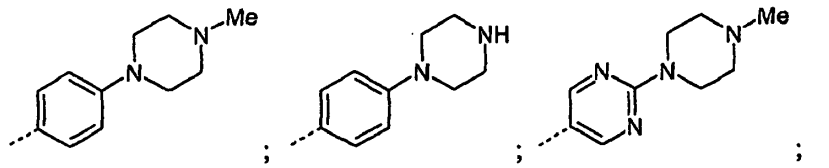
5



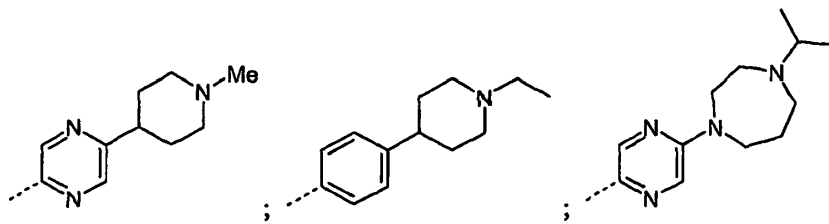
5

o

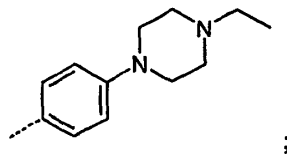
10 En un aspecto más de la invención, -B-(R²)_b representa un grupo



5



o



10 En una realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- X representa CH_2 u O;
- Y representa CH_2 ;
- a es 0, 1 ó 2; y
- b es 0, 1 ó 2.
- 5 En una realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
- el anillo A representa un anillo de furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirroloilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, trazinilo o triazolilo;
- 10 el anillo B representa un anillo de furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirroloilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, trazinilo o triazolilo;
- 15 cada R^1 representa independientemente un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo C_3 , alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo C_3 , $-\text{NR}^{21}\text{R}^{21}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o un grupo $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{21}$;
- 20
- 25 cada R^2 representa independientemente un grupo $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, ciano, hidroxilo, trifluorometilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, ciano, hidroxilo, trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{47}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo; un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{56}\text{R}^{57}$, SO_2R^{58} (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{59}\text{R}^{60}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{61}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{62}\text{R}^{63}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo y un grupo heterociclilo
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

- de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁶⁴R⁶⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;
- 5 R³ representa hidrógeno;
- X representa CH₂ u O;
- Y representa CH₂;
- 10 a es 0, 1 ó 2; y
b es 0, 1 ó 2.
- En una realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
- 15 el anillo A representa un anillo de furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, trazinilo o triazolilo;
- el anillo B representa un anillo de furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, trazinilo o triazolilo;
- 20 cada R¹ representa independientemente un halógeno,
un grupo hidroxilo,
un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁴R⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- 25 un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
- 30 un grupo -CONR²⁰R²¹, o
- 35 dos grupos R¹ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR²⁷R²⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;
- 40 cada R² representa independientemente un grupo hidroxilo,
un halógeno,
un grupo ciano,
un grupo -CO₂R²⁹,
un grupo -CONR³⁰R³¹,
un grupo -NR³²COR³³,
un grupo -NR³⁴CO₂R³⁵,
un grupo -NR³⁶R³⁷,
- 45

un grupo $-\text{SO}_2\text{R}^{38}$,

un grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$,

un grupo $-\text{NR}^{41}\text{SO}_2\text{R}^{42}$,

5 un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, ciano, hidroxilo, trifluorometilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros
10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, ciano, hidroxilo, trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente
15 condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{47}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi
20 $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), ciano, halógeno e hidroxilo,

un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{56}\text{R}^{57}$, SO_2R^{58}
25 (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros
30 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{59}\text{R}^{60}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{61}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi
35 $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o

un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{62}\text{R}^{63}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros
40 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{64}\text{R}^{65}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;

R^3 representa hidrógeno;

X representa CH_2 u O;

Y representa CH_2 ;

a es 0, 1 ó 2; y

50 b es 0, 1 ó 2.

En otra realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

el anillo A representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;

el anillo B representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;

- 5 cada R¹ representa independientemente un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, -alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o un grupo -CONR²⁰R²¹;
- 10 cada R² representa independientemente un grupo -NR³⁶R³⁷, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -NR⁴³R⁴⁴ (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, ciano, hidroxilo, trifluorometilo y una morfolina, piperidina o piperazina opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, ciano, hidroxilo, trifluorometilo), y una morfolina, piperidina o piperazina opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁴⁵R⁴⁶, -CO₂R⁴⁷ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o una morfolina, piperidina o piperazina opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁶R⁵⁷, SO₂R⁵⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, oxo, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁹R⁶⁰, -SO₂R⁶¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;
- 35 R³ representa hidrógeno;
- X representa CH₂ u O;
- Y representa CH₂;
- a es 0, 1 ó 2; y
- b es 0, 1 ó 2.
- 40 En otra realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
- el anillo A representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;
- el anillo B representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;
- 45 cada R¹ representa independientemente un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, -alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o un grupo -CONR²⁰R²¹;
- 50 cada R² representa independientemente un grupo -NR³⁶R³⁷, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -NR⁴³R⁴⁴ (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, ciano, hidroxilo, trifluorometilo y una morfolina, piperidina o piperazina opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃,
- 55

5 ciano, hidroxilo, trifluorometilo), y una morfolina, piperidina o piperazina
 opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre
 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁴⁵R⁴⁶,
 -CO²R⁴⁷ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con
 uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi
 C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y
 trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o una morfolina, piperidina o piperazina
 10 opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre
 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁶R⁵⁷, SO₂R⁵⁸
 (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃,
 alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y
 trifluorometilo), halógeno, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros
 15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁹R⁶⁰, -
 SO₂R⁶¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno
 o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃,
 alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y
 trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;

20 R³ representa hidrógeno;

X representa CH₂ u O;

Y representa CH₂;

a es 0, 1 ó 2; y

b es 0, 1 ó 2.

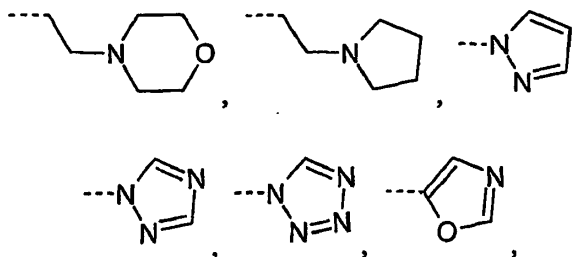
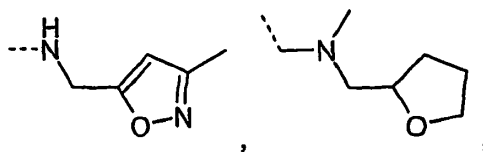
25 En otra realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales
 farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

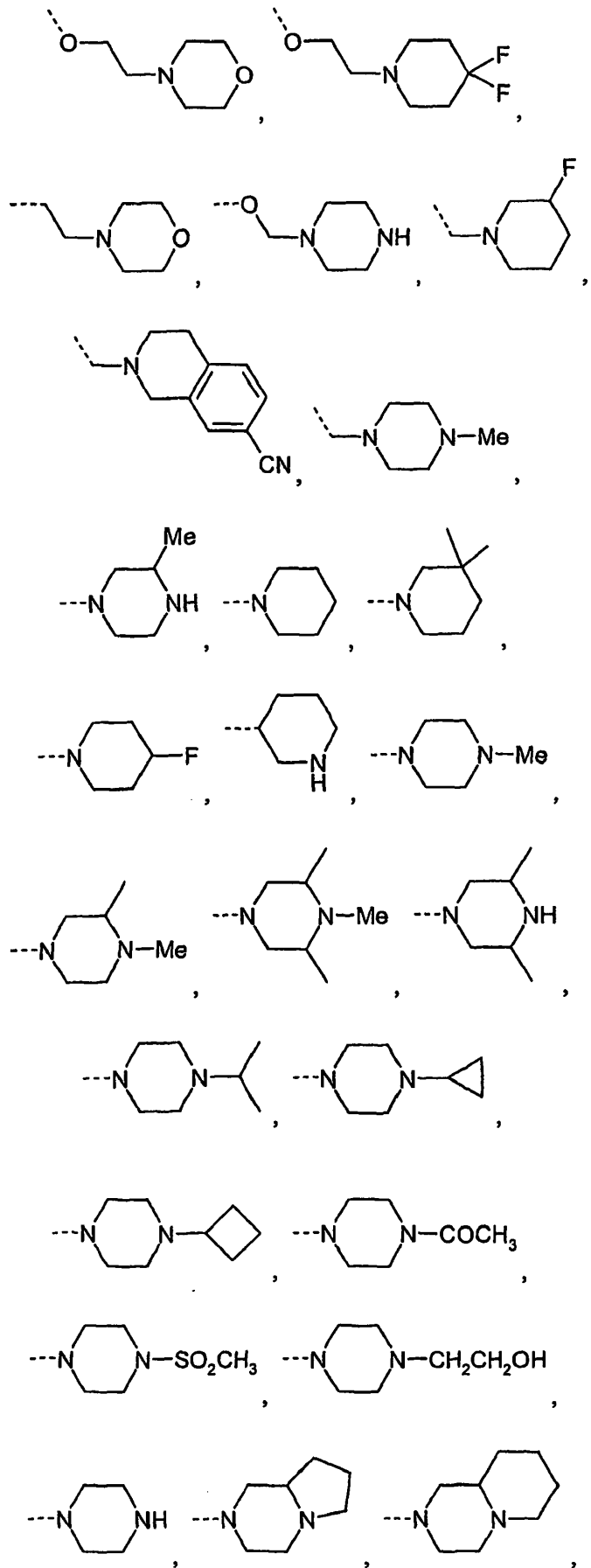
el anillo A representa un anillo de furilo, fenilo o piridilo;

el anillo B representa un anillo de fenilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;

30 cada R¹ representa independientemente un grupo metoxi, -OCH₂CH₂OMe, -CH₂NMe₂ o dos grupos R¹
 adyacentes juntos forman un puente -OCH₂O-;

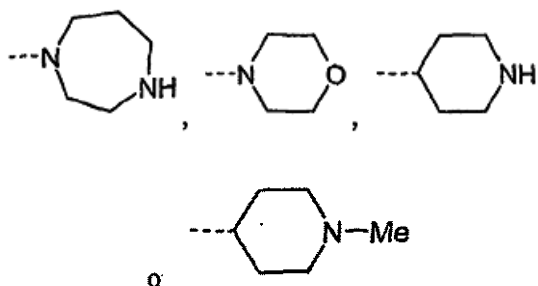
35 cada R² representa independientemente un grupo -Cl, -F, -I, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂N(CH₃)₂,
 -CH₂CH(CH₃)NH₂, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₂CH₃, -SO₂CH₃,
 -N(CH₃)₂, -NHPh, -NHCH₂C≡CH, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂,
 -NHCO₂CH₂CH=CH₂, -NHCOCH₃, -NHCOH, -NHCOPh, -CONH₂, -NHSO₂Me,
 -SO₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃,





5

10



R³ representa hidrógeno;

X representa CH₂ u O;

5 Y representa CH₂;

a es 0, 1 ó 2; y

b es 0, 1 ó 2.

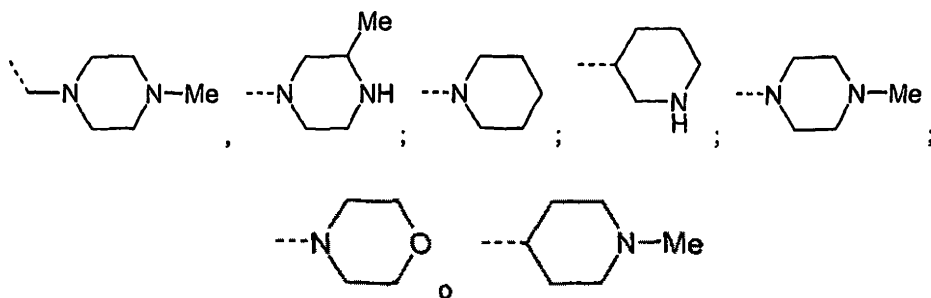
En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

10 el anillo A representa un anillo de furilo, fenilo, piridilo o pirimidinilo;

el anillo B representa un anillo de fenilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;

cada R¹ representa independientemente -CONHMe o un grupo metoxi;

R² representa un grupo



15

X representa CH₂ u O;

Y representa CH₂;

a es 0, 1 ó 2; y

b es 1.

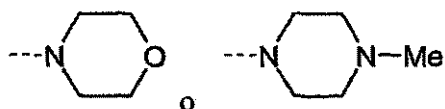
20 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

el anillo A representa un anillo de furilo, fenilo, piridilo o pirimidinilo;

el anillo B representa un anillo de fenilo, piridilo o pirimidinilo;

R¹ representa metoxi;

25 R² representa un grupo



X representa CH₂ u O;

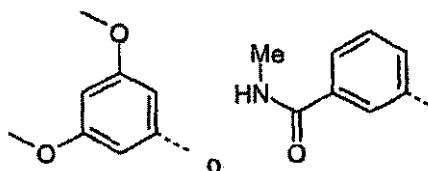
a es 0, 1 ó 2; y

b es 1,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En otra realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

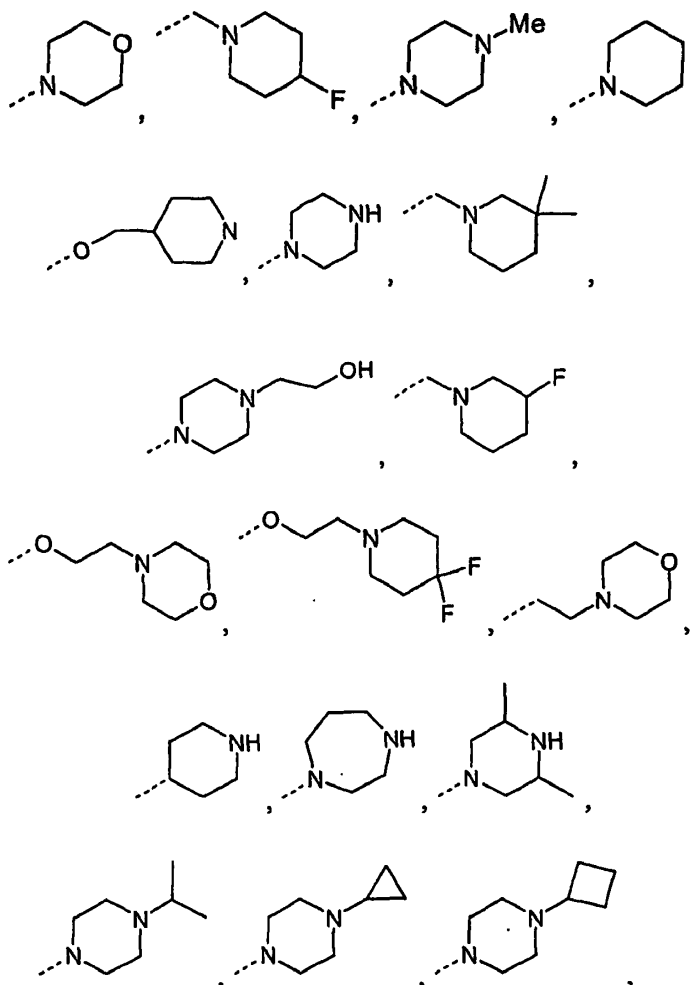
-A-(R¹)_a representa un grupo



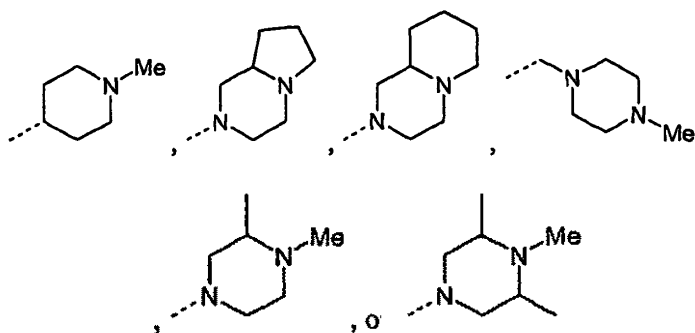
10

el anillo B representa un anillo de fenilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;

cada R² representa independientemente un grupo -OMe, -OCH₂CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂,



15



R³ representa hidrógeno;

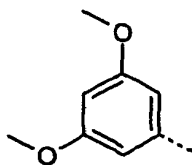
X representa CH₂ u O;

5 Y representa CH₂;

b es 1.

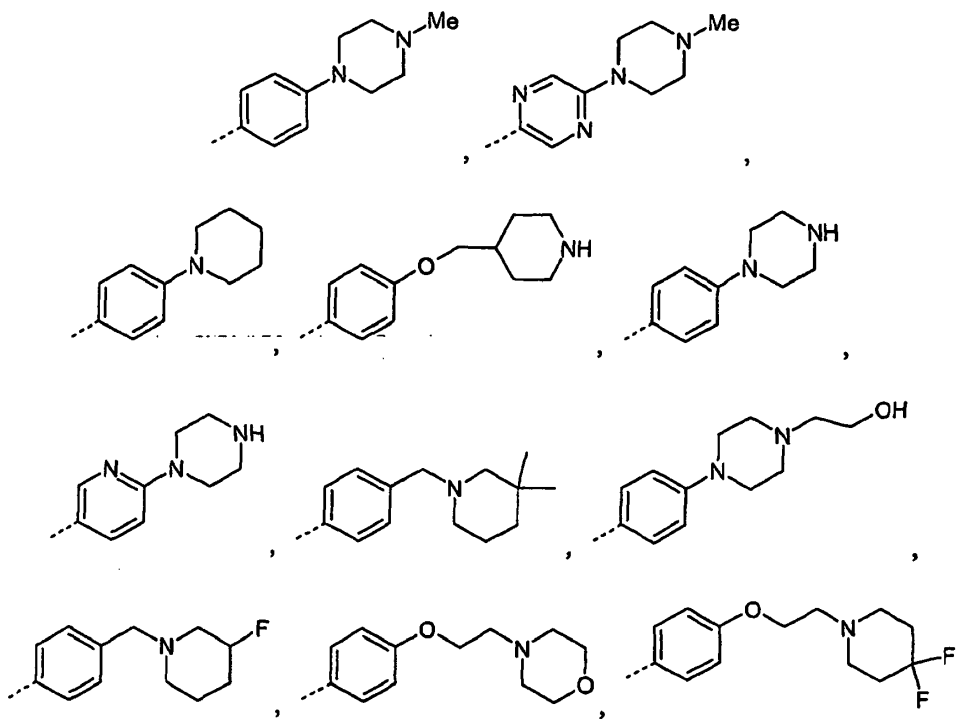
En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

-A-(R¹)_a representa un grupo



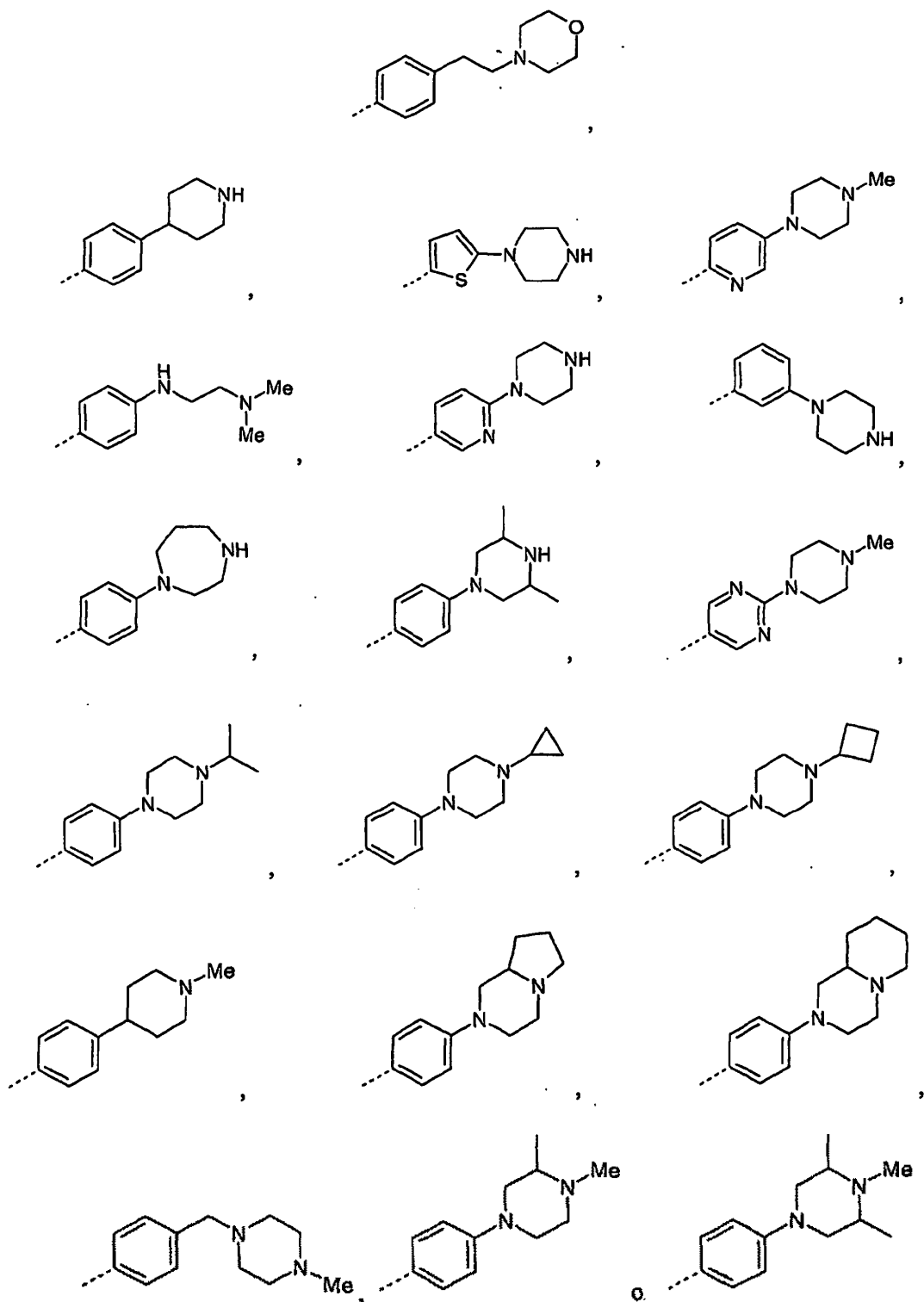
10

-B-(R²)_b representa un grupo



15

5



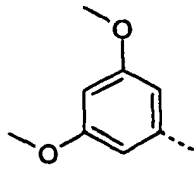
y

X representa CH₂ u O,

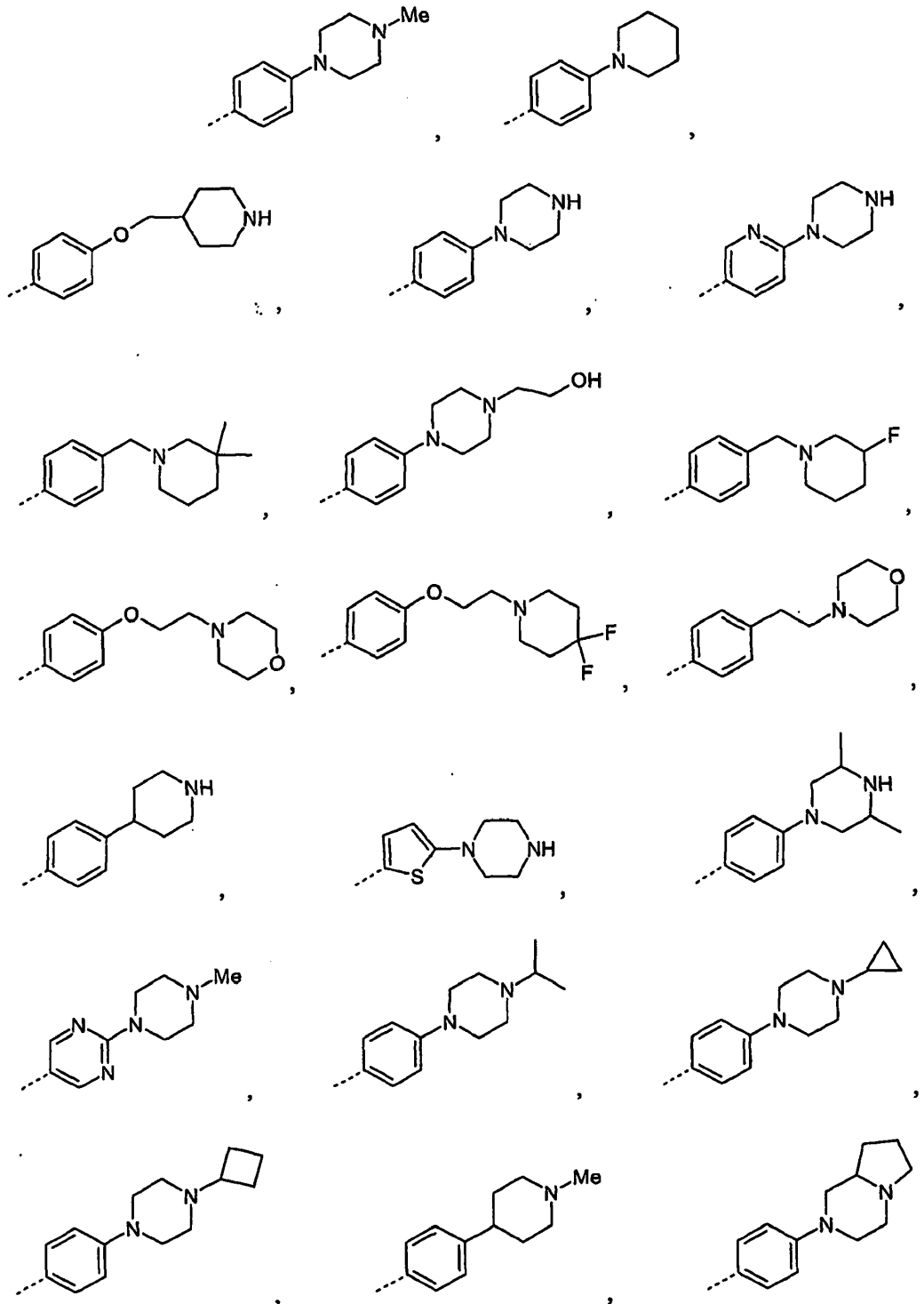
10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

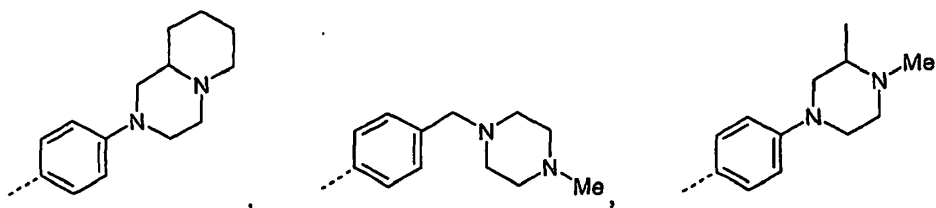
-A-(R¹)_a representa un grupo



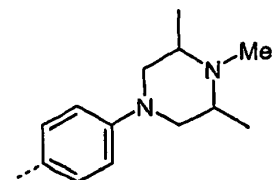
-B-(R²)_b representa un grupo



5



o



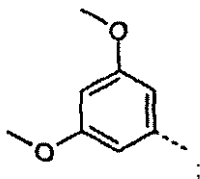
y

5 X representa CH₂,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

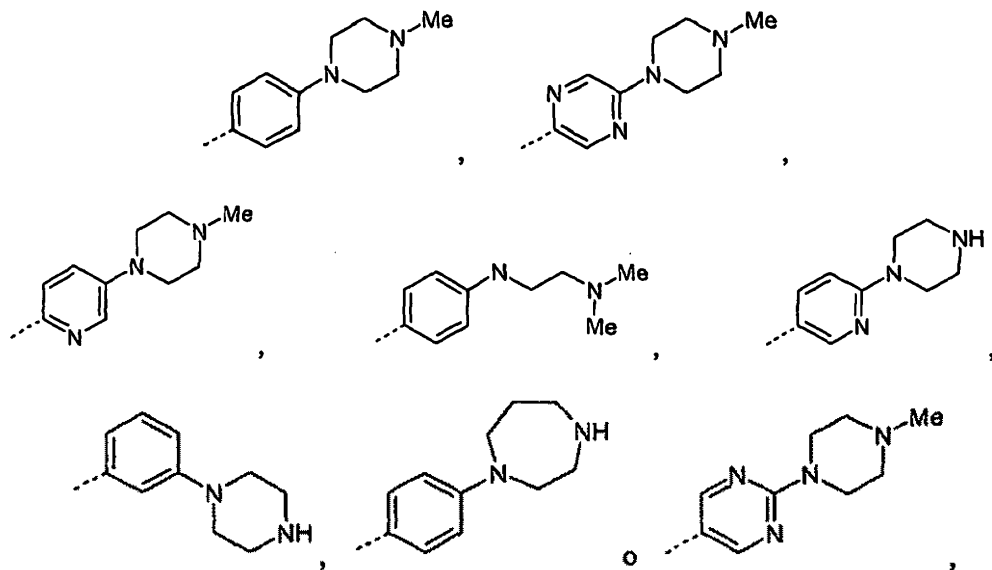
En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

-A-(R¹)_a representa un grupo



10

-B-(R²)_b representa un grupo



15

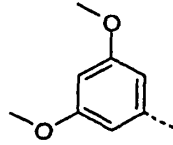
y

X representa O,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

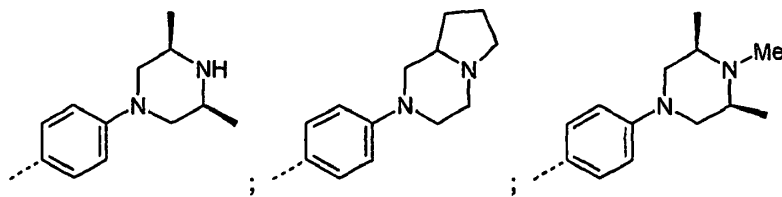
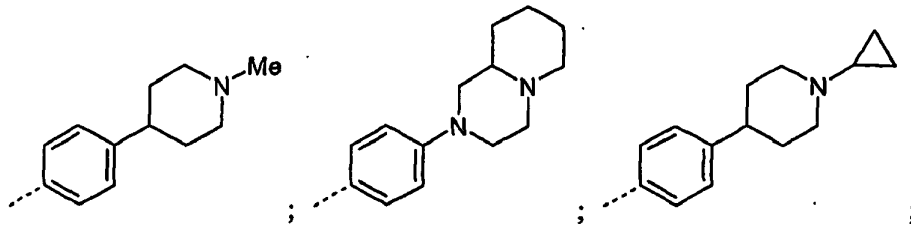
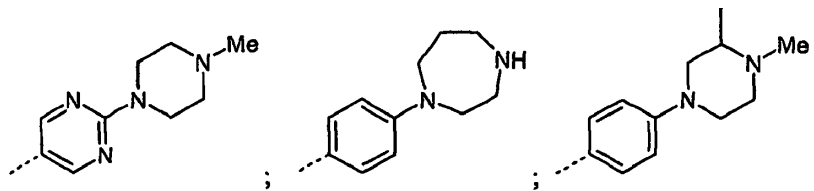
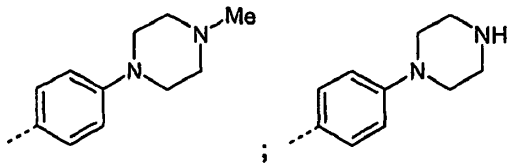
-A-(R¹)_a representa un grupo



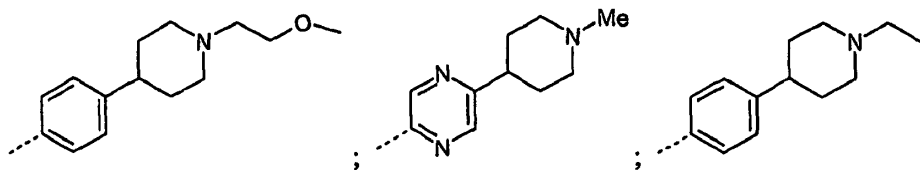
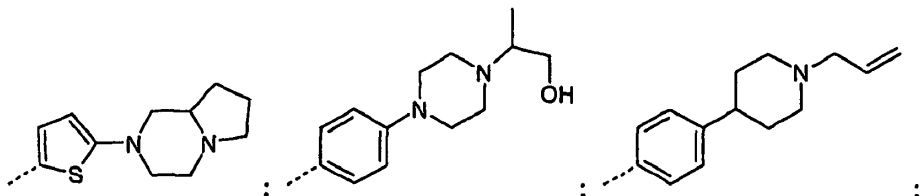
5

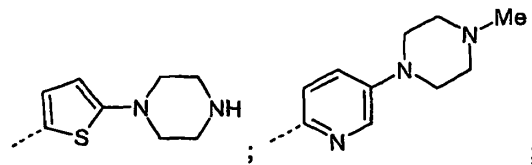
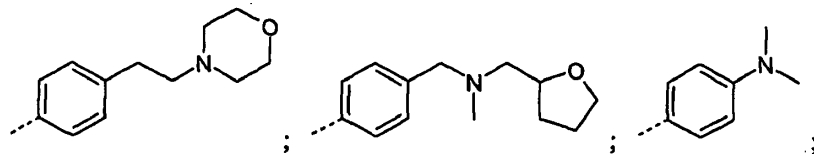
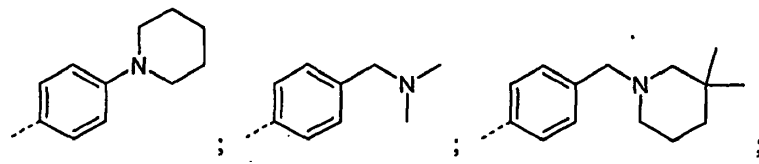
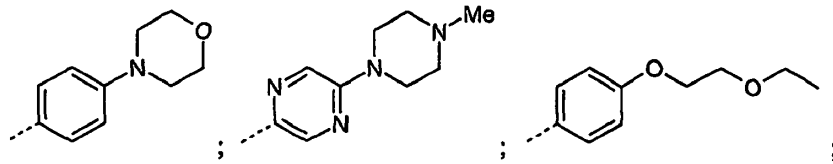
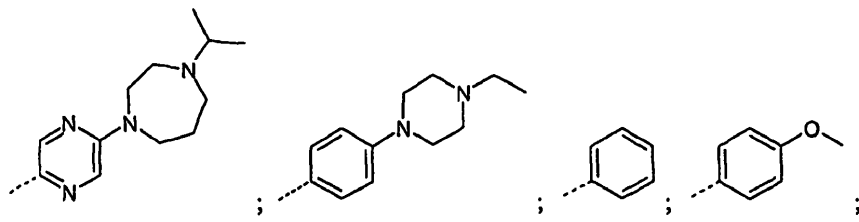
y

-B-(R²)_b representa un grupo

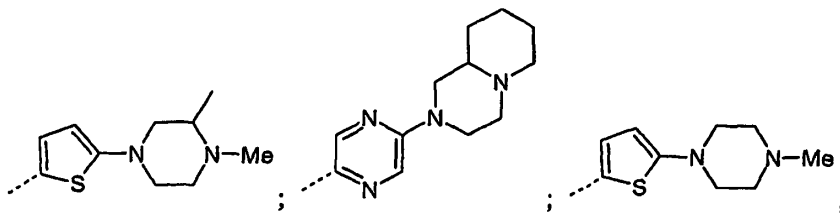
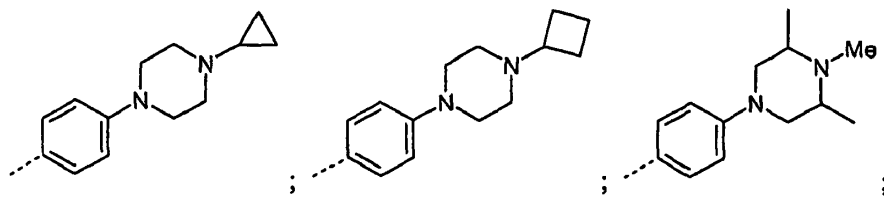
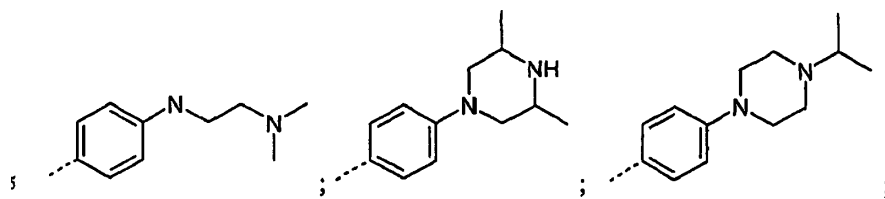


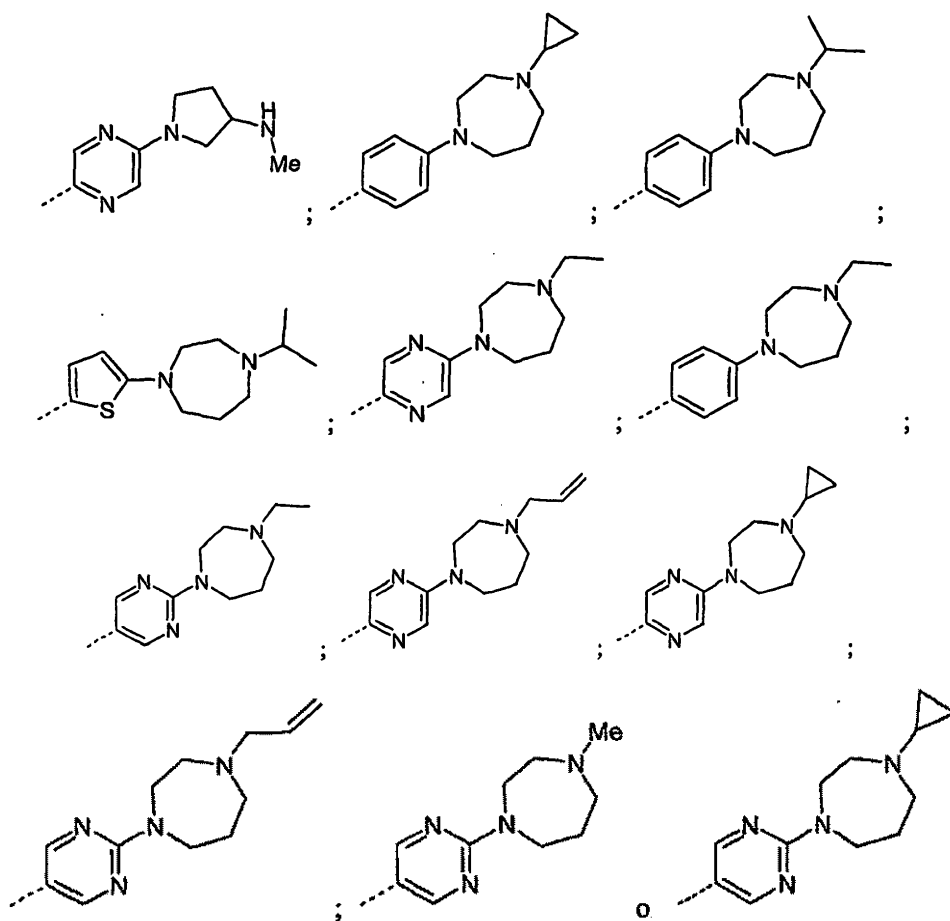
10





5

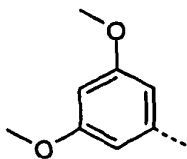




5

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

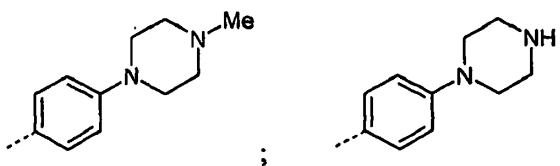
-A-(R¹)_a representa un grupo

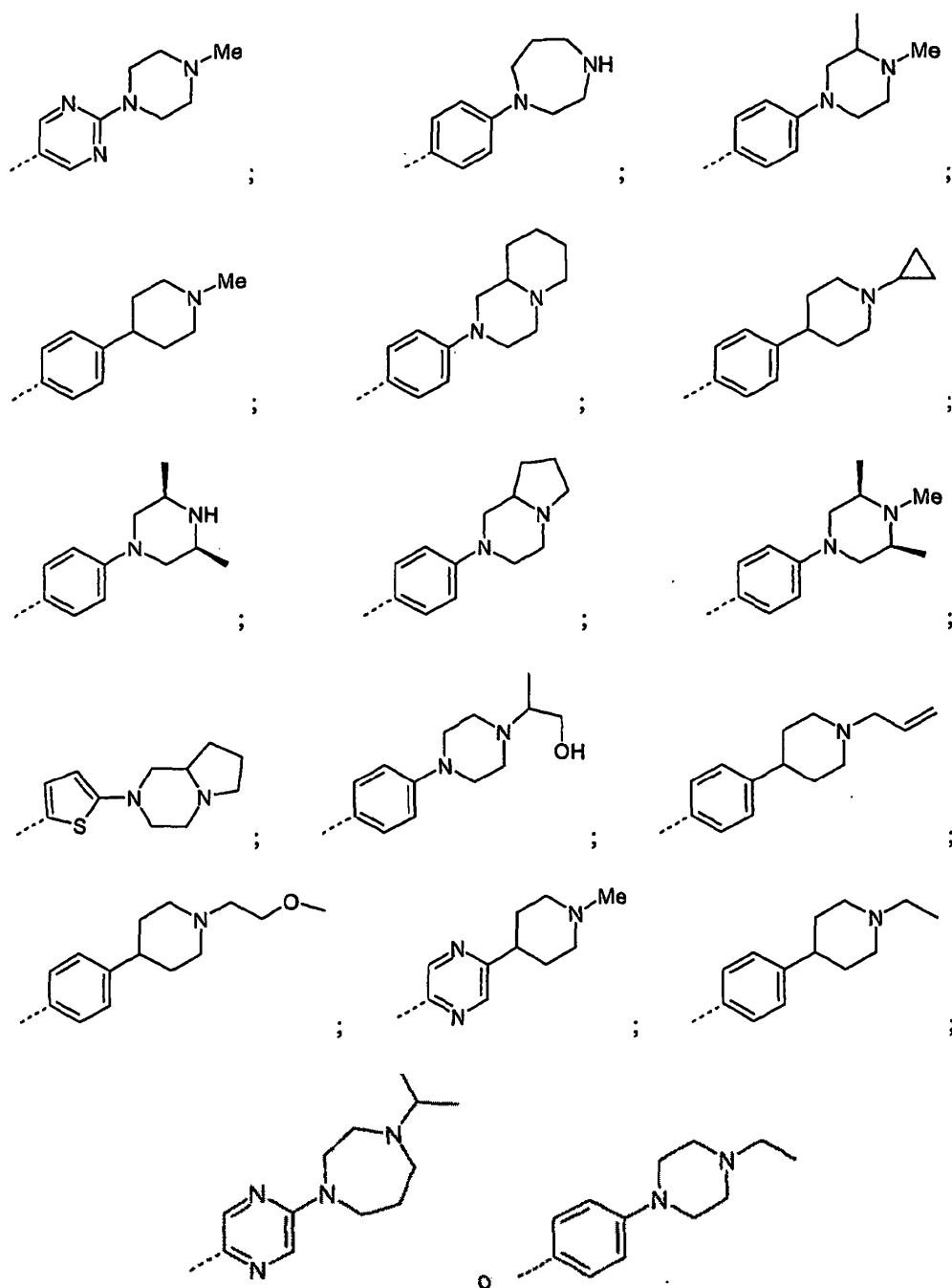


10

y

-B-(R²)_b representa un grupo





5

En otra realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

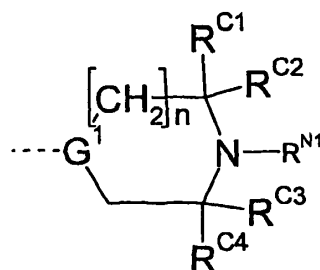
el anillo A representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo o tiazolilo;

10 el anillo B representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo o tiazolilo;

cada R¹ representa independientemente un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, -alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o un grupo -CONR²⁰R²¹;

15

R² representa



donde

G^1 es C o N,

n es 1 ó 2,

5 cada uno de R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₁, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), hidrógeno, halógeno e hidroxilo, o

10 R^{C1} y R^{C2} y/o R^{C3} y R^{C4} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo, o

15 R^{C1} y R^{C3} junto con los átomos a los que están unidos y el átomo de nitrógeno al que está unido el grupo R^{N1} forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo, y

20 R^{N1} se selecciona entre alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), hidrógeno y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alquiltio C₁-C₃, -NR⁵⁹R⁶⁰, -SO₂R⁶¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o

25 R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alquiltio C₁-C₃, -NR⁵⁶R⁵⁷, SO₂R⁵⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo;

R^3 representa hidrógeno;

X representa

CH₂ u O;

Y representa

CH₂;

a es 0, 1 ó 2; y

45 b es 1.

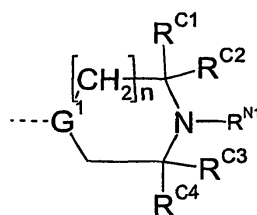
En otra realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

el anillo A representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;

el anillo B representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;

5 cada R^1 representa independientemente un grupo alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , $-NR^{14}R^{15}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , -alcoxi C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo),
 10 halógeno e hidroxilo, o un grupo $-CONR^{20}R^{21}$;

R^2 representa



donde

G^1 es C o N,

15 n es 1 ó 2,

20 cada uno de R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_3 , alquinilo C_2-C_3 , cicloalquilo C_3-C_5 (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_1 , alcoxi C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_2 , hidroxilo y trifluorometilo), hidrógeno, halógeno e hidroxilo, o

25 R^{C1} y R^{C2} y/o R^{C3} y R^{C4} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_2 , hidroxilo y trifluorometilo, o

30 R^{C1} y R^{C3} junto con los átomos a los que están unidos y el átomo de nitrógeno al que está unido el grupo R^{N1} forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_2 , hidroxilo y trifluorometilo, y R^{N1} se selecciona entre alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_2 , hidroxilo y trifluorometilo), hidrógeno y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_5 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^{59}R^{60}$, $-SO_2R^{61}$ (cada uno de los cuales puede estar
 40 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_2 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o

45 R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_3 , alquinilo C_2-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_5 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^{56}R^{57}$, SO_2R^{58} (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 ,

alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo;

R³ representa hidrógeno;

X representa CH₂ u O;

5 Y representa CH₂;

a es 0, 1 ó 2; y

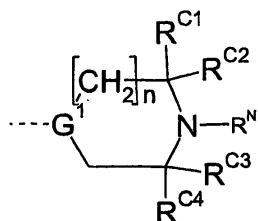
b es 1.

En otra realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

10 el anillo A representa un anillo de furilo, fenilo o piridilo;

el anillo B representa un anillo de fenilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;

15 cada R¹ representa independientemente un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, -alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o un grupo -CONR²⁰R²¹; R² representa



donde

20 G¹ es C o N,

n es 1 ó 2,

25 cada uno de R^{C1}, R^{C2}, R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, alquenoilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₁, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), hidrógeno, halógeno e hidroxilo, o

30 R^{C1} y R^{C2} y/o R^{C3} y R^{C4} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo, o

35 R^{C1} y R^{C3} junto con los átomos a los que están unidos y el átomo de nitrógeno al que está unido el grupo R^{N1} forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo, y R^{N1} se selecciona entre alquilo C₁-C₄, alquenoilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), hidrógeno y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alquiltio C₁-C₃, -NR⁵⁹R⁶⁰, -SO₂R⁶¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con

45

5 uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 4 a 7 miembros
 10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alquiltio C₁-C₃, -NR⁵⁶R⁵⁷, SO₂R⁵⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo;

R³ representa hidrógeno;

X representa CH₂ u O;

Y representa CH₂;

a es 0, 1 ó 2; y

15 b es 1.

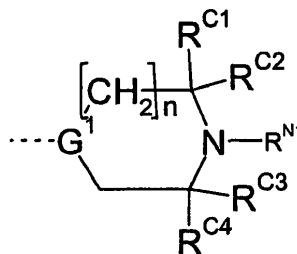
En otra realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

el anillo A representa un anillo de fenilo;

el anillo B representa un anillo de fenilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;

20 cada R¹ representa independientemente un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, -alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo),
 25 halógeno e hidroxilo, o un grupo -CONR²⁰R²¹;

R² representa



donde

G¹ es C o N,

30 n es 1 ó 2,

35 cada uno de R^{C1}, R^{C2}, R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₁, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), hidrógeno, halógeno e hidroxilo, o

40 R^{C1} y R^{C2} y/o R^{C3} y R^{C4} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo, o

R^{C1} y R^{C3} junto con los átomos a los que están unidos y el átomo de nitrógeno al que está unido el grupo R^{N1} forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de

5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo, y R^{N1} se selecciona entre alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), hidrógeno y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alquiltio C₁-C₃, -NR⁵⁹R⁶⁰, -SO₂R⁶¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alquiltio C₁-C₃, -NR⁵⁶R⁵⁷, SO₂R⁵⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo;

R³ representa hidrógeno;

X representa CH₂ u O;

Y representa CH₂;

25 a es 0, 1 ó 2; y

b es 1.

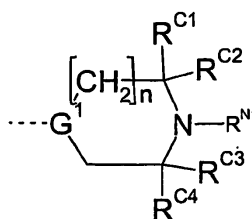
En otra realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

el anillo A representa un anillo de fenilo;

30 el anillo B representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;

cada R¹ representa independientemente un grupo alcoxi C₁-C₃;

R² representa



donde

35 G¹ es C o N,

n es 1 ó 2, cada uno de R^{C1}, R^{C2}, R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o

40 R^{C3} y R^{C4} junto con el átomo al que unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y

45 R^{N1} se selecciona entre alquilo C₁-C₂, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo) e hidrógeno, o

R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 4 a 7 miembros;

R^3 representa hidrógeno;

X representa CH_2 u O;

5 Y representa CH_2 ;

a es 0, 1 ó 2; y

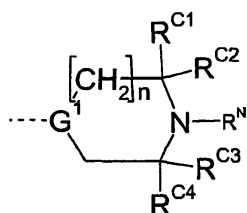
b es 1.

En otra realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

10 $A(R^1)_a$ representa 3,5-dimetoxifenilo;

el anillo B representa un anillo de fenilo, pirazinilo, pirimidinilo o tienilo;

R^2 representa



donde

15 G^1 es C o N,

n es 1 ó 2, cada uno de R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o

R^{C3} y R^{C4} , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo, y

20 R^{N1} se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, metoxietilo, etoxietilo, hidroxietilo, propenilo, propinilo, propilo, i-propilo, $-CH(CH_3)CH_2OH$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o

R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

R^3 representa hidrógeno;

25 X representa CH_2 u O;

Y representa CH_2 ; y

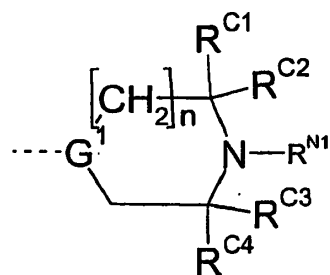
b es 1.

En otra realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

30 $A(R^1)_a$ representa 3,5-dimetoxifenilo;

el anillo B representa un anillo de fenilo, pirazinilo, pirimidinilo o tienilo;

R^2 representa



donde

G^1 es C o N,

n es 1,

5 cada uno de R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o

R^{C3} y R^{C4} , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo, y

R^{N1} se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, metoxietilo, etoxietilo, hidroxietilo, propenilo, propinilo, i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o

10 R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

R^3 representa hidrógeno;

X representa CH_2 u O;

Y representa CH_2 ; y

15 b es 1.

En una realización más de la invención, sólo uno de R^{C1} y R^{C2} o R^{C1} y R^{C3} o R^{C3} y R^{C4} o R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo.

En una realización más de la invención, R^{C1} y R^{C2} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo, y sólo uno de R^{C3} y R^{C4} o R^{N1} y R^{C4} puede formar, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo.

20 En una realización más de la invención, cada uno de R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo.

Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

- 25 4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(5-fenetil-2H-pirazol-3-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-morfolin-4-il-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3-fluoro-1-piperidil)metil]benzamida,
 N-[5-[2-[3-(2-Metoxietoxi)fenil]etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 30 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-[5-(2-piridin-3-iletel)-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(2-furil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3-furil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 35 N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-metil-piridin-3-carboxamida,
 6-Metoxi-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-metilsulfonil-benzamida,
 N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-metil-pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(prop-2-inilamino)piridin-2-carboxamida,
 40 6-Etilamino-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 4-Acetamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 4-benzamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 6-(2-metoxietoxi)-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,

4-ciano-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benceno-1,4-dicarboxamida,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-pirazol-1-il-benzamida,
 5 6-anilino-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 4-metanosulfonamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 4-(hidroximetil)-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 5-formamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-2-carboxamida,
 4-(dimetilsulfamoil)-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 6-hidroxi-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 10 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxamida,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1,3-oxazol-5-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(tetrazol-1-il)benzamida,
 N-[5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-il]carbamato de prop-2-enilo,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1,2,4-triazol-1-il)benzamida,
 15 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-pirazol-1-il-piridin-3-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-fluoro-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-3-metoxi-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-3-morfolin-4-il-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-2-metoxi-benzamida,
 20 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(2-etoxietoxi)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(1-piperidil)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-piperidilmetoxi)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-piperazin-1-il-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-6-piperazin-1-il-piridin-3-carboxamida,
 25 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(dimetilaminometil)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(2-hidroxi-etoxi)benzamida,
 4-(2-aminopropil)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[(3,3-dimetil-1-piperidil)metil]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]benzamida,
 30 4-[(7-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metil]-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[(3-fluoro-1-piperidil)metil]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-iletixi)benzamida,
 4-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etoxi]-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-iletil)benzamida,
 35 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[(metil-(oxolan-2-ilmetil)amino)metil]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-piperidil)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-dimetilamino-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-5-piperazin-1-il-tiofen-2-carboxamida,
 6-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-3-carboxilato de metilo,
 40 6-cloro-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 6-ciano-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 4-hidroxi-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-carboxamida,
 45 ácido 5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxílico,
 5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxilato de metilo,
 5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxilato de etilo,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-carboxamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(2-dimetilaminoetilamino)benzamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida,
 50 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-6-piperazin-1-il-piridin-3-carboxamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-1H-pirazol-3-il]-3-piperazin-1-il-benzamida,
 4-(1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-[5-(dimetilaminometil)-2-furil]etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 55 N-[5-(2-benzo[1,3]dioxol-5-iletel)-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(4-metoxi-2-metil-fenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-yodo-benzamida,
 60 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metilamino]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)benzamida,
 65 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida,

- 4-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]4-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(1-metil-4-piperidil)benzamida,
 5 4-(3,4,6,7,8,8a-Hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)benzamida,
 10 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzamida,
 15 4-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]tiofen-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida,
 4-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-
 carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 20 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 5-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]benzamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)benzamida,
 25 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida,
 5-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida,
 5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-
 carboxamida,
 30 5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-
 carboxamida,
 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metil-4-oxidopiperazin-4-io-1-il)benzamida,
 4-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 35 2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-
 carboxamida,
 5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]tiofen-2-
 carboxamida,
 5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo(2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]tiofen-2-
 carboxamida,
 40 5-(3,4,6,7,8,8a-Hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-
 carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida,
 45 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida,
 2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-
 carboxamida,
 2-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-
 carboxamida,
 50 5-[(3R,5S)-4-(cianometil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-
 carboxamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-[(3R,5S)-3,4,5-timetilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida,
 5-[(3R,5S)-4-(cianometil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-
 carboxamida,
 55 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida,
 2-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-
 carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 60 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[4-(1-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-il]benzamida,
 N-(3-(3,5-dimetoxibenciloxi)-1H-pirazol-5-il)-2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 65 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-etilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxamida,

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-etil-3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-prop-2-enilpiperidin-4-il)benzamida,
 4-(1,4-diazepan-1-il)-N-[2-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-prop-2-enilpiperidin-4-il)benzamida,
 5 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]tiofen-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-[(3S)-3-propan-2-ilpiperazin-1-il]pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 10 4-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-octahidropirrol[3,4-b]piridin-6-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(1-metilpiperidin-4-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]benzamida,
 15 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 5-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-[3-(metoximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxamida,
 20 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(3-metilaminopirrolidin-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-prop-2-enil-1,4-diazepan-1-il)benzamida,
 4-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 25 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)benzamida,
 30 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-prop-2-enil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 5-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-propan-2-enil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 35 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 2-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-[3-(metilcarbamoil)fenil]etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamida

y sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

40 En otro aspecto de la invención, los compuestos particulares de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 20 o sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

En otro aspecto de la invención, los compuestos particulares de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 20 o sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

45 En otro aspecto de la invención, los compuestos particulares de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 20, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 80, 81, 85, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 95 ó 96, o sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

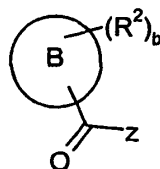
En otro aspecto de la invención, los compuestos particulares de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos 2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 20, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 80, 81, 85, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 95 ó 96, o sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

50 En otro aspecto de la invención, los compuestos particulares de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos 10, 11, 12, 20, 43, 44, 45, 46, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 80, 81, 85, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 95 ó 96, o sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

55 En otro aspecto de la invención, los compuestos particulares de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos 2, 3, 4, 10, 11, 12, 20, 42, 43, 45, 47, 50, 56, 57, 59, 60, 69, 70, 71, 73, 75, 80, 81, 85, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 174, 175, 176, 177, 179 ó 180, o sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

En otro aspecto de la invención, los compuestos particulares de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos 12, 45, 73, 75, 81, 92, 98, 99, 100, 103, 104, 110, 121, 137, 144, 148, 152, 154, 155, 159, 167, 179 ó 180, o sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

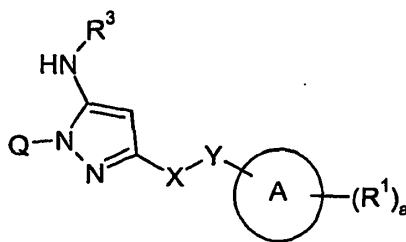
- 5 La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

- 10 en la que Z representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, por ejemplo cloro, -CN, -N₃, -OH o un grupo -OR, -OC(O)R, -OCR(NR^aR^b)₂ o -OC(=NR)NR^aR^b en el que R es un alquilo, arilo, heteroarilo o alcarilo opcionalmente sustituido y cada R^a, R^b es independientemente hidrógeno o un alquilo, arilo o alcarilo opcionalmente sustituido), y B, R² y b son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I),

con un compuesto de fórmula (III)



(III)

- 15 en la que Q es hidrógeno o un grupo protector (por ejemplo, un grupo t-Bu o BOC o como se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)), y A, R¹, R³, X, Y y a son como se han definido en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) para dar un compuesto de fórmula (I), y opcionalmente realizar uno o más de los siguientes:

- convertir el compuesto obtenido en un compuesto más de la invención
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

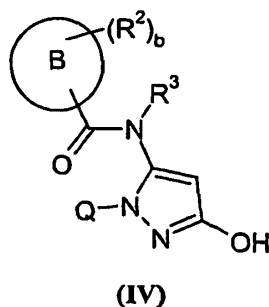
- 20 Los compuestos adecuados de Fórmula (II) incluyen ácidos carboxílicos o derivados reactivos de un ácido carboxílico. Los ácidos carboxílicos o derivados reactivos de un ácido carboxílico incluyen haluros de acilo, tales como un cloruro de acilo formado por la reacción del ácido con un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido con un cloroformiato, tal como cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción de un ácido carboxílico con un fenol tal como pentafluorofenol, con éster tal como trifluoroacetato de pentafluorofenilo o un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol o N-hidroxibenzotriazol; una acil azida, por ejemplo una azida formada por la reacción del ácido con una azida, tal como difenilfosforilazida; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido con un cianuro, tal como cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido con una carbodiimida tal como dicitohexilcarbodiimida o con un compuesto de uronio tal como hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (V).
- 25
- 30

- La reacción puede realizarse convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno. La reacción también puede realizarse en presencia de un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de -20 °C a 100 °C, preferiblemente entre 0 °C y la temperatura ambiente, dependiendo de la reacción que se realice y de la naturaleza del grupo saliente Z.
- 35

5 La reacción puede realizarse típicamente en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen bases de amina orgánica, tales como piridina, 2,6-lutidina, *N,N*-diisopropiletilamina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de calcio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, amidas de metales alcalinos, tales como hexametildisilazida sódica (NaHMDS), o hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico, dependiendo de la reacción que se realice y de la naturaleza del grupo saliente Z.

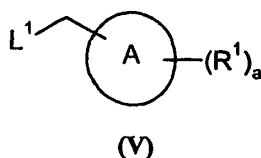
La reacción también puede realizarse en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo trimetilaluminio, dependiendo de la reacción que se realice y de la naturaleza del grupo saliente Z.

10 Como alternativa, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



15 en la que Q es hidrógeno o un grupo protector (por ejemplo un grupo t-Bu o BOC o como se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)); y B, R², R³ y b son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I),

con un compuesto de fórmula (V)



20 en la que L¹ representa OH o un grupo saliente tal como halógeno o OTs; y A, R¹ y a son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I)

para dar un compuesto de fórmula (I)

y opcionalmente realizar uno o más de los siguientes:

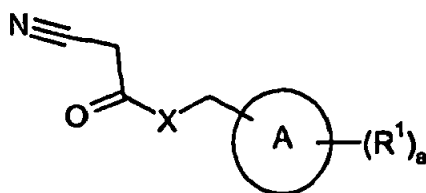
- convertir el compuesto obtenido en un compuesto más de la invención
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

25 La reacción puede realizarse convenientemente en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura en el intervalo de 0 °C a la temperatura ambiente. Cuando L¹ es OH, la reacción típicamente puede realizarse en presencia de azidocarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina. Cuando L¹ es un halógeno o OTs, la reacción puede realizarse convenientemente en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente a 100 °C. La reacción puede realizarse típicamente en presencia de una base inorgánica tal como carbonato potásico o hidruro sódico.

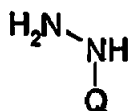
30 Los compuestos de fórmula (II), (III), (IV) o (V) están disponibles en el mercado, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse usando técnicas conocidas.

Los compuestos de fórmula (II), en la que Z es halógeno o -OR, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) en la que Z es -OH por métodos conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, pueden emplearse métodos conocidos para la preparación de cloruro de ácidos o ésteres a partir de ácidos carboxílicos.

35 Los compuestos de fórmula (III) en la que X representa CH₂ pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



con una hidrazina de fórmula (VII)

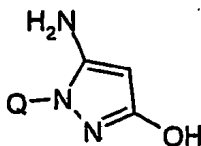


5 La reacción puede realizarse convenientemente en un disolvente, tal como etanol, a un intervalo de temperaturas de 60 a 80 °C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (III) en la que X representa O pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)

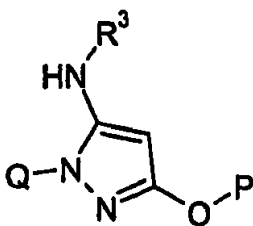


con un compuesto de fórmula (IX)

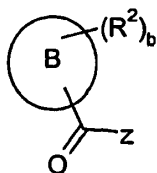


10 La reacción puede realizarse convenientemente en un disolvente, tal como diclorometano, a un intervalo de temperaturas de 0 °C a la temperatura ambiente. La reacción típicamente puede realizarse en presencia de azidocarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X)



15 con un compuesto de fórmula (II)



en la que

20 Z representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, por ejemplo cloro, -CN, -N₃, -OH o un grupo -OR, -OC(O)R, -OCR(NRᵃRᵇ)₂ o -OC(=NR)NRᵃRᵇ en el que R es un alquilo, arilo, heteroarilo o alcarilo opcionalmente sustituido y cada Rᵃ, Rᵇ es independientemente hidrógeno o un alquilo, arilo o alcarilo opcionalmente sustituido);

P representa H o un grupo protector (por ejemplo, como se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991));

Q es hidrógeno o un grupo protector (por ejemplo, un grupo t-Bu o BOC o como se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)); y

5 B, R², R³ y b son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula **(I)**,
y, cuando P es un grupo protector, retirar el grupo protector P.

Los compuestos de fórmula **(VI)**, **(VII)**, **(VIII)** y **(IX)** son compuestos disponibles en el mercado, o son conocidos en la bibliografía, o se preparan por procesos convencionales conocidos en la técnica.

10 Los compuestos de fórmula **(I)** pueden convertirse en otros compuestos de fórmula **(I)** usando procedimientos convencionales. Los ejemplos de los tipos de reacciones de conversión que pueden usarse incluyen introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Los ejemplos de reacciones de sustitución aromática incluyen la
15 introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado; la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo arilo, por ejemplo, usando un haluro de arilo en condiciones de Suzuki; la introducción de un grupo amino usando, por ejemplo, un haluro de arilo y una amina en condiciones de Buchwald; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos de reacciones de reducción incluyen la
20 reducción de un grupo nitro a un grupo amino por hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o por tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; y los ejemplos particulares de reacciones de oxidación incluyen oxidación de alquilitio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo. Estos reactivos y condiciones de reacción descritos anteriormente son bien conocidos en la técnica.

25 Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos de la presente invención puede ser necesario proteger algunos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o compuestos intermedios mediante grupos protectores. De esta manera, la preparación de los compuestos de fórmula **(I)** puede implicar, en diversas etapas, la adición y la eliminación de uno o más grupos protectores.

30 La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Los compuestos de fórmula **(I)** anterior pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de adición de ácidos tal como un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato, o una sal de metal alcalino tal como una sal sódica o potásica.

35 Ciertos compuestos de fórmula **(I)** pueden existir en formas estereoisoméricas. Debe entenderse que la invención incluye el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de fórmula **(I)** y mezclas de los mismos, incluyendo los racematos. El uso de tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención.

40 Ciertos compuestos de fórmula **(I)**, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden aislarse en forma de un sólido amorfo o en forma de un sólido cristalino. Si el compuesto está en forma cristalina, puede existir en numerosas formas polimórficas diferentes. Los ejemplos de compuestos que se han aislado en forma de sólidos amorfos o cristalinos incluyen: Ejemplo 10 aislado como una forma cristalina (2-Theta° 3,521 (100%), 7,025 (14,8%), 9,274 (16,9%), 9,654 (15,2%), 10,162 (14,8%), 10,508 (19,3%), 11,628 (49,8%), 12,047 (19,3%), 14,516 (21%), 16,242 (26,3%), 17,682 (18,5%), 18,099 (31,3%), 18,615 (92,6%), 19,315 (56,8%), 20,353 (16%), 20,581 (17,3%),
45 21,192 (10,3%), 22,467 (23%), 23,057 (88,1%), 23,28 (52,3%), 24,261 (34,2%), 25,363 (10,7%), 27,546 (15,6%), 28,285 (14%) y 29,862 (11,9%); Ejemplo 75 aislado en forma de un sólido amorfo; Ejemplo 81 aislado en forma de un sólido amorfo; Ejemplo 144 aislado como una forma cristalina (2-Theta° 3,62 (100%), 7,247 (4,6%), 10,013 (5,1%), 10,889 (8,1%), 11,294 (7,7%), 12,185 (8,6%), 14,091 (19%), 18,2 (12,7%), 19,102 (8,9%), 19,789 (15,2%) y 20,608 (32,7%); Ejemplo 99 aislado como una forma cristalina (2-Theta° 4,293 (100%), 8,498 (14%), 10,694 (8,1%),
50 13,078 (4,5%), 15,056 (49,4%), 16,14 (8,1%), 16,298 (11,1%), 17,425 (34,6%), 17,812 (23,1%), 18,157 (9,6%), 19,224 (15%), 20,931 (20,2%), 21,819 (27,9%), 22,248 (16,2%), 22,593 (23,7%), 23,416 (8,8%), 24,726 (26%), 25,295 (11,6%), 25,859 (5,6%), 27,001 (5,9%), 27,754 (5,3%), 28,442 (4,8%), 29,861 (4,3%), 30,89 (3,8%), 32,264 (5,9%) y 32,896 (5,4%); Ejemplo 147 aislado como una forma cristalina (2-Theta° 4,492 (91,3%), 12,465 (23,1%), 13,862 (26,3%), 14,56 (14,4%), 15,811 (16,3%), 17,226 (24,4%), 17,886 (20%), 18,3 (15%), 18,9 (100%), 21,328 (20%), 21,705 (28,1%), 23,263 (27,5%), 23,699 (19,4%), 24,005 (53,8%), 24,333 (37,5%), 25,184 (11,9%), 26,114 (11,3%), 26,573 (10,6%) y 27,803 (16,9%); Ejemplo 151 aislado como una forma cristalina (2-Theta° 3,754 (29,6%), 8,495 (13,9%), 10,235 (19,1%), 10,98 (29,6%), 12,014 (23,5%), 13,38 (18,3%), 14,591 (33%), 15,924 (41,7%), 17,057 (26,1%), 17,379 (30,4%), 18,219 (32,2%), 18,791 (36,5%), 19,201 (100%), 19,577 (47,8%), 20,788 (33%),

21,394 (27%), 22,07 (33%), 23,285 (25,2%), 23,922 (29,6%) y 25,533 (33%); Ejemplo 154 aislado como una forma cristalina (2-Theta° 5,833 (89,6%), 9,786 (21,9%), 10,784 (32,8%), 12,121 (30,7%), 13,394 (35,4%), 13,709 (45,3%), 14,939 (28,1%), 16,799 (35,4%), 17,664 (25%), 18,223 (21,9%), 18,646 (50%), 19,29 (25,5%), 20,563 (35,4%), 21,32 (100%), 22,747 (37,5%), 24,154 (38,5%), 25,197 (23,4%), 25,704 (15,1%), 26,752 (16,7%) y 31,134 (12%); y Ejemplo 155 aislado en forma de un sólido amorfo. A menos que se indique otra cosa, los patrones de difracción de polvo de rayos X se determinaron montando una muestra del material cristalino sobre un soporte con forma de oblea de cristal de silicio único Siemens (SSC) distribuyendo la muestra en una capa fina con la ayuda de un portaobjetos de microscopio. La muestra se hizo girar a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística del recuento) y se irradió con rayos X generados con un tubo de cobre de foco fino largo funcionando a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1,5418 angstroms usando un difractor Siemens 5000. Se hizo pasar la fuente de rayos X colimada por un conjunto de rendijas de divergencia variables automáticas a V20 y se dirigió la radiación reflejada por una rendija antidispersión de 2 mm y una rendija del detector de 0,2 mm. La muestra se expuso durante 1 segundo por un incremento de 2-theta de 0,02 grados (modo de barrido continuo) por el intervalo 2-theta de 2 grados a 40 grados en modo theta-theta. El instrumento estaba equipado con un contador de centelleo como detector. El control y captura de datos se hizo mediante una estación de trabajo Dell Optiplex 686 NT 4.0 funcionando con software Diffract+.

Un experto en la materia apreciará que los datos de los patrones de difracción presentados en la presente memoria no se tienen que interpretar como absolutos (para más información véase Jenkins, R & Snyder, R. L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996). Por lo tanto, debe entenderse que la forma cristalina no se incluye como limitación para los cristales que proporcionan patrones de difracción de polvo de rayos X idénticos a los patrones de difracción de polvo de rayos X descritos en la presente memoria. La presente invención también incluye cualquier cristal que proporcione patrones de difracción de polvo de rayos X sustancialmente iguales a los descritos en la presente memoria. Una persona experta en la materia de la difracción de polvo de rayos X es capaz de determinar la similitud sustancial de los patrones de difracción de polvo de rayos X y entenderá que las diferencias pueden ser el resultado de diversos factores, por ejemplo, errores de medición provocados por las condiciones de medición (tales como el equipo, la preparación de las muestras o la máquina usada); variaciones en la intensidad provocadas por las condiciones de medición y la preparación de las muestras; variaciones en las intensidades relativas de los picos provocadas por variaciones en las relaciones de tamaño o de aspecto no unitario de los cristales; y la posición de las reflexiones que puede verse afectada por la altura precisa a la que la muestra se asienta en el difractor y la calibración cero del difractor, y lo plana que sea la superficie de la muestra.

Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como sustancias farmacéuticas, en particular como moduladores o inhibidores de la actividad de FGFR, y pueden usarse en el tratamiento de enfermedades/afecciones proliferativas e hiperproliferativas, cuyos ejemplos incluyen los siguientes cánceres:

- (1) carcinoma, incluyendo el de: vejiga, cerebro, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, próstata, estómago, cuello del útero, colon, tiroides y piel;
- (2) tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B y linfoma de Burkett;
- (3) tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica y leucemia promielocítica;
- (4) tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma y
- (5) otros tumores, incluyendo: melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma.

En una realización los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de tumores de vejiga, mama y próstata y del mieloma múltiple.

De esta manera, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento, para uso en terapia.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, para uso en un método de tratamiento del cuerpo del ser humano o del animal por tratamiento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, como se define en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deberían interpretarse en consecuencia.

La invención también proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente memoria.

5 Se ha encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son agentes anticancerosos eficaces cuya propiedad se cree que surge de la modulación o inhibición de la actividad de FGFR. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o dolencias médicas mediadas, solo o en parte, por FGFR, es decir, los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibidor de FGFR en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento.

10 De esta manera, los compuestos de la presente invención proporcionan un método para tratar el cáncer caracterizado por la inhibición de FGFR, es decir, los compuestos se pueden utilizar para producir un efecto anticanceroso mediado, sólo o en parte, por la inhibición de FGFR.

15 Es de esperar que dicho compuesto de la invención posea una amplia serie de propiedades anticancerosas, ya que se han observado mutaciones de activación en FGFR en muchos cánceres humanos, incluyendo pero sin limitación cáncer de mama, vejiga, próstata y mieloma múltiple. De esta manera, se espera que un compuesto de la invención poseerá actividad anticancerosa contra estos cánceres. Se espera adicionalmente que un compuesto de la presente invención poseerá actividad contra una diversidad de leucemias, neoplasias linfoides y tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas en tejidos tales como el hígado, riñón, vejiga, próstata, mama y páncreas. En una realización, es de esperar que los compuestos de la invención ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores
20 sólidos primarios y recurrentes, por ejemplo, de piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios. Más particularmente, es de esperar que dichos compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, inhiban el crecimiento de los tumores que están asociados con FGFR, especialmente los tumores que son significativamente dependientes de FGFR para su crecimiento y propagación, incluyendo, por ejemplo, ciertos tumores de vejiga, próstata, mama y mieloma múltiple.

25 De esta manera, de acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente memoria, para su uso como un medicamento

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente memoria, en la fabricación de un
30 medicamento para el uso en la producción de un efecto inhibidor de FGFR en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente memoria, en la fabricación de un
35 medicamento para el uso en la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, leucemias, tumores linfoides malignos, mieloma múltiple, carcinomas y sarcomas de hígado, de riñón, de vejiga, de próstata, de mama y de páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, de colon, de tiroides, de pulmones y de ovarios.
40

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, en la producción de un efecto inhibidor de FGFR en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

45 De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, en la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente memoria, en el tratamiento del melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, leucemias, tumores linfoides malignos, mieloma múltiple, carcinomas y sarcomas de hígado, de riñón, de vejiga, de próstata, de mama y de páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, de colon, de tiroides, de pulmones y de ovarios.
50

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de FGFR en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula **(I)** o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, como se define en la presente memoria.
55

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, como se define en la presente memoria.

- 5 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento del melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, leucemias, tumores linfoides malignos, mieloma múltiple, carcinomas y sarcomas de hígado, de riñón, de vejiga, de próstata, de mama y de páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, de colon, de tiroides, de pulmones y de ovarios, en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que necesite dicho
10 tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria.

- En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha define en la presente memoria, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, para su uso en la producción de
15 un efecto inhibidor de FGFR en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha define en la presente memoria, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, para su uso en la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

- 20 En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente memoria, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de melanoma, tumores papilares de tiroides, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, leucemias, tumores linfoides malignos, mieloma múltiple, carcinomas y sarcomas de hígado, de riñón, de vejiga, de próstata, de mama y de páncreas, y tumores sólidos primarios y recurrentes de la piel, de colon, de
25 tiroides, de pulmones y de ovarios en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

- Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar por sí mismos pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I) o sal (principio activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo, farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender de 0,01 a 99%p (porcentaje en peso), de 0,05 a 80%p, de 0,10 a 70%p, y/o incluso de 0,10 a 50%p, de principio activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

- La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente memoria, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
35

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente memoria, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía tópica (por ej., en la piel o en el pulmón y/o vías respiratorias) en forma de, por ej., cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones en polvo seco; o por vía sistémica, por ej., por administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones; o por administración subcutánea; o por administración rectal en forma de supositorios; o por vía transdérmica.
40

- Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. De esta manera, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.
45

- Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden estar no recubiertas o recubiertas o para modificar su disgregación y la posterior absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento y procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.
50

- Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en que las que el principio activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como
55

cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o con un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las suspensiones acuosas contienen en general el principio activo en forma de polvo finamente dividido junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o agentes humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno) o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

20 Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral agradable al gusto. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

25 Los polvos y gránulos dispersables, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua, contienen en general el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se ilustran agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se encuentran en la naturaleza tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos que se encuentran en la naturaleza tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico.

35 Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa y también pueden contener un agente demulcente, conservante, aromatizante y/o colorante.

40 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable, estéril, también puede ser una solución o suspensión inyectable, estéril, en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral, no tóxico, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.

45 Se pueden preparar formulaciones de supositorios mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y se funda por lo tanto en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las formulaciones tópicas, tales como: cremas, pomadas, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, se pueden obtener en general formulando un principio activo con un vehículo o diluyente convencional aceptable por vía tópica, usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

50 Las composiciones para administración por insuflación pueden estar en forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de diámetro medio de, por ejemplo, 30 μm o mucho menos, comprendiendo el polvo mismo principio activo solo o diluido con uno o más vehículos fisiológicamente aceptables tales como lactosa. Después, el polvo para insuflación se retiene convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, de 1 a 50 mg de principio activo para uso con un dispositivo turbo-inhalador, tal como se usa para insuflación del agente conocido cromoglicato de sodio.

55

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el principio activo bien como un aerosol que contiene gotitas sólidas finamente divididas o líquidas. Se pueden usar propulsores de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados o

hidrocarburos, volátiles y el dispositivo para el aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de principio activo.

Para más información sobre formulación se remite al lector al Capítulo 25,2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990,

- 5 El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos de un compuesto de la invención variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración de acuerdo con principios de medicina bien conocidos.

En general, un compuesto de la invención se administrará de forma que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg a 1000 mg de principio activo por kg de peso corporal, proporcionada si se requiere en dosis divididas. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado, de la vía particular de administración y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, la dosificación óptima puede determinarla el médico que está tratando a un paciente particular. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Por lo tanto, por ejemplo, para la administración intravenosa, generalmente se usará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg a 30 mg de principio activo por kg de peso corporal. De forma similar, para la administración por inhalación, se usará generalmente una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg a 25 mg de principio activo por kg de peso corporal. Se prefiere sin embargo la administración oral. Por ejemplo, una formulación deseada para administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0,1 mg a 2 g de principio activo.

20 Para más información sobre Vías de Administración y Regímenes de Dosificación se remite al lector al Capítulo 25,3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El tratamiento anticanceroso definido anteriormente en la presente memoria puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencional. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

25 (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como: vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa) e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

30 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de

5*-reductasa tales como finasterida;

40 (iii) agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de la familia de las quinasas c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; la Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il}-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem, 2,004, 47, 6,658-6,661) e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno urocinasa o anticuerpos contra Heparanasa);

45 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos contra factores de crecimiento y anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbitux, C225] y cualquier anticuerpo contra factores de crecimiento o receptores de factores de crecimiento descritos por Stem et al. Critical reviews en oncology/haematology, 2005, Vol. 54, págs. 11-29); dichos inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib

- (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través de quinasas MEK y/o AKT, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de quinasa abl, inhibidores de quinasa receptora de IGF (factor de crecimiento similar a insulina); inhibidores de la aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina tales como los inhibidores de CDK2 y/o CDK4;
- (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab (Avastin™) e inhibidores de tirosina quinasa receptora VEGF, tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; en el documento WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; en la patente internacional WO 01/60814), compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina avb3 y angiostatina)];
- (vi) agentes de lesión vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas indicadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo estrategias para sustituir genes anómalos tales como p53 anómalo o BRCA1 ó BRCA2 anómalos, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y estrategias para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos y
- (ix) estrategias de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo estrategias ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4, o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.

Ejemplos

La invención se describirá ahora con más detalle con respecto a los siguientes ejemplos ilustrativos en los que, a menos que se indique lo contrario:

- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, esto es, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C;
- (ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 Pascales; 4,5-30 mm de Hg) con una temperatura del baño de hasta 60 °C;
- (iii) cromatografía significa cromatografía ultrarrápida en gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de gel de sílice;
- (iv) en general, el transcurso de las reacciones se siguió por TLC y los tiempos de reacción se dan únicamente a título ilustrativo;
- (v) los productos finales presentaron espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear de protón (RMN) y/o datos espectrales de masas;
- (vi) los rendimientos se dan sólo como ilustración y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante un desarrollo diligente de los procesos; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;
- (vii) cuando se dan, los datos de RMN están en forma de valores de delta para protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) en relación a tetrametilsilano (TMS) como un patrón interno, determinado a 300 MHz, en DMSO-d₆ a menos que se indique otra cosa;
- (viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan unidades y símbolos del SI;
- (ix) las relaciones de disolventes se dan en términos de volumen:volumen (v/v); y

(x) los datos espectrales de masas (MS) se generaron en un sistema LC/MS, en el que el componente de HPLC comprendía generalmente un equipo Agilent 1100 o Waters Alliance HT (2790 & 2795) y se desarrolló en una columna Phenomenex Gemini C18 5 μ m, 50 x 2 mm (o similar), eluyendo con un eluyente ácido (por ejemplo, usando un gradiente entre 0-95% agua/acetonitrilo con 5% de un ácido fórmico al 1% en una mezcla agua:acetonitrilo 50:50 (v/v); o usando un sistema disolvente equivalente con metanol en lugar de acetonitrilo), o bien con un eluyente básico (por ejemplo, usando un gradiente entre 0 - 95% de agua / acetonitrilo con 5% de una mezcla de amoníaco 880 al 0,1% en acetonitrilo); y el componente MS comprendía generalmente un espectrómetro Waters ZQ. Se generan cromatogramas para intensidad de pico base positiva y negativa de Electropulverización (ESI), y el cromatograma de absorción total UV de 220-300 nm, y se dan los valores para m/z; generalmente, solo se mencionan los iones que indican la masa de partida y, a menos que se especifique otra cosa, el valor indicado es (M+H)⁺ para el modo de ión positivo y (M-H)⁻ para el modo de ión modificado;

(xi) La HPLC preparativa se realizó sobre sílice de fase inversa C18, por ejemplo en una columna preparativa de fase inversa Waters "Xterra" (sílice de 5 micrómetros, diámetro 19 mm, longitud 100 mm) usando mezclas cada vez menos polares como eluyente, por ejemplo mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía ácido acético al 1% o hidróxido de amonio acuoso al 1% (d = 0,88) y acetonitrilo;

(xii) se han utilizado las siguientes abreviaturas:

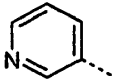
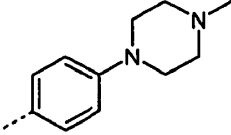
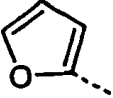
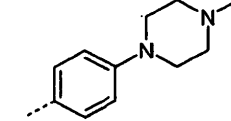
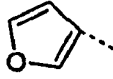
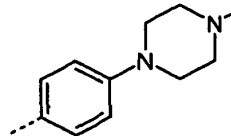
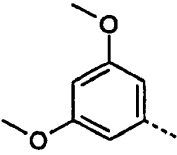
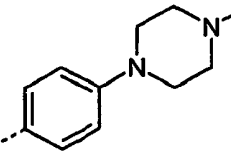
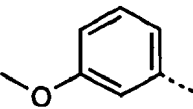
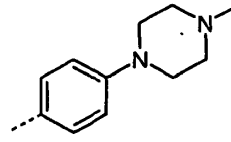
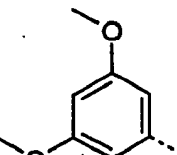
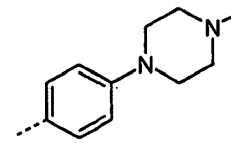
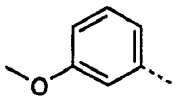
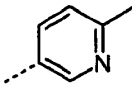
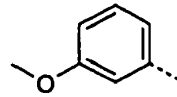
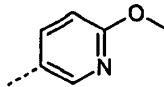
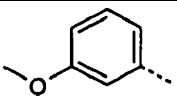
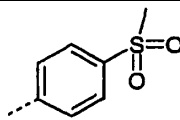
THF	tetrahidrofurano;
DMF	N,N-dimetilformamida;
EtOAc	acetato de etilo;
DCM	diclorometano; y
DMSO	
DIPEA	dimetilsulfóxido
PBS	N,N-diisopropiletilamina (también conocido como N-etil-N-propan-2-il-propan-2-amina) tampón fosfato salino
HEPES	N-[2-Hidroxietil]piperazin-N'-[2-ácido etanosulfónico]
DTT	ditiotreititol
ATP	Adenosina trifosfato
BSA	albúmina de suero bovino
DMEM	Medio Eagle modificado e Dulbecco
MOPS	ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico

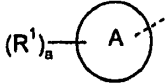
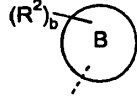
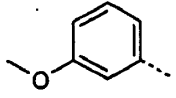
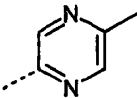
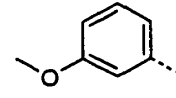
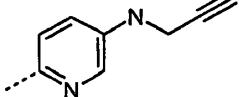
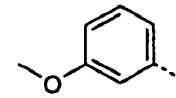
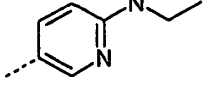
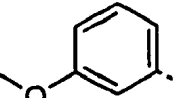
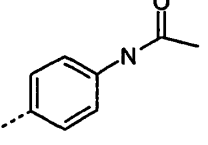
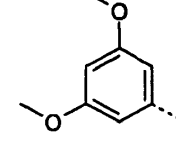
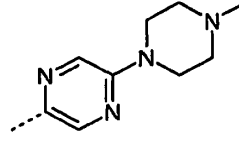
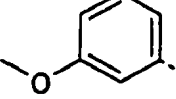
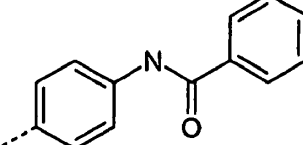
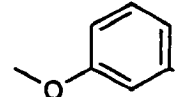
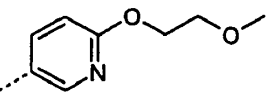
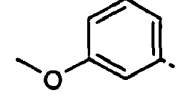
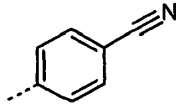
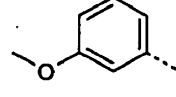
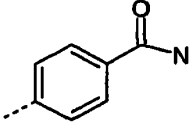
(xiii) los compuestos se nombran usando Software propietario de nombrado: Openeye Lexichem versión 1.4, usando la convención de nomenclatura IUPAC;

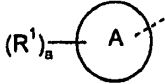
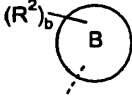
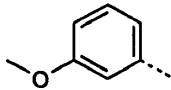
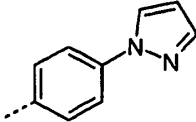
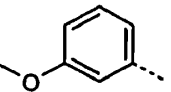
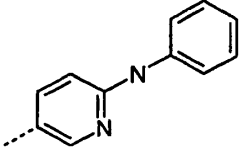
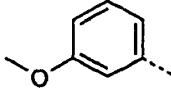
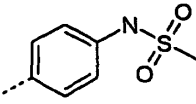
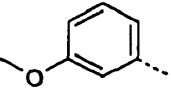
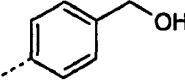
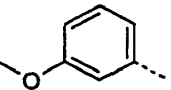
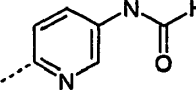
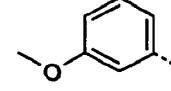
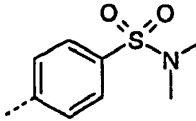
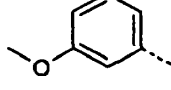
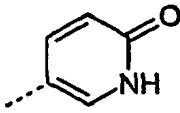
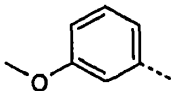
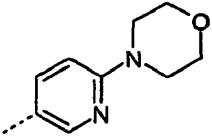
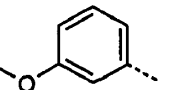
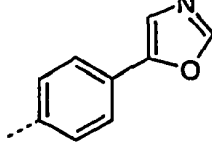
(xiv) a menos que se indique otra cosa, los materiales de partida están disponibles en el mercado.

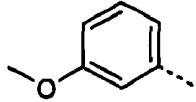
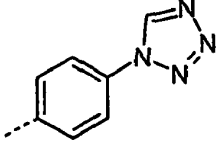
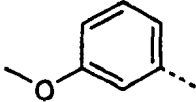
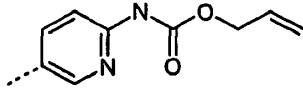
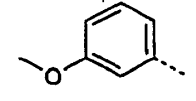
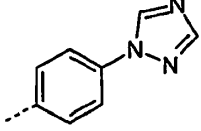
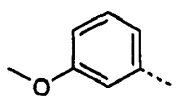
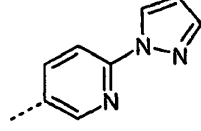
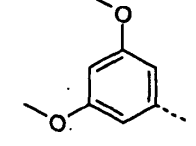
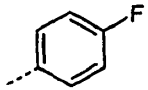
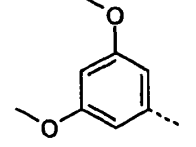
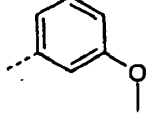
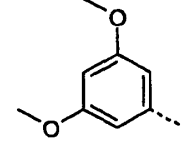
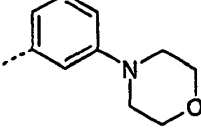
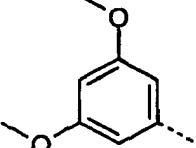
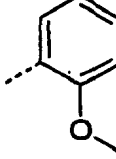
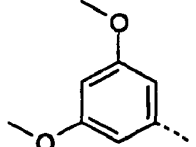
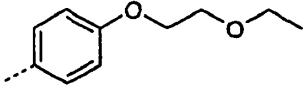
Tabla 1

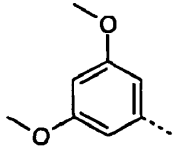
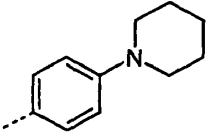
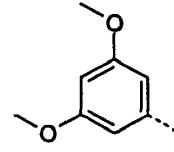
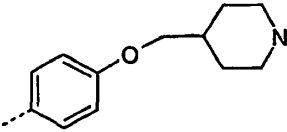
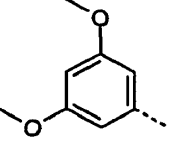
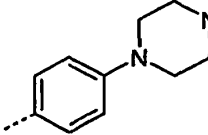
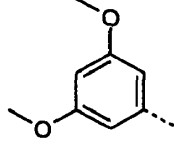
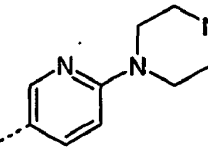
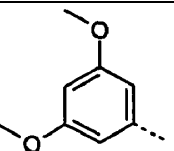
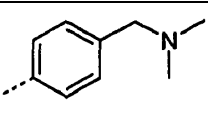
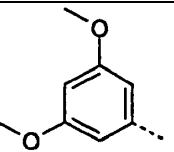
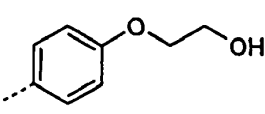
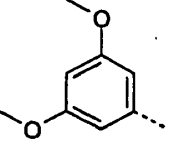
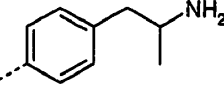
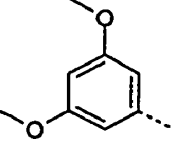
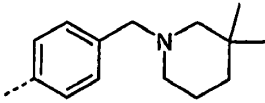
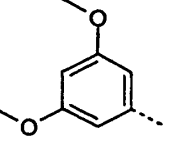
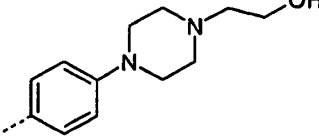
Ejemplo	$(R^1)_a$ A	X	$(R^2)_b$ B	R^3
1		CH ₂		H
2		CH ₂		H
3		CH ₂		H
4		CH ₂		H
5		CH ₂		H
6		CH ₂		H

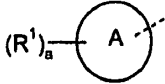
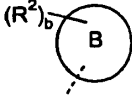
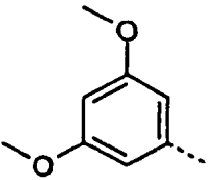
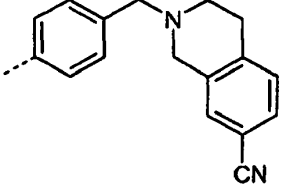
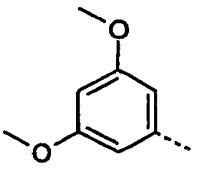
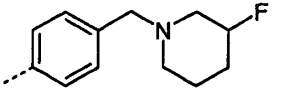
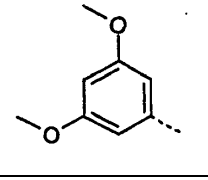
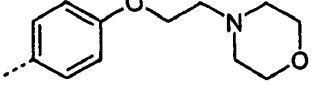
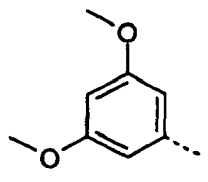
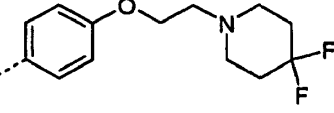
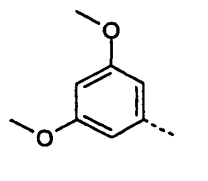
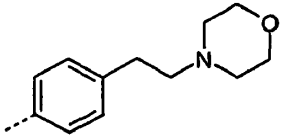
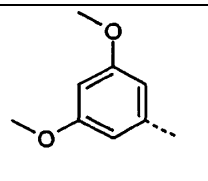
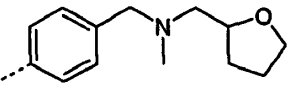
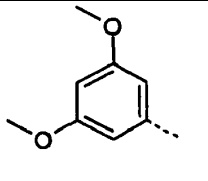
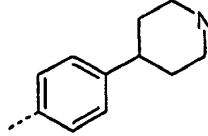
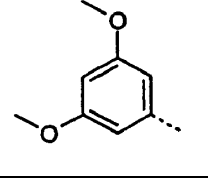
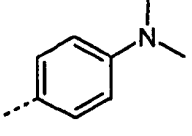
Ejemplo	$(R^1)_a$ A	X	$(R^2)_b$ B	R3
7		CH ₂		H
8		CH ₂		H
9		CH ₂		H
10		CH ₂		H
11		CH ₂		H
12		O		H
13		CH ₂		H
14		CH ₂		H
15		CH ₂		H

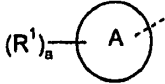
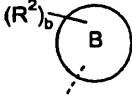
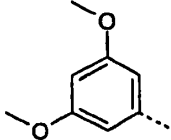
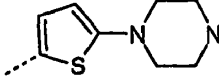
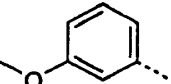
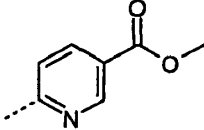
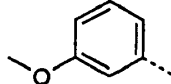
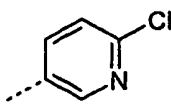
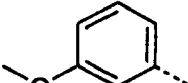
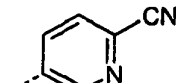
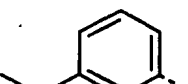
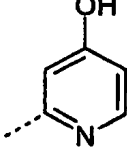
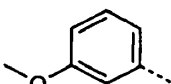
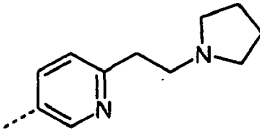
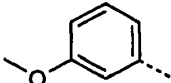
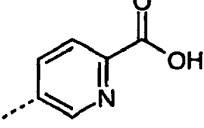
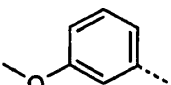
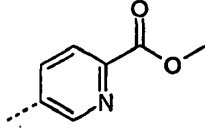
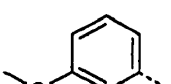
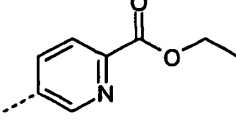
Ejemplo		X		R3
16		CH₂		H
17		CH₂		H
18		CH₂		H
19		CH₂		H
20		O		H
21		CH₂		H
22		CH₂		H
23		CH₂		H
24		CH₂		H


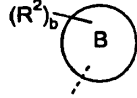
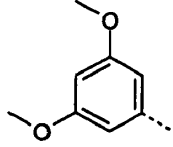
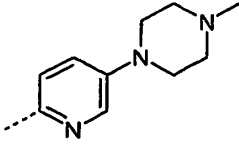
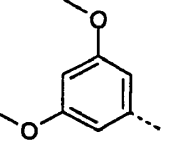
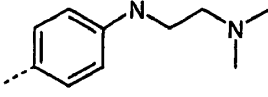
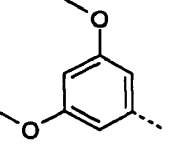
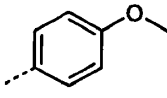
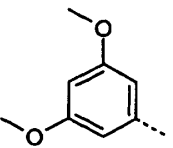
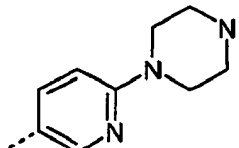
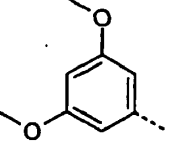
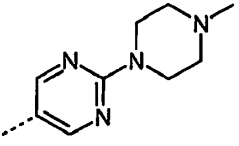
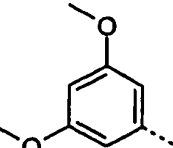
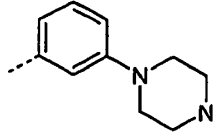
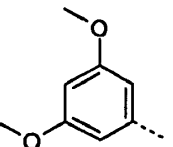
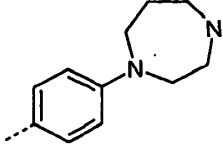
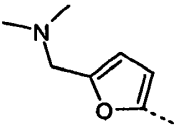
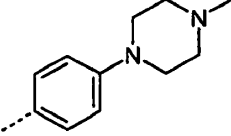
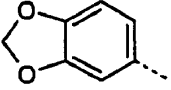
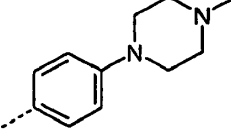
Ejemplo		X		R3
25		CH₂		H
26		CH₂		H
27		CH₂		H
28		CH₂		H
29		CH₂		H
30		CH₂		H
31		CH₂		H
32		CH₂		H
33		CH₂		H

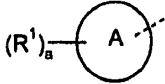
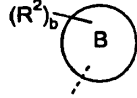
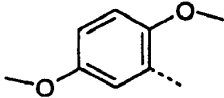
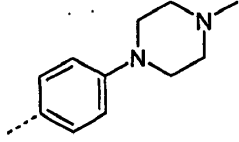
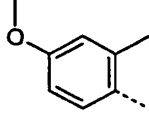
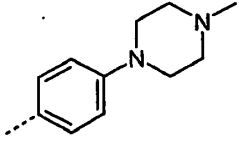
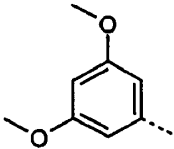
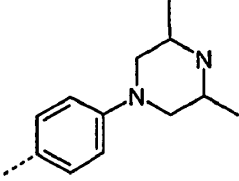
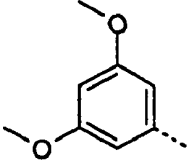
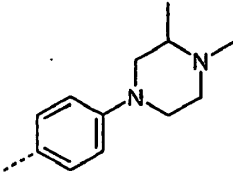
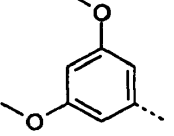
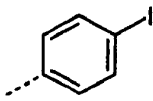
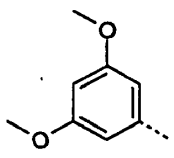
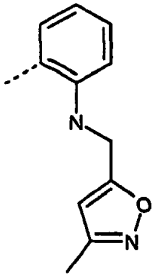
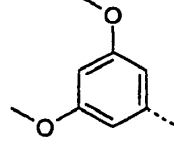
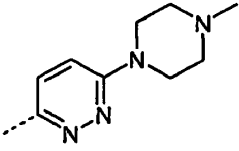
Ejemplo	$(R^1)_a$ A	X	$(R^2)_b$ B	R3
34		CH ₂		H
35		CH ₂		H
36		CH ₂		H
37		CH ₂		H
38		CH ₂		H
39		CH ₂		H
40		CH ₂		H
41		CH ₂		H
42		CH ₂		H

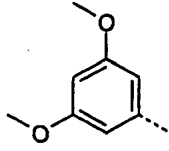
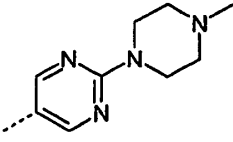
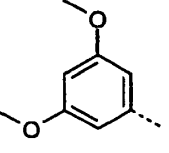
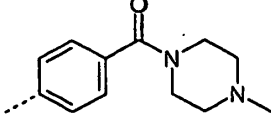
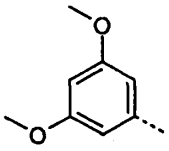
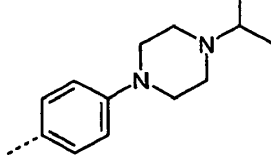
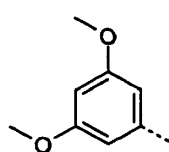
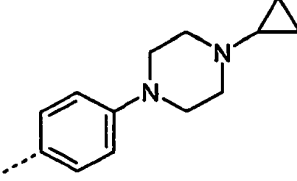
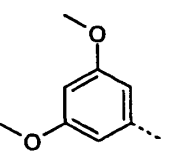
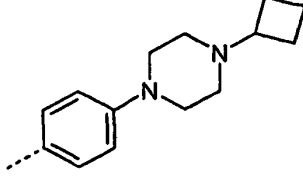
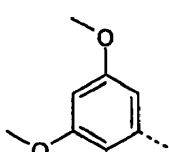
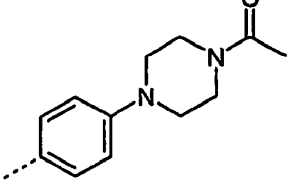
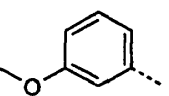
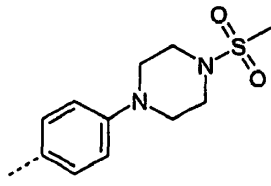
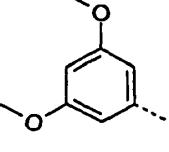
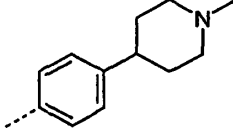
Ejemplo	$(R^1)_a$ A	X	$(R^2)_b$ B	R3
43		CH ₂		H
44		CH ₂		H
45		CH ₂		H
46		CH ₂		H
47		CH ₂		H
48		CH ₂		H
49		CH ₂		H
50		CH ₂		H
51		CH ₂		H

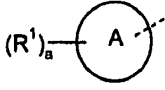
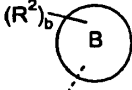
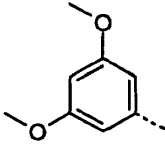
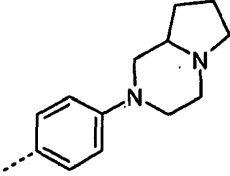
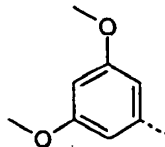
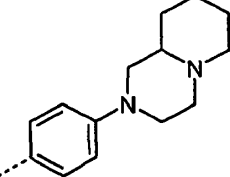
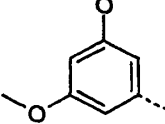
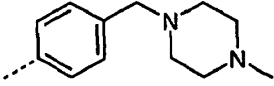
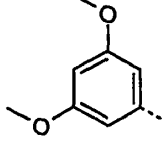
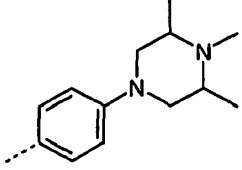
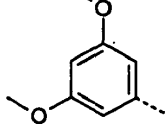
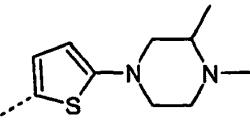
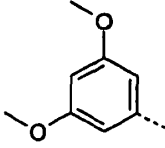
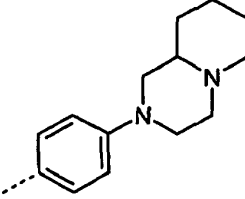
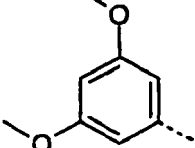
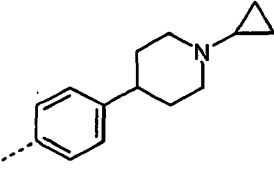
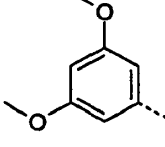
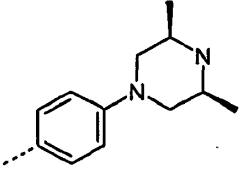
Ejemplo		X		R3
52		CH ₂		H
53		CH ₂		H
54		CH ₂		H
55		CH ₂		H
56		CH ₂		H
57		CH ₂		H
58		CH ₂		H
59		CH ₂		H


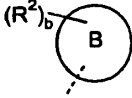
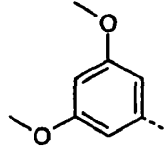
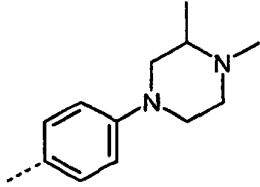
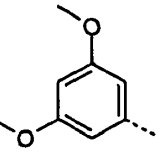
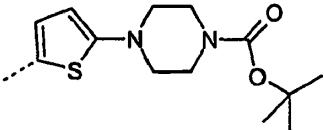
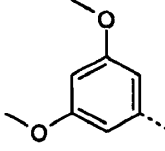
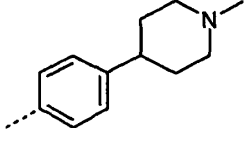
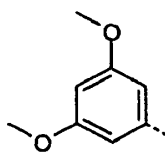
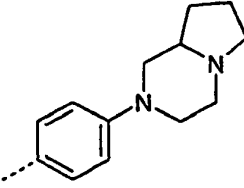
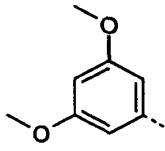
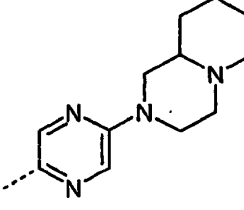
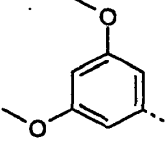
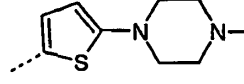
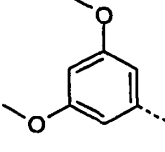
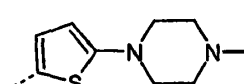
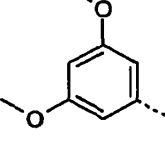
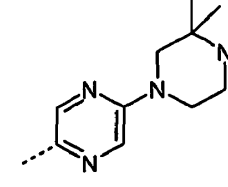
Ejemplo		X		R3
60		CH ₂		H
61		CH ₂		H
62		CH ₂		H
63		CH ₂		H
64		CH ₂		H
65		CH ₂		H
66		CH ₂		H
67		CH ₂		H
68		CH ₂		H


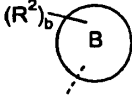
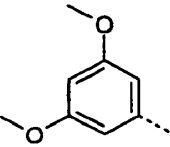
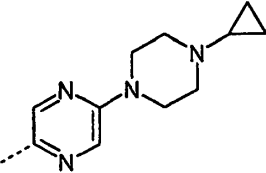
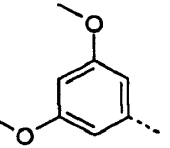
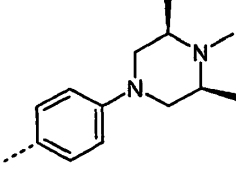
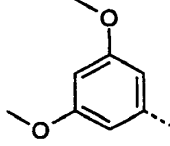
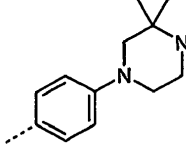
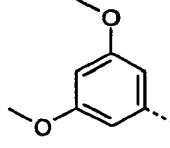
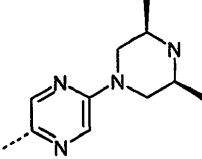
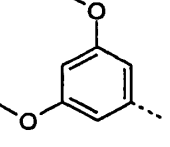
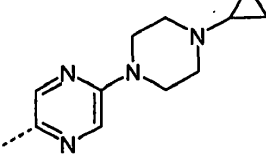
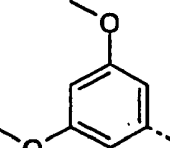
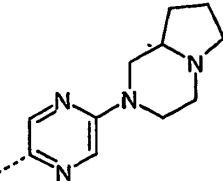
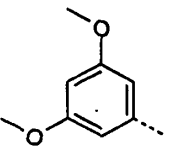
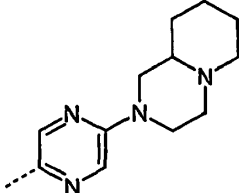
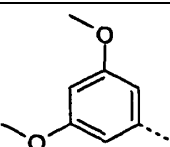
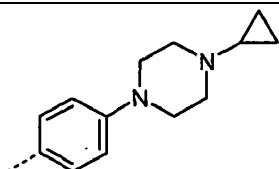
Ejemplo		X		R3
69		O		H
70		O		H
71		O		H
72		O		H
73		O		H
74		O		H
75		O		H
76		CH ₂		H
77		CH ₂		H


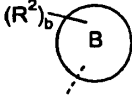
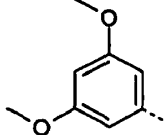
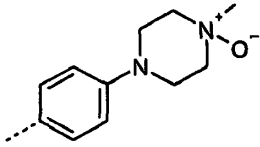
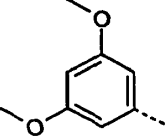
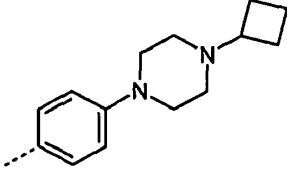
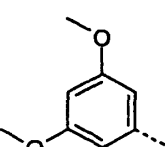
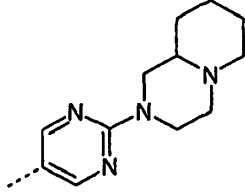
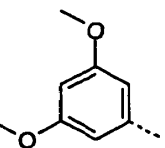
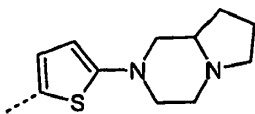
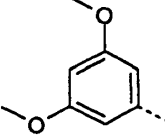
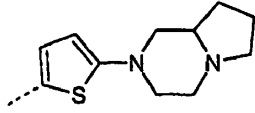
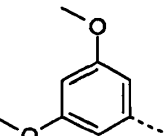
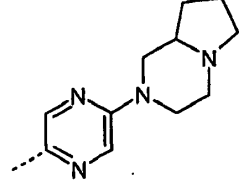
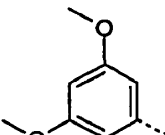
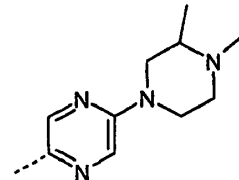
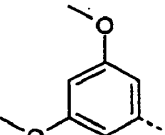
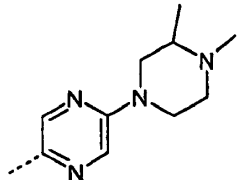
Ejemplo		X		R3
78		CH₂		H
79		CH₂		H
80		CH₂		H
81		CH₂		H
82		CH₂		H
83		CH₂		H
84		CH₂		H

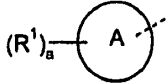
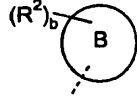
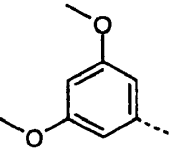
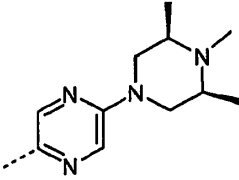
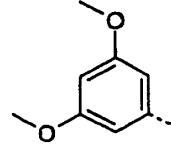
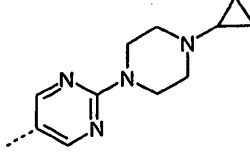
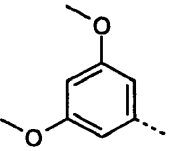
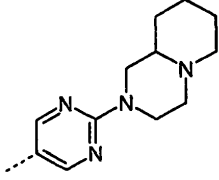
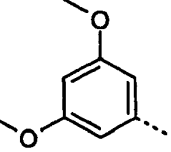
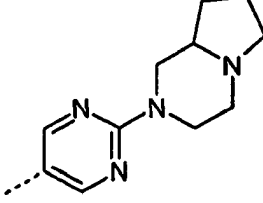
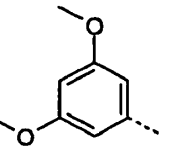
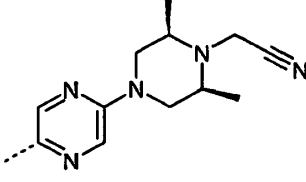
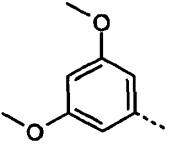
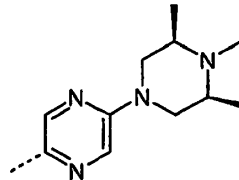
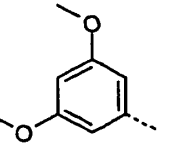
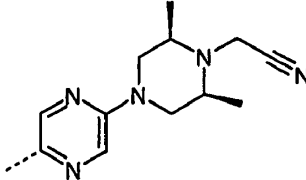
Ejemplo	$(R^1)_a$ A	X	$(R^2)_b$ B	R3
85		CH ₂		H
86		CH ₂		H
87		CH ₂		H
88		CH ₂		H
89		CH ₂		H
90		CH ₂		H
91		CH ₂		H
92		CH ₂		H

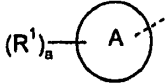
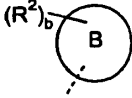
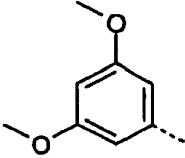
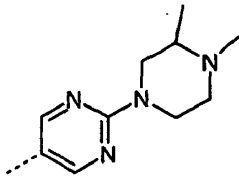
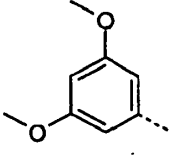
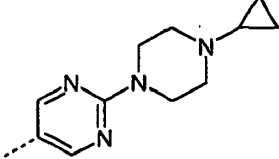
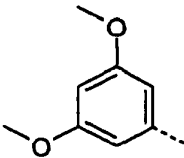
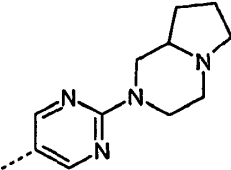
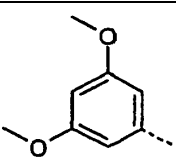
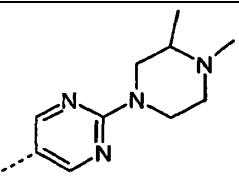
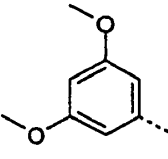
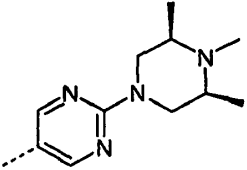
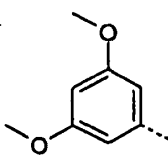
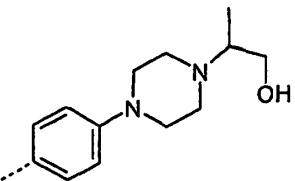
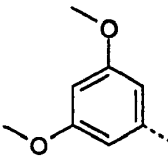
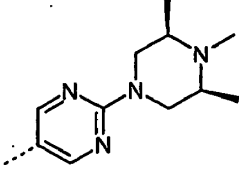
Ejemplo		X		R3
93		CH ₂		H
94		CH ₂		H
95		CH ₂		H
96		CH ₂		H
97		O		H
98		O		H
99		CH ₂		H
100		O		H

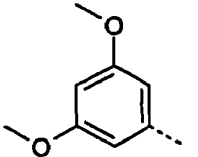
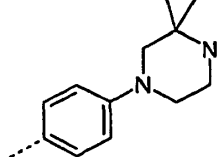
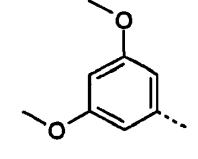
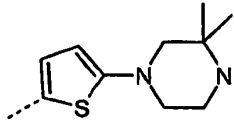
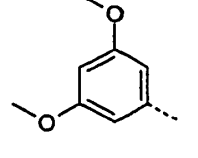
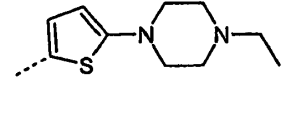
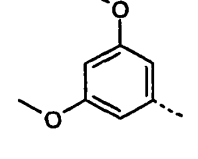
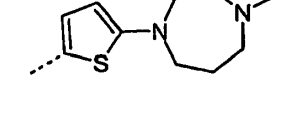
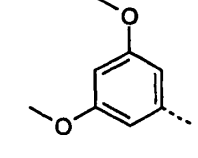
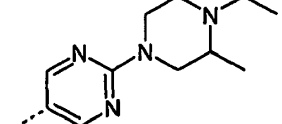
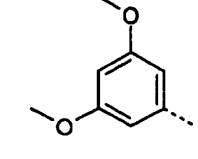
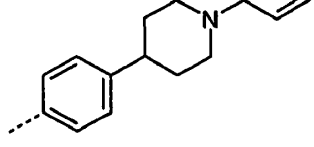
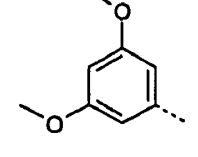
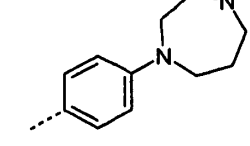
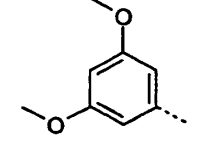
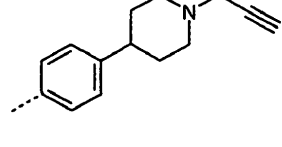
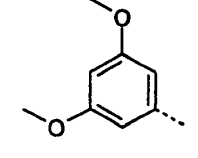
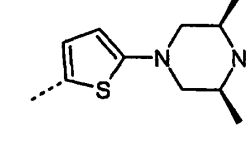
Ejemplo		X		R3
101		O		H
102		CH ₂		H
103		O		H
104		O		H
105		CH ₂		H
106		CH ₂		H
107		O		H
108		CH ₂		H

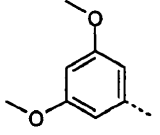
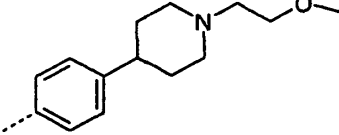
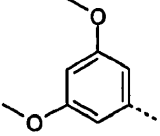
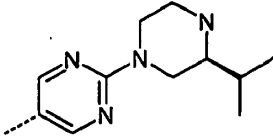
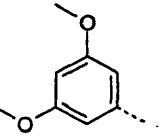
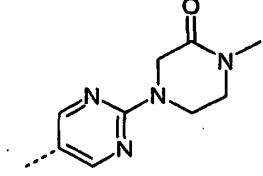
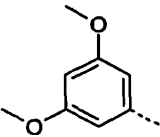
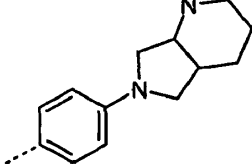
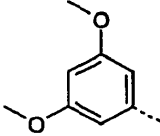
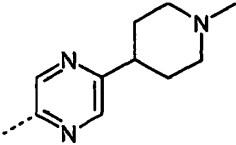
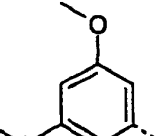
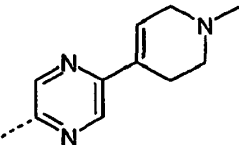
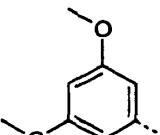
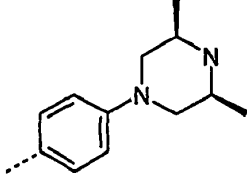
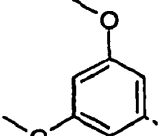
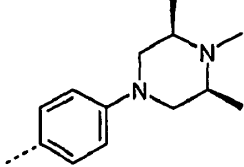
Ejemplo		X		R3
109		O		H
110		O		H
111		O		H
112		CH ₂		H
113		CH ₂		H
114		CH ₂		H
115		O		H
116		O		H

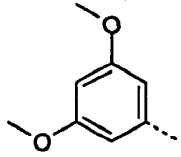
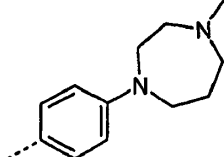
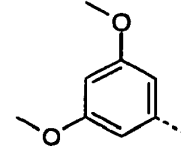
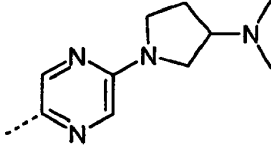
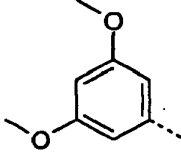
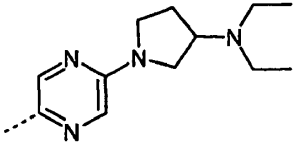
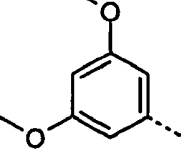
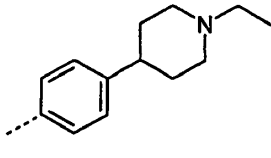
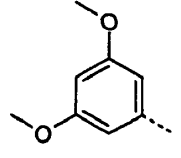
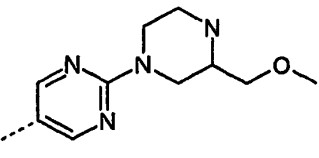
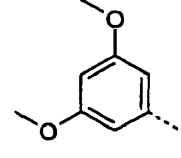
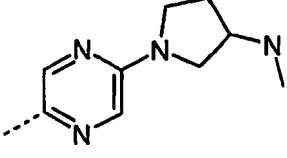
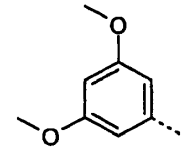
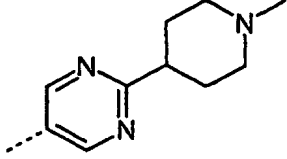
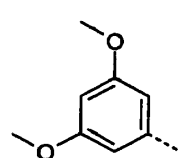
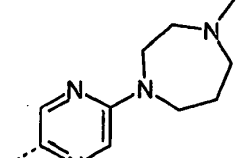
Ejemplo		X		R3
117		CH₂		H
118		O		H
119		O		H
120		CH₂		H
121		O		H
122		O		H
123		CH₂		H
124		O		H

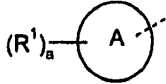
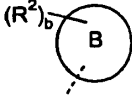
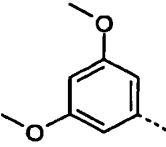
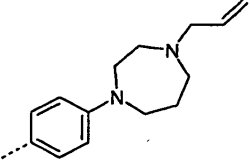
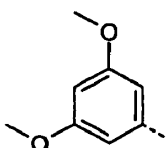
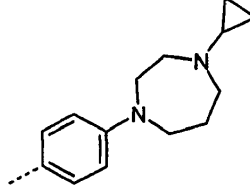
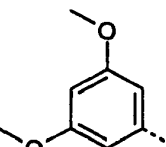
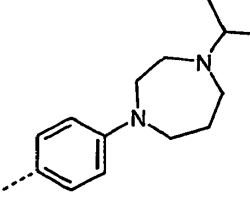
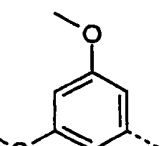
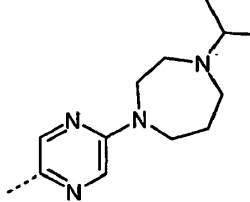
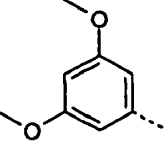
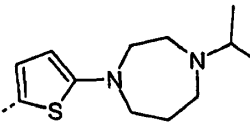
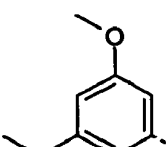
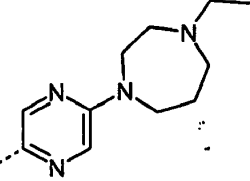
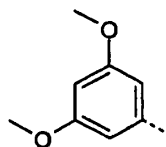
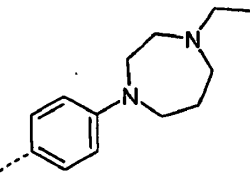
Ejemplo		X		R3
125		CH ₂		H
126		CH ₂		H
127		CH ₂		H
128		CH ₂		H
129		CH ₂		H
130		O		H
131		O		H


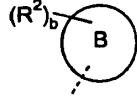
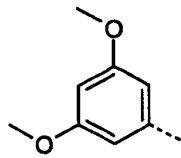
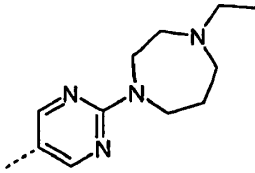
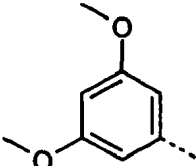
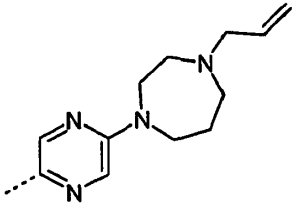
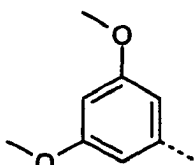
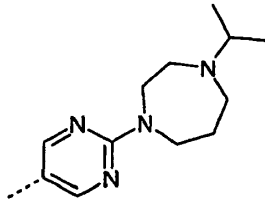
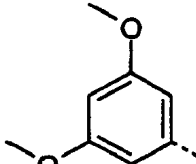
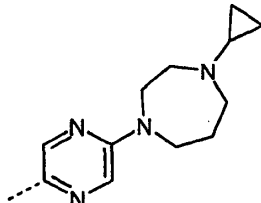
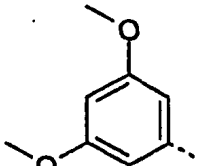
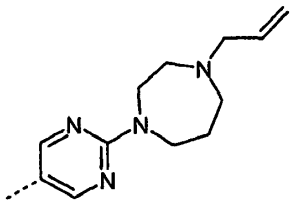
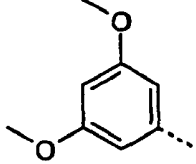
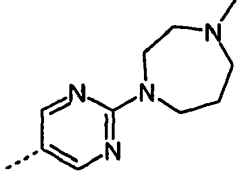
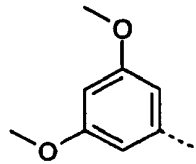
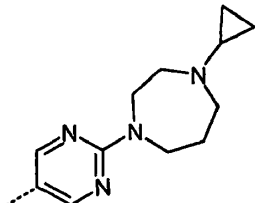
Ejemplo		X		R3
132		O		H
133		O		H
134		O		H
135		CH ₂		H
136		CH ₂		H
137		CH ₂		H
138		O		H

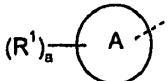

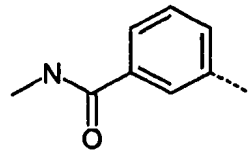
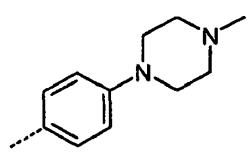
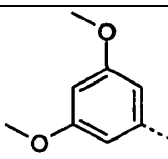
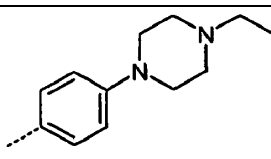
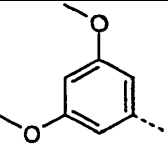
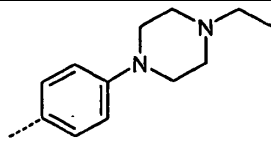
Ejemplo	$(R^1)_a$ A	X	$(R^2)_b$ B	R3
139		CH ₂		H
140		O		H
141		O		H
142		CH ₂		H
143		CH ₂		H
144		CH ₂		H
145		CH ₂		H
146		CH ₂		H
147		O		H

Ejemplo	$(R^1)_a$ A	X	$(R^2)_b$ B	R3
148		CH ₂		H
149		CH ₂		H
150		CH ₂		H
151		O		H
152		CH ₂		H
153		CH ₂		H
154		CH ₂		H
155		CH ₂		H

Ejemplo	$(R^1)_a$ A	X	$(R^2)_b$ B	R3
156		CH ₂		H
157		CH ₂		H
158		CH ₂		H
159		CH ₂		H
160		CH ₂		H
161		CH ₂		H
162		CH ₂		H
163		CH ₂		H

Ejemplo		X		R3
164		CH ₂		H
165		CH ₂		H
166		CH ₂		H
167		CH ₂		H
168		CH ₂		H
169		CH ₂		H
170		CH ₂		H

Ejemplo		X		R3
171		CH₂		H
172		CH₂		H
173		CH₂		H
174		CH₂		H
175		CH₂		H
176		CH₂		H
177		CH₂		H

Ejemplo		X		R3
178		CH ₂		H
179		O		H
180		CH ₂		H

Ejemplo 1**4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(5-fenetil-2H-pirazol-3-il)benzamida**

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 250 μ l, 0,50 mmol, 1,1 equiv.) a una mezcla de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico (100 mg, 0,45 mmol, 1 equiv.) en DCM (5 ml, que contenía unas pocas gotas de DMF) y DIPEA (171 μ l, 0,95 mmol, 2,1 equiv.) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 5-fenetil-2H-pirazol-3-amina (128 mg, 0,68 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (2 ml). La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 2 h y después se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de 30-50% de acetonitrilo en agua (que contenía hidróxido de amonio al 1%) para producir el compuesto del título (8 mg, rendimiento del 3%).

¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,23 (3H, s), 2,44 (4H, t), 2,84 - 2,95 (4H, m), 3,26 - 3,30 (4H, m), 6,41 (1H, s), 6,96 (2H, d), 7,15 - 7,33 (5H, m), 7,89 (2H, d), 10,30 (1H, s), 12,08 (1H, s). MS m/z 390 (MH⁺)

Ensayo de FGFR quinasa - Elisa, CI₅₀ 0,22 μ M.

Ejemplo 2**N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida**

Se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (56 μ l, 0,47 mmol, 1,1 equiv.) a una mezcla de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.) y piridina (104 μ l, 1,29 mmol, 3 equiv.) en DCM (1,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, una solución de TFA (321 μ l, 4,32 mmol, 10 equiv.) en DCM (2,7 ml) se añadió gota a gota y la agitación se continuó durante 1 h más. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica), usando un gradiente de 33-53% de acetonitrilo en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso incoloro (100 mg, rendimiento del 66%).

¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,81 (4H, s), 3,65 (6H, s), 6,26-6,25 (1H, m), 6,35 (2H, d), 6,41 (1H, s), 7,50-7,39 (3H, m), 7,91 (2H, d), 10,56 (1H, s), 12,07 (1H, s). MS: m/z 352 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo de FGFR quinasa - Caliper, CI₅₀ 0,140 μ M.

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (464 mg, 2,12 mmol, 1,05 equiv.) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (500 mg, 2,02 mmol, 1 equiv.) en DCM (18 ml) que

5 contenía una solución ac. de KOH (4,5 N, 3,6 ml, aprox. 16 mmol, 8 equiv.). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Después del filtrado, el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un aceite de color amarillo pálido que se solidificó después de un periodo de reposo durante una noche para proporcionar un sólido de color crema (704 mg, rendimiento del 100%).

^1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,56 (9H, s), 2,68-2,63 (2H, m), 2,80-2,75 (2H, m), 3,73 (6H, s), 5,22 (1H, s), 6,23 (2H, s a), 6,32-6,31 (1H, m), 6,44 (2H, d). MS: m/z 370 ([M+Na]⁺).

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

10 Se añadió acetonitrilo (2,29 ml, 43,61 mmol, 1,2 equiv.) a una suspensión de hidruro sódico (1,75 g dispersión en aceite mineral, 43,61 mmol, 1,2 equiv.) en tolueno anhidro (70 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 3-(3,5-dimetoxifenil)propanoato de etilo (8,66 g, 36,34 mmol, 1 equiv.) en tolueno (60 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se inactivó con agua y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en HCl 2 M (50 ml). Se extrajo la solución ácida con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después del filtrado, el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyendo con DCM) y las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir un sólido de color crema (3,76 g, rendimiento del 44%).

20 Al sólido de color crema (3,72 g, 15,96 mmol, 1 equiv.) en etanol (55 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (852 μl , 17,56 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante 24 h antes de dejar que se enfriara. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo se extrajo en DCM. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,76 g, 42% en 2 etapas).

25 ^1H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,64 - 2,82 (4H, m), 3,71 (6H, s), 4,07 - 4,72 (2H, m), 5,20 (1H, s), 6,31 (1H, t), 6,38 (2H, d). MS: m/z 248 (MH⁺)

Ejemplo 3

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida

30 Se añadió gota a gota 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (89 μl , 0,63 mmol, 1,05 equiv.) a ácido 4-metoxibenzoico (97 mg, 0,63 mmol, 1 equiv.) en DCM (1,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, una solución de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (199 mg, 0,57 mmol, 0,9 equiv.) y piridina (142 μl , 1,74 mmol, 2,75 equiv.) en DCM (2 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 h más. Después, se añadió una solución de TFA (386 μl , 5,2 mmol, 8,25 equiv.) en DCM (3,5 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de 33-53% de acetonitrilo en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso incoloro (113 mg, rendimiento del 52%).

40 ^1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,88 (4H, s), 3,73 (6H, s), 3,84 (3H, s), 6,34-6,32 (1H, m), 6,42 (2H, d), 6,47 (1H, s), 7,01 (2H, d), 7,99 (2H, d), 10,48 (1H, s a), 12,12 (1H, s a). MS: m/z 382 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI_{50} 0,132 μM .

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-morfolin-4-il-benzamida

45 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido (125 mg, rendimiento del 50%).

^1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,88 (4H, s), 3,26-3,24 (4H, m), 3,76-3,72 (10H, m), 6,34-6,32 (1H, m), 6,46-6,42 (3H, m), 6,98 (2H, d), 7,92 (2H, d), 10,35 (1H, s a), 12,10 (1H, s a). MS: m/z 437 (MH⁺).

50 Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI_{50} 0,068 μM .

Ejemplo 5**N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]benzamida**

Una solución de NaHMDS en THF (1 M, 0,65 ml, 0,65 mmol, 1,5 equiv.) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.) y 4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]benzoato de metilo (131 mg, 0,52 mmol, 1,2 equiv.) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de 39-49% de acetonitrilo en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (33 mg, rendimiento del 16%).

¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,78-1,67 (2H, m), 1,94-1,80 (2H, m), 2,35-2,29 (2H, m), 2,57-2,55 (2H, m), 2,89 (4H, s), 3,55 (2H, s), 3,73 (6H, s), 4,79-4,61 (1H, m), 6,34-6,33 (1H, m), 6,43 (2H, d), 6,48 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,95 (2H, d), 10,59 (1H, s a), 12,15 (1H, s a). MS: m/z 467 (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,063 μM.

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

4-[(4-Fluoropiperidin-1-il)metil]benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió en una porción hidrocloreto de 4-fluoropiperidina (366 mg, 2,62 mmol, 1,2 equiv.) a una mezcla de 4-(bromometil)benzoato de metilo (500 mg, 2,18 mmol, 1 equiv.) y carbonato de MP (2,74 mmol/g, 1,912 g, 5,24 mmol, 2,4 equiv.) en MeCN (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió en una porción isocianato soportado por polímero (1 mmol/g, 500 mg, 0,5 mmol, 0,5 equiv.) y la agitación se continuó durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró, las resinas se lavaron con MeCN y el filtrado combinado se concentró para proporcionar un aceite transparente, 478 mg, rendimiento del 87% a una pureza de 80%.

¹H RMN (399,902 MHz, CDCl₃) δ 1,98-1,83 (4H, m), 2,40-2,34 (2H, m), 2,61-2,54 (2H, m), 3,55 (2H, s), 3,91 (3H, s), 4,77-4,60 (1H, m), 7,40 (2H, d), 8,00-7,98 (2H, m). MS: m/z 252 (MH+).

Ejemplo 6**N-[5-[2-[3-(2-metoxietoxi)fenil]etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida**

A ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico (440 mg, 2 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se le añadieron unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida seguido de la adición gota a gota de una solución 2 M de cloruro de oxalilo en diclorometano (1,1 ml, 2,2 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 h. Después, se añadió gota a gota 5-[2-[3-(2-metoxietoxi)fenil]etil]-2H-pirazol-3-amina (628 mg, 2,4 mmol, 1,2 equiv.) en diclorometano (10 ml), seguido de DIPEA (750 μl, 4,20 mmol, 2,1 equiv.). La reacción se mantuvo a 0 °C durante una hora más antes de dejar que se calentara a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con una solución ac. de NaHCO₃ (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa ácida. Las fracciones que contenían el producto se recogieron en una columna SCX-2. Después de lavar con metanol, el producto en bruto se liberó con amoniaco al 10% en metanol. Después de la evaporación a presión reducida, el producto en bruto se purificó de nuevo en la HPLC prep. de fase inversa usando un gradiente de 20-45% de acetonitrilo en agua que contenía hidróxido de amonio al 1% para producir, después de la evaporación, un sólido de color blanco (22,9 mg, 2,5%).

¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,22 (3H, s), 2,44 (4H, t), 2,88 (4H, s), 3,27 (4H, t), 3,30 (3H, s), 3,64 (2H, dd), 4,06 (2H, dd), 6,41 (1H, s), 6,72 - 6,84 (3H, m), 6,95 (2H, d), 7,18 (1H, t), 7,88 (2H, d), 10,30 (1H, s), 12,06 (1H, s) MS: m/z 464 (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,058 μM.

5-[2-[3-(2-metoxietoxi)fenil]etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

A hidruro sódico (1,065 g, 26,57 mmol, 1,1 equiv.) se le añadió 1,4-dioxano anhidro (40 ml) seguido de acetonitrilo anhidro (1,52 ml, 29 mmol, 1,2 equiv.). Después, se añadió 3-[3-(2-metoxietoxi)fenil]propanoato de 2-metoxietilo (6,82 g, 24,16 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano anhidro (35 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución de color pardo se inactivó con agua. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 2 M, agua y salmuera. Después del secado (sulfato de magnesio), la solución se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con

acetato de etilo al 0-50% en hexanos. El intermedio deseado se obtuvo, después de la evaporación, en forma de un aceite de color amarillo (3,24 g, 54%). A este intermedio (3,24 g, 13,10 mmol, 1 equiv.) en etanol (65 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (700 µl, 14,41 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se calentó a reflujo a 85 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó a presión reducida para producir un aceite de color amarillo (2,78 g, 81%).

¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,68 - 2,84 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,65 (2H, dd), 4,06 (2H, dd), 4,40 (2H, s), 5,19 (1H, s), 6,71 - 6,81 (3H, m), 7,17 (1H, t), 11,08 (1H, s); MS: m/z 262 (MH+).

3-[3-(2-metoxietoxi)fenil]propanoato de 2-metoxietilo que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

A ácido 3-(3-hidroxifenil)propiónico (8,31 g, 50 mmol, 1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (150 ml), se le añadió carbonato potásico (17,28 g, 125 mmol, 3 equiv.) seguido de 2-bromoetil metil éter (10,34 ml, 110 mmol, 2,20 equiv.). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir un aceite de color amarillo ~ 11,38 g. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo al 0-30% en hexanos. A este intermedio (9,82 g, 43,76 mmol, 1 equiv.), se le añadió N,N-dimetilformamida (50 ml) seguido de carbonato potásico (9,1 g, 65,64 mmol, 2,5 equiv.) y 2-bromoetil metil éter (4,94 ml, 52,5 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con N,N-dimetilformamida (50 ml) y se añadieron 4,55 g más de carbonato potásico seguido de 2-bromoetil metil éter (2,45 ml). La mezcla de reacción se calentó durante una noche a 60 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los materiales inorgánicos se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo en acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con agua, hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera. Después del secado (sulfato de magnesio) y la filtración, las capas orgánicas se evaporaron a presión reducida para producir un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50% en hexanos. El producto deseado se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo transparente (8,755 g, 71%).

¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,63 (2H, t), 2,82 (2H, t), 3,25 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,50 (2H, m), 3,65 (2H, m), 4,06 (2H, m), 4,13 (2H, dd), 6,73 - 6,82 (3H, m), 7,18 (1H, t); MS: m/z 283 (MH+).

Ejemplo 7

4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[5-(2-piridin-3-iletíl)-2H-pirazol-3-il]benzamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 pero partiendo con 5-(2-piridin-3-iletíl)-2H-pirazol-3-amina (189 mg, 1 mmol, 1,5 equiv.) para dar el compuesto del título anterior en forma de un sólido de color blanco (15 mg, rendimiento del 6%)

¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,23 (3H, s), 2,44 (4H, t), 2,89 - 2,98 (4H, m), 3,28 (4H, t), 6,40 (1H, s), 6,96 (2H, d), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,65 (1H, dt), 7,89 (2H, d), 8,40 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 10,31 (1H, s), 12,09 (1H, s). MS m/z 391 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,047 µM.

5-(2-piridin-3-iletíl)-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió acetonitrilo (2,9 ml, 54,8 mmol, 1,3 equiv.) a una suspensión de hidruro sódico (2,2 g, 54,8 mmol, 1,3 equiv.) en 1,4-dioxano anhidro (50 ml). Después, a esto se le añadió una solución de 3-piridin-3-ilpropanoato de metilo (6,96 g, 42 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano anhidro (50 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió etanol (5 ml), seguido de hidrazina.HCl (3181 mg, 46,43 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se evaporó a presión reducida. El residuo de color naranja se disolvió en agua (50 ml) y se repartió con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 2 M. Las capas acuosas ácidas se combinaron y se lavaron con acetato de etilo. La capa acuosa se separó, se basificó mediante la adición de una solución de amoniaco 8 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. El aceite se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se purificó con HPLC de fase inversa básica, usando un gradiente de acetonitrilo al 2-20% en agua (que contenía hidróxido de amonio al 1%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (348 mg, rendimiento del 5%).

¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,74 (2H, t), 2,87 (2H, t), 4,43 (2H, s), 5,17 (1H, s), 7,29 (1H, ddd), 7,61 (1H, dddd), 8,39 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 11,08 (1H, s). MS; m/z 189 (MH+). Se obtuvo más producto a partir de la capa acuosa basificada por purificación, usando HPLC prep. básica de fase inversa. Después de la evaporación de la s fracciones deseadas a presión reducida a volumen bajo, la solución se acidificó usando HCl 2 M. El producto se

recogió en una columna SCX-2. La columna de producto se luyó usando una solución de amoníaco al 10% en metanol. Después de la evaporación a presión reducida, se obtuvo un aceite de color amarillo (657 mg, rendimiento del 9%).

Ejemplo 8

5 N-[5-[2-(2-furil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 pero partiendo de 5-[2-(2-furil)etil]-2H-pirazol-3-amina (178 mg, 1 mmol, 1,5 equiv.) para dar el compuesto del título anterior en forma de un sólido de color castaño (24,8 mg, rendimiento del 10%).

10 ^1H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,23 (3H, s), 2,44 (4H, t), 2,89 - 2,98 (4H, m), 3,28 (4H, t), 6,40 (1H, s), 6,96 (2H, d), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,65 (1H, dt), 7,89 (2H, d), 8,40 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 10,31 (1H, s), 12,09 (1H, s). MS; m/z 380 (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Elisa, CI_{50} 0,0795 μM .

5-[2-(2-furil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

15 a) Una mezcla de 2-trifenilfosforanilidenoacetato de etilo (34,84 g, 100 mmol, 1 equiv.) y furan-2-carbaldehído (9609 mg, 100 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (200 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con éter para producir una solución de color pardo y un precipitado. El sólido se filtró, se lavó y se eliminó. Después, el filtrado se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en hexanos. Las fracciones deseadas se evaporaron para producir una mezcla *cis/trans* de (E)-3-(2-furil)prop-2-enoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (la RMN sugirió principalmente el producto *trans*) (15,5 g, 93%).

20 b) Una mezcla *cis/trans* de (E)-3-(2-furil)prop-2-enoato de etilo (15,5 g, 93,27 mmol, 1 equiv.) se agitó en etanol (120 ml) que contenía paladio al 10% sobre carbono (775 mg, 5% en peso). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. Se añadió una cantidad adicional de Pd al 10%/C (775 mg, 5% en peso). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 95 min más. La reacción se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos. Las fracciones deseadas se evaporaron a presión reducida y se obtuvo 3-(2-furil)propanoato de etilo en forma de un aceite transparente (3,69 g, rendimiento del 24%).

^1H RMN (300,132 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (3H, t), 2,64 (2H, t), 2,97 (2H, t), 4,15 (2H, c), 6,02 (1H, td), 6,27 (1H, dd), 7,30 (1H, dd)

30 Después, se preparó 5-[2-(2-furil)etil]-2H-pirazol-3-amina (2,09 g, 54% en 2 etapas) de una manera análoga a la que se ha descrito para el material de partida para el ejemplo 2 (5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina) usando 3-(2-furil)propanoato de etilo (6,33 g, 37,64 mmol, 1 equiv.) como material de partida.

^1H RMN (300,132 MHz, CDCl_3) δ 2,98 (4H, t), 3,45 (2H, s), 6,04 (1H, d), 6,28 (1H, dd), 7,30 (1H, dd). MS m/z 178 (MH+)

35 Ejemplo 9

N-[5-[2-(3-furil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

Se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 pero partiendo con 5-[2-(3-furil)etil]-2H-pirazol-3-amina (178 mg, 1 mmol, 1,5 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (17,3 mg, rendimiento del 7%).

40 ^1H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,23 (3H, s), 2,45 (4H, t), 2,67 - 2,89 (4H, m), 3,28 (4H, t), 6,39 (1H, d), 6,43 (1H, s), 6,96 (2H, d), 7,45 (1H, s), 7,56 (1H, t), 7,89 (2H, d), 10,29 (1H, s), 12,07 (1H, s). MS m/z 380 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI_{50} 0,137 μM .

5-[2-(3-furil)etil]-2H-pirazol-3-amina (3,94 g, 59% en 2 etapas finales), que se usó como material de partida, se preparó de manera análoga a la síntesis de 5-[2-(2-furil)etil]-2H-pirazol-3-amina mostrada en el ejemplo 8.

45 Ejemplo 10

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

Se preparó del manera análoga al Ejemplo 1, pero partiendo de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (566 mg, 2,30 mmol, 1,5 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (183,5 mg, rendimiento del 27%).

¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,23 (3H, s), 2,44 (4H, t), 2,86 (4H, s), 3,27 (4H, t), 3,72 (6H, s), 6,32 (2H, t), 6,35 - 6,42 (3H, m), 6,96 (2H, d), 7,89 (2H, d), 10,31 (1H, s), 12,08 (1H, s). MS: m/z 450 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00085 µM.

5 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 11

N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, pero partiendo de 5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (148 mg, 0,68 mmol, 1,5 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (8,2 mg, rendimiento del 4%).

10 ¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,23 (3H, s), 2,44 (4H, t), 2,89 (4H, s), 3,26 - 3,31 (4H, m), 3,73 (3H, s), 6,16 (1H, s), 6,69 - 6,86 (3H, m), 6,96 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,89 (2H, d), 10,31 (1H, s), 12,08 (1H, s). MS m/z 420 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,0828 µM.

5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

15 Se añadió acetonitrilo (3,36 ml, 64,25 mmol, 1 equiv.) a una suspensión de hidruro sódico (dispersión de 2,57 g en aceite mineral, 64,25 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano anhidro (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 3-(3-metoxifenil)propanoato de metilo (10,4 g, 53,54 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (25 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua. El residuo se disolvió en HCl 2 M se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 2M, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación a presión reducida produjo un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 0-50% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dejar 5-(3-metoxifenil)-3-oxo-pentanitrilo (5,37 g, rendimiento de 49%).

¹H RMN (300,132 MHz, CDCl₃) δ 2,86 (4H, s), 3,32 (2H, s), 3,73 (3H, s), 6,64 - 6,72 (3H, m), 7,14 (1H, t)

25 A 5-(3-metoxifenil)-3-oxo-pentanitrilo (5,37 g, 26,42 mmol, 1 equiv.) en etanol (80 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (1,41 ml, 29,06 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h y después se dejó enfriar. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir un aceite de color amarillo (que se solidificó después de un periodo de reposo). Éste se acidificó y se purificó por cromatografía en columna SCX-3. El compuesto se eluyó con amoniaco al 10% en metanol. Después de la evaporación, se obtuvo 5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (5,48 g, rendimiento del 96%).

30 ¹H RMN (300,132 MHz, DMSO): δ 2,64 - 2,87 (4H, m), 3,73 (3H, s), 4,40 (1H, s), 5,19 (1H, s), 6,71 - 6,82 (3H, m), 7,18 (1H, t), 11,07 (1H, s). MS; m/z 218 (MH+)

Ejemplo 12

35 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 pero partiendo de hidrocloreto de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (34 mg, rendimiento del 13%).

¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,23 (3H, s), 2,44 (4H, t), 3,27 - 3,32 (4H, m), 3,75 (6H, s), 5,07 (2H, s), 5,57 (1H, s), 6,44 - 6,45 (1H, m), 6,59 (2H, d), 7,01 (2H, d), 7,85 (2H, d), 10,64 (1H, s), 11,54 (1H, s). MS m/z 452 (MH+)

40 Media de n = 3, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,06 µM.

Hidrocloreto de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

45 Se agitaron 3-amino-5-hidroxipirazol (8 g, 80,74 mmol) y trifetilfosfina (25,45 g, 96,88 mmol) en DCM (110 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (19,08 ml, 96,88 mmol) (temperatura <10 °C) y la mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo durante 1 h. Se añadió gota a gota alcohol 3,5-dimetoxibencílico (16,30 g, 96,88 mol) en DCM (35 ml), la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 4 días. La mezcla se filtró, se lavó con DCM y el filtrado se extrajo con HCl 1 M (ac.) (3 x 50 ml). los extractos acuosos combinados se lavaron con DCM (50 ml), dando como resultado la precipitación del producto. El producto se recogió por filtración, se lavó con agua, DCM y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un

50

sólido de color blanco (358 mg, rendimiento del 1,8%). Se obtuvo un cultivo más del producto siguiendo la precipitación de la capa de DCM inicial mientras se dejaba permanecer a temperatura ambiente. El producto sólido se recogió por filtración, se lavó con DCM y se secó al vacío para dar un sólido de color blanquecino (1,127 g, rendimiento del 5,6%).

5 ^1H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 3,75 (s, 6H), 5,18 (s, 2H), 5,26 (s, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,60 (d, 2H). MS: m/z 250 (MH+)

Ejemplo 13

N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-metil-piridin-3-carboxamida

10 Se disolvió 5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-terc-butil-pirazol-3-amina (0,2 g, 0,73 mmol) en tolueno (10 ml) y a esto se le añadió 6-metilpiridin-3-carboxilato de metilo (122 mg, 0,73 mmol) y AlMe_3 (0,93 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se inactivó con sulfito sódico húmedo (cuidado); la reacción se agitó durante 20 min antes de que se filtrara y el disolvente se retiró al vacío para producir una goma de color amarillo. Ésta se disolvió en ácido fórmico (12 ml) y se calentó a 82 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el producto resultante se pasó a través de una columna SCX, eluyendo inicialmente con metanol seguido de amoniaco 2 N/metanol. Después de la retirada del disolvente, se obtuvo un sólido de color amarillo que se trituró con acetonitrilo caliente para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se secó (117 mg, 48%).

15 ^1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,54 (s, 3H), 2,91 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,83-6,82 (m, 2H), -7,20 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 12,21 (s, 1H); MS: m/z 409 (MH+).

20 Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,95 μM .

5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-terc-butil-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

25 El 5-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-pentanonitrilo en bruto (10 g, 0,049 mol), HCl de t-butilhidrazina (7,29 g, 0,059 mol) y TEA (8,20 ml, 0,059 mol) se disolvieron en etanol (300 ml) y se calentaron a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró al vacío para producir un aceite viscoso de color pardo; esto se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml), se secó (MgSO_4) y el disolvente se retiró al vacío para producir un aceite de color naranja oscuro. Éste se purificó por destilación a 165 °C a 0,40 mbar para proporcionar un aceite viscoso transparente que solidificó después de un periodo de reposo.

30 ^1H RMN (400,132 MHz, CDCl_3) δ 1,55 (s, 9H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,72 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,11 (t, 1H);

MS: m/z 274 (MH+).

5-(3-Metoxi-fenil)-3-oxo-pentanonitrilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

35 Se añadió LDA (34 ml, 0,068 mol) a THF (300 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, a esto se le añadió lentamente acetonitrilo (2,8 g, 0,068 mol) en THF (20 ml). La reacción se agitó durante 10 min a -78 °C antes de la adición rápida de 3-(3-metoxifenil)propanoato de metilo (10 g, 0,052 mol). La reacción se agitó durante 30 min antes de dejar que se calentara a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (100 ml), se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml), se secó (MgSO_4) y el disolvente se retiró al vacío para producir una goma de color amarillo. Ésta pareció descomponerse lentamente y se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 14

6-Metoxi-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 13 con la excepción de que se usó 6-metoxipiridin-3-carboxilato de metilo como material de partida (168 mg, 65%).

45 ^1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,90 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 10,70 (s, 1H), 12,17 (s, 1H); MS: m/z 353 (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,61 μM .

Ejemplo 15

N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]4-metilsulfonil-benzamida

50 Se preparó de una manera análoga al Ejemplo 13 con la excepción de que se usó 4-metilsulfonilbenzoato de etilo como material de partida (82 mg, 28%).

¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,91 (s, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 10,96 (s, 1H), 12,23 (s, 1H); MS: m/z 400 (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,11 µM.

Ejemplo 16

5 N-15-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-metil-pirazin-2-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 13 con la excepción de que se usó 5-metilpirazin-2-carboxilato de metilo como material de partida (63 mg, 26%).

¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,62 (s, 3H), 2,91 (s, 4H), 3,73 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 12,28 (s, 1H); MS: m/z 338 (MH+).

10 Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,75 µM.

Ejemplo 17

N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(prop-2-inilamino)piridin-2-carboxamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 13 con la excepción de que se usó 5-(prop-2-inilamino)piridin-2-carboxilato de metilo como material de partida (39 mg, 14%).

15 ¹H RMN (400,132 MHz, CDCl₃) δ 2,28 (t, 1H), 2,96 (s, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,76-6,73 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 10,14 (s, 1H), NH desaparecido; MS: m/z 376 (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,66 µM.

Ejemplo 18

20 6-Etilamino-N-[5-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-2H-pirazol-3-il]-nicotinamida

Se preparó del manera análoga al Ejemplo 13 con la excepción de que se usó éster metílico del ácido 6-etilamino-nicotínico como material de partida (44 mg, 16%).

25 ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 1,15 (t, 3H), 2,89 (s, 4H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,46-6,42 (m, 2H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,82-6,81 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 12,06 (s, 1H); MS: m/z 366 (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,54 µM.

Ejemplo 19

4-Acetamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida

30 Se disolvió 5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-terc-butil-pirazol-3-amina (0,2 g, 0,73 mmol) en THF/piridina (5 ml/1 ml), a esto se le añadió cloruro de 4-acetamidobenzoílo (190 mg, 0,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH al 0-5% en DCM y se evaporó para proporcionar una espuma de color blanco. El residuo se disolvió en ácido fórmico (12 ml) y se calentó a 82 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el producto se purificó por una columna SCX. La retirada del disolvente dio un sólido de color amarillo, que se trituró con acetonitrilo caliente para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se secó al vacío (16 mg, 6%); MS: m/z 378 (MH+).

35 Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,40 µM.

5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-terc-butil-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 13.

Ejemplo 20

45 N-[5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida

Se añadió gota a gota NaHMDS (solución 1 M en THF, 0,645 ml, 0,644 mmol, 1,5 equiv.) a una suspensión agitada de 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,429 mmol, 1 equiv.) y 5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (122 mg, 0,515 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min, después se neutralizó con NH₄Cl ac. sat. y se diluyó con agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 ml) y

los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El sólido residual se purificó por HPLC prep. de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo al 31-51% en agua que contenía hidróxido de amonio al 1% para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (88 mg, 45%).

5 ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,24 (s, 3H), 2,41 - 2,46 (m, 4H), 3,72 - 3,78 (m, 4H), 3,75 (s, 6H), 5,08 (s, 2H), 5,84 (s, 1H), 6,44 (t, 1H), 6,59 (d, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 11,35 (s, 1H). MS: m/z 454 (MH+).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,046 μM.

5-(4-Metilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

10 Se calentaron 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,579 mmol, 1 equiv.), 1-metilpiperazina (65 μl, 0,579 mmol, 1 equiv.) y carbonato potásico (161 mg, 1,159 mmol, 2 equiv.) se calentaron en DMSO en un reactor de microondas a 120 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se vertió en una columna SCX (10 g), se lavó con metanol, eluyendo después con amoniaco 2 M en metanol. La reacción se repitió como antes con 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (150 mg), 1-metilpiperazina (98 μl) y carbonato potásico (241 mg) en DMSO (3 ml). Las fracciones de producto de ambas reacciones se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (283 mg, 83%).

15 ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,23 (s, 3H), 2,42 (t, 4H), 3,73 (t, 4H), 3,82 (s, 3H), 8,38 (d, 1H), 8,66 (d, 1H). MS: m/z 237 (MH+).

Ejemplo 21

4-Benzamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida

20 Se disolvió 5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-terc-butil-pirazol-3-amina (0,2 g, 0,73 mmol) en tolueno (10 ml) y a esto se le añadió 4-benzamidobenzoato de metilo (200 mg, 0,80 mmol) y AlMe₃ (0,93 ml, 1,8 mmol). La reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con DCM (15 ml) y interrumpió con sulfito sódico húmedo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min antes de que se filtrara y el disolvente se retiró al vacío para producir una goma de color amarillo. Esta goma se disolvió en ácido fórmico (12 ml) y se calentó a 82 °C durante una noche. La reacción se evaporó a sequedad y el producto resultante se pasó a través de una columna SCX, eluyendo inicialmente con metanol seguido de amoniaco 2 N/metanol. Después de la retirada del disolvente, se obtuvo un sólido de color amarillo que se trituró con acetonitrilo caliente para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se secó (66 mg, 21%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,91 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,46 (s a, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,83 (s, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,64-7,54 (m, 3H), 7,90 (d, 2H), 8,02-7,97 (m, 4H), 10,46 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 12,15 (s, 1H); MS: m/z 441 (MH+).

30 Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 231 μM.

Ejemplo 22

6-(2-Metoxietoxi)-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida

35 Se añadió 6-cloro-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-terc-butil-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida (0,15 g, 0,36 mmol) a un tubo y se disolvió en 2-metoxietanol (15 ml). Se añadió NaH (51 mg, 1,0 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se pasó a través de una columna SCX, eluyendo inicialmente con metanol seguido de amoniaco 2 N/metanol. El eluyente se evaporó a sequedad. Después, la goma obtenida se disolvió en ácido fórmico y se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se evaporó a sequedad y se pasó a través de una columna SCX, eluyendo inicialmente con metanol seguido de amoniaco 2N/metanol. El eluyente se evaporó a sequedad y la goma resultante se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de acetonitrilo al 30-50% en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. El producto se obtuvo en forma de un sólido (19 mg, 13%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,90 (s, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,69 - 3,67 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,47 - 4,44 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 12,17 (s, 1H); MH+ 397,

45 Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,72 μM.

6-Cloro-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-terc-butil-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida, que se usó como material de partida, se preparó como para Ejemplo 21 usando 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo (1,02 g, 33%); ¹H RMN (400,132 MHz, CDCl₃) δ 1,65 (s, 9H), 2,98 - 2,88 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,20 (s a, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 8,12 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H); MS: m/z 413 (MH+).

50

Ejemplo 23**4-Ciano-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida**

Se añadió 5-[(4-cianobenzoil)amino]-3-[2-(3-metoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo a acetonitrilo (5 ml) y HCl 6,0 N en propan-2-ol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche para proporcionar un sólido de color blanco, que se filtró y se disolvió en metanol/agua. Después, la solución se pasó a través de una columna SCX. Cuando se retiró el disolvente al vacío se obtuvo un sólido de color blanco (0,29 g, 67%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,91 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,83 (s, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 10,95 (s, 1H), 12,24 (s, 1H); MH+ 347,

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 28,6 µM.

5-[(4-Cianobenzoil)amino]-3-[2-(3-metoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se disolvió 5-amino-3-[2-(3-metoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato *terc*-butilo (0,4 g, 1,26 mmol) en DCM/piridina (6 ml, 5:1) y a esto se le añadió cloruro de 4-cianobenzoil (0,27 g, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar una goma de color negro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5-Amino-3-[2-(3-metoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se disolvieron 5-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-2H-pirazol-3-ilamina (5 g, 23 mmol) y Boc anhídrido (6,5 g, 30 mmol) en DCM (200 ml) y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en éter dietílico. A esto se le añadió *iso*-hexano y el disolvente se retiró lentamente al vacío hasta que un sólido fue visible. La solución se raspó y se sometió a ultrasonidos para proporcionar 5-amino-3-[2-(3-metoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,3 g, 86%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400,132 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,93 - 2,88 (m, 2H), 2,86 - 2,81 (m, 2H), 1,65 (s, 9H); MH+ 318,

Ejemplo 24**N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benceno-1,4-dicarboxamida**

Se añadieron 4-ciano-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida (Ejemplo 23) (0,2 g, 0,58 mmol) y NaOH (69 mg, 1,73 mmol) a una solución de etanol/agua (20 ml, 3:1) y se calentó a 80 °C hasta que se observó la consumición completa del material de partida. Se necesitó cuidado puesto que la amida se hidroliza además para dar el ácido carboxílico. La reacción se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se secó y el disolvente se retiró al vacío para producir un sólido de color blanco. Esto se trituroó con DCM para proporcionar un sólido de color blanco (20 mg, 10%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,90 (s, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 3H), 7,20 (t, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,16 - 8,03 (m, 3H), 10,82 (s, 1H), 12,18 (s, 1H); MH+ 366,

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,43 µM.

Ejemplo 25**N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-pirazol-1-il-benzamida**

Se disolvió 5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-*terc*-butil-pirazol-3-amina (0,2 g, 0,73 mmol) en tolueno (10 ml) y a esto se le añadió 4-pirazol-1-ilbenzoato de metilo (177 mg, 0,88 mmol) y AlMe₃ (0,93 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml), se inactivó con sulfito sódico húmedo y se agitó además durante 20 min antes de que se filtrara. El disolvente se retiró al vacío para producir una goma de color amarillo. Esta goma se disolvió en ácido fórmico (12 ml) y se calentó a 82 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el producto resultante se pasó a través de una columna SCX, eluyendo inicialmente con metanol seguido de amoniaco 2 N/metanol. Después de la retirada del disolvente, se obtuvo un sólido de color amarillo que se trituroó con acetonitrilo caliente para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se secó (155 mg, 55%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,92 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,84 - 6,82 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,14 (d, 2H), 8,63 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 12,18 (s, 1H); MS: m/z 388 (MH+).

Media de n = 1, ensayo de quinasa FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,94 µM.

Ejemplo 26**6-Anilino-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida**

Se preparó usando un método análogo al ejemplo 25, pero partiendo de 6-anilino piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (106 mg, 35%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,90 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,87 - 6,82 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,70 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 12,13 (s, 1H); MH+414

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 64 µM.

Ejemplo 27**4-Metanosulfonamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida**

Se preparó usando un método análogo al ejemplo 25, pero partiendo con 4-metanosulfonamidobenzoato de metilo (200 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (125 mg, 41%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,90 (s, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,83 - 6,82 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 10,54 (s, 1H), 12,09 (s a, 1H); MH+ 416

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,26 µM.

Ejemplo 28**4-(Hidroximetil)-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida**

Se preparó usando un método análogo al ejemplo 25, pero partiendo de 4-(hidroximetil)benzoato de metilo (146 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (136 mg, 53%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,90 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,57 (d, 2H), 5,28 (t, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,83 - 6,82 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 10,58 (s, 1H), 12,14 (s, 1H); MH+ 352,

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,074 µM.

Ejemplo 29**5-Formamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-2-carboxamida**

Se preparó usando un método análogo al ejemplo 25, pero partiendo de 5-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]piridin-2-carboxilato de metilo (222 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (72 mg, 27%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,91 (s, 4H), 3,73 (s, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,83 - 6,82 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,13 (s muy a, 1H), 10,74 (s, 1H), 12,23 (s, 1H); MH+ 366

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,87 µM.

Ejemplo 30**4-(Dimetilsulfamoil)-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida**

Se preparó usando un método análogo al del ejemplo 25, pero partiendo de 4-(dimetilsulfamoil)benzoato de metilo (214 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (126 mg, 40%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,66 (s, 6H), 2,91 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,83 - 6,82 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 10,93 (s, 1H), 12,23 (s, 1H); MH+ 429,

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,80 µM.

Ejemplo 31**6-Hidroxi-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida**

Se preparó usando un método análogo al del ejemplo 25, pero partiendo con 6-hidroxipiridin-3-carboxilato de metilo (147 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (28 mg, 11%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,89 (s, 4H), 3,73 (s, 3H), 6,37 - 6,34 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,82 - 6,80 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 10,44 (s, 1H), 12,03 (s muy a, TH); MH+ 339,

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 1,05 µM.

Ejemplo 32**N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxamida**

Se preparó usando un método análogo al ejemplo 25, pero partiendo de 6-morfolin-4-ilpiridin-3-carboxilato de metilo (195 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (140 mg, 47%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,90 (s, 4H), 3,59 - 3,57 (m, 4H), 3,71 - 3,69 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,82 - 6,81 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 12,11 (s, 1H); MH+ 408

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,027 μM.

6-Morfolin-4-ilpiridin-3-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadieron ácido 6-morfolin-4-ilpiridin-3-carboxílico (2,56 g, 13,6 mmol) y carbonato potásico (2,8 g, 20,4 mmol) se añadieron a DMF (40 ml) y a esto se le añadió Mel (0,97 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío para producir un sólido de color oscuro, que se inactivó con NaOH 2,0 N (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío para producir un sólido de color pardo. Este sólido se disolvió en acetonitrilo caliente y se dejó enfriar para proporcionar un sólido de color blanco, que se filtró, y el proceso se repitió en el licor madre para obtener el compuesto del título (1,8 g, 60%); ¹H RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 3,65 (t, 4H), 3,81 (t, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,53 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H); MH+ 223,

Ejemplo 33**N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1,3-oxazol-5-il)benzamida**

Se preparó usando un método análogo al del ejemplo 25, pero partiendo de 4-(1,3-oxazol-5-il)benzoato de metilo (177 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (28 mg, 10%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,91 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 3H), 8,10 (d, 2H), 8,51 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 12,18 (s, 1H); MH+ 389.

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 1,2 μM.

Ejemplo 34**N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(tetrazol-1-il)benzamida**

Se preparó usando un método análogo al ejemplo 25, pero partiendo de 4-(tetrazol-1-il)benzoato de metilo (179 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (16 mg, 6%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,92 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,84 - 6,82 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,25 (d, 2H), 10,19 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 12,22 (s, 1H); MH+ 390,

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 1 μM.

Ejemplo 35**N-[5-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-il]carbamato de prop-2-enilo**

Se preparó usando un método análogo al del 25, pero partiendo de 6-(prop-2-enoxicarbonilamino)piridin-3-carboxilato de metilo (208 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (38 mg, 12%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,90 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,66 (d, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,02 - 5,95 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,84 - 6,80 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 12,17 (s, 1H); MH+ 422,

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 76 μM.

6-(Prop-2-enoxicarbonilamino)piridin-3-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó de una manera análoga a la síntesis de 6-morfolin-4-ilpiridin-3-carboxilato de metilo en el Ejemplo 32, pero partiendo de carboxilato del ácido 6-(prop-2-enoxicarbonilamino)piridin-3-carboxílico (880 mg, 3,96 mmol) para dar el compuesto del título (0,35 g, 37%); ¹H RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 3,93 (s, 3H), 4,75 (dt, 2H), 5,32 (dc, 1H), 5,41 (dc, 1H), 6,09-5,99 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,45 (s a, 1H); MH+ 237.

Ejemplo 36**N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1,2,4-triazol-1-il)benzamida**

Se preparó usando un método análogo al ejemplo 25, pero partiendo de 4-(1,2,4-triazol-1-il)benzoato de metilo (177 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (83 mg, 29%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,92 (s, 4H), 3,74

(s, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,83 - 6,82 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 12,20 (s, 1H); MH+ 389,

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,66 μ M.

Ejemplo 37

5 N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-pirazol-1-il-piridin-3-carboxamida

Se preparó usando un método análogo al ejemplo 25, pero partiendo de 6-pirazol-1-ilpiridin-3-carboxilato de metilo (177 mg, 0,88 mmol) para dar el compuesto del título (151 mg, 54%); 1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,92 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,83 - 6,82 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 12,23 (s, 1H); MH+ 389,

10 Media de n = 3, ensayo de quinasa FGFR - Caliper, Cl_{50} 69 μ M. 6-Pirazol-1-ilpiridin-3-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió pirazol (2,4 g, 35,4 mmol) a DMA (100 ml) y a esto se le añadió lentamente NaH (1,85 g, 38,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. Al anión resultante se le añadió 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo (5,5 g, 32,2 mmol) y la reacción se calentó a 95 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se inactivó con NaOH 2,0 N (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró *al vacío* para producir un sólido de color pardo. Este sólido se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con éter dietílico al 0-40% en iso-hexano. Se obtuvo un sólido de color blanco, que se disolvió en iso-hexano caliente. Cuando se enfrió, se obtuvo un sólido de color blanco que se filtró y se secó (2,6 g, 40%); 1H RMN (400,132 MHz, CDCl₃) δ 3,96 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,02 (d, 1H); MH+ 203,

Ejemplo 38

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-fluoro-benzamida

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 1,40 ml, 2,75 mmol, 1,1 equiv.) a una mezcla de ácido 4-fluorobenzoico (350 mg, 2,50 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (15 ml) a 0 °C que contenía unas pocas gotas de DMF (10 μ l, 0,12 mmol, 0,05 equiv.) y DIPEA (937 μ l, 5,25 mmol, 2,1 equiv.). Después de agitar durante 60 min a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (742 mg, 3 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (10 ml) durante 15 min. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 2 h más y después se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se recogieron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa, usando un gradiente de acetonitrilo al 30-50% en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Las fracciones deseadas se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. (31,5 mg, rendimiento del 3%)

1H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,87 (4H, s), 3,72 (6H, s), 6,32 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,46 (1H, s), 7,31 (2H, t), 8,06 (2H, m), 10,69 (1H, s), 12,16 (1H, s). MS: m/z 370 (MH+) Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,165 μ M.

5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se muestra en la preparación del material de partida en el Ejemplo 2.

Ejemplo 39

40 N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-3-metoxi-benzamida

Se añadió gota a gota 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (89 μ l, 0,67 mmol, 1,05 equiv.) a ácido 3-metoxibenzoico (97 mg, 0,63 mmol, 1 equiv.) en DCM (1,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, una solución de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (199 mg, 0,57 mmol, 0,9 equiv.) y piridina (142 μ l, 1,74 mmol, 2,75 equiv.) en DCM (2 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 h más. Después, se añadió una solución de TFA (386 μ L, 5,2 mmol, 8,25 equiv. en DCM (3,5 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de acetonitrilo en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (129 mg, rendimiento del 59%). 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,89 (4H, s), 3,73 (6H, s), 3,84 (3H, s), 6,34-6,33 (1H, m), 6,43 (2H, d), 6,48 (1H, s), 7,12-7,10 (1H, m), 7,42-7,37 (1H, m), 7,59-7,56 (2H, m), 10,65 (1H, s a), 12,16 (1H, s a). MS: m/z 382 (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,37 μ M.

5-Amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 40

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-3-morfolin-4-il-benzamida

- 5 Se preparó de una manera análoga al Ejemplo 39, partiendo de ácido 3-morfolin-4-ilbenzoico (130 mg, 0,63 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (105 mg, rendimiento del 42%); ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,89 (4H, s), 3,21-3,19 (4H, m), 3,73 (6H, s), 3,79-3,76 (4H, m), 6,34-6,33 (1H, m), 6,43 (2H, d), 6,48 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,35-7,31 (1H, m), 7,43 (1H, d), 7,57 (1H, s), 10,62 (1H, s a), 12,15 (1H, s a). MS: m/z 437 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl₅₀ 0,71 µM.

Ejemplo 41

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-2-metoxi-benzamida

- 15 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 39, partiendo de ácido 2-metoxibenzoico (95,8 mg, 0,63 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (100 mg, rendimiento del 46%); ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,89 (4H, s), 3,73 (6H, s), 3,97 (3H, s), 6,34-6,33 (1H, m), 6,43 (2H, d), 6,49 (1H, s), 7,12-7,07 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,56-7,51 (1H, m), 7,85-7,82 (1H, m), 10,16 (1H, s a), 12,14 (1H, s a). MS: m/z 382 (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl₅₀ 2,61 µM.

Ejemplo 42

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(2-etoxietoxi)benzamida

- 20 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 39, partiendo de ácido 4-(2-etoxietoxi)benzoico (132 mg, 0,63 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (126 mg, rendimiento del 50%); ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,15 (3H, t), 2,88 (4H, s), 3,52 (2H, c), 3,73 (8H, s), 4,19-4,16 (1H, m), 6,34-6,32 (1H, m), 6,43 (2H, d), 6,46 (1H, s), 7,02 (2H, d), 7,98 (2H, d), 10,47 (1H, s a), 12,11 (1H, s a). MS: m/z 440 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl₅₀ 0,075 µM.

Ejemplo 43

- 25 **N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(1-piperidil)benzamida**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 39, partiendo de ácido 4-(1-piperidil)benzoico (129 mg, 0,63 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (97,5 mg, rendimiento del 39%);

¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,60 (6H, s), 2,88 (4H, s), 3,33-3,31 (6H, m), 3,73 (1H, s), 6,33-6,32 (2H, m), 6,42 (1H, d), 6,45 (2H, s), 6,94 (2H, d), 10,26 (1H, s a), 12,07 (1H, s a).

- 30 MS: m/z 435 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl₅₀ 0,438 µM.

Ejemplo 44

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-piperidilmetoxi)benzamida

- 35 Se preparó de una manera análoga al Ejemplo 39, partiendo de ácido 4-[[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-4-piperidil]metoxi]benzoico (211 mg, 0,63 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (40 mg, rendimiento del 15%); ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,72-1,67 (2H, m), 1,87-1,79 (2H, m), 2,48-2,45 (1H, m), 2,88 (4H, s), 2,98-2,94 (2H, m), 3,73 (6H, s), 3,88 (2H, d), 6,34 (1H, s), 6,46-6,42 (3H, m), 7,00 (2H, d), 7,97 (2H, d), 10,48 (1H, s a), 12,14 (1H, s a). MS: m/z 465 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl₅₀ 0,025 µM.

Ejemplo 45

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-piperazin-1-il-benzamida

- 45 Se preparó de manera análoga del Ejemplo 39, partiendo de ácido 4-[4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperazin-1-il]benzoico (193 mg, 0,63 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (100 mg, rendimiento del 40%); ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,84-2,82 (4H, m), 2,88 (4H, -s), 3,21-3,15-(4H, m), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, s), 6,46-6,42 (3H, m), 6,94 (2H, d), 7,89 (2H, d), 10,30 (1H, s a), 12,09 (1H, s a). MS: m/z 436 (MH+)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,026 μ M.

Ejemplo 46

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-6-piperazin-1-il-piridin-3-carboxamida

5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 39, partiendo de ácido 6-[4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carboxílico (193 mg, 0,63 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (96 mg, rendimiento del 39%); 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,79-2,76 (4H, m), 2,88 (4H, s), 3,56-3,53 (4H, m), 3,73 (6H, s), 6,34-6,32 (1H, m), 6,45-6,42 (3H, m), 6,82 (1H, d), 8,10-8,07 (1H, m), 8,73 (1H, d), 10,43 (1H, s a), 12,12 (1H, s a). MS: m/z 437 (MH+)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,040 μ M.

Ejemplo 47

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(dimetilaminometil)benzamida

15 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (61 μ l, 0,69 mmol, 1,1 equiv.) a ácido 4-(dimetilaminometil)benzoico (113 mg, 0,63 mmol, 1 equiv.) en DCM (2,5 ml) que contenía 1 gota de DMF. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (196 mg, 0,56 mmol, 0,9 equiv.) y piridina (137 μ l, 1,69 mmol, 2,70 equiv.) en DCM (2 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante unas 2 h más. Después se añadió una solución de TFA (384 μ l, 5,16 mmol, 8,25 equiv.) en DCM (3,5 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de acetonitrilo en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Las fracciones transparentes se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (65 mg, rendimiento del 25%); 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,09 (6H, s), 2,81 (4H, s), 3,38 (2H, s), 3,65 (6H, s), 6,26-6,25 (1H, m), 6,35 (2H, d), 6,40 (1H, s), 7,31 (2H, d), 7,87 (2H, d), 10,51 (1H, s a), 12,07 (1H, s a). MS: m/z 409 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,019 μ M.

25 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,56 (9H, s), 2,68-2,63 (2H, m), 2,80-2,75 (2H, m), 3,73 (6H, s), 5,22 (1H, s), 6,23 (2H, s a), 6,32-6,31 (1H, m), 6,44 (2H, d). MS: m/z 370 ([M+Na]+).

Ejemplo 48

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(2-hidroxietoxi)benzamida

35 Se añadió gota a gota una solución de NaHMDS en THF (1 M, 1,15 ml, 1,15 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente a una mezcla de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,58 mmol, 1 equiv.) y 4-(2-hidroxietoxi)benzoato de metilo (136 mg, 0,69 mmol, 1,2 equiv.) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de acetonitrilo en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Las fracciones transparentes se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (29 mg, rendimiento del 12%); 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,89 (4H, s), 3,77-3,72 (8H, m), 4,07 (2H, t), 4,88 (1H, t), 6,34-6,33 (1H, m), 6,43 (2H, d), 6,46 (1H, s), 7,01 (2H, d), 7,98 (2H, d), 10,46 (1H, s a), 12,12 (1H, s a). MS: m/z 412 (MH+)

40 Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,039 μ M.

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 49

4-(2-Aminopropil)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida

45 Una solución de NaHMDS en THF (1 M, 0,86 ml, 0,86 mmol, 1,5 equiv.) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,58 mmol, 1 equiv.) y 4-(2-aminopropil)benzoato de metilo (133 mg, 0,69 mmol, 1,2 equiv.) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de acetonitrilo en agua que contenía una solución al 1% hidróxido de amonio. Las fracciones se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (10 mg, rendimiento del 4%); 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 0,89 (3H,

d), 2,53-2,47 (2H, m), 2,80 (4H, s), 3,01-2,93 (1H, m), 3,65 (6H, s), 6,25-6,24 (1H, m), 6,34 (2H, d), 6,40 (1H, s), 7,21 (2H, d), 7,84 (2H, d), 10,47 (1H, s a), 12,06 (1H, s a). MS: m/z 409 (MH+)

Célula FGFR1, CI_{50} 1,47 μ M.

5 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 50

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[(3,3-dimetil-1-piperidil)metil]benzamida

10 Se preparó de una manera análoga al Ejemplo 49, partiendo de 4-[(3,3-dimetil-1-piperidil)metil]benzoato de metilo (180 mg, 0,69 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (44 mg, rendimiento del 16%); 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 0,92 (3H, s), 1,23-1,20 (2H, m), 1,59-1,52 (2H, m), 2,01-1,99 (2H, m), 2,35-2,29 (2H, m), 2,89 (4H, s), 3,48 (2H, s), 3,73 (6H, s), 6,34-6,32 (1H, m), 6,43 (2H, d), 6,48 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,94 (2H, d), 10,57 (1H, s a), 12,14 (1H, s a). MS: m/z 477 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI_{50} 0,001 μ M.

15 4-[(3,3-Dimetil-1-piperidil)metil]benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

20 Se añadió en una porción 3,3-dimetilpiperidina (170 mg, 1,5 mmol, 1,5 equiv.) a una mezcla de 4-(bromometil)benzoato de metilo (230 mg, 1 mmol, 1 equiv.) y carbonato de MP (2,74 mmol/g, 1,46 g, 4 mmol, 4 equiv.) en MeCN (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió en una porción isocianato soportado por polímero (1 mmol/g, 1 g, 1 mmol, 1 equiv.) y la agitación se continuó durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró, las resinas se lavaron con MeCN y el filtrado combinado se concentró para proporcionar un líquido transparente (216 mg, rendimiento del 83%); 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 0,91 (6H, s), 1,22-1,19 (2H, m), 1,58-1,52 (2H, m), 1,99 (2H, s), 2,33-2,28 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,85 (3H, s), 7,46 (2H, d), 7,92 (2H, d).

MS: m/z 262 (MH+)

Ejemplo 51

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]benzamida

30 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 49, partiendo con 4-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]benzoato de metilo (182 mg, 0,69 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (11 mg, rendimiento del 4%); 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,45 (2H, t), 2,58-2,55 (4H, m), 2,88 (4H, s), 3,29-3,26 (4H, m), 3,58-3,53 (2H, m), 3,73 (6H, s), 4,42 (1H, t), 6,34-6,32 (1H, m), 6,42 (2H, d), 6,45 (1H, s), 6,96 (2H, d), 7,90 (2H, d), 10,30 (1H, s a), 12,08 (1H, s a). MS: m/z 480 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI_{50} 0,081 μ M.

4-[4-(2-Hidroxi)etil]piperazin-1-il]benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

35 Se añadió gota a gota una solución de trimetilsilildiazometano (2 M en hexanos, 1,2 ml, 2,4 mmol, 1,2 equiv.) a ácido 4-(4-[2-hidroxi)etil]piperazin-1-il)benzoico (501 mg, 2 mmol, 1 equiv.) en tolueno (14 ml) y metanol (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío para proporcionar 4-(2-bromo)etil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color crema (342 mg, 65% de rendimiento). MS: m/z 265 (MH+)

Ejemplo 52

4-[(7-Ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metil]-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida

45 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 53, partiendo de 4-[(7-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metil]benzoato de metilo (211 mg, 0,69 mmol) para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (45 mg, rendimiento del 15%); 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,67-2,64 (2H, m), 2,81 (4H, s), 2,86-2,83 (2H, m), 3,54 (2H, s), 3,67-3,64 (8H, m), 6,26-6,24 (1H, m), 6,35 (2H, d), 6,41 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,39 (2H, d), 7,51-7,47 (2H, m), 7,91 (2H, d), 10,53 (1H, s a), 12,07 (1H, s a). MS: m/z 522 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI_{50} 0,486 μ M.

4-[(7-Ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metil]benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió en una porción hidrocloreuro de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonitrilo (292 mg, 1,5 mmol, 1,5 equiv.) a una mezcla de 4-(bromometil)benzoato de metilo (230 mg, 1 mmol, 1 equiv.) y carbonato de MP (2,74 mmol/g, 1,46 g, 4 mmol, 4 equiv.) en MeCN (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió en una porción isocianato soportado por polímero (1 mmol/g, 1 g, 1 mmol, 1 equiv.) y la agitación se continuó durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró, las resinas se lavaron con MeCN y el filtrado combinado se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo pálido que se solidificó después de un periodo de reposo durante una noche (292 mg, rendimiento del 95%); ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,70-2,63 (2H, m), 2,89-2,82 (2H, m), 3,53 (2H, s), 3,68 (2H, s), 3,78 (3H, s), 7,25 (1H, d), 7,51-7,38 (4H, m), 7,89-7,86 (2H, m). MS: m/z 307 (MH+)

Ejemplo 53

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[(3-fluoro-1-piperidil)metil]benzamida

Se añadió gota a gota una solución de NaHMDS en THF (1 M, 0,86 ml, 0,86 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente a una mezcla de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,58 mmol, 1 equiv.) y 4-[(3-fluoro-1-piperidil)metil]benzoato de metilo (174 mg, 0,69 mmol, 1,2 equiv.) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (ácida) usando un gradiente de acetonitrilo en agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron. El residuo se disolvió en una mezcla 3:1 de DCM:MeCN (4 ml) y se añadió carbonato de MP (2,74 mmol/g, 1 g, 2,74 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (43 mg, rendimiento del 16%); ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,46-1,34 (2H, m), 1,82-1,61 (2H, m), 2,36-2,28 (2H, m), 2,66-2,56 (2H, m), 2,81 (4H, s), 3,50 (2H, s), 3,65 (6H, s), 4,66-4,47 (1H, m), 6,26-6,24 (1H, m), 6,35 (2H, d), 6,40 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,88 (2H, d), 10,51 (1H, s a), 12,07 (1H, s a).

MS: m/z 467 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,090 μM.

4-[(3-Fluoro-1-piperidil)metil]benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió en una porción hidrocloreuro de 3-fluoropiperidina (210 mg, 1,5 mmol, 1,5 equiv.) a una mezcla de 4-(bromometil)benzoato de metilo (230 mg, 1 mmol, 1 equiv.) y carbonato de MP (2,74 mmol/g, 1,46 g, 4 mmol, 4 equiv.) en MeCN (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió en una porción isocianato soportado por polímero (1 mmol/g, 1 g, 1 mmol, 1 equiv.) y la agitación se continuó durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró, las resinas se lavaron con MeCN y el filtrado combinado se concentró para proporcionar un aceite transparente, 217 mg, rendimiento del 86%.

¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,59-1,42 (2H, m), 1,90-1,67 (2H, m), 2,42-2,36 (2H, m), 2,73-2,63 (2H, m), 3,59 (2H, s), 3,86 (3H, s), 4,73-4,56 (1H, in), 7,46 (2H, d), 7,93 (2H, d). MS: m/z 252 (MH+)

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 54

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-iletoxi)benzamida

Se preparó de manera análoga al Ejemplo 53, partiendo de 4-(2-morfolin-4-iletoxi)benzoato de metilo (183 mg, 0,69 mmol) para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (21 mg, rendimiento del 7,5%); ¹H RMN (399,902 MHz, CDCl₃) δ 2,59-2,57 (4H, m), 2,81 (2H, t), 2,99-2,90 (4H, m), 3,75-3,72 (4H, m), 3,77 (6H, s), 4,14 (2H, t), 6,36-6,32 (4H, m), 6,67 (1H, s a), 6,96 (2H, d), 7,83 (2H, d), 8,53 (1H, s a). MS: m/z 481 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,096 μM.

4-(2-Morfolin-4-iletoxi)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió carbonato de MP (2,74 mmol/g, 529 mg, 1,45 mmol, 1,5 equiv.) a 4-(2-bromoetoxi)benzoato de metilo (250 mg, 0,96 mmol, 1 equiv.), morfolina (93 μl, 1,06 mmol, 1,1 equiv.), yoduro sódico (150 mg, 1 mmol, 1,05 equiv.) y MeCN (5 ml), se cargaron en un recipiente de reacción para microondas y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de amoniaco 3,5 N en una solución de MeOH. Las últimas fracciones se combinaron y se evaporaron para proporcionar un aceite transparente que se solidificó después de un periodo de reposo para dar

un sólido de color crema (146 mg, rendimiento del 57%). ¹H RMN (400,132 MHz, CDCl₃) δ 2,59-2,57 (4H, m), 2,82 (2H, t), 3,74-3,72 (4H, m), 3,88 (3H, s), 4,16 (2H, t), 6,93-6,91 (2H, m), 7,99-7,97 (2H, m). MS: m/z 266 (MH⁺)

Ejemplo 55

4-[2-(4,4-Difluoro-1-piperidil)etoxi]-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida

5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 53, partiendo de 4-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etoxi]benzoato de metilo (104 mg, 0,35 mmol) para dar el compuesto del título en forma de una goma transparente (5 mg, rendimiento del 1,7%); ¹H RMN (399,902 MHz, CDCl₃) δ 2,06-1,96 (4H, m), 2,70-2,67 (4H, m), 2,88-2,85 (2H, m), 2,97-2,92 (4H, m), 3,77-3,76 (8H, m), 4,12 (2H, t), 6,33-6,32 (2H, m), 6,35-6,35 (2H, m), 6,65 (1H, s a), 6,95 (2H, d), 7,83 (2H, d), 8,59 (1H, s). MS: m/z 515 (MH⁺)

10 FGFR1 celular, CI₅₀ 0,46 μM.

4-[2-(4,4-Difluoro-1-piperidil)etoxi]benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

15 Se añadió carbonato de MP (2,74 mmol/g, 1,234 g, 3,38 mmol, 2,5 equiv.) a 4-(2-bromoetoxi)benzoato de metilo (350 mg, 1,35 mmol, 1 equiv.), hidrócloruro de 4,4-difluoropiperidina (235 mg, 1,49 mmol, 1,1 equiv.), yoduro sódico (212 mg, 1,42 mmol, 1,05 equiv.) y MeCN (6 ml), se cargaron en un recipiente de reacción para microondas y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de amoníaco 3,5 N en una solución de MeOH. Las últimas fracciones se combinaron y se evaporaron para proporcionar un sólido incoloro (104 mg, rendimiento del 35%).

20 ¹H RMN (400,132 MHz, CDCl₃) δ 2,08-1,98 (4H, m), 2,74-2,71 (4H, m), 2,90 (2H, t), 3,89 (3H, s), 4,16 (2H, t), 6,93-6,91 (2H, m), 8,00-7,98 (2H, m). MS: m/z 300 (MH⁺)

Ejemplo 56

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-ilet)benzamida

25 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 53, partiendo de 4-(2-morfolin-4-ilet)benzoato de metilo (172 mg, 0,69 mmol) para dar el compuesto del título en forma de una goma de color transparente (42 mg, rendimiento del 15,6%); ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,37-2,35 (4H, m), 2,49-2,45 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,80 (4H, s), 3,50 (4H, t), 3,65 (6H, s), 6,26-6,24 (1H, m), 6,34 (2H, d), 6,40 (1H, s), 7,26 (2H, d), 7,83 (2H, d), 10,47 (1H, s a), 12,06 (1H, s a). MS: m/z 465 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,120 μM.

30 Ácido 4-(2-morfolin-4-ilet)benzoico, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación: Se añadió gota a gota una solución de trimetilsilildiazometano (2 M en hexanos, 1,2 ml, 2,4 mmol, 1,2 equiv.) a ácido 4-(2-bromoetil)benzoico (459 mg, 2 mmol, 1 equiv.) en tolueno (14 ml) y metanol (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío para proporcionar 4-(2-bromoetoxi)benzoato de metilo en forma de un líquido de color amarillo pálido (487 mg, rendimiento del 100%).

35 ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 3,20 (2H, t), 3,76 (2H, t), 3,83 (3H, s), 7,42 (2H, d), 7,89 (2H, d).

40 Se añadió carbonato de MP (2,74 mmol/g, 270 mg, 0,74 mmol, 0,6 equiv.) a 4-(2-bromoetoxi)benzoato de metilo (300 mg, 1,23 mmol, 1 equiv.), morfolina (0,12 ml, 1,36 mmol, 1,1 equiv.), yoduro sódico (193 mg, 1,29 mmol, 1,05 equiv.) y MeCN (6 ml), se cargaron en un recipiente de reacción para microondas y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de una solución de amoníaco 3,5 N en MeOH. Las últimas fracciones se combinaron y se evaporaron para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (130 mg, rendimiento del 52%).

¹H RMN (399,902 MHz, CDCl₃) δ 2,53-2,51 (4H, m), 2,64-2,60 (2H, m), 2,88-2,84 (2H, m), 3,75-3,72 (4H, m), 3,90 (3H, s), 7,28-7,26 (2H, m), 7,97-7,94 (2H, m). MS: m/z 250 (MH⁺)

Ejemplo 57

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[(metil-(oxolan-2-ilmetil)amino)metil]benzamida

50 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 53, partiendo de 4-[(metil-(oxolan-2-ilmetil)amino)metil]benzoato de metilo (181 mg, 0,69 mmol) para dar el compuesto del título en forma de una goma transparente (56 mg, rendimiento del 20%); ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,56-1,42 (1H, m), 1,81-1,74 (2H, m), 1,98-1,90 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,4,4 (2H, d), 3,31 (4H, s), 3,66-3,59 (3H, m), 3,73 (6H, s), 4,01-3,94 (2H, m), 6,34-6,33 (1H, m), 6,43 (2H, d), 6,48 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,95 (2H, d), 10,58 (1H, s a), 12,15 (1H, s a). MS: m/z 479 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl_{50} 0,0053 μ M.

4-[(Metil-(oxolan-2-ilmetil)amino)metil]benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

5 Se añadió carbonato de MP (2,74 mmol/g, 1,44 g, 4 mmol, 2 equiv.) se añadió a 4-(bromometil)benzoato de metilo (500 mg, 2 mmol, 1 equiv.), N-metil-1-(oxolan-2-il)metanamina (231 mg, 2 mmol, 1 equiv.) y MeCN (10 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h y después se transfirió a un cartucho SCX-2, eluyendo con MeOH seguido de amoniaco 3,5 N en MeOH. Las últimas fracciones se combinaron y se evaporaron para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (355 mg, rendimiento del 64%).

10 1 H RMN (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 1,54-1,47 (1H, m), 1,87-1,80 (2H, m), 2,01-1,93 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,46-2,42 (1H, m), 2,55-2,50 (1H, m), 3,68-3,57 (2H, m), 3,76-3,71 (1H, m), 3,87-3,81 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,08-4,01 (1H, m), 7,41 (2H, d), 7,98 (2H, d). MS: m/z 264 (MH+)

Ejemplo 58

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-piperidil)benzamida

15 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 53, partiendo de hidrocloreto de 4-(4-piperidil)benzoato de metilo (176 mg, 0,69 mmol) para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (20 mg, rendimiento del 8%); 1 H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,69-1,57 (2H, m), 1,84-1,76 (2H, m), 2,76-2,68 (2H, m), 2,93 (4H, s), 3,17-3,12 (2H, m), 3,77-3,76 (7H, m), 6,38-6,37 (1H, m), 6,47 (2H, d), 6,53 (1H, s), 7,38 (2H, d), 7,98 (2H, d), 10,61 (1H, s), 12,20 (1H, s). MS: m/z 435 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,001 μ M.

Ejemplo 59

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-dimetilamino-benzamida

25 Se preparó de manera análoga al Ejemplo 39, partiendo de ácido 4-dimetilaminobenzoico (102 mg, 0,63 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (139 mg, rendimiento del 63%); 1 H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,87 (4H, s), 3,00 (6H, s), 3,73 (6H, s), 6,33-6,32 (1H, m), 6,42 (2H, d), 6,45 (1H, s), 6,72 (2H, d), 7,89 (2H, d), 10,21 (1H, s a), 12,06 (1H, s a). MS: m/z 395 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,134 μ M.

Ejemplo 60

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-5-piperazin-1-il-tiofen-2-carboxamida (sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético)

30 Se disolvió ácido 5-[4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperazin-1-il]tiofen-2-carboxílico (150 mg, mmol) en THF seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-prop-1-en-1-amina (177 μ l, mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se añadieron 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (167 mg, mmol) y piridina (47 μ l, mmol) y la reacción se calentó a 65 °C durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 4 M en dioxano (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep. ácida, eluyendo con un gradiente de MeCN al 24-32% en TFA al 0,1% en agua. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color verde pálido (28,7 mg, 11%); 1 H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,79 (s, 4H), 3,21 (s, 4H), 3,34 (s, 4H), 3,64 (s, 6H), 6,29 (m, 5H), 7,77 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,37 (s, 1H) MS: m/z = 442 (MH+)

40 Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,022 μ M.

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ácido 5-[4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperazin-1-il]tiofen-2-carboxílico, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

45 Se añadió en una porción una solución de 4-(5-formiltien-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,51 g, 8,50 mmol) en etanol (85 ml) a una solución de nitrato de plata (I) (10,0 g, 58,8 mmol) e hidróxido sodico (4,83 g, 120,6 mmol) en agua (85 ml). Esta mezcla se agitó y se calentó a 65 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió mediante la adición de hielo y después se filtró para retirar las sales de plata. El filtrado se evaporó cuidadosamente para retirar el etanol y la solución acuosa resultante se filtró de nuevo a través de un lecho de fibra de vidrio para retirar el material rezagado. Después, el filtrado se diluyó con agua a un volumen total de 400 ml y después se acidificó a pH 5 con ácido acético. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y después se secó en un horno de vacío a 45

°C durante una noche para dar ácido 5-[4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperazin-1-il]tiofen-2-carboxílico (1,88 g, 71%).

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (9H, s), 3,18 (4H, m), 3,45 (4H, m), 6,20 (1H, d), 7,43 (1H, d)

MS: m/z 313 (MH⁺)

- 5 4-(5-Formiltien-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

10 Una mezcla de 5-bromotiofen-2-carboxaldehído (3,82 g, 20,0 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,1 g, 22,0 mmol), N-etil-N,N-diisopropilamina (7,0 ml, 40,0 mmol) y dimetilsulfóxido (5,0 ml) se agitó a 130 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El sólido de color rojo oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con diclorometano seguido de acetato de etilo/diclorometano (15%) para dar 4-(5-formiltien-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,3 g, 73%).

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (9H, s), 3,34 (4H, m), 3,47 (4H, m), 6,36 (1H, d), 7,70 (1H, d), 9,49 (1H, s)

MS: m/z 297 (MH⁺)

15 **Ejemplo 61**

6-[[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-3-carboxilato de metilo

20 Se añadió ácido 5-metoxicarbonilpiridin-2-carboxílico (0,285 g, 1,58 mmol) a DCM (40 ml), a esto se le añadió cloruro de oxalilo (0,165 ml, 1,90 mmol) y unas pocas gotas de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de la adición de 5-amino-3-[2-(3-metoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g, 1,58 mmol) y piridina (2,0 ml). La reacción se agitó durante una noche. La reacción se evaporó a sequedad para dar una goma. A esta goma se le añadió ácido fórmico. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de evaporarla a sequedad. La goma resultante se inactivó con carbonato potásico saturado (30 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío para producir una goma viscosa. La trituración con acetonitrilo dio el producto deseado en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (24 mg, 4%); ¹H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 2,92 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,83 - 6,82 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 12,31 (s, 1H); MH⁺ 381,

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 68 μM.

5-Amino-3-[2-(3-metoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 23.

- 30 Cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

35 A una suspensión de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico (500 mg, 2,27 mmol, 1 equiv.) en DCM (20 ml) se le añadió DMF (1 gota) seguido de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (219 μl, 2,50 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se dejó en agitación durante 18 horas, tiempo después del cual la mezcla se concentró a sequedad y se recogió para la siguiente etapa sin caracterización o purificación adicional.

Ejemplo 62

6-Cloro-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida

40 Se disolvió ácido 6-bromopiridin-3-carboxílico (122 mg, 0,82 mmol, 1,3 equiv.) en DCM (5 ml) y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (72 μL, 0,82 mmol, 1,3 equiv.) seguido de una gota de DMF. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se añadió N,N-dietiletanamina (1 ml, 1,89 mmol, 3 equiv.) seguido de 5-amino-3-[2-(3-metoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,63 mmol, 1 equiv.). La reacción se agitó durante 2 h, después se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto protegido con Boc en bruto en forma de una goma de color amarillo. La goma se disolvió en 2-propanol (5 ml) y se añadió una solución de HCl 6 M en 2-propanol (4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporó a sequedad y se cargó en una columna SCX-2. La columna se lavó con metanol y el producto se eluyó con amoníaco 2 N en metanol para dar un sólido de color naranja. La trituración con un pequeño volumen de metanol dio 6-cloro-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida (39 mg, 17%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400,13 MHz, DMSO) δ 2,89 (4H, s), 3,74 (3H, s), 6,46 (1H, s), 6,75 (1H, m), 6,81 (2H, m), 7,20 (1H, t), 7,65 (1H, d), 8,35 (1H, m), 8,95 (1H, d), 10,99 (1H, s), 12,23 (1H, s) MS m/z 357 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 4,54 μM.

5-Amino-3-[2-(3-metoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 23.

Ejemplo 63

6-Ciano-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida

5 La preparación fue análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 62, con la excepción de que se usó ácido 6-cianopiridin-3-carboxílico (122 mg, 0,82 mmol, 1,3 equiv.) como material de partida. Después de la purificación por columna SCX, el material se purificó adicionalmente por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de 30-50% de acetonitrilo en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color crema. (58 mg, rendimiento del 27%) ¹H RMN (400,13 MHz, DMSO) δ 2,9 (4H, s), 3,74 (3H, s), 6,48 (1H, s), 6,75 (1H, m), 6,8 (2H, m), 7,2 (1H, t), 8,15 (1H, d), 8,52 (1H, m), 9,22 (1H, d), 11,19 (1H, s), 12,26 (1H, s) MS m/z 348 (MH+)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 3,77 µM.

Ejemplo 64

4-Hidroxi-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-2-carboxamida

15 La preparación fue análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 62, con la excepción de que se usó ácido 4-hidroxipiridin-2-carboxílico (114 mg, 0,82 mmol, 1,3 equiv.) como material de partida. Después de la purificación por columna SCX, el material se purificó adicionalmente por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de del 30-50% de acetonitrilo en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento del 5%); ¹H RMN (400,13 MHz, DMSO) δ 2,9 (4H, s), 3,73 (3H, s), 6,47 (1H, s), 6,75 (1H, m), 6,8 (2H, m), 6,92 (1H, s), 7,19 (1H, t), 7,47 (1H, s), 8,32 (1H, s), 10,2 (1H, s), 12,21 (1H, s) MS m/z 339 (MH+)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 5 µM.

Ejemplo 65

N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-(2-pirrolidin-1-ilet)piridin-3-carboxamida

25 La preparación fue análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 62, con la excepción de que se usó ácido 6-(2-pirrolidin-1-ilet)piridin-3-carboxílico (180 mg, 0,82 mmol, 1,3 equiv.) como material de partida. Después de la purificación por columna SCX, el material se purificó adicionalmente por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de del 30-50% de acetonitrilo en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 mg, rendimiento del 2%); ¹H RMN (400,13 MHz, DMSO) δ 1,66 (4H, m), 2,77 (2H, t), 2,89 (4H, s), 2,94 (2H, t), 3,27 (4H, m), 3,73 (3H, s), 6,46 (1H, s), 6,75 (1H, m), 6,82 (1H, m), 7,19 (1H, t), 7,40 (1H, d), 8,21 (1H, m), 9,01 (1H, d), 10,79 (1H, s), 12,17 (1H, s) MS m/z 420 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,24 µM.

Ejemplo 66

Ácido 5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxílico

35 La preparación fue análoga a la del Ejemplo 62, con la excepción de que se usó ácido 6-metoxicarbonilpiridin-3-carboxílico (149 mg, 0,82 mmol, 1,3 equiv.) como material de partida. Después de la purificación por columna SCX, el material se purificó adicionalmente por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de del 30-50% de acetonitrilo en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Durante esta purificación, el éster se hidrolizó para dar el producto ácido. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (66 mg, rendimiento del 40%); ¹H RMN (400,13 MHz, DMSO) δ 2,90 (4H, s), 3,74 (3H, s), 6,46 (1H, s), 6,75 (1H, m), 6,83 (2H, m), 7,19 (1H, t), 8,01 (1H, d), 9,12 (1H, d), 11,01 (1H, s), 12,2 (1H, s) MS m/z 367 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 1,02 µM.

Ejemplo 67

5-[[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxilato de metilo

45 A una suspensión agitada de ácido 5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxílico (55 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) en metanol (0,5 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (23 µl, 0,32 mmol, 2,1 equiv.). La solución resultante se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío para producir un sólido de color naranja. Esto se disolvió en DCM y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Las capas

orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. La trituración con éter dietílico dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco 27 mg (47%); ¹H RMN (400,13 MHz, DMSO) δ 2,92 (4H, s), 3,74 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,49 (1H, s), 6,25 (1H, m), 6,82 (2H, m), 7,19 (1H, t), 8,14 (1H, d), 8,46 (1H, m), 9,20 (1H, d), 11,11 (1H, s), 12,25 (1H, s) MS m/z 381 (MH⁺)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl₅₀ 2,86 μM.

Ácido 5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxílico que se usó como material de partida, se preparó como se ha indicado Ejemplo 66.

Ejemplo 68

5-[[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxilato de etilo

La preparación fue análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 67, con la excepción de que se usó ácido 5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxílico (55 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) en etanol (0,5 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9 mg, rendimiento del 15%); ¹H RMN (400,13 MHz, DMSO) δ 1,40 (3H, t), 2,97 (4H, s), 3,79 (3H, s), 4,44 (2H, c), 6,54 (1H, s), 6,8 (1H, m), 6,87 (2H, m), 7,25 (1H, t), 8,19 (1H, d), 8,52 (1H, m), 9,25 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,3 (1H, s) MS m/z 395 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl₅₀ 0,724 μM.

Ácido 5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxílico que se usó como material de partida, se preparó como se ha indicado Ejemplo 66.

Ejemplo 69

N-[5[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-carboxamida

Se añadió gota a gota NaHMDS (solución 1 M en THF, 0,45 ml, 0,451 mmol, 1,5 equiv.) a una suspensión agitada de 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (105 mg, 0,301 mmol, 1 equiv.) y 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo (85 mg, 0,361 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (2,5 ml), en una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se neutralizó con NH₄Cl ac. sat. y se diluyó con agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La reacción se repitió como se ha indicado anteriormente en una escala de 0,338 mmol. Los extractos en bruto se combinaron con los anteriores y se purificaron por cromatografía sobre sílice, eluyendo con MeOH al 0-6% en DCM, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (92 mg, rendimiento del 35%); ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,25 (s, 3H), 2,45 - 2,50 (m, 4H), 3,37 - 3,43 (m, 4H), 3,75 (s, 6H), 5,08 (s, 2H), 5,88 (s a, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,60 (d, 2H), 7,45 - 7,49 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,89 (s a, 1H), 11,36 (s a, 1H) MS: m/z 453 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl₅₀ 0,122 μM.

Piridin-2-carboxilato de 5-(4-metilpiperazin-1-ilo), que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se agitaron 5-bromo 2-carboxilato de metilo (250 mg, 1,16 mmol, 1 equiv.), fosfato potásico (334 mg, 1,62 mmol, 1,4 equiv.), S-Phos (96 mg, 0,231 mmol, 0,2 equiv.) y Pd₂dba₃ (13 mg, 0,058 mmol, -0,05 equiv.) en tolueno (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió N-metilpiperazina (155 μl, 1,39 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 48 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante unas 48 h más. La mezcla de reacción se vertió en una columna SCX y se lavó con MeOH, después con NH₃ 2 M en MeOH para eluir el producto. Las fracciones de producto se evaporaron para proporcionar piridin-2-carboxilato 5-(4-metilpiperazin-1-ilo) en forma de un aceite de color naranja que se cristalizó después de un periodo de reposo (194 mg, rendimiento del 72%).

¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,24 (s, 3H), 2,43 - 2,48 (m, 4H), 3,35 - 3,40 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,38 (d, 1H). MS: m/z 236 (MH⁺)

5-Amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 70.

Ejemplo 70

Hidrocloreto de N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(2-dimetilaminoetilamino)benzamida

Se disolvieron 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,429 mmol) y 4-[2-dimetilaminoetil-*tert*-butoxicarbonil]amino]benzoato de metilo (166 mg, 0,515 mmol) en THF seco (2,5 ml). Se añadió gota a gota NaHMDS (1 M en THF, 0,645 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente.

La mezcla se neutralizó con NH_4Cl (ac.), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-8% en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para dar un aceite de color pardo (74 mg). El aceite se disolvió en THF (10 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó (hexano) y se secó para dar hidrocloreto de N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(2-dimetilaminoetilamino)benzamida (38,6 mg, rendimiento total 20%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,84 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H), 3,25 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 5,08 (s, 2H), 5,67 (s, 1H), 6,45 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 9,85 (s, 1H), 10,53 (s, 1H). MS: $m/z = 440$ (MH+)

Media de $n = 1$, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI_{50} 0,031 μM .

5-Amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se añadió hidróxido potásico (11,19 g, 199,4 mmol) disuelto en agua (44,8 ml) a una solución de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (7,121 g) disuelta en diclorometano (40 ml). Se añadió carbonato de (2-metilpropan-2-il)oxicarbonil *tert*-butilo (6,8 g, 31,2 mmol) disuelto en DCM (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se separó y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó y se secó al vacío para dar 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (8,70 g, 99%) en forma de un sólido de color crema.

^1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,55 (s, 9H), 3,75 (s, 6H), 4,93 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,45 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H). MS: $m/z = 350$ (MH+) 4-[2-Dimetilaminoetil-[*tert*-butoxicarbonil]amino]benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se disolvió 4-(2-[dimetilamino]etilamino)benzoato de metilo (1,00 g, 4,50 mmol) en THF (30 ml). Se añadió carbonato de (2-metilpropan-2-il)oxicarbonil *tert*-butilo (1,035 g, 4,72 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 3 h. Después, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución ac. sat. de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar 4-[2-dimetilaminoetil-[*tert*-butoxicarbonil]amino]benzoato de metilo (1,07 g, 74%) en forma de un aceite de color pardo.

^1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,41 (s, 9H), 2,13 (s, 6H), 2,34 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). MS: $m/z = 323$ (MH+)

4-(2-[Dimetilamino]etilamino)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se disolvió 4-yodobenzoato de metilo (1,19 g, 4,54 mmol, 1,0 equiv.) en dimetilformamida seca (10 ml). Se añadieron *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (400 mg, 4,54 mmol, 1,0 equiv.), carbonato de cesio (2,69 g, 9,08 mmol, 2,0 equiv.), 2-acetilciclohexanona (120 μl , 0,908 mmol, 0,20 equiv. [20% en mol]) y yoduro de cobre (I) (44 mg, 0,227 mmol, 0,05 equiv. [5% en mol]) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en metanol y se absorbió en una columna de resina de intercambio iónico SCX-2. La columna se lavó con metanol y el producto se eluyó con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones se evaporaron para dar 4-(2-[dimetilamino]etilamino)benzoato de metilo (1,00 g, 99%) en forma de una goma de color pardo.

^1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,19 (s, 6H), 2,44 (t, $J = 6,3$ Hz, 5H), 3,17 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 6,33 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H). MS: $m/z = 223$ (MH+)

Ejemplo 71

N-(5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-benzamida

Se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxibenzoilo (54 mg, 0,315 mmol, 1,1 equiv.) en THF (2 ml) a una solución de 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,286 mmol, 1 equiv.) en THF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la solución se calentó a reflujo durante un total de 14 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep., usando un gradiente de MeCN al 55-75% en H_2O (que contenía hidróxido de amonio 1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad y se recogieron en DCM (4 ml). Se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo (6 ml) y NaHCO_3 acuoso (6 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 6 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (22 mg, rendimiento del 20%); ^1H RMN (400,132 MHz, DMSO) δ 3,74 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 6,43 (t, 1H), 6,59 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,96 (d, 2H) MS: $m/z = 384$ (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,157 μ M.

5-Amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 70.

Ejemplo 72

5 N-[5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxil-2H-pirazol-3-il]-6-piperazin-1-il-piridin-3-carboxamida

Se disolvió ácido 6-[4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperazin-1-il]piridin-3-carboxílico (150 mg, 0,412 mmol) en THF seco (10 ml), se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-prop-1-en-1-amina (65 μ l, 0,412 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadieron piridina (40 μ l, 0,412 mmol) y 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (142 mg, 0,343 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 18 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche con HCl 4 M en dioxano (1,8 ml, 7,20 mmol). Después, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con hexano. El producto se purificó por HPLC prep. ácida, eluyendo con un gradiente de MeCN 16-26% en agua (que contenía TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron con $NaHCO_3$ ac. y el acetonitrilo se retiró al vacío. El producto se retiró por precipitado y se recogió por filtración. Éste se lavó además con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (39 mg, 26%) en forma de un sólido de color blanco; 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,82 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,61 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,80 (s, 6H), 5,13 (s, 2H), 5,62 (s a, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,65 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 10,74 (s a, 1H), 11,64 (s a, 1H).

MS: m/z = 439 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,025 μ M.

20 5-Amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió hidróxido potásico (11,19 g, 199,4 mmol) disuelto en agua (44,8 ml) a una solución de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (7,121 g) disuelta en diclorometano (40 ml). Una solución de carbonato de (2-metilpropan-2-il)oxicarbonil *terc*-butilo (6,8 g, 31,2 mmol) en DCM (35 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se separó y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó y se secó al vacío para dar 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metiloxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,70 g, 99%) en forma de un sólido de color crema.

30 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,55 (s, 9H), 3,75 (s, 6H), 4,93 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,45 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,3 Hz, 2H). MS: m/z = 350 (MH+)

Ejemplo 73

N-[5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida

Se añadió gota a gota NaHMDS (solución 1 M en THF, 0,39 ml, 0,386 mmol, 1,5 equiv.) a una solución agitada de 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (90 mg, 0,258 mmol, 1 equiv.) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (74 mg, 0,309 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se neutralizó con NH_4Cl ac. sat., se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para dar una goma de color naranja. La goma se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH 0-2,5% en DCM. El material en bruto, que contenía 2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo de partida, se disolvió de nuevo en THF (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,143 mmol) seguido de adición gota a gota de NaHMDS (solución 1 M en THF, 0,32 ml, 0,32 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se neutralizó con NH_4Cl ac. sat., se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo gomoso se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-8% en DCM, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (16 mg, rendimiento del 14%); 1H RMN (399,9 MHz, DMSO- d_6 + d_4 -AcOD) δ 2,42 (3H, s), 2,67 - 2,70 (4H, m), 3,75 (6H, s), 3,91 - 3,94 (4H, m), 5,08 (2H, s), 5,75 (1H, s), 6,45 (1H, t), 6,59 (2H, d), 8,90 (2H, s). MS: m/z 454 (MH+)

50 Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,044 μ M.

5-Amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 70.

2-(4-Metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se suspendió ácido 2-cloropirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,631 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de tolueno (3 ml) y metanol (0,8 ml) en un atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (solución 2 M en hexanos, 0,347 ml, 0,694 mmol, 1,1 equiv.). La solución se agitó a 0 °C durante 10 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. Se añadieron gota a gota 1-metilpiperazina (70 µl, 0,631 mmol, 1 equiv.) y trietilamina (88 µl, 0,631 mmol, 1 equiv.) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con porciones adicionales de acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La reacción se repitió como antes y los extractos se combinaron con los anteriores para proporcionar 2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido gomoso de color amarillo (76 mg, rendimiento del 25%).

¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,12 (s, 3H), 2,27 (t, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,75 (t, 4H), 8,68 (s, 2H). MS: m/z 237 (MH⁺)

Ejemplo 74

N-[5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-1H-pirazol-3-il]-3-piperazin-1-il-benzamida

Se añadió gota a gota 1-cloro-*N,N* 2-trimetil-1-propenilamina (78 µl, 0,588 mmol, 1,2 equiv.) a una solución agitada de ácido 3-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]benzoico (150 mg, 0,588 mmol, 1,2 equiv.) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (172 mg, 0,490 mmol, 1 equiv.) y piridina (48 µl, 0,588 mol, 1,2 equiv.) y la mezcla se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado sólido de color amarillo se recogió por filtración y se lavó con THF. El sólido se trituró con NaHCO₃ ac. (4 ml) y DCM (2 ml). Una pequeña cantidad de una goma de color pardo permaneció fuera de la solución. La goma se recogió por filtración y se lavó con agua y éter. El filtrado acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto extraído se combinó con la goma de la filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH al 10-12% en DCM. Las fracciones de producto se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (27 mg, rendimiento del 10%); ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO + d4-AcOD) δ 3,13 - 3,21 (m, 4H), 3,33 - 3,40 (m, 4H), 3,68 (s, 6H), 5,02 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,52 (d, 2H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 1H), 7,46 - 7,49 (m, 1H). MS: m/z 438 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,130 µM.

Ejemplo 75

Hidrocloreto de 4-(1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-1H-pirazol-3-il]benzamida

Se disolvieron 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (176 mg, 0,50 mmol) y 4-(4-metoxicarbonilfenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (168 mg, 0,60 mmol) en THF seco (5 ml). Se añadió gota a gota NaHMDS (1 M en THF, 0,754 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Una cantidad adicional de NaHMDS (1 M en THF, 0,754 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con NH₄Cl saturado (ac.), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 0-3% en DCM. Las fracciones se evaporaron para dar un aceite de color pardo (51 mg) que se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 0-1% en DCM. Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron y el residuo se disolvió en THF (10 ml). Se añadió HCl 4 M en dioxano (1,5 ml, 1,5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó al vacío para dar el compuesto del título (18,7 mg, 6,5%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,01 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,72 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 6,38 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,69 (s, 1H), 10,49 (s, 1H). MS: m/z = 452 (MH⁺)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,0085 µM.

4-(4-Metoxicarbonilfenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se disolvió 4-yodobenzoato de metilo (1,00 g, 3,82 mmol, 1,0 equiv.) en DMF y se añadieron 1,4-diazepano-1-carboxilato *terc*-butilo (765 mg, 3,82 mmol, 1,0 equiv.), carbonato de cesio (2,49 g, 7,63 mmol, 2,0 equiv.), 2-acetilciclohexanona (101 µl, 0,76 mmol, 0,20 equiv. [20% en mol]) y yoduro de cobre (37 mg, 0,19 mmol, 0,05 equiv. [5% en mol]). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 7 h. La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con agua (20 ml), solución saturada de cloruro de amonio (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 0-1% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se

evaporaron y se secaron al vacío para dar 4-(4-metoxicarbonilfenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (168 mg, 13%) en forma de un aceite de color amarillo.

^1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,12 (s, 5H), 1,24 (s, 4H), 1,72 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,49 (m, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 6,72 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) MS: $m/z = 335$ (MH $^+$)

5 Se preparó 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo como se indica a continuación:

Se añadió hidróxido potásico (11,19 g, 199,4 mmol) disuelto en agua (44,8 ml) a una solución de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (7,121 g) disuelta en diclorometano (40 ml). Se añadió carbonato de (2-metilpropan-2-il)oxycarbonil *terc*-butilo (6,8 g, 31,2 mmol) disuelto en DCM (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se separó y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó y se secó al vacío para dar 5-amino-3-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,70 g, 99%) en forma de un sólido de color crema.

^1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,55 (s, 9H), 3,75 (s, 6H), 4,93 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,45 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H). MS: $m/z = 350$ (MH $^+$)

15 **Ejemplo 76**

N-[5-[2-[5-(Dimetiltaminometil)-2-furil]etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

Una solución de hidróxido potásico (4,5 M en agua, 1,8 ml, 8,10 mmol, 8,10 equiv.) se añadió a una solución agitada de 5-(2-[5-[(dimetilamino)metil]-2-furil]etil)-1H-pirazol-3-amina (235 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano a temperatura ambiente. Después, se añadió una solución de dicarbonato di-*terc*-butilo (230 mg, 1,05 mmol, 1,05 equiv. en diclorometano (2,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa de diclorometano se lavó con agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 5-amino-3-(2-[5-[(dimetilamino)metil]-2-furil]etil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color dorado, (320 mg).

25 Una porción de este material se usó sin purificación adicional como se indica a continuación:-

Se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica, (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,7 ml, 0,69 mmol, 1,50 equiv.) a temperatura ambiente a una solución agitada de 5-amino-3-(2-[5-[(dimetilamino)metil]-2-furil]etil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (154 mg en bruto, 0,46 mmol, 1,0 equiv.) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo (130 mg, 0,55 mmol, 1,20 equiv. en tetrahidrofurano seco (1,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche y después el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de una goma de color pardo. Esta goma se disolvió en metanol (5 ml) y la solución se aplicó a una columna SCX-2. La columna se lavó a su través con metanol que contenía agua al 10%. Después, la columna se eluyó con amoniaco anhidro 2,0 M en metanol. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron para dar una goma de color pardo, 235 mg. Este material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 3-10% (que contenía amoniaco 2 M) en diclorometano. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para dar una goma de color pardo brillante, 32,9 mg. Este material se purificó adicionalmente por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de 30-50% de acetonitrilo en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido. (8 mg, rendimiento del 4%) ^1H RMN (500,13 MHz, DMSO- d_6) δ 2,17 (6H, d), 2,26 (3H, s), 2,48 (4H, t), 2,88 - 2,96 (4H, m), 3,30 (4H, t), 3,39 (2H, s), 6,03 (1H, d), 6,12 (1H, d), 6,95 (2H, d), 7,88 (2H, d), 9,95 (1H, s ancho), 11,80 (1H, s ancho). MS: m/z 437 (MH $^+$)

Media de $n = 1$, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,34 μM .

45 5-(2-[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furil]etil)-1H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió una suspensión de acetonitrilo (0,258 ml, 4,88 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (196 mg, dispersión en aceite mineral, 4,88 mmol) en dioxano anhidro (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 min. Después, se añadió 3-[5-[(dimetilamino)metil]-2-furil]propanoato de etilo (917 mg, 4,07 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió etanol (1,9 ml) seguido de hidrocloreuro de hidrazina (558 mg, 8,14 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano que contenía metanol al 10% (50 ml) y las impurezas insolubles se retiraron por filtración. El filtrado se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color dorado, 1,07 g. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10% (que contenía amoniaco 2 M) en diclorometano. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para dar un aceite

transparente. (520 mg, rendimiento del 55%) ^1H RMN (399,9 MHz, DMSO- d_6) δ 2,16 (6H, s), 2,70 - 2,74 (2H, m), 2,81 - 2,85 (2H, m), 3,40 (2H, s), 5,20 (1H, s), 6,03 (1H, d), 6,15 (1H, d). MS: m/z 235 (MH $^+$)

3-15-[(Dimetilamino)metil]-2-furil}propanoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 5 Una mezcla de 3-(2-furanyl)propionato de etilo (12,11 g, 72,0 mmol), cloruro de dimetilamonio (6,76 g, 82,8 mmol), formaldehído acuoso al 37% (6,43 g, 79,2 mmol) en ácido acético (75 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que se formó una solución. La solución se dejó en reposo durante 44 h. La mezcla se evaporó para dar un aceite. Éste se suspendió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). La capa acuosa (que contenía el producto) se basificó a pH 11 con una solución 4 M de hidróxido sódico y después se extrajo en acetato de etilo (2 x 250 ml).
- 10 Estos extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo oscuro, 6,5 g. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10% (que contenía amoníaco 2 M) en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar un aceite de color pardo claro (3,44 g). Este material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-5% (que contenía amoníaco 2 M) en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar un aceite de color pardo claro (1,36 g, rendimiento del 8%).

^1H RMN (399,9 MHz, CDCl $_3$) δ 1,24 (3H, t), 2,29 (6H, s), 2,62 - 2,65 (2H, m), 2,95 (2H, t), 3,47 (2H, s), 4,11 - 4,15 (2H, m), 5,95 (1H, d), 6,11 (1H, d), MS: m/z 226 (MH $^+$)

Ejemplo 77

20 **N-[5-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-iletíl)-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida**

- A una solución agitada de 5-amino-3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-iletíl)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (229 mg, 0,69 mmol, 1,0 equiv.) en piridina (5 ml) a 5 °C, se le añadió cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoílo (181 mg, 0,76 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró y se disolvió de nuevo en DCM (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (464 μ l, 6,25 mmol, 8,25 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 25 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica), usando un gradiente de acetonitrilo al 30-50% en agua que contenía una solución al 1% de hidróxido de amonio. Las fracciones limpias se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (12 mg, 4%); ^1H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,28 (s, 3H), 2,49 (t, 2H), 2,89 (s, 2H), 3,31 - 3,37 (m, 8H), 6,01 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 10,36 (s, 1H), 12,11 (s, 1H); MS: m/z 434 (MH $^+$).
- 30

Media de $n = 1$, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 0,14 μM .

5-Amino-3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-iletíl)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 35 A una solución agitada de 5-(2-benzo[1,3]dioxol-5-iletíl)-2H-pirazol-3-amina en DCM (10 ml) se le añadió una solución ac. 4,5 M de KOH (1,9 ml, 8,66 mmol, 8 equiv.). Después, se añadió una solución de BOC $_2$ O (464 mg, 2,12 mmol, 1,05 equiv.) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na $_2$ SO $_4$), se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (325 mg, 91%); ^1H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 1,55 (s, 9H), 2,58 - 2,64 (m, 2H), 2,73 - 2,78 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,21 (s, 2H), 6,68 - 6,71 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,85 (d, 1H)
- 40

5-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-iletíl)-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

- 45 5-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-iletíl)-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó de una manera similar a 5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina en el Ejemplo 11. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. (3,04 g, rendimiento del 44%).

RMN de ^1H (300,132 MHz, DMSO): δ 2,63-2,79 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,77-6,81 (m, 2H). MS: m/z 232 (MH $^+$).

Ejemplo 78

50 **N-[5-[2-(2,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida**

Se fabricó de manera análoga al compuesto del ejemplo 77, usando 5-amino-3-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato *terc*-butilo (240 mg, 0,69 mmol, 1 equiv.) como material de partida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (27 mg, 9%);

¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,23 (s, 3H), 2,43 - 2,46 (m, 4H), 2,80 - 2,88 (m, 4H), 3,26 - 3,29 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,72 - 6,77 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 10,29 (s, 1H), 12,06 (s, 1H)

MS: m/z 450 (MH+)

5 Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,47 μM.

5-Amino-3-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se fabricó de manera análoga al 5-amino-3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilet)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo del Ejemplo 77, usando 5-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (200 mg, 0,87 mmol, 1 equiv.) como material de partida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (283 mg, 94%).

10 ¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 1,60 (s, 9H), 2,61 - 2,67 (m, 2H), 2,79 - 2,84 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,25 (s, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,75 - 6,79 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,92 (d, 1H)

5-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

15 Se añadió hidruro sódico (60%, 0,240 g, 6 mmol) a una solución agitada de 3-(2,5-dimetoxifenil)propanoato de metilo (1,125 g, 5 mmol) en 1,4 dioxano (25 ml) en acetonitrilo seco (0,314 ml, 6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 10 min y después se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a t.a. una vez que se formó un precipitado. Se añadió etanol (2 ml), seguido de monohidrocloreto de hidrazina (0,686 g, 10 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. En este tiempo, el precipitado pasó a la solución y apareció un sólido. Después de la filtración, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre HCl 2 N y acetato de etilo (25 ml cada uno). La capa acuosa se basificó con una solución hidróxido de amonio a pH 8, se extrajo con acetato de etilo y se secó con MgSO₄. Esto se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para dar un aceite de color naranja (0,690 g, 56%).

20 Cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoílo, que se usó como material de partida, se preparó como para el Ejemplo 61.

25 **Ejemplo 79**

N-[S-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

30 Se fabricó de manera análoga al compuesto en el ejemplo 77, usando 5-amino-3-[2-(4-metoxi-2-metil-fenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (229 mg, 0,69 mmol, 1 equiv.) como material de partida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (15 mg, 5%); ¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 2,26 (s, 3H), 2,72 - 2,83 (m, 5H), 2,88 (t, 4H), 3,41 (t, 4H), 3,69 (s, 3H), 5,70 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,65 - 6,73 (m, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,91 (d, 2H) [NB: Con D4-Ácético añadido]

MS: m/z 434 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,2 μM.

35 5-Amino-3-[2-(4-metoxi-2-metil-fenil)etil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se fabricó de una manera análoga al 5-amino-3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilet)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Ejemplo 77, usando 5-[2-(4-metoxi-2-metilfenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (214 mg, 0,87 mmol, 1 equiv.) como material de partida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (256 mg, 89%).

¹H RMN (300,132 MHz, DMSO) δ 1,60 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,58 - 2,64 (m, 2H), 2,76 - 2,81 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,26 (s, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,70 - 6,74 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,13 (d, 1H)

40 5-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

45 5-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó de una manera análoga a la que se usó para sintetizar 5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina en ejemplo 11, usando 3-(4-metoxi-2-metil-fenil)propanoato de metilo como material de partida para dar 5-[2-(4-metoxi-2-metil-fenil)etil]-2H-pirazol-3-amina en forma de un sólido de color rojo. MS: m/z 232 (MH+).

Cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoílo, que se usó como material de partida, se preparó como para el Ejemplo 61.

50

Ejemplo 80**N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida**

Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida como para el Ejemplo 94, pero partiendo de 4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de metilo (221 mg, 0,84 mmol), 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (244 mg, 0,7 mmol) y NaHMDS 1 M (1,13 ml, 1,13 mmol) en THF (5 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica), usando un gradiente de 34-54% de acetonitrilo en agua que contenía 0,880 de amoniaco al 1%. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34 mg, 10%); ¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (6H, d), 2,22 (2H, t), 2,53 (2H, d), 2,82 (2H, t), 2,87 (4H, s), 3,71 (1H, s), 3,73 (7H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,44 (1H, s), 6,94 (2H, d), 7,89 (2H, d), 10,27 (1H, s), 12,07 (1H, s).

MS: m/z 464 (MH+).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,011 μM.

Se añadió 2,6-dimetilpiperazina (3,43 g, 30,00 mmol) a 4-fluorobenzoato de etilo (1,101 ml, 7,5 mmol), en DMSO (10 ml) calentado a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano que contenía amoniaco 0,880 al 1%. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (1,490 g, 76%) en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (6H, d), 1,37 (3H, t), 2,39 (1H, d), 2,42 (1H, d), 2,97 - 3,05 (2H, m), 3,65 - 3,69 (2H, m), 4,33 (2H, c), 6,84 - 6,87 (2H, m), 7,90 - 7,93 (2H, m) - NH no observado. MS: m/z = 264 (MH+).

5-Amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 81**N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzamida**

Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzamida como para el Ejemplo 94, pero partiendo de 4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de metilo (221 mg, 0,84 mmol), 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (244 mg, 0,7 mmol) y NaHMDS 1 M (1,13 ml, 1,13 mmol) en THF (5 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de 38-58% de acetonitrilo en agua que contenía hidróxido de amonio 0,880 al 1%. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (63 mg, 19%); ¹H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (3H, d), 1,89 - 1,90 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,35 - 2,40 (1H, m), 2,64 - 2,68 (1H, m), 2,86-2,91 (1H, m), 2,89 (4H, t), 3,00 (1H, s), 3,64 - 3,68 (2H, m), 3,74 (6H, s), 6,32 (1H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,94 - 6,96 (2H, m), 7,86 - 7,88 (2H, m). MS: m/z 464 (MH+).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,04 μM.

Se disolvieron 1,2-dimetil-piperazina (0,914 g, 8,00 mmol) y 4-fluorobenzoato de etilo (0,587 ml, 4 mmol) en DMA (6 ml) y se cerraron herméticamente en un tubo para microondas. La reacción se calentó a 150 °C durante 90 min en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 5% en DCM (que contenía amoniaco 0,880 al 0,1%). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0,380 g, 36,2%) en forma de un sólido ceroso incoloro.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (3H, d), 1,37 (3H, t), 2,20 - 2,25 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,37 - 2,41 (1H, m), 2,61 - 2,67 (1H, m), 2,87 - 2,92 (1H, m), 2,99 - 3,06 (1H, m), 3,58 - 3,62 (1H, m), 3,65 - 3,70 (1H, m), 4,33 (2H, c), 6,83 - 6,87 (2H, m), 7,90 - 7,94 (2H, m). MS: m/z = 263 (MH+).

5-Amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 82**N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-yodo-benzamida**

Se añadió ácido trifluoroacético (3,85 ml, 50,02 mmol) en una porción a 3-(3,5-dimetoxifenetil)-5-(4-yodobenzamido)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (288 mg, 0,5 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en MeOH (5 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 3,5M/Metanol y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido de color castaño. El sólido se trituró con DCM para dar el compuesto del título (58,0 mg,

24,3%) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (399,9 MHz, DMSO- d_6) δ 2,88 (4H, s), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,47 (1H, s), 7,77 (2H, d), 7,87 (2H, d), 10,73 (1H, s), 12,17 (1H, s).

MS m/z: 478 (MH+).

Media de $n = 1$, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl_{50} 0,021 μM .

- 5 3-(3,5-Dimetoxifenetil)-5-(4-yodobenzamido)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

10 Se añadió cloruro de 4-yodobenzoilo (1,332 g, 5,00 mmol) a 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,737 g, 5 mmol) y piridina (0,445 ml, 5,50 mmol) en DCM (15 ml). La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió de nuevo en EtOAc (25 ml) y se lavó secuencialmente con agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto.

15 El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5-20% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-(3,5-dimetoxifenetil)-5-(4-yodobenzamido)-1H-pirazol-1-carboxilato *terc*-butilo (1,187 g, 41,1%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (399,9 MHz, CDCl_3) δ 1,70 (9H, s), 2,95 (4H, s), 3,78 (6H, s), 6,32 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,91 (1H, s), 7,64 - 7,67 (2H, m), 7,88 - 7,90 (2H, m), 11,13 (1H, s). MS m/z: 478 (MH+).

5-Amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 83

- 20 **N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metilamino]benzamida**

25 Se añadió gota a gota NaHMDS (solución 1 M en THF, 0,83 ml, 0,828 mmol, 2,5 equiv.) a una solución de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (90 mg, 0,364 mmol, 1,1 equiv.) y 2-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]amino}-benzoato de metilo (115 mg, 0,331 mmol, 1 equiv.) y se agitó en THF (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. La solución se inactivó con NH_4Cl ac. sat., se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-1,5% en DCM. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se purificaron adicionalmente por purificación de HPLC prep. de fase inversa, eluyendo con un gradiente de MeCN/ H_2O + TFA al 0,1% para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (16 mg, rendimiento del 10%); ^1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 2,20 (s, 3H), 2,88 (s, 4H), 3,73 (s, 6H), 4,57 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,33 (t, 1H), 6,41 (s a, 1H), 6,43 (d, 3H), 6,65 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 1H), 8,10 (s a, 1H), 10,50 (s, 1H). MS: m/z 462 (MH+)

Media de $n = 2$, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl_{50} 1,0 μM .

2-[(3-Metilisoxazol-5-il)metil]amino}-benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

35 Se agitaron 1-(3-metilisoxazol-5-il)metanamina (155 mg, 1,37 mmol, 1,2 equiv.), fosfato potásico (341 mg, 1,60 mmol, 1,4 equiv.), S-Phos (95 mg, 0,230 mmol, 0,2 equiv.) y Pd_2dba_3 (13 mg, 0,06 mmol, 0,05 equiv.) en tolueno (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 2-yodobenzoato de metilo (300 mg, 1,14 mmol, 1 equiv.) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, después a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El aceite gomoso residual se trituró con éter, dando como resultado la precipitación de una pequeña cantidad de un sólido de color amarillo que se retiró por filtración. El filtrado se evaporó, se trituró de nuevo con metanol y un segundo precipitado se retiró por filtración. El filtrado se evaporó, después se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM. Las fracciones del producto se evaporaron para proporcionar 2-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]amino}-benzoato de metilo en forma de una goma oleosa de color amarillo (128 mg, rendimiento del 45%); ^1H RMN (399,902 MHz, CDCl_3) δ 2,25 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 5,99 (s, 1H), 6,62 - 6,70 (m, 2H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,92 - 7,96 (m, 1H), 8,19 (t, 1H). MS: m/z 247 (MH+)

5-Amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

50

Ejemplo 84**N-[5-[2 g3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida**

Una solución de NaHMDS (1,500 ml, 1,50 mmol) en THF (1,0M) se añadió a una solución agitada de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,347 g, 1,0 mmol) y 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxilato de metilo (0,284 g, 1,20 mmol) en THF (5,00 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno.

La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 70 min. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio diluida con agua (1:2). Un sólido se retiró por filtración para dar un producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. Éste se purificó por LCMS preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía TFA al 0,1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,127 g, 28,1%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 2,69 (3H, s), 2,89 - 2,95 (4H, m), 3,07 - 3,08 (4H, m), 3,75 (6H, s), 3,92 - 3,97 (4H, m), 6,34 (1H, s), 6,42 (3H, s), 7,41 (1H, d), 8,00 (1H, d)

MS: m/z 452 (MH⁺)

15 Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl₅₀ 0,39 µM.

6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Una suspensión de 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida (221 mg, 1,00 mmol) en hidróxido sódico (acuoso, 2,0 M) (10,000 ml, 20,00 mmol), se agitó a reflujo durante 3 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 mediante la adición de HCl 2 M (10 ml) y NaHCO₃ saturado. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX2. El producto deseado se eluyó de la columna usando metanol y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. Este material se suspendió en metanol (10,00 ml) a 0 °C y se trató con cloruro de tionilo (0,729 ml, 10,00 mmol), durante un periodo de 5 min. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una solución de bicarbonato sódico hasta que fue básica y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). La solución se extrajo además con 1-butanol (100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxilato de metilo, un sólido de color blanco, 212 mg.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (3H, s), 2,43 (4H, t), 3,74 (4H, t), 3,88 (3H, s), 7,30 (1H, d), 7,84 (1H, d)

30 MS: m/z 237 (MH⁺)

6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se suspendieron 6-cloropiridazin-3-carboxamida (0,315 g, 2 mmol) y 1-metilpiperazina (0,555 ml, 5,00 mmol) en 2-propanol (2,000 ml) y se cerraron herméticamente en un tubo para microondas. La reacción se calentó a 130 °C durante 30 min en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida (0,333 g, 75%) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. Una muestra (100 mg) del producto en bruto se purificó por LCMS preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida (54 mg) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (3H, s), 2,44 (4H, t), 3,71 (4H, t), 7,34 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,84 (1H, d), 8,11 (1H, s)

MS: m/z 222 (MH⁺)

45 5-Amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 85**N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida**

Una solución de NaHMDS (2,100 ml, 2,10 mmol) en THF (1,0M) se añadió a una solución agitada de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,486 g, 1,4 mmol) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,397 g, 1,68 mmol) en THF (7,00 ml, enfriado a -20 °C), durante un periodo de 5 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se calentó a

reflujo durante 90 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió más NaHMDS (2,100 ml, 2,10 mmol) y la mezcla se agitó durante 70 min. La mezcla se dejó en reposo durante 96 h y después se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 2,0 M. La capa acuosa se separó, se basificó con una solución acuosa al 50% de hidróxido sódico y después se extrajo con acetato de etilo (75 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml) y después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por LCMS preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía amoniaco al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (4,00 mg, 0,633%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 2,34 (3H, s), 2,53 (4H, t), 2,90 (4H, t), 3,74 (6H, s), 3,89 (4H, t), 6,33 (1H, t), 6,35 (1H, s), 6,42 (2H, d), 8,89 (2H, s)

MS: m/z 452 (MH+)

Ensayo de FGFR quinasa - Caliper, CI₅₀ 0,118 μM.

Ensayo de FGFR quinasa - Dosificación Echo de Caliper, CI₅₀ 0,0149 μM.

2-(4-Metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se suspendieron 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (0,863 g, 5,0 mmol), N,N-dietiletanamina (0,697 ml, 5,00 mmol) y 1-metilpiperazina (0,565 ml, 5,09 mmol) en 2-propanol (10,00 ml) y se cerraron herméticamente en un tubo para microondas. La reacción se calentó a 100 °C durante 10 min en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH (5 ml) y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,405 g, 34,3%) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional.

MS: m/z 237 (MH+)

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1H-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 86

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzamida

Una solución de NaHMDS (1 M en THF) (2,86 ml, 2,86 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzoato de metilo (0,250 g, 0,95 mmol) y 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,397 g, 1,14 mmol) en THF (2 ml), durante un periodo de 10 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), se lavó con salmuera saturada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto en bruto (0,501 g) en forma de una goma de color amarillo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía hidróxido de amonio al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,257 g, 56,5%) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,21 (3H, s), 2,25 - 2,40 (4H, m), 2,89 (4H, s), 3,16 - 3,20 (1H, d), 3,32 (4H, s), 3,72, (6H, d), 6,33 (1H, m), 6,42 - 6,44 (2H, d), 7,46 - 7,50 (2H, d), 8,02 - 8,06 (2H, d)

MS: m/z 478 (MH+)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,096 μM.

4-(4-Metilpiperazin-1-carbonil)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,533 ml, 6,11 mmol) a una suspensión agitada de ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (1 g, 5,55 mmol) en DCM (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió gota a gota DMF (0,05 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó durante 90 min. Una solución de 1-metilpiperazina (0,554 ml, 5,00 mmol) y piridina (1,211 ml, 14,99 mmol) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota a 0 °C, durante un periodo de 60 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar el producto en bruto (1,791 g) en forma de un sólido de color naranja oscuro. El sólido se disolvió de nuevo en DCM y se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se evaporó a sequedad para proporcionar 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzoato de metilo (0,890 g, 61,1%) en forma de una goma de color naranja, que se solidificó después de un periodo de reposo. Se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 2,78 (4H, s), 3,43 (4H, s), 7,42 - 7,45 (2H, m), 8,04 - 8,06 (2H, m)

MS: m/z 263 (MH+)

5-Amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 87

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)benzamida

5 Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)benzamida como para el Ejemplo 94, pero partiendo de 4-(4-propan-2-il-piperizin-1-il)benzoato de metilo (263 mg, 0,84 mmol), 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (244 mg, 0,7 mmol) y NaHMDS 1 M (1,13 ml, 1,13 mmol) en THF (5 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de 38-58% de acetonitrilo en agua que contenía amoniaco de 0,880 al 1%. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 5%); ¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02 (6H, d), 2,55 - 2,61 (4H, m), 2,65 - 2,76 (1H, m), 2,89 (2H, s), 3,21 - 3,28 (4H, s), 3,31 (2H, s), 3,72 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,45 (1H, s), 6,95 (2H, d), 7,90 (2H, d), 10,29 (1H, s), 12,07 (1H, s)

MS: m/z 478 (MH⁺).

Media de n = 5, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl₅₀ 0,0004 μM.

15 4-(4-Propan-2-il-piperizin-1-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,014 g, 0,02 mmol) a una suspensión desoxigenada de 1-isopropilpiperazina (0,151 g, 1,18 mmol), 4-bromobenzoato de metilo (0,215 g, 1 mmol), carbonato potásico (0,193 g, 1,4 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,012 g, 0,03 mmol) en DME (4 ml) y se cerró herméticamente en un tubo para microondas. La reacción se calentó a 130 °C durante 10 min en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió de nuevo en EtOAc (25 ml) y se lavó secuencialmente con agua (15 ml) y salmuera saturada (15 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(4-propan-2-il-piperizin-1-il)benzoato de metilo (0,170 g, 64,8%) en forma de un sólido de color castaño.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (6H, d), 2,66 (4H, t), 2,73 (1H, c), 3,34 (4H, t), 3,86 (3H, s), 6,84 - 6,88 (2H, m), 7,89 - 7,93 (2H, m). MS: m/z 264 (MH⁺).

30 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 88

4-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida

35 Se preparó 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida como se ha descrito para el Ejemplo 94, pero partiendo de 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (193 mg, 0,7 mmol), 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (292 mg, 0,84 mmol) y NaHMDS 1 M (1,23 ml, 1,23 mmol) en THF (5 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (ácida) usando un gradiente al 16-36% de acetonitrilo en agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones limpias se neutralizaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 12%); ¹H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆ + d₄ Ácido Acético) δ 0,46 (2H, d), 0,50 (2H, d), 1,79 - 1,84 (1H, m), 2,78 (4H, t), 2,90 (4H, s), 3,24-3,31 (4H, m), 3,75 (6H, s), 6,32 (1H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,94 - 6,96 (2H, m), 7,86 - 7,88 (2H, m).

Ensayo de FGFR quinasa - Caliper, Cl₅₀ 0,156 μM.

Ensayo FGFR de quinasa - Dosificación Echo de Caliper, Cl₅₀ 0,00077 μM.

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

45 4-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se tomaron 4-fluorobenzoato de etilo (0,153 ml, 1,04 mmol) y 1-ciclopropilpiperazina (0,2637 g, 2,09 mmol) en DMA (2 ml) y se cerraron herméticamente en un tubo para microondas. La reacción se calentó a 150 °C durante 90 min en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar una goma de color pardo, que solidificó después de un periodo de reposo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 10% (que contenía amoniaco acuoso al 0,1%) en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto impuro en forma de un sólido

de color amarillo. El producto impuro se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0 - 2,5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0,096 g, 33,6%) en forma de un sólido de color beige.

5 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 0,45 - 0,52 (5H, m), 1,36 (3H, t), 2,75 (4H, t), 3,29 (4H, t), 4,32 (2H, c), 6,84 - 6,88 (2H, m), 7,90 - 7,93 (2H, m)

m/z (ES+) (M+H)⁺ = 275

-1-Ciclopropilpiperazina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

10 Una solución de 4-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,792 g, 3,50 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (4,37 ml, 17,50 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con éter para proporcionar 1-ciclopropilpiperazina en bruto (0,659 g) en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 3,5 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-ciclopropilpiperazina (0,264 g, 59,7%) en forma de un aceite de color amarillo.

15 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,25 - 0,30 (2H, m), 0,35 - 0,40 (2H, m), 1,54 - 1,60 (1H, m), 2,43 (4H, t), 2,60 - 2,65 (4H, t), 3,30 (1H, s)

4-Ciclopropilpiperazin-1-carboxilato *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

20 Se añadieron MeOH (0,3 ml), ((1-etoxiciclopropil)oxi)trimetilsilano (2 g, 11,47 mmol) y ácido acético (1,051 ml, 18,35 mmol) a una solución agitada de piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,068 g, 5,735 mmol) en THF (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (0,541 g, 8,60 mmol) durante un periodo de 10 min. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se mezcló con agua (80 ml) y HCl 1 M (25 ml). Esta solución se lavó con EtOAc (2 x 50 ml) y la capa acuosa se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 4-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,792 g, 61,1%) en forma de un aceite incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo.

25 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,30 - 0,34 (2H, m), 0,40 - 0,44 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,60 -1,65 (1H, m), 2,47 (4H, t), 3,26 (4H, t)

Ejemplo 89

30 4-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida

35 Se preparó 4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida como se ha descrito para el Ejemplo 94, pero partiendo de 4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (202 mg, 0,7 mmol), 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (292 mg, 0,84 mmol) y NaHMDS 1 M (1,23 ml, 1,23 mmol) en THF (5 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente al 39-59% de acetonitrilo en agua que contenía amoníaco 0,880 al 1%. Las fracciones limpias se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 6%); ¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,61-1,71 (2H, m), 1,81 - 1,86 (2H, m), 1,99 - 2,02 (2H, m), 2,38 (4H, t), 2,75 (1H, s), 2,85 - 2,87 (4H, m), 3,26 - 3,27 (4H, m), 3,72 (6H, d), 6,33 (1H, t), 6,42 - 6,43 (2H, m), 6,45 (1H, s), 6,95 (2H, d), 7,90 (2H, d), 10,29 (1H, s), 12,07 (1H, s). MS = m/z 490 (MH⁺).

40 Media de n=2, Ensayo de FGFR quinasa - Caliper, CI₅₀ 0,0091 μM.

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

4-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

45 Se tomaron 4-fluorobenzoato de etilo (0,225 ml, 1,53 mmol) y 1-ciclobutilpiperazina (0,430 g, 3,07 mmol) en DMA (3 ml) y se cerraron herméticamente en un tubo para microondas. La reacción se calentó a 150 °C durante 90 min en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción no se completó, así que se calentó de nuevo a 150 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0 - 2,5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0,050 g, 11,31%) en forma de un sólido de color amarillo.

50 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (3H, t), 1,65 - 1,70 (2H, m), 1,86 (2H, t), 2,00 (2H, c), 2,41 (4H, d), 2,68 - 2,75 (1H, m), 3,27 (4H, t), 4,25 (2H, c), 6,79 (2H, d), 7,85 (2H, d). MS = m/z = 289 (MH⁺).

1-Ciclobutilpiperazina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación: -

Se añadió ácido trifluoroacético (7,84 ml, 101,73 mmol) a una solución agitada de 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,445 g, 10,17 mmol) en DCM (25 ml) enfriada a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 20 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se diluyó con DCM (30 ml). Después, se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml) y las capas orgánicas se evaporaron a sequedad. El producto aún estaba presente en la capa acuosa, así que se basificó con NaOH 2 M y se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y EtOAc (1 x 10 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-ciclobutilpiperazina (0,430 g, 30,1%). ¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,60 - 1,67 (2H, m), 1,72 - 1,80 (2H, m), 1,93 - 1,97 (2H, m), 2,25 (4H, s), 2,57 - 2,60 (1H, d), 2,82 (4H, t)

10 4-Ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación: -

Se añadieron agua (0,3 ml), ciclobutanona (2,000 g, 28,53 mmol) y ácido acético (3,48 ml, 60,86 mmol) a una solución agitada de piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,54 g, 19,02 mmol) en THF (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (1,793 g, 28,53 mmol) durante un periodo de 10 min. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se mezcló con agua (80 ml) y HCl 1 M (25 ml). La solución se lavó con EtOAc (2 x 50 ml), se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo puro (2,445 g, 53,5%) en forma de un aceite incoloro.

20 ¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (9H, s), 1,60 1,65 (2H, m), 1,75 - 1,80 (1H, m), 1,90 - 2,00 (2H, m), 2,17 (1H, t), 2,65 - 2,75 (1H, m), 3,30 (4H, d). MS = m/z 241 (MH⁺).

Ejemplo 90

4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida

Se preparó 4-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida como se ha descrito para el Ejemplo 94, pero partiendo de 4-(4-acetilpiperazin-1-il)benzoato de metilo (221 mg, 0,84 mmol), 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (244 mg, 0,7 mmol) y NaHMDS 1 M (1,13 ml, 1,13 mmol) en THF (5 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente al 31-51% de acetonitrilo en agua, que contenía amoniaco 0,880 al 1%. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 1,0%); ¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,06 (3H, s), 2,78 (4H, s), 3,28 (2H, s), 3,25 (2H, t), 3,49 - 3,56 (4H, m), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,45 (1H, s), 6,99 (2H, d), 7,92 (2H, d), 10,32 (1H, s), 12,08 (1H, s).

MS: m/z 478 (MH⁺).

Media de n = 5, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,056 μM.

Una suspensión desoxigenada de 1-acetilpiperazina (0,308 g, 2,40 mmol), 4-bromobenzoato de metilo (0,430 g, 2 mmol), ortofosfato tri-potásico (0,594 g, 2,80 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,164 g, 0,40 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,092 g, 0,10 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 100 °C durante un periodo de 24 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción enfriada se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(4-acetilpiperazin-1-il)benzoato de metilo (0,295 g, 56,2%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 2,07 (3H, s), 3,24 - 3,30 (4H, m), 3,56 (2H, t), 3,70 - 3,72 (2H, m), 3,80 (3H, s), 6,78 - 6,81 (2H, m), 7,85 - 7,89 (2H, m). MS: m/z 263 (MH⁺),

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 91

N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)benzamida

Una solución de ácido fórmico (5 ml, 130,36 mmol) y N-(1-*tert*-butil-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)benzamida (255 mg, 0,47 mmol) se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente al 36-46% de acetonitrilo en agua, que contenía amoniaco 0,880 al 1%. Las fracciones limpias se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (43,0 mg, 18,82%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (499,9 MHz, DMSO-d₆ + CD₃CO₂D) δ 2,87 (3H, s), 2,88 - 2,92 (4H, m), 3,28 - 3,32 (4H, m), 3,39 - 3,42 (4H, m), 3,73 (3H, s), 6,30 (1H, s), 6,71 - 6,74 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,80 (2H, d), 6,94 - 6,98 (2H, m), 7,16 (1H, t), 7,85 - 7,89 (2H, m).

MS: m/z = 484 (MH+).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI_{50} 0,25 μ M.

N-(1-terc-butil-3-(3-metoxifenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)benzamida, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

5 Se añadió cloruro de metanosulfonyl (0,042 ml, 0,55 mmol) a 0 °C a una solución de N-(1-terc-butil-3-(3-metoxifenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-(piperazin-1-il)benzamida (0,231 g, 0,5 mmol) y N,N-dietiletanamina (0,077 ml, 0,55 mmol) en DCM (4 ml). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con hidrogenocarbonato sódico saturado (10 ml), se filtró y el sólido se lavó con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0 - 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N-(1-terc-butil-3-(3-metoxifenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)benzamida (0,255 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco. MS: m/z = 540 (MH+).

15 N-(1-terc-butil-3-(3-metoxifenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-(piperazin-1-il)benzamida se preparó como se indica a continuación:-

Una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (6,25 ml, 12,50 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 1-terc-butil-3-(3-metoxifenetil)-1H-pirazol-5-amina (1,367 g, 5,00 mmol) y 4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo (1,171 g, 5 mmol) en tolueno (20 ml) a 4 °C durante un periodo de 5 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (20 ml), se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color castaño. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0 a 10% en DCM y amoniaco al 0,1%. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N-(1-terc-butil-3-(3-metoxifenetil)-1H-pirazol-5-il)-4-(piperazin-1-il)benzamida (0,520 g, 22,53%) en forma de un sólido de color blanco.

25 ¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (9H, s), 2,81 - 2,91 (4H, m), 2,96 - 2,99 (4H, m), 3,23 (3H, t), 3,25 - 3,42 (1H, m), 3,72 (3H, s), 6,17 (1H, s), 6,64 - 6,68 (1H, m), 6,73 (1H, t), 6,78 (1H, d), 6,84 - 6,88 (2H, m), 7,12 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,67 - 7,71 (2H, m).

Se añadió piperazina (17,23 g, 200,00 mmol) a 4-fluorobenzoato de etilo (7,34 ml, 50 mmol), en DMSO (50 ml) y se calentó a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El producto se repartió entre una solución ac. saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml), se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano que contenía amoniaco 0,880 al 0,1%. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en forma de un sólido. El sólido insoluble se suspendió en DCM (500 ml) y se agitó durante 1 h. Esta solución se filtró y la solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar la masa del producto en forma de un sólido. Los sólidos se combinaron para dar 4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo (9,53 g, 81%). ¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,28 - 1,32 (3H, m), 2,94 - 2,96 (4H, m), 3,20 - 3,22 (4H, m), 4,26 (2H, c), 6,77 - 6,81 (2H, m), 7,84 - 7,87 (2H, m). MS: m/z = 236 (MH+)

5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-terc-butil-pirazol-3-amina se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 13.

40 **Ejemplo 92**

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(1-metil-4-piperidil)benzamida

Se añadió gota a gota una solución de NaHMDS (1 M en THF) (5,91 ml, 5,91 mmol) a una solución agitada de 4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoato de metilo (0,4594 g, 1,97 mmol) y 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,821 g, 2,36 mmol) en THF (4 ml), durante un periodo de 10 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto en bruto (1,0719 g) en forma de una goma de color naranja. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,142 g, 16,08%) en forma de un sólido de color blanco;

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,64 - 1,78 (4H, m), 1,97 - 2,01 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,53 - 2,58 (1H, m), 2,88 - 2,91 (6H, m), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 - 6,44 (3H, m), 7,35 (2H, d), 7,93 (2H, d), 10,57 (1H, s), 12,08 (1H, s)

MS: m/z 449 (MH+)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI_{50} 0,0079 μ M.

4-(1-Metilpiperidin-4-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se añadieron agua (0,2 ml), paraformaldehído (0,470 g, 15,64 mmol) y ácido acético (0,895 ml, 15,64 mmol) a una suspensión agitada de cloruro de 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidinio (1 g, 3,91 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (0,369 g, 5,87 mmol) durante un periodo de 10 min. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se mezcló con agua (20 ml) y HCl 1 M (5 ml). La solución se lavó con EtOAc (2 x 15 ml), se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoato de metilo puro (0,459 g, 50,4%) en forma de un aceite incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,63 - 1,72 (2H, m), 1,73 - 1,77 (2H, m), 1,96 - 2,03 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,87 - 2,90 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,30 - 4,31 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,88 - 7,91 (2H, m)

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

15 **Ejemplo 93**

4-(3,4,6,7,8,8a-Hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida

Se preparó 4-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida como se ha descrito para el Ejemplo 94, pero partiendo de 4-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)benzoato de metilo (193 mg, 0,7 mmol), 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (292 mg, 0,84 mmol) y NaHMDS 1 M (1,23 ml, 1,23 mmol) en THF (5 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente al 33-53% de acetonitrilo en agua, que contenía amoniaco 0,880 al 1%. Las fracciones limpias se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 10%); ¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,37 - 1,41 (1H, m), 1,67 - 1,77 (2H, m), 1,84 - 1,88 (1H, m), 1,99 - 2,06 (1H, m), 2,09 (1H, t), 2,18 - 2,25 (1H, m), 2,80 - 2,84 (1H, m), 2,87 (4H, s), 3,01 - 3,06 (2H, m), 3,73 (6H, s), 3,80 - 3,83 (1H, m), 3,96 - 3,98 (1H, m), 6,33 (1H, t), 6,42 - 6,45 (3H, m), 6,97 (2H, d), 7,90 (2H, d), 10,28 (1H, s), 12,07 (1H, s)

MS = m/z 476 (MH⁺).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, CI₅₀ 0,037 μM.

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

4-(3,4,6,7,8,8a-Hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se añadieron 4-yodobenzoato de metilo (2,076 g, 7,92 mmol), carbonato de cesio (5,16 g, 15,85 mmol), 2-acetilciclohexanona (0,209 ml, 1,58 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,075 g, 0,40 mmol) a una solución agitada de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina (1 g, 7,92 mmol) en DMF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en una mezcla de metanol y agua. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 3,5 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (1,243 g, 60,2%) en forma de una goma de color pardo.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 - 1,43 (1H, m), 1,57 - 1,79 (3H, m), 1,81 - 1,89 (1H, m), 1,99 - 2,03 (1H, m), 2,07 (1H, c), 2,16 - 2,23 (1H, m), 2,56 (1H, t), 2,83 - 2,95 (2H, m), 3,00 - 3,05 (2H, m), 3,06 - 3,09 (1H, m), 3,75 - 3,78 (3H, m), 3,86 (1H, t), 3,98 - 4,01 (1H, m), 6,98 - 7,02 (2H, m), 7,77 - 7,80 (2H, m).

MS = m/z 261 (MH⁺).

45 **Ejemplo 94**

4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida

Una solución 1 M de NaHMDS en THF (1,13 ml, 1,05 mmol) se añadió a una solución agitada de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (244 mg, 0,7 mmol) y 4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)benzoato de metilo (231 mg, 0,84 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos más a 0 °C y después se agitó a 20 °C durante 18 h. Se añadió una cantidad adicional de 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg, 0,23 mmol) con NaHMDS 1 M en THF (1,13 ml, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h más. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml).

Los extractos se lavaron con una solución saturada de salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep, de fase inversa (básica) usando un gradiente de 38-58% de acetonitrilo en agua que contenía hidróxido de amonio 0,880 al 1%. Las fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 mg, 9%); ¹H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (1H, s), 1,62 (2H, t), 1,72 (1H, d), 1,93 - 1,95 (2H, m), 2,19 - 2,20 (1H, m), 2,44 (1H, s), 2,81 (3H, c), 2,87 (4H, s), 3,28 (1H, s), 3,69 (1H, s), 3,72 (6H, s), 3,77 (1H, d), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,44 (1H, s), 6,96 (2H, d), 7,89 (2H, d), 10,29 (1H, s), 12,07 (1H, s). MS: m/z 490 (MH⁺).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa del FGFR - Caliper, Cl₅₀ 0,081 μM.

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Una solución de 2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (5 g) en una mezcla de metanol y agua (1:1) se convirtió en la base libre por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (1,5224 g, 10,86 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

Se añadieron 4-yodobenzoato de metilo (2,84 g, 10,86 mmol), carbonato de cesio (7,07 g, 21,71 mmol), 2-acetilciclohexanona (0,286 ml, 2,17 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,103 g, 0,54 mmol) a una solución agitada de 2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (1,5224 g, 10,86 mmol) en DMF (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en metanol. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 3,5 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar una goma de color pardo. Se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 5% (que contenía hidróxido de amonio al 0,1%) en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (0,503 g, 16,8%) en forma de un sólido de color naranja ¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,29 - 1,33 (1H, m), 1,26 - 1,40 (1H, m), 1,62 (1H, d), 1,64 (1H, d), 1,65 - 1,68 (1H, m), 1,69 (1H, s), 1,80 - 1,82 (1H, m), 2,04 - 2,10 (2H, m), 2,32 - 2,39 (1H, m), 2,61 (1H, d), 2,89 (2H, d), 3,01 - 3,08 (1H, m), 3,58 - 3,63 (1H, m), 3,70 - 3,75 (1H, m), 3,86 (3H, s), 6,83 - 6,87 (2H, m), 7,89 - 7,93 (2H, m). MS m/z = 275 (MH⁺).

Ejemplo 95

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida

Una solución de NaHMDS (1 M en THF) (2,83 ml, 2,83 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,351 g, 1,41 mmol) y 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,589 g, 1,70 mmol) en THF (3 ml), durante un periodo de 10 min en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DMA (3 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Se añadió gota a gota una alícuota adicional de NaHMDS (1,415 ml, 1,415 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 90 min más. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), se lavó con salmuera saturada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto en bruto (0,8776 g) en forma de una goma de color naranja. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,034 g, 5,19%) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (500,0 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (3H, s), 2,34 - 2,37 (2H, m), 3,54 (2H, s), 3,73 (3H, s), 6,32 - 6,33 (1H, t), 6,41 - 6,42 (2H, d), 7,38 - 7,39 (1H, d), 7,90 - 7,92 (1H, d), 10,02 (1H, s), 11,79 (1H, s)

MS: m/z 464 (MH⁺)

Media de n = 2, ensayo de quinasa FGFR - Caliper, Cl₅₀ 0,14 μM.

4-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de (trimetilsilil)diazometano ((0,611 ml, 3,84 mmol) 2,0 M en éter dietílico) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de ácido 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoico (0,75 g, 3,20 mmol) en tolueno (21 ml) y metanol (7 ml) durante un periodo de 10 min en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió gota a gota una alícuota adicional de (trimetilsilil)diazometano (1,222 ml, 7,68 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h más. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar el producto en bruto (0,723 g) en forma de un sólido de color blanco. Se recogió en DCM y los materiales insolubles se retiraron por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el

producto en bruto. Se recogió de nuevo en DCM y se retiraron más materiales insolubles por filtración para proporcionar 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoato de metilo (0,351 g, 44,2%), que se usó sin purificación.

^1H RMN (399,9 MHz, CDCl_3) δ 2,60 - 2,61 (3H, m), 2,77 (4H, t), 2,99 (4H, s), 3,58 (1H, s), 3,62 (1H, s), 3,85 (2H, d), 7,29 - 7,38 (2H, m), 7,92 - 7,80 (2H, m)

5 MS: m/z 249 (MH+)

5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 96

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)benzamida

10 Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)benzamida siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 94, pero partiendo de 4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (310 mg, 0,86 mmol), 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (225 mg, 0,65 mmol) y NaHMDS 1 M (2,59 ml, 2,59 mmol) en THF (5 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (básica) usando un gradiente de 38-58% de acetonitrilo en agua que contenía amoniaco de 0,880 al 1%. Las

15 fracciones limpias se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 5,6%); ^1H RMN (399,99 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (6H, d), 2,17-2,28 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,56 (2H, t), 2,81 - 2,90 (4H, m), 3,48 (2H, d), 3,68 (6H, s), 6,22 (1H, t), 6,28 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,78 (2H, d), 7,68 (2H, d), 8,86 (1H, s), 9,65 (1H, s). MS: m/z 464 (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI_{50} 0,00054 μM .

20 4-(3,4,5-Trimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,598 ml, 2,00 mmol) a 4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0,262 g, 1 mmol) y paraformaldehído (0,120 g, 4,00 mmol) en etanol (5 ml). La solución resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se enfrió a 20 °C y se añadió en una porción borohidruro sódico (0,095 g, 2,5 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con amoniaco 0,880 (0,5 ml), se filtró, se lavó con éter dietílico (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0 - 5% en DCM que contenía amoniaco al 0,1%. Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite. Se disolvió en acetonitrilo (20 ml), se añadió resina de isocianato soportada en polímero (1 mmol/g, 2 g) y la suspensión se agitó

25 durante una noche. La resina se retiró por filtración y la solución se evaporó a sequedad para dar 4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0,310 g, 112%) en forma de un sólido de color blanco. MS: m/z 278 (MH+).

30 5-amino-3-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 2.

Ejemplo 97

N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxil-2H-pirazol-3-il]-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida

Se añadió gota a gota trimetilaluminio 2 M (1,250 ml, 2,50 mmol) en tolueno a una solución agitada de 5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,268 g, 1 mmol) e hidrocloreto de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxil]-2H-pirazol-3-amina (0,286 g, 1,00 mmol) en tolueno (7,14 ml) a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h y después a 70 °C durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (5 ml) seguido de una solución de tartrato de sodio y potasio (5 ml), acuoso al 20%. Se añadió más cantidad de acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y la capa acuosa se retiró. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó para dar el producto en bruto en forma de una goma de color amarillo. El producto en bruto se purificó por LCMS preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH_3 al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,036 g, 7,63%) en forma de un sólido de color blanco.

40 ^1H RMN (500,13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,07 (3H, d), 2,26 - 3,12 (4H, m), 3,38 -3,47 (3H, m), 3,78 (6H, s), 5,09 (2H, s), 5,55 (1H, s), 6,17 (1H, d), 6,45 (1H, s), 6,61 (2H, d), 7,64 (1H, s).

50 MS: m/z 472 (MH+)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI_{50} 0,00046 μM . Hidrocloreto de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 12.

5-(3,4-Dimetilpiperazin-1-il)tiopen-2-carboxilato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió acetato de paladio (II) (0,112 g, 0,50 mmol) a una mezcla de 5-bromotiofen-2-carboxilato de etilo (0,571 g, 5 mmol), 1,2-dimetil-piperazina (1,175 g, 5 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,311 g, 0,50 mmol) y carbonato de cesio (2,281 g, 7,00 mmol) en tolueno (50,0 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 23 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX2. El material en bruto se disolvió en metanol y después se aplicó a la columna. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 2 M en metanol y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. Este material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH de 1 a 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)tiopen-2-carboxilato de etilo (0,640 g, 47,7%) en forma de un sólido de color pardo claro.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,11 - 1,13 (3H, m), 1,33 (3H, t), 2,24 - 2,29 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,37 - 2,44 (1H, m), 2,73 (1H, d), 2,82 - 2,87 (1H, m), 3,08 - 3,14 (1H, m), 3,36 - 3,40 (1H, m), 3,43 - 3,48 (1H, m), 4,28 (2H, c), 6,01 (1H, d), 7,54 (1H, d)

MS: m/z 269 (MH⁺)

Ejemplo 98

4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida

Una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (0,853 ml, 1,71 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (0,170 g, 0,68 mmol) y 4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)benzoato de metilo (0,187 g, 0,68 mmol) en tolueno (10 ml), durante un periodo de 5 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción fue incompleta, así que se añadió gota a gota más cantidad de trimetilaluminio (0,853 ml, 1,71 mmol) durante un periodo de 5 min y la solución se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en acetona (50 ml), se inactivó con sulfito sódico húmedo, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,105 g, 31,3%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 - 1,26 (1H, m), 1,30 - 1,33 (1H, m), 1,53 - 1,57 (1H, m), 1,63 (1H, d), 1,65 (1H, d), 1,76 (1H, d), 1,98 (1H, d), 1,98 - 2,03 (1H, m), 2,22 - 2,27 (1H, m), 2,55 (1H, d), 2,79 (1H, t), 2,83 (2H, d), 3,68 - 3,70 (1H, m), 3,78 (7H, s), 5,10 (2H, s), 5,67 (1H, s), 6,46 (1H, t), 6,61 - 6,62 (2H, m), 6,97 (2H, d), 7,84 (2H, d), 10,20 (1H, s), 11,15 (1H, s). MS: m/z 492 (MH⁺).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,003 μM.

4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Una solución de hidrocloreto de 2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (5 g) en metanol (20 ml) y agua (10 ml) se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (1,5224 g, 10,86 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

Se añadieron 4-yodobenzoato de metilo (2,84 g, 10,86 mmol), carbonato de cesio (7,07 g, 21,71 mmol), 2-acetilciclohexanona (0,286 ml, 2,17 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,103 g, 0,54 mmol) a una solución agitada de 2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (1,5224 g, 10,86 mmol) en DMF (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 3,5 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en bruto en forma de una goma impura de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 5%, amoniaco acuoso al 0,1% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (0,681 g, 22,87%) en forma de un sólido de color naranja.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,29 - 1,33 (1H, m), 1,26 - 1,40 (1H, m), 1,62 (1H, d), 1,64 (1H, d), 1,65 - 1,68 (1H, m), 1,69 (1H, s), 1,80 - 1,82 (1H, m), 2,04 - 2,10 (2H, m), 2,32 - 2,39 (1H, m), 2,61 (1H, d), 2,89 (2H, d), 3,01 - 3,08 (1H, m), 3,58 - 3,63 (1H, m), 3,70 - 3,75 (1H, m), 3,86 (3H, s), 6,83 - 6,87 (2H, m), 7,89 - 7,93 (2H, m). MS: m/z 275 (MH⁺).

Ejemplo 99**4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida**

Se trataron 4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)benzoato de metilo (0,259 g, 1 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,247 g, 1,00 mmol) en tolueno (10 ml) con una solución 2 M de trimetilaluminio (1,250 ml, 2,50 mmol) en tolueno en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y la reacción se interrumpió con metanol (40 ml) y se acidificó con HCl 2 N (1 ml). La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto en bruto se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoníaco 2,5 M de 0 a 5%/metanol en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad y el producto cristalizó en DCM/éter dietílico para dar el compuesto del título (0,170 g, 35,8%) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,31 - 0,33 (2H, m), 0,43 - 0,45 (2H, m), 1,58 - 1,66 (3H, m), 1,74 (1H, d), 1,77 (1H, s), 2,25 - 2,30 (2H, m), 2,55 (1H, d), 2,88 (4H, s), 3,05 (2H, d), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,47 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,92 (2H, d), 10,54 (1H, s), 12,13 (1H, s). MS: m/z 475 (MH⁺).

15 Media de n = 3, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00091 μM.

4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se disolvió 4-piperidin-4-ilbenzoato de metilo (1,279 g, 5 mmol) en una mezcla de THF (15 ml) y metanol (1 ml). Se añadió [(1-etoxiciclopropil)oxiltrimetilsilano (2,001 ml, 10,00 mmol) seguido de ácido acético (0,916 ml, 16,00 mmol). Se añadió DCM (15,00 ml) para facilitar la solubilidad. Se añadió en porciones cianoborohidruro sódico sólido (0,471 g, 7,50 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. Se enfrió, se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml), se diluyó con metanol (20 ml) y se purificó parcialmente por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (0,548 g, 42,3%) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 0,42 - 0,50 (4H, m), 1,60 - 1,65 (2H, m), 1,70 - 1,75 (1H, m), 1,80 - 1,85 (2H, m), 2,25 - 2,32 (2H, m), 2,55 - 2,61 (1H, m), 3,15 - 3,18 (2H, m), 3,89 (3H, s), 7,27 - 7,30 (2H, m), 7,94 - 7,97 (2H, m). MS: m/z 260 (MH⁺).

30 Se preparó 4-piperidin-4-ilbenzoato de metilo como se indica a continuación:-

Se convirtió hidrocloreto de 4-(piperidin-4-il)benzoato de metilo (5,0 g, 17 mmol) en la base libre por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(piperidin-4-il)benzoato de metilo (4,20 g, 95%) en forma de un sólido de color blanco. MS: m/z 260 (MH⁺).

35 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 100**N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida**

Una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (1,875 ml, 3,75 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de 4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzoato de etilo (0,394 g, 1,50 mmol) y 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (0,374 g, 1,5 mmol) en tolueno (10 ml) a 20 °C, durante un periodo de 5 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y la reacción se interrumpió por dilución con acetona (100 ml) y exceso de sulfito sódico húmedo añadido en porciones. Se agitó durante 60 min. El sólido resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol al 10% en DCM. El filtrado se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoníaco 2 M de 0 a 5%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,287 g, 41,1%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08 (6H, d), 2,31 (2H, t), 3,70 - 3,73 (2H, m), 3,78 (6H, s), 5,10 (2H, s), 5,64 (1H, s), 6,46 (1H, t), 6,62 (2H, d), 6,95 - 6,97 (2H, m), 7,83 - 7,85 (2H, m), 10,21 (1H, s), 11,09 (1H, s). MS: m/z 466 (MH⁺).

50 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0014 μM.

4-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación.

Se añadió (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (6,85 g, 60,00 mmol) a 4-fluorobenzoato de etilo (2,201 ml, 15 mmol), en DMSO (40 ml) calentado a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de metanol de 0 a 10% en diclorometano que contenía amoniaco 880 al 1%. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (2,83 g, 71,9%) en forma de un aceite de color pardo. 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (6H, d), 1,37 (3H, t), 2,38 (1H, d), 2,41 (1H, d), 2,96 - 3,04 (2H, m), 3,65 - 3,69 (2H, m), 4,33 (2H, c), 6,84 - 6,87 (2H, m), 7,89 - 7,93 (2H, m). MS: m/z 263 (MH⁺).

Se preparó 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina como se indica a continuación: Se añadió carbonato MP (2,74 mmol/g) (12,00 g, 32,88 mmol) a hidrocloreto de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (5 g, 17,50 mmol) en metanol (200 ml) y agua (20 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el carbonato MP se lavó con MeOH al 10% en DCM. Se evaporó a sequedad para proporcionar 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (2,94 g, 67,5%) en forma de un sólido ceroso de color naranja. 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 3,74 (6H, s), 4,76 (1H, s), 4,97 (2H, s), 6,42 (1H, t), 6,55 (2H, d).

Hidrocloreto de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 12.

Ejemplo 101

N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzamida

Se preparó N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzamida siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 100, pero partiendo de 4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0,394 g, 1,50 mmol), 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (0,374 g, 1,5 mmol) y trimetilaluminio 2 M en tolueno (1,875 ml, 3,75 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoniaco 2 M de 0 a 5%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,301 g, 43,1%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06 - 1,10 (3H, m), 2,22 - 2,30 (1H, m), 2,20 - 2,63 (4H, m), 2,61 - 2,65 (1H, m), 2,83 - 2,86 (1H, m), 2,96 - 3,02 (1H, m), 3,63 - 3,70 (2H, m), 3,78 (6H, s), 5,11 (2H, s), 5,66 (1H, s), 6,46 (1H, t), 6,62 (2H, d), 6,96 - 6,98 (2H, m), 7,83 - 7,86 (2H, m), 10,15 (1H, s), 11,07 (1H, s). MS: m/z 466 (MH⁺).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl₅₀ 0,021 μM.

4-(3,4-Dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se disolvieron 1,2-dimetilpiperazina (2,284 g, 20,00 mmol) y 4-fluorobenzoato de etilo (1,467 ml, 10 mmol) en DMA (12 ml) y se cerraron herméticamente en un tubo para microondas. La reacción se calentó a 150 °C durante 90 min en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó durante 30 min más a 150 °C y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 5% en DCM con amoniaco 0,880 al 0,1%. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0,853 g, 32,5%) en forma de un sólido ceroso incoloro.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (3H, d), 1,37 (3H, t), 2,20 - 2,25 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,34 - 2,41 (1H, m), 2,62 (1H, t), 2,87 - 2,91 (1H, m), 2,99 - 3,05 (1H, m), 3,57 - 3,62 (1H, m), 3,65 - 3,70 (1H, m), 4,33 (2H, c), 6,83 - 6,87 (2H, m), 7,90 - 7,94 (2H, m). MS: m/z 263.

5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 100.

Ejemplo 102

4-[5-[[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]tiofen-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió gota a gota trimetilaluminio 2 M (1,250 ml, 2,50 mmol) en tolueno a una solución agitada de 4-(5-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,326 g, 1 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,247 g, 1,00 mmol) en tolueno (7,14 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 20 h. La temperatura se aumentó hasta 60 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se diluyó con acetona (10 ml) y se inactivó con sulfito sódico sólido húmedo. La mezcla se agitó durante 30 min y después se añadió una solución de metanol al 10% en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min más. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con metanol al 10% en DCM (20 ml); y los filtrados combinados se evaporaron para dar una espuma de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoniaco 2 M de 1 a 10%/metanol en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en bruto. Se

purificó adicionalmente por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-[5-[[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]tiofen-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,272 g, 50,2%) en forma de una película seca de color blanco.

5 1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,46 (9H, s), 2,89 - 2,90 (6H, m), 3,22 (4H, t), 3,52 (4H, t), 3,75 (6H, s), 6,18 (1H, d), 6,27 (1H, s), 6,34 (1H, t), 6,42 - 6,42 (2H, m), 7,72 (1H, d), 9,81 (1H, s), 11,71 (1H, s); MS: m/z 542 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,028 μM.

4-(5-(Metoxicarbonil)tiofen-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

10 Se añadió gota a gota una solución 2,0 M de (Trimetilsilil)diazometano en éter (0,525 ml, 1,05 mmol) a una solución agitada de ácido 5-[4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperazin-1-il]tiofen-2-carboxílico (0,312 g, 1 mmol) en metanol (2,000 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió más cantidad de solución 2,0 M de (trimetilsilil)diazometano en éter (0,500 ml, 1,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc de 1 a 15 3% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (0,141 g, 43,2%) en forma de un sólido de color crema.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,22 (4H, t), 3,58 (4H, t), 3,82 (3H, s), 6,06 (1H, d), 7,55 (1H, d). MS: m/z 327 (MH⁺)

20 Ácido 5-[4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperazin-1-il]tiofen-2-carboxílico, que se usó como material de partida, puede prepararse por el método descrito en la bibliografía (Stokes, Elaine Sophie Elizabeth; Waring, Michael James; Gibson, Keith Hopkinson. Preparation of amides as inhibitors of histone deacetylase. Documento WO 2003/092686).

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 103

25 **N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida**

Se preparó N-[5-[(3, 5-dimetoxifenil) metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il) benzamida siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 159, pero partiendo de 4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoato de metilo (0,25 g, 1,07 mmol), 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (0,267 g, 1,07 mmol) y trimetilaluminio 2 M en tolueno (2,14 ml, 4,29 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 2,5 M de 0 a 8%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, se disolvieron de nuevo en DCM, se trituraron con éter y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,225 g, 46,5%) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,69 (1H, d), 1,73 (2H, d), 1,77 (1H, s), 1,95 - 2,02 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,88 (2H, d), 3,76 (6H, s), 5,09 (2H, s), 5,62 (1H, s), 6,45 (1H, s), 6,60 (2H, s), 7,41 - 7,42 (2H, m), 7,89 - 7,91 (2H, m), 10,85 (1H, s), 11,58 (1H, s). MS: m/z 451 (MH⁺).

35 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00094 μM.

4-(1-Metilpiperidin-4-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadieron agua (0,4 ml), paraformaldehído (0,742 g, 24,71 mmol) y ácido acético (1,415 ml, 24,71 mmol) a una suspensión agitada de cloruro de 4-ilbenzoato de metil-4-piperidin-1-ilo (1,58 g, 6,18 mmol) en THF (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (0,582 g, 9,27 mmol) durante un periodo de 40 10 min. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se mezcló con agua (30 ml) y HCl 1 M (10 ml). La solución se lavó con acetato de etilo (2 x 25 ml), se basificó con carbonato potásico sólido y se extrajo acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar etil 4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoato de metilo puro 45 (0,784 g, 54,4%) en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,62 - 1,71 (2H, m), 1,72 - 1,74 (2H, m), 1,95 - 2,02 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,54 - 2,59 (1H, m), 2,88 (2H, d), 3,85 (3H, s), 7,39 - 7,42 (2H, m), 7,88 - 7,91 (2H, m). MS: m/z 234 (MH⁺).

Ejemplo 104

50 **4-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida**

Se preparó 4-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol [2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 159, pero partiendo de 4-(3,4,6,7,8,8a-

5 hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)benzoato de metilo (0,25 g, 0,96 mmol), 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (0,239 g, 0,96 mmol) y trimetilaluminio 2 M en tolueno (1,2 ml, 2,4 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,124 g, 27%) en forma de un sólido de color blanco;

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,37 - 1,44 (1H, m), 1,67 - 1,74 (2H, m), 1,83 - 1,89 (1H, m), 1,99 - 2,04 (1H, m), 2,08 (1H, c), 2,18 - 2,25 (1H, m), 2,82 - 2,89 (1H, m), 3,01 - 3,06 (2H, m), 3,75 (6H, s), 3,85 (1H, d), 3,99 - 4,02 (1H, m), 5,08 (2H, s), 5,57 (1H, s), 6,44 (1H, s), 6,59 - 6,60 (2H, m), 7,04 (2H, d), 7,85 (2H, d), 10,61 (1H, s), 11,49 (1H, s). MS: m/z 478 (MH⁺).

10 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl₅₀ 0,0013 μM.

4-(3,4,6,7,8,8a-Hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

15 Se añadieron 4-yodobenzoato de metilo (2,076 g, 7,92 mmol), carbonato de cesio (5,16 g, 15,85 mmol), 2-acetilciclohexanona (0,209 ml, 1,58 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,075 g, 0,40 mmol) a una solución agitada de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidropirrol[1,2-a]pirazina (1 g, 7,92 mmol) en DMF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en una mezcla de metanol y agua. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 3,5 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)benzoato de metilo (1,243 g, 60,2%) en forma de una goma de color pardo.

20 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 - 1,43 (1H, m), 1,57 - 1,79 (3H, m), 1,81 - 1,89 (1H, m), 1,99 - 2,03 (1H, m), 2,07 (1H, c), 2,16 - 2,23 (1H, m), 2,56 (1H, t), 2,83 - 2,95 (2H, m), 3,00 - 3,05 (2H, m), 3,06 - 3,09 (1H, m), 3,75 - 3,78 (3H, m), 3,86 (1H, t), 3,98 - 4,01 (1H, m), 6,98 - 7,02 (2H, m), 7,77 - 7,80 (2H, m). MS: m/z 261 (MH⁺).

Ejemplo 105

25 **5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida**

30 Se añadió en una porción 2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina (477 mg, 3,40 mmol) a 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (659 mg, 1,70 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,70 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 18 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía ácido fórmico al 1%) y MeCN como eluyentes. Después, la muestra se pasó a través de un sistema de HPLC básico para obtener la base libre. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (395 mg, 47%) en forma de un sólido de color crema.

35 1H RMN (500,133 MHz, DMSO) δ 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,51 - 1,60 (1H, m), 1,64 (1H, t), 1,73 - 1,79 (1H, m), 1,93 - 2,08 (2H, m), 2,17 - 2,25 (1H, m), 2,73 (1H, dd), 2,81 - 2,93 (6H, m), 3,13 (1H, td), 3,73 (6H, s), 4,28 - 4,33 (1H, m), 4,37 - 4,42 (1H, m), 6,32 (1H, t), 6,38 - 6,41 (3H, m), 8,26 (1H, d), 8,70 (1H, d), 9,59 (1H, s a), 11,82 (1H, s a). MS: m/z 492 (MH⁺).

40 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl₅₀ 0,13 μM.

5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

45 Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 9,64 ml, 19,28 mmol) a una suspensión agitada de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (1,91 g, 7,71 mmol) y 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (1,33 g, 7,71 mmol) en tolueno anhidro (38,6 ml) a temperatura ambiente. Después, la solución resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción fue incompleta, así que la temperatura se aumentó a 60 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h más. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (10 ml) y HCl (solución acuosa 2 M). La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (250 ml) y después se acidificó con HCl (solución acuosa 2 N). La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Después de la concentración, se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH (10 ml) y se secó al aire para proporcionar el compuesto deseado (1,88 g, 63%) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional.

55 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,88 - 2,89 (4H, m), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,43 (2H, d), 6,49 (1H, s), 8,93 (1H, s), 9,09 (1H, s), 10,44 (1H, s), 12,31 (1H, s). MS: m/z 388 (MH⁺).

Ejemplo 106**N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida**

Se añadió gota a gota trimetilaluminio 2 M (1,250 ml, 2,50 mmol) en tolueno a una solución agitada de 5-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,254 g, 1 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,247 g, 1,00 mmol) en tolueno (7,14 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se calentó a 65 °C durante 24 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (5 ml) seguido de una solución de tartrato de sodio y potasio (5 ml, acuoso al 20%). Se añadió más cantidad de acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y la capa acuosa se retiró. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,154 g, 33,8%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 2,32 (3H, d), 2,58 (4H, t), 2,88 (4H, s), 3,26 (4H, t), 3,73 (3H, s), 3,74 (3H, s), 6,13 (1H, d), 6,25 (1H, s), 6,32 (1H, d), 6,40 (2H, d), 7,68 - 7,69 (1H, m); MS: m/z 456 (MH⁺)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,001 µM.

5-(4-Metilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió acetato de paladio (II) (0,225 g, 1,00 mmol) a 5-bromotiofen-2-carboxilato de etilo (2,351 g, 10 mmol), 1-metilpiperazina (1,331 ml, 12,00 mmol), rac-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,623 g, 1,00 mmol) y carbonato de cesio (4,56 g, 14,00 mmol) en tolueno (100 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 23 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a sequedad para dar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en bruto en forma de una goma de color pardo. Este material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de metanol de 0 a 3% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (1,380 g, 54,3%) en forma de un aceite de color naranja.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (3H, t), 2,34 (3H, s), 2,54 (4H, t), 3,28 (4H, t), 4,28 (2H, c), 6,02 (1H, d), 7,55 (1H, d); MS: m/z 255 (MH⁺)

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 107**N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida**

Se añadió gota a gota trimetilaluminio 2 M (1,250 ml, 2,50 mmol) en tolueno a una solución agitada de 5-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,254 g, 1 mmol) e hidrocloreto de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (0,286 g, 1,00 mmol) en tolueno (7,14 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se calentó a 65 °C durante 6 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (5 ml) seguido de una solución de tartrato de sodio y potasio (5 ml, acuoso al 20%). Se añadió más cantidad de acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y la capa acuosa se retiró. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,147 g, 32,1%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 2,29 (3H, s), 2,53 - 2,55 (4H, m), 3,25 - 3,28 (4H, m), 3,77 (6H, s), 5,09 (2H, s), 5,63 (1H, s), 6,16 (1H, d), 6,45 (1H, t), 6,60 (2H, d), 7,64 (1H, d); MS: m/z 458 (MH⁺)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0011 µM.

5-(4-Metilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 106.

Hidrocloreto de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 12.

Ejemplo 108**N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida**

Se añadió en una porción 2,2-dimetilpiperazina (343 mg, 3,00 mmol) a 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (388 mg, 1 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 18 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (217 mg, 47%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06 (6H, s), 2,04 (1H, s), 2,82 - 2,88 (6H, m), 3,51 (2H, s), 3,65 (2H, t), 3,72 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,46 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,71 (1H, s), 12,17 (1H, s). MS: m/z 466 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,002 µM. 5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 109**5-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida**

Se añadió en una porción 5-cloro-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (390 mg, 1,00 mmol) a 1-ciclopropilpiperazina, 2HCl (398 mg, 2,00 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,52 ml, 3,00 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 18 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 M de 0 a 10%/MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron a sequedad para dar un sólido de color amarillo. El sólido se recogió en DCM y se trituró con Et₂O para dar un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (130 mg, 27%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,38 - 0,40 (2H, m), 0,45 - 0,49 (2H, m), 1,66 - 1,70 (1H, m), 2,66 (4H, t), 3,71 (4H, t), 3,75 (6H, s), 5,08 (2H, s), 5,84 (1H, s), 6,45 (1H, s), 6,59 (2H, s), 8,33 (1H, s), 8,72 (1H, s), 10,80 (1H, s), 11,35 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,003 µM.

5-Cloro-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 7,44 ml, 14,88 mmol) a una suspensión agitada de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl (1,70 g, 5,95 mmol) y 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (1,03 g, 5,95 mmol) en tolueno anhidro (29,8 ml) a temperatura ambiente. Después, la solución resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (5 ml) y HCl (solución acuosa 2 M), se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después de la evaporación, se formó un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con MeOH (20 ml) y se secó al aire para proporcionar el compuesto deseado (1,65 g, 71%) en forma de un sólido de color naranja, que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, 373K) δ 3,78 (6H, s), 5,12 (2H, s), 5,94 (1H, s), 6,46 (1H, s), 6,62 (2H, s), 8,87 (1H, s), 9,09 (1H, s), 10,99 (1H, s), 11,24 (1H, s). MS: m/z 390 (MH⁺) Media de n = 1, Ensayo Quinasa del FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,060 µM.

Ejemplo 110**N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]benzamida**

Se preparó N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]benzamida siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 100, pero partiendo de 4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]benzoato de etilo (0,276 g, 1,00 mmol) y 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (0,249 g, 1 mmol) y una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (1,25 ml, 2,5 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,027 g, 5,63%) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (500,133 MHz, DMSO-d₆ + CD₃COOD) δ: 1,13 (6H, d), 2,31 (3H, s), 2,60 - 2,68 (2H, m), 3,19 (2H, s), 3,70 (1H, s), 3,65 (6H, s), 5,08 (2H, s), 5,68 (1H, s), 6,40 - 6,44 (1H, m), 6,58 (2H, s), 6,97 (2H, d), 7,82 (2H, d). MS: m/z 480 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00068 μM.

- 5 4-((3R,5S)-3,4,5-Trimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (2,99 ml, 10,00 mmol) a 4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (1,312 g, 5,00 mmol) y formaldehído (0,601 g, 20,00 mmol) en etanol (25 ml) y se calentó a 60 °C durante un periodo de 45 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió a 20 °C, se añadió en una porción borohidruro sódico (0,473 g, 12,50 mmol) y la suspensión se agitó a 60 °C durante 18 h. La reacción se interrumpió con amoniaco (2 ml). El sólido se retiró por filtración y se lavó con MeOH al 10% en DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica se evaporó a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH de 0 a 5% en DCM que contenía amoniaco al 0,1%. Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite. Se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (0,320 g, 23,16%) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (6H, d), 1,29 (3H, t), 2,24 (3H, s), 2,25 - 2,30 (2H, m), 2,59 (1H, d), 2,62 (1H, d), 3,53 - 3,57 (2H, m), 4,26 (2H, c), 6,75 - 6,79 (2H, m), 7,82 - 7,86 (2H, m). MS: m/z 277 (MH⁺).

- 20 5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 100.

Ejemplo 111

N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)benzamida

Una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (0,691 ml, 1,38 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (145 mg, 0,55 mmol) y 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (138 mg, 0,55 mmol) en tolueno (5 ml) a 20 °C, durante un periodo de 5 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 24 h. Se diluyó con acetona (25 ml) y se añadió un exceso de sulfito sódico sólido húmedo. Se agitó la mezcla durante 1 h y el sólido se retiró por filtración. El sólido se lavó con MeOH al 10%/DCM y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (27,0 mg, 10,49%) en forma de una goma incolora.

¹H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆ @ 373K) δ: 1,11 (6H, s), 2,85-2,91 (2H, m), 3,03 (2H, s), 3,18 - 3,22 (2H, m), 3,78 (6H, s), 5,09 (2H, s), 5,62 (1H, s), 6,44 (1H, t), 6,60 (2H, s), 6,92 (2H, d), 7,82 (2H, d), 10,19 (1H, s), 11,12 (1H, s). MS: m/z 466 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00076 μM.

4-(3,3-Dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se disolvieron 4-fluorobenzoato de etilo (0,151 ml, 1 mmol), 2,2-dimetilpiperazina (0,137 g, 1,20 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,349 ml, 2,00 mmol) en DMA (2 ml) y se cerraron herméticamente en un tubo para microondas. La reacción se calentó a 200 °C durante 4 h en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 3,5 M en metanol y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoniaco 2 M de 0 a 10%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0,145 g, 55,3%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (6H, d), 1,37 (3H, t), 2,38 (1H, d), 2,41 (1H, d), 2,96 - 3,04 (2H, m), 3,65 - 3,69 (2H, m), 4,33 (2H, c), 6,84 - 6,87 (2H, m), 7,89 - 7,93 (2H, m). MS: m/z 266 (MH⁺).

- 50 5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 100.

Ejemplo 112**N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida**

Se añadió en una porción (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (228 mg, 2,00 mmol) a 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (388 mg, 1,00 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 18 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (164 mg, 35%) en forma de un sólido de color crema.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 - 1,06 (6H, d), 2,43 - 2,50 (2H, m), 2,72 - 2,78 (2H, m), 2,88 (4H, s), 3,72 (6H, s), 4,39 (2H, d), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,46 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,69 (1H, d), 9,73 (1H, s), 12,18 (1H, s), sin NH observado. MS: m/z 466 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0017 µM.

5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 113**5-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida**

Se añadió en una porción 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (388 mg, 1,00 mmol) a 1-ciclopropilpiperazina, 2HCl (398 mg, 2,00 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,52 ml, 3,00 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 18 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 9%) en forma de un sólido de color crema.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,39 (2H, t), 0,46 - 0,48 (2H, m), 1,67 - 1,70 (1H, m), 2,66 (4H, c), 2,88 (4H, s), 3,69 - 3,72 (4H, m), 3,72 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,46 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,71 (1H, d), 9,76 (1H, s), 12,18 (1H, s). MS: m/z 478 (MH⁺).

30 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0023 µM.

5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 114**5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida**

Se añadió en una porción 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidropirrol[1,2-a]pirazina (429 mg, 3,40 mmol) a 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (659 mg, 1,70 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,70 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 18 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía TFA al 1%) y MeCN como eluyentes. Después, el material se pasó a través de HPLC básica para obtener la base libre. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (438 mg, 54%) en forma de un sólido de color crema.

45 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 - 1,45 (1H, m), 1,63 - 1,80 (2H, m), 1,82 - 1,91 (1H, m), 1,93 - 2,01 (1H, m), 2,09 (1H, c), 2,16 - 2,20 (1H, m), 2,70 - 2,76 (1H, m), 2,88 (4H, s), 3,04 - 3,11 (3H, m), 3,72 (6H, s), 4,47 (1H, d), 4,63 (1H, d), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,47 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,71 (1H, d), 9,76 (1H, s), 12,18 (1H, s). MS: m/z 478 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0016 µM.

50 5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 115**5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida**

5 Se añadió en una porción 5-cloro-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (585 mg, 1,50 mmol) a 2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina, HCl (530 mg, 3,00 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (1,04 ml, 6,00 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,50 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 18 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (302 mg, 41%) en forma de un sólido de color crema.

15 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 - 1,29 (2H, m), 1,49 - 1,67 (1H, m), 1,60 - 1,64 (2H, m), 1,74 (1H, d), 1,90 (1H, t), 1,93 - 2,00 (1H, m), 2,10 - 2,17 (1H, m), 2,67 - 2,73 (1H, m), 2,82 (2H, d), 3,06 - 3,13 (1H, m), 3,75 (6H, s), 4,38 (1H, d), 4,46 (1H, d), 5,08 (2H, s), 5,84 (1H, s), 6,44 (1H, s), 6,59 (2H, d), 8,34 (1H, s), 8,71 (1H, s), 10,79 (1H, s), 11,35 (1H, s). MS: m/z 494 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0023 µM.

Se preparó 5-cloro-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida como se ha indicado en el Ejemplo 109.

Ejemplo 116**20 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-1(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida**

25 Se preparó 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida siguiendo el procedimiento que se ha indicado para el Ejemplo 100, partiendo de 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0,329 g, 1,2 mmol), hidrocloreuro de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (0,343 g, 1,20 mmol) y trimetilaluminio 2 M en tolueno (1,500 ml, 3,00 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,022 g, 3,84%) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,34 - 0,40 (2H, m), 0,45 - 0,50 (2H, m), 1,67 - 1,75 (1H, m), 2,67 - 2,73 (4H, m), 3,24 - 3,32 (4H, m), 3,78 (6H, s), 5,08 (2H, s), 5,68 (1H, s), 6,42 - 6,46 (1H, m), 6,58 - 6,61 (2H, m), 6,95 (2H, d), 7,83 (2H, d), 10,30 (1H, s), 11,01 (1H, s). MS: m/z 478 (MH⁺).

30 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00093 µM.

35 4-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito para 4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (Ejemplo 100), partiendo de 4-fluorobenzoato de etilo (0,880 ml, 6 mmol) y 1-ciclopropilpiperazina (1,666 g, 13,20 mmol) en DMSO (15 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoniaco 2,5 M de 0 a 8%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (1,405 g, 85%) en forma de un sólido de color beige.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 0,43 - 0,52 (4H, m), 1,34 - 1,39 (3H, m), 1,63 - 1,68 (1H, m), 2,75 (4H, t), 3,29 (4H, t), 4,32 (2H, c), 6,84 - 6,88 (2H, m), 7,90 - 7,97 (2H, m). MS: m/z 275 (MH⁺).

1-Ciclopropilpiperazina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

40 Se disolvió dihidrocloreuro de 1-ciclopropilpiperazina (1,493 g, 7,5 mmol) en agua (5,00 ml) y metanol (5,00 ml) y se convirtió en su base libre por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 3,5 M en metanol y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-ciclopropilpiperazina (0,796 g, 84%) en forma de un aceite.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 0,31 - 0,39 (4H, m), 1,51 - 1,56 (1H, m), 1,63 - 1,67 (1H, m), 2,51 (4H, s), 2,77 (4H, t).

45 Se preparó hidrocloreuro de 1-ciclopropilpiperazina como se indica a continuación:-

Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (42,7 ml, 170,78 mmol) a una solución agitada de 4-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7,73 g, 34,16 mmol) en una mezcla de metanol (50,0 ml) y acetato de etilo (200 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h en una atmósfera de nitrógeno. El sólido de color blanco se retiró por filtración para dar dihidrocloreuro de 1-ciclopropilpiperazina (6,30 g, 93%).

50 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,73 - 0,86 (2H, m), 1,07 - 1,18 (2H, m), 2,85 - 2,99 (1H, m), 3,30 - 3,40 (4H, m), 3,52 - 3,65 (4H, m), 9,89 (2H, s), 11,99 (1H, s).

Se preparó 4-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se indica a continuación:-

Se trató una solución de piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,31 g, 50 mmol), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (20,11 ml, 100,00 mmol) y ácido acético (14,31 ml, 250,00 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (10 ml) con cianoborohidruro sódico (4,71 g, 75,00 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La

5

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 0,33 - 0,40 (4H, m), 1,39 (9H, s), 1,52 -1,55 (1H, m), 2,48 (4H, t), 3,31 (4H, t).

10

Hidrocloruro de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 12.

Ejemplo 117

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metil-4-oxidopiperazin-4-io-1-il)benzamida

15

Se añadió en una porción ácido 3-cloroperoxisbenzoico (129 mg, 0,53 mmol) a N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (225 mg, 0,50 mmol) en acetona (15 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró sobre sílice y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 M de 0 a 10%/MeOH en DCM a metanol al 100%. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (183 mg, 79%) en forma de un sólido de color crema.

20

¹H RMN (700,034 MHz, DMSO) δ 2,85 (4H, s), 2,94 (2H, d), 3,09 (3H, s), 3,44 (2H, td), 3,53 (2H, td), 3,65 (2H, d), 3,70 (6H, s), 6,31 (1H, t), 6,37 (1H, s), 6,40 (2H, d), 7,00 (2H, d), 7,90 (2H, d), 10,37 (1H, s), 12,00 (1H, s). MS: m/z 466 (MH⁺)

25

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0013 µM.

Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida como se ha indicado en el Ejemplo 10.

Ejemplo 118

30

4-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida

Se preparó 4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida siguiendo el procedimiento que se ha descrito para Ejemplo 100, partiendo de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (0,173 g, 0,69 mmol), 4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0,2 g, 0,69 mmol) y una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (1,387 ml, 2,77 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en acetona (20 ml), se inactivó con exceso de sulfito sódico húmedo, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo. Se añadió acetonitrilo (10 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,079 g, 23,17%) en forma de un sólido de color blanco.

35

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,63 - 1,66 (1H, m), 1,67 - 1,70 (1H, m), 1,78 - 1,89 (2H, m), 1,97 - 2,03 (2H, m), 2,38 (4H, t), 2,75 (1H, t), 3,75 (6H, s), 5,08 (2H, s), 5,58 (1H, s), 6,45 (1H, s), 6,60 - 6,60 (2H, m), 7,01 (2H, d), 7,86 (2H, d), 10,61 (1H, s), 11,49 (1H, s). MS: m/z 492 (MH⁺).

40

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0011 µM.

4-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió 4-fluorobenzoato de etilo (0,753 g, 4,48 mmol) a una solución de 1-ciclobutilpiperazina (0,571 g, 4,07 mmol) y carbonato potásico (0,563 g, 4,07 mmol) en DMSO (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 18 h y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH 2,5 N de 0 a 2,5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0,387 g, 32,9%) en forma de un sólido de color blanco.

45

50

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 - 1,32 (3H, t), 1,62 - 1,70 (2H, m), 1,77 - 1,88 (2H, m), 1,95 - 2,04 (2H, m), 2,35 - 2,39 (4H, t), 2,70 - 2,78 (1H, m), 3,28 - 3,32 (4H, t), 4,22 - 4,27 (2H, m), 6,96 - 6,98 (2H, d), 7,66 - 7,80 (2H, d). MS: m/z 289 (MH⁺).

1-Ciclobutilpiperazina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadieron agua (0,15 ml), ciclobutanona (1 g, 14,27 mmol) y ácido acético (1,742 ml, 30,44 mmol) a una solución agitada de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,772 g, 9,51 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (0,897 g, 14,27 mmol) durante un periodo de 10 min. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se mezcló con agua (40 ml) y HCl 1 M (15 ml). La solución se lavó con EtOAc (2 x 25 ml), se basificó con K₂CO₃ sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo puro (1,155 g, 50,5%) en forma de un aceite incoloro.

10 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (9H, s), 1,62 - 1,65 (2H, m), 1,75 - 1,80 (2H, m), 1,92 - 1,98 (2H, m), 2,17 (4H, t), 2,68 (1H, t), 3,28 - 3,30 (4H, s).

Una solución de 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1553 g, 4,81 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y metanol (10,00 ml) se trató con una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (1,669 ml, 48,07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción fue incompleta, así que se añadió más cantidad de solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 3,5 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 1-ciclobutilpiperazina (0,571 g, 85%) en forma de un aceite de color amarillo.

20 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,64 (2H, s), 1,74 -1,75 (2H, m), 1,92 (2H, s), 2,14 (4H, s), 2,63 - 2,66 (4H, m), 3,18 (1H, s).

Ejemplo 119

2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida

25 Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 2,15 ml, 4,30 mmol) a una suspensión agitada de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl (491 mg, 1,72 mmol) y 2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (475 mg, 1,72 mmol) en tolueno (8,6 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con metanol (20 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 N, hasta que se obtuvo una solución agitada libremente). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto en bruto. El material impuro se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 0,1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (361 mg, 43%) en forma de un sólido.

35 1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, 373K) δ 1,21 - 1,27 (1H, m), 1,28 - 1,35 (1H, m), 1,52 - 1,59 (1H, m), 1,59 - 1,64 (2H, m), 1,76 (1H, d), 1,85 - 1,91 (1H, m), 1,98 - 2,03 (1H, m), 2,10 - 2,15 (1H, m), 2,68 - 2,73 (1H, m), 2,80 - 2,84 (2H, m), 3,08 - 3,13 (1H, m), 3,78 (6H, s), 4,57 - 4,61 (1H, m), 4,67 - 4,71 (1H, m), 5,11 (2H, s), 5,70 (1H, s), 6,46 (1H, t), 6,62 (2H, d), 8,86 (2H, s), 10,30 (1H, s), 11,30 (1H, s). MS: m/z 494 (MH⁺).

40 Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0033 µM.

Se preparó 2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo como se ha indicado en el Ejemplo 127.

Se preparó 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl como se ha indicado en el Ejemplo 12.

Ejemplo 120

5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]tiofen-2-carboxamida

45 Se añadió gota a gota trimetilaluminio 2 M (1,525 ml, 3,05 mmol) en tolueno a una solución agitada de 5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,342 g, 1,22 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,302 g, 1,22 mmol) en tolueno (8,71 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se agitó y se calentó a 65 °C durante 20 h. A la mezcla de reacción se le añadió cuidadosamente acetato de etilo (5 ml) seguido de una solución de tartrato de sodio y potasio (5 ml, acuoso al 20%). Se añadió más cantidad de acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y la capa acuosa se retiró. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de

magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó para dar el producto en bruto en forma de una goma de color amarillo, 640 mg. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía TFA al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar la sal TFA del producto. Se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX2. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 2 M en metanol y las fracciones puras se evaporaron a sequedad y después se trituraron con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,174 g, 29,6%) en forma de un sólido.

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 1,41 - 1,43 (1H, m), 1,73 - 1,78 (2H, m), 1,87 - 1,91 (2H, m), 2,16 - 2,23 (2H, m), 2,34 - 2,38 (1H, m), 2,68 - 2,72 (1H, m), 2,89 (4H, s), 3,00 - 3,08 (3H, m), 3,50 - 3,53 (1H, m), 3,66 - 3,69 (1H, m), 3,74 (6H, d), 6,12 (1H, d), 6,25 (1H, s), 6,33 (1H, t), 6,41 (2H, d), 7,70 (1H, t); MS: m/z 482 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00098 μM.

5-(3,4,6,7,8,8a-Hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)tiofen-2-carboxilato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió acetato de paladio (II) (0,112 g, 0,50 mmol) a 5-bromotiofen-2-carboxilato de etilo (1,175 g, 5 mmol), 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidropirrol[1,2-a]pirazina (0,631 g, 5,00 mmol), rac-2,2'-Bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,311 g, 0,50 mmol) y carbonato de cesio (2,281 g, 7,00 mmol) en tolueno (50,0 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 23 h. La mezcla se filtró a través de celite, lavando a su través con acetato de etilo, y el filtrado se evaporó a sequedad para dar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX2. El material en bruto se disolvió en metanol y después se aplicó a la columna. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 2 M en metanol y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. Este material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH de 0 a 4% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (0,727 g, 51,9%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (3H, t), 1,43 - 1,53 (1H, m), 1,63 (1H, s), 1,73 - 1,93 (3H, m), 2,10 - 2,22 (2H, m), 2,33 - 2,40 (1H, m), 2,74 (1H, t), 3,07 - 3,16 (3H, m), 3,51 - 3,55 (1H, m), 3,67 - 3,71 (1H, m), 4,28 (2H, c), 6,01 (1H, d), 7,55 (1H, d)

MS: m/z 281 (MH⁺)

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 121

5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]tiofen-2-carboxamida

Se añadió gota a gota trimetilaluminio 2 M (1,525 ml, 3,05 mmol) en tolueno a una solución agitada de 5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,342 g, 1,22 mmol) y 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (0,304 g, 1,22 mmol) en tolueno (8,71 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se calentó a 65 °C durante 6 h.

A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (5 ml) seguido de una solución de tartrato de sodio y potasio (5 ml), acuoso al 20%. Se añadió más cantidad de acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y la capa acuosa se retiró. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó para dar el producto en bruto en forma de una goma de color amarillo. El producto en bruto se purificó por LCMS preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía TFA al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar la sal TFA del producto. Se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX2. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 2 M en metanol y las fracciones puras se evaporaron a sequedad y después se trituraron con etanol para proporcionar el compuesto del título (0,266 g, 45,1%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 1,40 - 1,44 (1H, m), 1,72 - 1,80 (2H, m), 1,85 - 1,90 (2H, m), 2,17 - 2,22 (2H, m), 2,34 - 2,39 (1H, m), 2,73 (1H, t), 3,03 - 3,09 (3H, m), 3,52 - 3,54 (1H, m), 3,67 - 3,70 (1H, m), 3,77 (6H, s), 5,09 (2H, s), 5,62 (1H, s), 6,16 (1H, d), 6,45 (1H, t), 6,60 (2H, d), 7,64 (1H, d); MS: m/z 484 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00079 μM.

Se preparó 5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)tiofen-2-carboxilato de etilo como se ha indicado en el Ejemplo 120.

5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 100.

5 **Ejemplo 122**

5-(3,4,6,7,8,8a-Hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida

Se añadió en una porción 5-cloro-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (585 mg, 1,50 mmol) a 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidropirrol[1,2-a]pirazina (379 mg, 3,00 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,50 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 18 h. El residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto impuro en forma de un sólido de color amarillo. Después, el material impuro se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 M de 0 a 5%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (269 mg, 37%) en forma de un sólido de color amarillo.

1H RMN (500,133 MHz, DMSO, 373K) δ 1,38 - 1,46 (1H, m), 1,67 - 1,82 (2H, m), 1,85 - 1,91 (1H, m), 2,04 - 2,10 (1H, m), 2,17 (1H, c), 2,22 - 2,29 (1H, m), 2,78 (1H, dd), 3,02 - 3,16 (3H, m), 3,76 (6H, s), 4,41 (1H, d), 4,57 (1H, d), 5,09 (2H, s), 5,85 (1H, s), 6,44 (1H, s), 6,59 (2H, d), 8,26 (1H, d), 8,71 (1H, s), 10,42 (1H, s), 11,13 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0013 µM.

Se preparó 5-cloro-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida como se ha mostrado en el Ejemplo 109.

25 **Ejemplo 123**

N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida

Se añadió en una porción 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (388 mg, 1,00 mmol) a 1,2-dimetil-piperazina (228 mg, 2,00 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (2,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 M de 0 a 10%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (375 mg, 81%) en forma de un sólido de color amarillo.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 - 1,09 (3H, d), 2,06 - 2,20 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,76 - 2,86 (2H, m), 2,87 (4H, s), 3,13 - 3,19 (1H, m), 3,72 (6H, s), 4,27 - 4,30 (2H, m), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,46 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,70 (1H, d), 9,75 (1H, s), 12,18 (1H, s). MS: m/z 466 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0022 µM.

5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

40 **Ejemplo 124**

N-[5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida

Se añadió en una porción 5-cloro-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (390 mg, 1,00 mmol) a 1,2-dimetil-piperazina (228 mg, 2,00 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (2,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 M de 0 a 10%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (392 mg, 84%) en forma de un sólido de color amarillo.

1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,08 (3H, d), 2,06 - 2,12 (1H, m), 2,18 (1H, td), 2,23 (3H, s), 2,77 - 2,88 (2H, m), 3,14 - 3,21 (1H, m), 3,75 (6H, s), 4,32 (2H, t), 5,08 (2H, s), 5,84 (1H, s), 6,44 (1H, t), 6,59 (2H, d), 8,34 (1H, s), 8,71 (1H, s), 10,79 (1H, s), 11,35 (1H, s). MS: m/z 468 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI_{50} 0,0015 μ M.

Se preparó 5-cloro-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida como se ha indicado en el Ejemplo 109.

Ejemplo 125

5 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida

Se añadió en una porción 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (271 mg, 0,70 mmol) a una mezcla 3:1 de (2R,6S)-1,2,6-trimetilpiperazina y 2-[(2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]acetonitrilo (180 mg, 1,40 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,40 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción fue incompleta, así que se añadió N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,24 ml, 1,40 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (20 ml) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH_3 7 M de 0 a 5%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (246 mg, 73%) en forma de un sólido de color amarillo.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10 - 1,12 (6H, d), 2,15 - 2,21 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,75 (2H, t), 2,88 (4H, s), 3,72 (6H, s), 4,37 (2H, d), 6,33 (1H, s), 6,42 - 6,43 (2H, m), 6,46 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,70 (1H, s), 9,75 (1H, s), 12,18 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI_{50} 0,0017 μ M.

20 5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Una mezcla 3:1 de (2R,6S)-1,2,6-trimetilpiperazina y 2-[(2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]acetonitrilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación;

25 Se añadió cianoborohidruro de metilpoliestireno y trietilamonio macroporoso (2,31 mmol/g, 5,05 g, 11,67 mmol) a éster *tert*-butílico del ácido cis-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico (1,00 g, 4,67 mmol), formaldehído acuoso al 37% (6,99 ml, 93,33 mmol) y ácido acético (0,53 ml, 9,33 mmol) en metanol (9,33 ml) a 25 °C. La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. El cianoborohidruro de metilpoliestireno y trietilamonio macroporoso se retiró por filtración, lavando con metanol (50 ml). El filtrado se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad.

30 El residuo se recogió en acetato de etilo (21,00 ml) y metanol (10,00 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 4,21 ml, 16,84 mmol) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar una mezcla 3:1 de (2F,6S)-1,2,6-trimetilpiperazina y 2-[(2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]acetonitrilo (645 mg, cuant.) en forma de un aceite incoloro. Se usó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 126

2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida

40 Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,92 ml, 3,85 mmol) a una suspensión agitada de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (381 mg, 1,54 mmol) y 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (404 mg, 1,54 mmol) en tolueno (7,7 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (20 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 N). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El material impuro se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH_3 al 0,1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 14%) en forma de un sólido.

50 1H RMN (399,9 MHz, DMSO- d_6) δ 0,36 - 0,41 (2H, m), 0,45 - 0,47 (2H, m), 1,65 - 1,68 (1H, m), 2,61 (4H, t), 2,88 (4H, s), 3,72 (6H, s), 3,80 (4H, t), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,44 (1H, s), 8,90 (2H, s), 10,60 (1H, s), 12,14 (1H, s). MS: m/z 478 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI_{50} 0,0036 μ M.

2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

5 Una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (900 mg, 5,22 mmol) en diclorometano (7,50 ml) se añadió a una suspensión agitada de 1-ciclopropilpiperazina, 2HCl (1038 mg, 5,22 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (4,10 ml, 23,47 mmol) en diclorometano (13 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo (100 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (880 mg, 64%) en forma de un sólido de color blanco. Se usó directamente sin purificación adicional.

10 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,36 - 0,39 (2H, m), 0,45 - 0,47 (2H, m), 1,65 - 1,68 (1H, m), 2,61 (4H, t), 3,81 (3H, s), 3,81-3,84 (4H, t), 8,79 (2H, s). MS: m/z 263 (MH⁺).

15 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 127

2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida

20 Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,45 ml, 2,90 mmol) a una suspensión agitada de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (286 mg, 1,16 mmol) y 2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (320 mg, 1,16 mmol) en tolueno (5,8 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (20 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 N, hasta que se obtuvo una solución agitada libremente). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El material impuro se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 0,1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (238 mg, 42%) en forma de un sólido.

30 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 - 1,32 (2H, m), 1,46 - 1,55 (1H, m), 1,61 (2H, d), 1,73 (1H, d), 1,80 - 1,83 (1H, m), 1,92 - 1,99 (1H, m), 2,03 - 2,10 (1H, m), 2,64 - 2,70 (1H, m), 2,79 (2H, d), 2,88 (4H, s), 3,02 - 3,09 (1H, m), 3,72 (6H, s), 4,55 - 4,59 (1H, m), 4,65 - 4,68 (1H, m), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,44 (1H, s), 8,89 (2H, s), 10,59 (1H, s), 12,15 (1H, s). MS: m/z 492 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0029 μM.

35 2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

40 Una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (900 mg, 5,22 mmol) en diclorometano (7,50 ml) se añadió a una suspensión agitada de 2,3,4,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina, HCl (1106 mg, 6,26 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (3,19 ml, 18,25 mmol) en diclorometano (13,00 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cristalización en IPA para proporcionar el compuesto del título (591 mg, 41%) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado aún contenía algo de producto y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 M de 0 a 10%/MeOH en diclorometano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar una muestra adicional del compuesto del título (402 mg, 28%) en forma de un sólido de color blanco.

45 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 - 1,30 (2H, m), 1,46 - 1,55 (1H, m), 1,61 (2H, d), 1,72 (1H, d), 1,81 (1H, t), 1,95 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,67 - 2,70 (1H, m), 2,80 (2H, d), 3,05 - 3,12 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,59 (1H, m), 4,68 (1H, d), 8,79 (2H, s). MS: m/z 277 (MH⁺).

50 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 128**2-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida**

5 Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 2,55 ml, 5,10 mmol) a una suspensión agitada de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (504 mg, 2,04 mmol) y 2-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (535 mg, 2,04 mmol) en tolueno (10,20 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (20 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 N, hasta que se obtuvo una solución agitada libremente). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El material impuro se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 0,1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (288 mg, 30%) en forma de un sólido.

15 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 - 1,40 (1H, m), 1,68 - 1,75 (2H, m), 1,83 - 1,90 (2H, m), 2,07 (2H, c), 2,67 - 2,72 (1H, m), 2,88 (4H, s), 3,01 - 3,08 (3H, m), 3,72 (6H, s), 4,71 - 4,75 (1H, m), 4,87 (1H, d), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,44 (1H, s), 8,90 (2H, s), 10,59 (1H, s), 12,15 (1H, s). MS: m/z 478 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,003 µM.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

20 2-(3,4,6,7,8,8a-Hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación;-

25 Una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (1,56 g, 9,04 mmol) en diclorometano (7,50 ml) se añadió a una suspensión agitada de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidropirrol[1,2-a]pirazina (1,37 g, 10,85 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (3,95 ml, 22,60 mmol) en diclorometano (22,60 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo (100 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color amarillo. La capa acuosa se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto combinado se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 M de 0 a 10%/MeOH en diclorometano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (1,36 g, 57%) en forma de un sólido de color amarillo.

30 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,33 - 1,44 (1H, m), 1,63 - 1,78 (2H, m), 1,80 - 1,93 (2H, m), 2,04 - 2,11 (2H, m), 2,72 (1H, dd), 3,00 - 3,09 (3H, m), 3,81 (3H, s), 4,74 (1H, d), 4,88 (1H, d), 8,79 (2H, s). MS: m/z 263 (MH⁺).

Ejemplo 129**5-[(3R,5S)-4-(cianometil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida**

40 Se añadió en una porción 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (271 mg, 0,70 mmol) a una mezcla 3:1 de (2R,6S)-1,2,6-trimetilpiperazina y 2-[(2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]acetónitrilo (180 mg, 1,40 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,40 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción fue incompleta, así que se añadió N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,24 ml, 1,40 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (20 ml) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 M de 0 a 5%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (77 mg, 22%) en forma de un sólido de color amarillo.

45 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (6H, d), 2,71 - 2,79 (2H, m), 2,84 (1H, d), 2,87 (1H, d), 2,90 - 3,00 (4H, m), 3,77 (6H, s), 3,83 (2H, s), 4,32 - 4,35 (2H, m), 6,33 (1H, t), 6,36 (2H, d), 6,55 (1H, s), 8,01 (1H, d), 8,92 (1H, d), 9,73 (1H, s), Un NH no observado. MS: m/z 505 (MH⁺).

50 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0035 µM.

5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 130**N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida**

Se añadió en una porción 5-cloro-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (273 mg, 0,70 mmol) a una mezcla 3:1 de (2R,6S)-1,2,6-trimetilpiperazina y 2-[(2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]acetónitrilo (180 mg, 1,40 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,40 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción fue incompleta, así que se añadió N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,24 ml, 1,40 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (20 ml) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 M de 0 a 5%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (248 mg, 74%) en forma de un sólido de color amarillo.

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, 373K) δ 1,13 - 1,14 (6H, m), 2,24 (3H, s), 2,25 - 2,31 (2H, m), 2,81 (1H, d), 2,83 (1H, d), 3,78 (6H, s), 4,30 - 4,33 (2H, m), 5,11 (2H, s), 5,90 (1H, s), 6,46 (1H, t), 6,62 (2H, d), 8,27 (1H, d), 8,72 (1H, d), 10,3 (1H, s), 11,1 (1H, s). MS: m/z 482 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00059 μM.

Se preparó 5-cloro-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida como se ha indicado en el Ejemplo 109.

Ejemplo 131**5-[(3R,5S)-4-(cianometil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida**

Se añadió en una porción 5-cloro-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (273 mg, 0,70 mmol) a una mezcla 3:1 de (2R,6S)-1,2,6-trimetilpiperazina y 2-[(2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]acetónitrilo (180 mg, 1,40 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,40 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción fue incompleta, así que se añadió N-etil-diisopropilamina (0,24 ml, 1,40 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (20 ml) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH para proporcionar el material impuro. El eluyente concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 M de 0 a 5%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 18%) en forma de un sólido de color amarillo.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (6H, t), 2,72 - 2,77 (2H, m), 2,86 (1H, d), 2,89 (1H, d), 3,80 (6H, s), 3,83 (2H, s), 4,33 - 4,37 (2H, m), 5,18 (2H, s), 5,50 (1H, s), 6,41 (1H, t), 6,61 (2H, d), 7,99 (1H, d), 8,88 (1H, d), 9,62 (1H, s), 10,7 (1H, s). MS: m/z 507 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0035 μM.

Se preparó 5-cloro-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida como se ha indicado en el Ejemplo 109.

Ejemplo 132**N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida**

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,29 ml, 2,58 mmol) a una suspensión de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl (295 mg, 1,03 mmol) y 2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (258 mg, 1,03 mmol) en tolueno (5,16 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en metanol (50 ml) y se acidificó con HCl (solución acuosa 2 M). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El material impuro se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 5% NH₃ 7 M/MeOH en diclorometano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (298 mg, 62%) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

1H RMN (500,133 MHz, DMSO, 373K) δ 1,05 (3H, d), 2,10 - 2,20 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,81 (1H, dt), 2,91 (1H, dd), 3,24 - 3,29 (1H, m), 3,76 (6H, s), 4,39 - 4,47 (2H, m), 5,09 (2H, s), 5,71 (1H, s), 6,44 (1H, t), 6,60 (2H, d), 8,84 (2H, s), 10,30 (1H, s), 11,28 (1H, s). MS: m/z 468 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0036 μM.

Se preparó 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl como se ha indicado en el Ejemplo 12.

2-(3,4-Dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

5 Una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,90 mmol) en diclorometano (7,50 ml) se añadió a una solución agitada de 1,2-dimetilpiperazina (331 mg, 2,90 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (1,26 ml, 7,24 mmol) en diclorometano (7,25 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El material impuro se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10 5% NH₃ 7 M/MeOH en diclorometano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (713 mg, 98%) en forma de un sólido de color amarillo.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 - 1,06 (3H, m), 1,98 - 2,05 (1H, m), 2,06 - 2,13 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,78 - 2,84 (2H, m), 3,14 - 3,21 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,46 - 4,55 (2H, m), 8,78 (2H, s). MS: m/z 251 (MH⁺).

15 **Ejemplo 133**

2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida

Se suspendió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 2,00 ml, 4,00 mmol) a una suspensión agitada de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl (459 mg, 1,60 mmol) y 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (421 mg, 1,60 mmol) en tolueno (8,0 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (20 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 N, hasta que se obtuvo una solución agitada libremente). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El material impuro se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 0,1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (94 mg, 12%) en forma de un sólido.

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, 373K) δ 0,40 - 0,43 (2H, m), 0,44 - 0,49 (2H, m), 1,71 - 1,75 (1H, m), 2,65 (4H, t), 3,78 (6H, s), 3,84 (4H, t), 5,11 (2H, s), 5,71 (1H, s), 6,46 (1H, t), 6,62 (2H, d), 8,86 (2H, s), 10,3 (1H, s), 11,3 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

30 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl₅₀ 0,0039 µM.

2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 126.

Se preparó 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl como se ha indicado en el Ejemplo 12.

Ejemplo 134

35 2-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 2,50 ml, 5,00 mmol) a una suspensión agitada de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl (572 mg, 2,00 mmol) y 2-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (525 mg, 2,00 mmol) en tolueno (10,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con metanol (20 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 N, hasta que se obtuvo una solución agitada libremente). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El material impuro se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 0,1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (269 mg, 28%) en forma de un sólido.

40 1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, 373K) δ 1,39 - 1,47 (1H, m), 1,69 - 1,75 (1H, m), 1,76 - 1,82 (1H, m), 1,84 - 1,90 (1H, m), 1,99 - 2,03 (1H, m), 2,13 - 2,21 (2H, m), 2,72 - 2,78 (1H, m), 3,04 - 3,13 (3H, m), 3,78 (6H, s), 4,70 - 4,75 (1H, m), 4,85 - 4,88 (1H, m), 5,11 (2H, s), 5,72 (1H, s), 6,46 (1H, t), 6,62 (2H, d), 8,87 (2H, s), 10,30 (1H, s), 11,30 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

50 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl₅₀ 0,0024 µM.

Se preparó 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl como se ha indicado en el Ejemplo 12.

2-(3,4,6,7,8,8a-Hexahidro-1-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 128.

Ejemplo 135

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida

5 Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,31 ml, 2,62 mmol) a una suspensión de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (260 mg, 1,05 mmol) y 2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (263 mg, 1,05 mmol) en tolueno (5,26 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en metanol (50 ml) y se acidificó con HCl (solución acuosa 2 M, para obtener una solución libre de agitación transparente). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El material impuro se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 5% NH₃ 7 M/MeOH en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para dar material que aún era impuro. El residuo se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (175 mg, 36%) en forma de un sólido de color blanco;

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 - 1,07 (3H, m), 1,99 - 2,05 (1H, m), 2,07 - 2,13 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,76 - 2,84 (2H, m), 2,88 (4H, s), 3,12 - 3,19 (1H, m), 3,72 (6H, s), 4,46 - 4,55 (2H, m), 6,33 (1H, t), 6,42 (3H, m), 8,89 (2H, s), 10,60 (1H, s), 12,12 (1H, s). MS: m/z 466 (MH⁺).

20 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0026 µM.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 132.

Ejemplo 136

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]pirimidin-5-carboxamida

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,04 ml, 2,08 mmol) a una suspensión de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (205 mg, 0,83 mmol) y 2-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo (220 mg, 0,83 mmol) en tolueno (5,257 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en metanol (50 ml) y se acidificó con HCl (solución acuosa 2 M, para obtener una solución libre de agitación transparente). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El material impuro se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (157 mg, 39%) en forma de un sólido de color blanco;

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 - 1,10 (6H, m), 2,08 - 2,14 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,71 (1H, d), 2,74 (1H, d), 2,87 (4H, s), 3,72 (6H, s), 4,55 - 4,59 (2H, m), 6,33 (1H, t), 6,42 (3H, m), 8,89 (2H, s), 10,61 (1H, s), 12,15 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

40 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0019 µM.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

2-[(3R,5S)-3,4,5-Trimetilpiperazin-1-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

45 Se añadió cianoborohidruro de metilpoliestireno y trietilamonio macroporoso (2,31 mmol/g, 3,15 g, 7,29 mmol) a 2-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo (730 mg, 2,92 mmol), formaldehído (solución acuosa al 37%, 4,43 ml, 59,13 mmol) y ácido acético (0,334 ml, 5,83 mmol) en metanol (5,83 ml) a 25 °C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El cianoborohidruro de metilpoliestireno y trietilamonio macroporoso se retiró por filtración, lavando con metanol (50 ml). El filtrado se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El material impuro se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 6% NH₃ 7 M/MeOH en diclorometano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (474 mg, 62%) en forma de un aceite de color blanco que solidificó después de un periodo de reposo.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d6) δ 1,09 (6H, d), 2,07 - 2,15 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,73 - 2,76 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,56 - 4,60 (2H, m), 8,79 (2H, s). MS: m/z 265 (MH+).

2-((3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

- 5 Una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (535 mg, 3,10 mmol) en diclorometano (7,50 ml) se añadió a una solución agitada de (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (354 mg, 3,10 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (1,35 ml, 7,75 mmol) en diclorometano (7,24 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El material impuro se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 5% NH₃ 7 M/MeOH en diclorometano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (740 mg, 95%) en forma de un sólido de color blanco.

15 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d6) δ 1,02 - 1,04 (6H, m), 2,33 (1H, s), 2,43 - 2,46 (2H, m), 2,64 - 2,69 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,62 - 4,66 (2H, m), 8,77 (2H, s). MS: m/z 251 (MH+).

Ejemplo 137

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[4-(1-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-il]benzamida

- 20 Se añadió 2HCl de 2-(piperazin-1-il)propan-1-ol (0,274 g, 1,26 mmol) a N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,330 ml, 1,89 mmol) en DMSO (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-fluorobenzamida (0,233 g, 0,63 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. El calentamiento se continuó durante 12 días más. La reacción se enfrió y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,048 g, 15,44%) en forma de un sólido de color crema.

30 1H RMN (500,13 MHz-DMSO-d6 + CD₃COOD @ 373K): 1,02 (3H, d), 2,70-2,81 (5H, m), 2,89 (4H, s), 3,28-3,34 (4H, m), 3,37-3,44 (1H, m), 3,50-3,55 (1H, m), 3,73 (6H, s), 6,27 - 6,32 (2H, m), 6,40 (2H, s), 6,92 (2H, d), 7,82 - 7,88 (2H, m). MS: m/z (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00057 μ M.

2HCl de 2-(piperazin-1-il)propan-1-ol, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 35 Una solución 1 M de complejo de borano y tetrahidrofurano (12,00 ml, 12,00 mmol) en THF, se añadió gota a gota a una suspensión agitada de ácido 2-(1-terc-butoxicarbonilpiperazin-4-il)propiónico (2,58 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C, durante un periodo de 10 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 8 h. Ésta se inactivó con ácido acético/agua (10 ml, mezcla 1:2) y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (25 ml) y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 4-(1-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,810 g, 33,2%)

40 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 0,83 (3H, d), 1,39 (9H, s), 2,30 (2H, t), 2,51 - 2,57 (3H, m), 2,71 - 2,82 (1H, m), 3,34 - 3,40 (2H, m), 3,35 - 3,39 (4H, m).

- 45 Una suspensión de 4-(1-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,782 g, 3,2 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y metanol (10,00 ml), se trató gota a gota con HCl 4,0 M en dioxano (12,00 ml, 48,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter y el sólido de color blanco se retiró por filtración, se lavó con éter y se secó al aire para dar 2-(piperazin-1-il)propan-1-ol (0,525 g, 76%), en forma de su sal dihidrocloruro.

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-fluorobenzamida, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 50 Una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (3,00 ml, 3,00 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 4-fluorobenzoato de etilo (0,440 ml, 3,00 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,742 g, 3 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en acetona (50 ml) y se trató con un exceso de sulfito sódico húmedo. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la

columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar una goma de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoníaco 2,5 M de 0 a 5%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (0,245 g, 22,11%) en forma de un sólido de color blanco.

5 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,88 (4H, s), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,47 (1H, s), 7,32 (2H, t), 8,05 - 8,09 (2H, m), 10,69 (1H, s), 12,16 (1H, s). MS: m/z 370 (MH⁺).

Ejemplo 138

N-(3-(3,5-dimetoxibenciloxi)-1H-pirazol-5-il)-2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida

10 Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,04 ml, 2,07 mmol) a una suspensión de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl (237 mg, 0,83 mmol) y 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (219 mg, 0,83 mmol) en tolueno (4,2 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en metanol (50 ml) y se acidificó con HCl (solución acuosa 2 M). El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El material impuro se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (158 mg, 40%) en forma de un sólido de color blanco;

15 1H RMN (500,133 MHz, DMSO, 373K) δ 1,10 (6H, d), 2,14 - 2,20 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,74 - 2,79 (2H, m), 3,76 (6H, s), 4,53 - 4,57 (2H, m), 5,08 (2H, s), 5,71 (1H, s), 6,44 (1H, t), 6,59 (2H, d), 8,84 (2H, s), 10,32 (1H, s), 11,31 (1H, s). MS: m/z 482 (MH⁺).

20 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0026 µM.

Se preparó 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl como se ha indicado en el Ejemplo 12.

2-((3R,5S)-3,4,5-Trimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 136.

Ejemplo 139

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)benzamida

30 Se agitaron N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-fluorobenzamida (0,1 g, 0,27 mmol) y 2,2-dimetilpiperazina (0,124 g, 1,04 mmol) a 60 °C durante 20 min. Se añadieron carbonato potásico (0,033 ml, 0,54 mmol) y DMSO (1 ml) y la reacción se agitó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 días. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (6,00 mg, 2,000%) en forma de una goma incolora.

35 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (6H, s), 2,92 - 2,95 (4H, m), 3,02 (4H, d), 3,04 (1H, s), 3,17 (2H, t), 3,75 (6H, s), 6,32 - 6,35 (3H, m), 6,84 (2H, d), 7,77 (2H, d), 8,73 (1H, s). MS: m/z 465 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00047 µM.

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-fluorobenzamida, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

40 Una solución 2 M de trimetilaluminio (3,54 ml, 7,08 mmol) en tolueno se añadió gota a gota a 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,7 g, 2,83 mmol) en tolueno (35 ml). Después, se añadió 4-fluorobenzoato de metilo (0,366 ml, 2,83 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una cantidad adicional de 4-fluorobenzoato de metilo (0,183 ml, 1,42 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante a 20 h más. La mezcla de reacción se vertió en acetona (40 ml) y se trató con un exceso de solución húmeda de sulfito sódico. La suspensión se agitó durante 2 h, se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 2,5 a 5% de NH₃ 2,5 N/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite de color beige que solidificó después de un periodo de reposo (0,147 g, 14,06%) para dar un sólido de color blanco.

45 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,88 (4H, s), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,43 (2H, d), 6,47 (1H, s), 7,31 (2H, t), 8,05,- 8,09 (2H, m), 10,69 (1H, s), 12,16 (1H, s). MS: m/z 370 (MH⁺).

50

Ejemplo 140**N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida**

Se añadió gota a gota trimetilaluminio 2 M (1,250 ml, 2,50 mmol) en tolueno a una solución agitada de 5-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,268 g, 1 mmol) e hidrocloreto de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (0,286 g, 1,00 mmol) en tolueno (7,14 ml) a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó, se calentó a 65 °C durante 4 h y después a 50 °C durante 18 h seguido de 80 °C durante 5 h. Se añadió acetato de etilo (5 ml) a la mezcla de reacción seguido de una solución de tartrato de sodio y potasio (5 ml, acuoso al 20%). Se añadió más cantidad de acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y la capa acuosa se retiró. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó para dar el producto en bruto en forma de una goma de color amarillo. El producto en bruto se purificó por LCMS preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,073 g, 15,48%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 1,36 (6H, s), 3,24 (4H, s), 3,40 (2H, t), 3,74 (6H, s), 5,06 (2H, s), 5,64 (1H, s), 6,24 (1H, d), 6,41 (1H, s), 6,57 (2H, s), 7,62 - 7,63 (1H, m); MS: m/z 472 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl₅₀ 0,00098 µM.

5-(3,3-Dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

Se añadió acetato de paladio(II) (0,112 g, 0,50 mmol) a 5-bromotiofen-2-carboxilato de etilo (1,175 g, 5 mmol), 2,2-dimetil-piperazina (0,571 g, 5,00 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,311 g, 0,50 mmol) y carbonato de cesio (2,281 g, 7,00 mmol) en tolueno (50,0 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 23 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX2. El material en bruto se disolvió en metanol y después se aplicó a la columna. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 2 M en metanol y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo.

Este material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH de 0 a 4% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,484 g, 36,1%) en forma de una goma de color pardo. 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (6H, s), 1,33 (3H, t), 2,98 (2H, s), 3,05 (2H, d), 3,16 - 3,19 (2H, m), 4,28 (2H, c), 6,00 (1H, d), 7,54 (1H, d)

MS: m/z 269 (MH⁺)

Hidrocloreto de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 12.

Ejemplo 141**N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-etilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida**

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (solución 2 M en tolueno, 1,40 ml, 2,79 mmol) a una suspensión agitada de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl (319 mg, 1,12 mmol) y 5-(4-etilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (300 mg, 1,12 mmol) en tolueno (5,60 ml) a 25 °C. Después, la solución resultante se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente en metanol (100 ml), se acidificó con HCl (solución acuosa 2 M) y la mezcla se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el material impuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 M de 0 a 5%/MeOH en DCM. Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-etilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida impura en forma de un sólido de color crema. El residuo se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (72 mg, 14%) en forma de un sólido de color blanco;

1H RMN (500,133 MHz, DMSO, 373K) δ 1,04 (3H, t), 2,43 (2H, c), 2,53 - 2,54 (4H, m), 3,23 - 3,25 (4H, m), 3,76 (6H, s), 5,07 (2H, s), 5,60 (1H, s), 6,14 (1H, d), 6,44 (1H, t), 6,59 (2H, d), 7,63 (1H, d), 10,05 (1H, s), 11,09 (1H, s). MS: m/z 472 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl₅₀ 0,00086 µM.

5-(4-Etilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

- Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (183 mg, 0,20 mmol) seguido de terc-butóxido sódico (538 mg, 5,60 mmol) a 5-bromotiofen-2-carboxilato de etilo (1,034 g, 4,40 mmol), 1-etilpiperazina (0,51 ml, 4,00 mmol) y (rac)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (249 mg, 0,40 mmol) en tolueno (20,00 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 3% de NH₃ 7 M/MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron a sequedad para dar un aceite impuro de color naranja. El material impuro se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(4-etilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (339 mg, 32%) en forma de un aceite de color amarillo.
- 1H RMN (399,902 MHz, DMSO) δ 1,03 (3H, t), 1,25 (3H, t), 2,38 (2H, c), 2,49 (4H, m), 3,24 (4H, m), 4,19 (2H, c), 6,21 (1H, d), 7,51 (1H, d). MS: m/z 269 (MH⁺)

Se preparó 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl como se ha indicado en el Ejemplo 12.

Ejemplo 142

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxamida

- Se agitaron 5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,201 g, 0,75 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,185 g, 0,75 mmol) en tolueno (10 ml) a 20 °C y se añadió gota a gota una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (0,938 ml, 1,88 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió se inactivó vertiéndola en metanol (50 ml) y se acidificó con unas pocas gotas de ácido clorhídrico 2 N. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en bruto.
- El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,162 g, 46,0%) en forma de un sólido de color castaño.
- 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,89 - 1,93 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,50 - 2,54 (2H, m), 2,63 (1H, d), 2,64 - 2,65 (1H, m), 2,85 (4H, s), 3,43 (2H, t), 3,50 (2H, t), 3,72 (6H, s), 5,86 (1H, d), 6,32 - 6,34 (2H, m), 6,41 (2H, d), 7,79 (1H, d), 10,15 (1H, s), 12,00 (1H, s). MS: m/z 470 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0021 µM.

- Se preparó 5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo como se indica a continuación: Se añadió acetato de paladio(II) (0,135 g, 0,60 mmol) a 5-bromotiofen-2-carboxilato de etilo (1,411 g, 6 mmol), 1-metil-1,4-diazepano (0,822 g, 7,20 mmol), BINAP (0,374 g, 0,60 mmol) y carbonato de cesio (2,74 g, 8,40 mmol) en dioxano (40 ml) calentado a 80 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH. Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoniaco 3 M de 0 a 5%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,204 g, 12,67%) en forma de una goma de color amarillo.
- 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ: 1,34 (3H, t), 1,97 - 2,04 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,55 - 2,61 (2H, m), 2,67 (2H, m), 3,48 (2H, t), 3,54 - 3,57 (2H, m), 4,28 (4H, c), 5,79 (1H, d), 7,55 (1H, d). MS: m/z 269 (MH⁺).

Ejemplo 143

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-etil-3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida

- Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,65 ml, 3,31 mmol) a una suspensión agitada de 2-(4-etil-3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (303 mg, 1,15 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (283 mg, 1,15 mmol) en tolueno (5,73 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó en metanol (100 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 N, hasta que el pH fue 7 o inferior). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto impuro en forma de una película seca de color amarillo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía

NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (269 mg, 49%) en forma de un sólido de color crema.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (3H, d), 1,03 (3H, d), 2,20-2,26 (1H, m), 2,35 - 2,43 (2H, m), 2,74 - 2,79 (1H, m), 2,83 (1H, m), 2,88 (4H, s), 3,02 - 3,07 (1H, m), 3,30 - 3,38 (1H, m), 3,72 (6H, s), 4,27 - 4,31 (2H, m), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,44 (1H, s), 8,89 (2H, s), 10,58 (1H, s), 12,15 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0027 μM.

2-(4-Etil-3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación: Una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (4,30 ml) se añadió a una solución agitada de 1-etil-2-metilpiperazina (223 mg, 1,74 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,75 ml, 4,35 mmol) en diclorometano (4,40 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con MeOH (10 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto puro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0 al 3% NH₃ 7 M/MeOH en diclorometano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (382 mg, 83%) en forma de un aceite incoloro.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (3H, t), 1,02 (3H, d), 2,20 - 2,27 (1H, m), 2,33 - 2,38 (1H, m), 2,40 - 2,45 (1H, m), 2,71 - 2,79 (1H, m), 2,81 - 2,85 (1H, m), 3,06 - 3,11 (1H, m), 3,35 - 3,42 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,28 - 4,35 (2H, m), 8,78 (2H, s). E.M.: m/z 265 (MH⁺)

20 **Ejemplo 144**

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-prop-2-enilpiperidin-4-il)benzamida

Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-prop-2-enilpiperidin-4-il)benzamida siguiendo el procedimiento que se ha descrito para Ejemplo 99, partiendo de 4-(1-prop-2-enilpiperidin-4-il)benzoato de metilo (0,259 g, 1,00 mmol), 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,247 g, 1 mmol) y trimetilaluminio 2 M (1,250 ml, 2,50 mmol) en tolueno (10 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoniaco 2,5 M de 0 a 5%/metanol en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad y el producto se cristalizó en DCM/éter dietílico para dar, después de filtración, el compuesto del título (0,182 g, 38,3%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,66 - 1,70 (2H, m), 1,73 - 1,79 (2H, m), 1,99 - 2,05 (2H, m), 2,55 (1H, d), 2,88 (4H, s), 2,95 (1H, s), 2,99 (3H, d), 3,73 (6H, s), 5,12 - 5,18 (1H, m), 5,22 (1H, t), 5,83 - 5,89 (1H, m), 6,33 (1H, t), 6,43 (2H, d), 6,47 (1H, s), 7,35 (2H, d), 7,93 (2H, d), 10,55 (1H, s), 12,13 (1H, s). MS: m/z 475 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,000041 μM.

4-(1-Prop-2-enilpiperidin-4-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

35 Se añadió gota a gota 3-bromoprop-1-eno (0,433 ml, 5,00 mmol) durante 5 min en una atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de 4-piperidin-4-ilbenzoato de metilo (1,096 g, 5 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,066 ml, 12,50 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, a temperatura ambiente. Se evaporó a sequedad y se purificó parcialmente en una columna SCX, eluyendo con amoniaco 3,5 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (1,004 g, 77%) en forma de un sólido de color blanco.

45 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,78 - 1,86 (4H, m), 2,02 - 2,08 (2H, m), 2,53 - 2,57 (1H, m), 3,03 - 3,05 (3H, m), 3,07 (1H, t), 3,90 (3H, s), 5,14 - 5,23 (2H, m), 5,85 - 5,97 (1H, 7,28 - 7,31 (2H, m), 7,95 - 7,98 (2H, m). MS: m/z 260 (MH⁺).

Se preparó 4-piperidin-4-ilbenzoato de metilo como se ha indicado en el Ejemplo 99.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 145

50 4-(1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida

Se preparó 4-(1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida siguiendo el procedimiento que se ha descrito para Ejemplo 99, partiendo de 4-(1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo (0,497 g, 2 mmol) y 5-[2-

(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,495 g, 2,00 mmol) y trimetilaluminio 2 M (2,50 ml, 5,0 mmol) en tolueno (10 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoniaco 2,5 M de 0 a 10%/MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad y se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, 2,67%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆ + d₄HOAc) δ 2,07 (2H, t), 2,90 (4H, s), 3,10 (2H, t), 3,24 (2H, t), 3,62 (2H, t), 3,74 - 3,76 (8H, m), 6,33 (2H, t), 6,42 (2H, d), 6,81 - 6,83 (2H, m), 7,88 - 7,89 (2H, m). MS: m/z 450 (MH⁺).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0007 µM.

4-(1,4-Diazepan-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación: Se calentaron 4-fluorobenzoato de etilo (11,01 ml, 75 mmol) y 1,4-diazepano (30,0 g, 300,00 mmol) en DMSO (150 ml) a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 2 M (150 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-(1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo (17,43 g, 94%) en forma de un aceite incoloro.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,27 - 1,31 (3H, m), 1,71 (1H, s), 1,79 - 1,85 (2H, m), 2,74 (1H, d), 2,74 (1H, d), 2,95 (1H, d), 2,96 (1H, d), 3,51 (2H, t), 3,56 (2H, t), 4,21 - 4,27 (2H, m), 6,56 - 6,60 (2H, m), 7,80 - 7,83 (2H, m). MS: m/z 249 (MH⁺).

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 146

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-prop-2-inilpiperidin-4-il)benzamida

Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-prop-2-inilpiperidin-4-il)benzamida siguiendo el procedimiento que se ha descrito para Ejemplo 99, partiendo de 4-(1-prop-2-inilpiperidin-4-il)benzoato de metilo (0,257 g, 1,00 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,247 g, 1 mmol) en tolueno seco (10 ml) con trimetilaluminio 2 M (1,250 ml, 2,50 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoniaco 2,5 M de 0 a 5%/metanol en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad y el producto cristalizó en DCM/éter dietílico para dar el compuesto del título (0,245 g, 51,8%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆ + d₄HOAc) δ 1,64 - 1,73 (2H, m), 1,79 (2H, d), 2,24 - 2,29 (2H, m), 2,49 - 2,54 (1H, m), 2,88 (4H, s), 2,90 (1H, s), 2,93 (1H, s), 3,15 (1H, t), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,44 (1H, s), 7,36 (2H, d), 7,93 (2H, d), 10,57 (1H, s), 11,95 (4H, s). MS: m/z 473 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0011 µM.

4-(1-Prop-2-inilpiperidin-4-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para 4-(1-prop-2-enilpiperidin-4-il)benzoato de metilo (Ejemplo 144), pero partiendo de 3-bromoprop-1-ina (0,356 ml, 4,00 mmol) (solución al 80% en tolueno), 4-piperidin-4-ilbenzoato de metilo (0,877 g, 4 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,653 ml, 10,00 mmol) en DCM (5 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (0,748 g, 72,7%) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,81 - 1,90 (4H, m), 2,27 (1H, t), 2,32 - 2,38 (2H, m), 2,54 - 2,59 (1H, m), 3,00 - 3,04 (2H, m), 3,36 (2H, d), 3,90 (3H, s), 7,27 - 7,30 (2H, m), 7,95 - 7,98 (2H, m). MS: m/z 258 (MH⁺).

Se preparó 4-piperidin-4-ilbenzoato de metilo como se ha indicado en el Ejemplo 144.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 147

N-(5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il)-5-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]tiofen-2-carboxamida

Se añadió gota a gota trimetilaluminio 2 M (1,250 ml, 2,50 mmol) en tolueno a una solución agitada de 5-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (0,268 g, 1 mmol) e hidrocloreto de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina (0,286 g, 1,00 mmol) en tolueno (7,14 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h y después a 70 °C durante 18 h. Se añadió acetato de etilo (5 ml) a la mezcla de reacción seguido de una solución de tartrato de sodio y potasio (5 ml), acuoso al 20%. Se añadió más cantidad de acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió

a un embudo de decantación y la capa acuosa se retiró. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó para dar el producto en bruto en forma de una goma de color amarillo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que

5 contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,154 g, 32,7%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 1,23 (6H, d), 2,79 (2H, t), 3,26 - 3,34 (2H, m), 3,63 - 3,66 (2H, m), 3,76 (6H, s), 5,08 (2H, s), 5,63 (1H, s), 6,25 (1H, d), 6,43 (1H, t), 6,59 (2H, d), 7,66 (1H, d), 11,08 (1H, s)

MS: m/z 472 (MH⁺)

10 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0018 μM.

Hidrocloruro de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 12.

5-((3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:-

15 Se añadió acetato de paladio(II) (0,225 g, 1,00 mmol) a 5-bromotiofen-2-carboxilato de etilo (2,351 g, 10 mmol), (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (1,142 g, 10,00 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,623 g, 1,00 mmol) y carbonato de cesio (4,56 g, 14,00 mmol) en dioxano (100 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 105 °C durante 23 h. La mezcla se evaporó a sequedad para dar un aceite de color pardo. Este producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX2. El material en

20 bruto se disolvió en metanol y después se aplicó a la columna. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 2 M en metanol y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo.

Este material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH de 0 a 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-((3S,5R)-3,5-

25 dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (1,600 g, 59,6%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,12 - 1,14 (6H, m), 1,33 (3H, t), 2,46 - 2,56 (2H, m), 2,98 - 3,07 (2H, m), 3,42 - 3,46 (2H, m), 4,28 (2H, c), 6,00 (1H, d), 7,55 (1H, d)

MS: m/z 269 (MH⁺)

Ejemplo 148

30 **N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]benzamida**

Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]benzamida siguiendo el procedimiento que se ha descrito para Ejemplo 99, partiendo de 4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)benzoato de metilo (0,428 g, 1,25 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,309 g, 1,25 mmol) y trimetilaluminio 2 M (1,56 ml, 3,13 mmol) en tolueno (10 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice,

35 eluyendo con un gradiente de amoniaco 2,5 M de 0 a 5%/metanol en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad y el producto se cristalizó en DCM/éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,215 g, 34,9%) en forma de un sólido de color blanquecino.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,76 - 1,91(4H, m), 2,10 - 2,17 (2H, m), 2,54 - 2,58 (1H, m), 2,63 (2H, t), 2,92 - 2,96 (4H, m), 3,10 (2H, d), 3,37 (3H, s), 3,56 (2H, t), 3,76 (6H, s), 6,33 - 6,35 (3H, m), 6,68 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,80 (2H, d), 8,65 (1H, s), 9,28 (1H, s). MS: m/z 493 (MH⁺).

40

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00087 μM.

4-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de 4-(piperidin-4-il)benzoato de metilo, HCl (1,279 g, 5 mmol), N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (3,49 ml, 20,00 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,470 ml, 5,00 mmol) en diclorometano (10 ml) se calentó a 40 °C

45 durante 18 h. Se añadieron unas pocas gotas de DMF para ayudar a la solubilidad. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml) y solución saturada de cloruro sódico (30 ml). Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a

50 sequedad para proporcionar 4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)benzoato de metilo (0,723 g, 52,1%) en forma de un aceite incoloro.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,75 (1H, t), 1,81 - 1,90 (3H, m), 2,09 - 2,15 (2H, m), 2,55 (1H, c), 2,60 - 2,63 (2H, m), 3,08 - 3,11 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,53 - 3,56 (2H, m), 3,89 - 3,90 (3H, m), 7,27 - 7,31 (2H, m), 7,95 - 7,98 (2H, m). MS: m/z 278 (MH⁺).

5-[-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 149

N-[-5-[-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-[(3S)-3-propan-2-ilpiperazin-1-il]pirimidin-5-carboxamida

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,23 ml, 2,46 mmol) a una suspensión agitada de 2-(3-propan-2-ilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de (S)-metilo (260 mg, 0,98 mmol) y 5-[-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (243 mg, 0,98 mmol) en tolueno (8,38 ml) a temperatura ambiente. Después, la reacción se agitó a 60 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó en metanol (100 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 N, hasta que el pH fue 7 o inferior). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto impuro. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (292 mg, 62%) en forma de un sólido de color blanco;

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 - 0,97 (6H, d), 1,63 (1H, m), 2,26 - 2,31 (1H, m), 2,57 - 2,64 (1H, m), 2,68 (1H, d), 2,88 (4H, s), 2,89 - 2,97 (1H, m), 2,98 - 3,02 (1H, m), 3,72 (6H, s), 4,57 (1H, d), 4,66 (1H, d), 6,33 (1H, t), 6,41 - 6,44 (3H, m), 8,88 (2H, s), 10,56 (1H, s), 12,14 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0044 µM.

5-[-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

2-(3-propan-2-ilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de (S)-metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de (2S)-2-propan-2-ilpiperazina (223 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (4,40 ml) se añadió a una solución agitada de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (4,30 ml) a 25 °C. Se añadió N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,752 ml, 4,35 mmol) la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con metanol. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (456,1 mg, 99%) en forma de un aceite de color amarillo. Se usó directamente sin purificación adicional.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,94 - 0,96 (6H, m), 1,58 - 1,66 (1H, m), 2,25 - 2,30 (1H, m), 2,56 - 2,63 (1H, m), 2,68 - 2,74 (1H, m), 2,95 - 3,02 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,56 - 4,60 (1H, m), 4,64 - 4,68 (1H, m), 8,78 (2H, s). MS: m/z 265 (MH⁺)

(2S)-2-propan-2-ilpiperazina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de (2S)-2-propan-2-ilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 8,76 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y metanol (20,00 ml) se agitó a temperatura ambiente con HCl 4 M en dioxano (30 ml) durante 40 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 3,5 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (2S)-2-propan-2-ilpiperazina (1,052 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,83 - 0,87 (6H, m), 1,39 - 1,47 (1H, m), 2,15 - 2,22 (2H, m), 2,41 - 2,47 (1H, m), 2,53 - 2,59 (1H, m), 2,67 (1H, d), 2,75 - 2,80 (2H, m) - 2 protones no observados.

Ejemplo 150

N-[-5-[-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,23 ml, 2,46 mmol) a una suspensión agitada de 5-[-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (243 mg, 0,98 mmol) y 2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (246 mg, 0,98 mmol) en tolueno (5,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a metanol (100 ml) y después se trató con HCl (solución acuosa 2 N, hasta que el pH fue 7 o inferior). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad

para proporcionar el producto impuro. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía TFA al 0,1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (204 mg, 45%) en forma de un sólido de color blanco;

5 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,88 - 2,91 (7H, m), 3,44 (2H, t), 3,72 (6H, s), 4,08 (2H, t), 4,33 (2H, s), 6,33 (1H, t), 6,40 -6,47 (3H, m), 8,95 (2H, s), 10,66 (1H, s), 12,16 (1H, s).

MS: m/z 466 (MH⁺)

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,012 μM.

10 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

2-(4-Metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

15 Una solución de 1-metilpiperazin-2-ona (198 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (4,00 ml) se añadió a una solución agitada de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (4,70 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió de nuevo en acetato de etilo (25 ml) y NaOH (50 ml, solución acuosa 1 M). La capa orgánica se lavó con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron usando MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (246 mg, 57%) en forma de un sólido de color crema.

20 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,91 (3H, s), 3,44 (2H, t), 3,83 (3H, s), 4,09 (2H, t), 4,35 (2H, s), 8,86 (2H, s). MS: m/z 501 (2MH⁺)

Ejemplo 151

4-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-octahidropirrol[3,4-b]piridin-6-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida

25 Se preparó 4-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-octahidropirrol[3,4-b]piridin-6-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 115, pero partiendo de 4-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-octahidropirrol[3,4-b]piridin-6-il)benzoato de metilo (0,221 g, 0,85 mmol) y 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina HCl (0,243 g, 0,85 mmol) y trimetilaluminio 2 M en tolueno (1,06 ml, 2,13 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,124 g, 30,5%) en forma de un sólido de color blanco.

30 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 - 1,45 (1H, m), 1,50-1,60 (1H, m), 1,63 - 1,75 (2H, m), 2,12 (1H, s), 2,27 - 2,38 (1H, m), 2,83 (1H, d), 3,16 (1H, d), 3,26 - 3,36 (2H, m), 3,37 - 3,45 (2H, m), 3,85 (6H, s), 5,08 (2H, s), 5,54 (1H, s), 6,44 (1H, s), 6,52 (2H, d), 6,57 (2H, s), 7,82 (2H, d), 10,46 (1H, s), 11,45 (1H, s). 1 protón no observado. MS: m/z 478 (MH⁺).

Media de n = 3, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0013 μM.

4-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-Octahidropirrol[3,4-b]piridin-6-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

40 Se disolvió 2HCl de 2,3,4,4a,5,6,7,7a-Octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina (0,813 g, 5 mmol) en agua (10 ml) y se colocó en una columna SCX2 (50 g). Se lavó a su través con metanol y se liberó la base libre de la columna con amoniaco 7 N en metanol. La base libre y 4-fluorobenzoato de metilo (0,291 ml, 2,25 mmol) se disolvieron en DMSO (10 ml) y se calentaron a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó parcialmente por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoniaco 3 M de 0 a 10%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (0,230 g, 17,67%) en forma de un sólido de color blanco.

45 1H RMN (700,03 MHz, CDCl₃)δ: 1,48 - 1,53 (1H, m), 1,57 - 1,68 (2H, m), 1,74 - 1,83 (1H, m), 2,34 - 2,40 (1H, m), 2,66 - 2,70 (1H, m), 2,97 - 3,02 (1H, m), 3,23 - 3,27(1H, m), 3,83 - 3,87 (1H, m), 3,46 - 3,50 (3H, m), 3,85 (3H, s), 6,49 (2H, d), 7,89 (2H, d). MS: m/z 261 (MH⁺).

50

Ejemplo 152**N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(1-metilpiperidin-4-il)pirazin-2-carboxamida**

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,73 ml, 3,46 mmol) a una suspensión agitada de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (247 mg, 1,00 mmol) y 5-(1-metilpiperidin-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (235 mg, 1,00 mmol) en tolueno anhidro (5,00 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó en metanol (100 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 M, un pH 7 o inferior) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH. En este punto se precipitó un sólido de color blanco del eluyente. El precipitado se recogió por filtración por succión y se secó al vacío para proporcionar el producto (90 mg, 20%) en forma de un sólido de color crema. El filtrado se concentró y se obtuvo una segunda muestra del producto por cristalización en metanol para proporcionar el compuesto del título (93 mg, 21%) en forma de un sólido de color crema.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,80 - 1,89 (4H, m), 1,98 - 2,04 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,83 - 2,90 (7H, m), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,43 (2H, d), 6,50 (1H, d), 8,73 (1H, d), 9,18 (1H, d), 10,27 (1H, s), 12,27 (1H, s). MS: m/z 451 (MH⁺).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0013 μM.

5-(1-Metilpiperidin-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (530 mg, 2,50 mmol) a 5-(piperidin-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (221 mg, 1,00 mmol), formaldehído (solución acuosa al 37%, 1,50 ml, 20,00 mmol) y ácido acético (0,11 ml, 2,00 mmol) en metanol (5,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar 5-(1-metilpiperidin-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (239 mg, 100%) en forma de un sólido ceroso de color amarillo. Se usó directamente sin purificación adicional.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,92 - 1,99 (4H, m), 2,07 - 2,13 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,79 - 2,87 (1H, m), 2,99 - 3,03 (2H, m), 4,03 (3H, s), 8,61 (1H, d), 9,21 (1H, d). MS: m/z 236 (MH⁺).

5-(Piperidin-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 0,37 ml, 1,48 mmol) a 5-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperidin-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo (120 mg, 0,37 mmol) en MeOH (3,70 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar 5-(piperidin-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (83 mg, 100%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Se usó directamente sin purificación adicional.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,76 - 1,86 (2H, m), 1,92 - 1,97 (2H, m), 2,80 (2H, d), 2,97 - 3,05 (1H, m), 3,23 - 3,27 (2H, m), 4,04 (3H, s), 8,61 (1H, d), 9,22 (1H, d), NH no observado. MS: m/z 222 (MH⁺).

5-[1-[(2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperidin-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se agitaron paladio al 10% sobre carbono (21 mg, 0,20 mmol) y 5-(1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo (183 mg, 0,57 mmol) en etanol (5,73 ml) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperidin-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo (126 mg, 68%) en forma de un aceite de color amarillo.

1H RMN (DMSO, 399,99 MHz) δ 1,43 (9H, s), 1,58 - 1,68 (2H, m), 1,89 (2H, d), 2,88 (2H, s), 3,07 - 3,14 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,07 - 4,11 (2H, m), 8,78 (1H, d), 9,13 (1H, d). MS: m/z 322 (MH⁺).

5-[1-[(2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (5,00 ml) a 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (173 mg, 1,00 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (371 mg, 1,20 mmol), acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmol) y trifetilfosfina (52 mg, 0,20 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5,00 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h.

La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 1 usando HCl (solución acuosa 2 M) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 5-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]pirazin-2-carboxílico (305 mg, 100%) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó directamente en la siguiente reacción, sin purificación adicional.

1H RMN (DMSO, 399,9 MHz) δ 1,45 (9H, s), 2,64 (2H, d), 3,58 (2H, t), 4,13 (2H, d), 7,02 (1H, s), 9,01 (1H, d), 9,12 (1H, d), 13,40 (1H, s a). MS: m/z 306 (MH⁺).

Ejemplo 153

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)pirazin-2-carboxamida

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,74 ml, 3,48 mmol) a una suspensión agitada de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (343 mg, 1,39 mmol) y 5-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (324 mg, 1,39 mmol) en tolueno anhidro (6,94 ml) a temperatura ambiente. Después, la solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó en metanol (100 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 M, a pH 7 o inferior) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (152 mg, 24%) en forma de un sólido de color blanco;

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,33 (3H, s), 2,63 - 2,64 (4H, m), 2,86 - 2,89 (4H, m), 3,16 (2H, s), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, s), 6,43 - 6,43 (2H, m), 6,50 (1H, s), 7,04 (1H, s), 8,96 (1H, s), 9,17 (1H, s), 10,26 (1H, s), 12,28 (1H, s). MS: m/z 449 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00082 μM.

5-(1-Metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (749 mg, 3,53 mmol) a 5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (310 mg, 1,41 mmol), formaldehído (solución acuosa al 37%, 2,10 ml, 28,30 mmol) y ácido acético (0,16 ml, 2,83 mmol) en metanol (7,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml), se diluyó con metanol (10 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (324 mg, 98%) en forma de un sólido ceroso de color castaño. Se usó directamente sin purificación adicional.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 2,44 (3H, s), 2,69 - 2,75 (4H, m), 3,23 - 3,25 (2H, m), 4,03 (3H, s), 6,89 - 6,91 (1H, m), 8,79 (1H, d), 9,20 (1H, d). MS: m/z 234 (MH⁺).

5-(1,2,3,6-Tetrahidropiridin-4-il)pirazin-2-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 1,57 ml, 6,29 mmol) a 5-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo (502 mg, 1,57 mmol) en metanol (15,70 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (316 mg, 92%) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó directamente sin purificación adicional.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,47 - 2,54 (2H, m, parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 2,94 (2H, t), 3,49 (2H, c), 3,92 (3H, s), 7,09 - 7,11 (1H, m), 9,00 (1H, d), 9,12 (1H, d), NH no observado. MS: m/z 261 (M+MeCN+H⁺).

5-[1-[(2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 152.

Ejemplo 154

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida

Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 155, pero partiendo de 4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-

il)benzoato de etilo (0,525 g, 2 mmol), 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,495 g, 2,00 mmol) y trimetilaluminio 2 M (2,5 ml, 5,0 mmol en tolueno). La mezcla en bruto se sometió a cromatografía en una columna SCX, eluyendo con amoniaco 7 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar un aceite. El aceite se suspendió en diclorometano (20 ml) y el producto se retiró lentamente por cristalización. Se filtró para dar el compuesto del título (0,465 g, 50,2%).

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 - 1,05 (6H, m), 1,92 (2H, s), 2,20 - 2,25 (2H, m), 2,80 - 2,82 (1H, m), 2,81 - 2,84 (1H, m), 2,87 (4H, s), 3,71 - 3,74 (2H, m), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,40 (1H, s), 6,42 (2H, d), 6,95 (2H, d), 7,89 (2H, d), 10,30 (1H, s). MS: m/z 464 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00075 μM.

10 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 155

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]benzamida

15 Se añadió gota a gota una solución 2 M de trimetilaluminio (2,500 ml, 5,00 mmol) en tolueno a una suspensión agitada de 4-((3R, 5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (0,643 g, 2 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,495 g, 2,00 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente. Después, la solución se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con metanol (15 ml) y ácido clorhídrico 2 N (5 ml). La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico sobre una columna SCX, eluyendo con amoniaco 7 N en metanol. Las fracciones apropiadas se evaporaron para dar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de amoniaco 2,5 N/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar, después de cristalización en DCM/éter dietílico, el compuesto del título (0,322 g, 33,7%) en forma de un sólido de color crema.

25 1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆ + CD₃COOD @ 373K) δ: 1,16 (6H, d), 2,34 (3H, s), 2,48 - 2,55 (2H, m), 2,66 (2H, t), 2,88 (4H, s), 3,69 - 3,75 (2H, m), 3,73 (3H, s), 6,28 - 6,92 (2H, m), 6,47 - 6,49 (2H, m), 6,92 (2H, d), 7,85 (2H, d). MS: m/z 478 (MH⁺).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00045 μM.

4-((3R,5S)-3,4,5-Trimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

30 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (5,30 g, 25,00 mmol) a 4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (2,62 g, 10 mmol) y ácido acético (1,145 ml, 20,00 mmol) en metanol (15 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (15 ml) a pH 7 y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (1,960 g, 70,9%) en forma de un aceite de color amarillo. MS: m/z 277 (MH⁺).

35 4-((3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

40 Se añadió (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (6,85 g, 60,00 mmol) a 4-fluorobenzoato de etilo (2,20 ml, 15 mmol), en DMSO (40 ml) y se calentó a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de metanol en diclorometano que contenía amoniaco 0,880 al 1%. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (2,83 g, 71,9%) en forma de un aceite de color pardo, que solidificó después de un periodo de reposo.

45 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (6H, d), 1,37 (3H, t), 2,38 (1H, d), 2,41 (1H, d), 2,96 - 3,04 (2H, m), 3,65 - 3,69 (2H, m), 4,33 (2H, c), 6,84 - 6,87 (2H, m), 7,89 - 7,93 (2H, m). MS: m/z 263 (MH⁺).

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

50

Ejemplo 156**N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamida**

Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamida siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 115, pero partiendo de 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de metilo (0,372 g, 1,5 mmol), 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,371 g, 1,5 mmol) y trimetilaluminio 2 M en tolueno (1,875 ml, 3,75 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoniaco 2,5 M de 0 a 10%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad y el aceite residual se cristalizó en DCM/éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,142 g, 20,42%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆ + CD₃COOD @ 373K) δ: 2,08 - 2,15 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,88 (4H, s), 3,11 (2H, t), 3,19 - 3,24 (2H, m), 3,56 (2H, t), 3,72 (3H, s), 3,74 (2H, t), 6,30 (1H, d), 3,32 (1H, s), 6,49 (2H, s), 6,79 (2H, d), 7,86 (2H, d). MS: m/z 464 (MH⁺).

Media de n=2, Ensayo de FGFR quinasa - Dosificación Caliper Echo, Cl₅₀ 0,00081 μM.

4-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió 1-metil-1,4-diazepano (15,07 g, 132,00 mmol) a 4-fluorobenzoato de metilo (7,76 ml, 60 mmol) en DMA (150 ml). La solución resultante se agitó a 100 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se evaporó y se inactivó con hidróxido sódico 2 M (50 ml). Se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de metilo (3,59 g, 24,10%) en forma de un sólido ceroso de color castaño.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,95 (2H, c), 2,31 (3H, s), 2,48 (2H, d), 2,63 - 2,65 (2H, m), 3,47 (2H, t), 3,54 - 3,56 (2H, m), 3,78 (3H, s), 6,56 - 6,59 (2H, m), 7,79 - 7,83 (2H, m).

Ejemplo 157**N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)pirazin-2-carboxamida**

Se añadió N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (114 mg, 1,00 mmol) a 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (136 mg, 0,35 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,75 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (5,00 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto impuro en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 80%) en forma de un sólido de color blanco;

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,86 (1H, t), 2,16 - 2,21 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,83 - 2,85 (1H, m), 2,88 (4H, s), 3,25 - 3,29 (1H, m), 3,45 - 3,54 (1H, m), 3,72 (6H, s), 3,73 - 3,79 (1H, m), 3,81 - 3,86 (1H, m), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,46 (1H, s), 8,01 (1H, d), 8,71 (1H, d), 9,73 (1H, s), 12,17 (1H, s). MS: m/z 466 (MH⁺)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl₅₀ 0,0024 μM.

5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 158**5-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida**

Se añadió N,N-dietilpirrolidin-3-amina (142 mg, 1,00 mmol) a 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (136 mg, 0,35 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1,75 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (5,00 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto impuro en forma de una película seca de color pardo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (141 mg, 82%) en forma de un sólido de color blanco;

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (6H, t), 1,80 - 1,90 (1H, m), 2,17 - 2,23 (1H, m), 2,56 - 2,68 (4H, m), 2,88 (4H, s), 3,20 - 3,26 (1H, m), 3,34 - 3,41 (1H, m), 3,43 - 3,50 (1H, m), 3,72 (6H, s), 3,73 - 3,78 (1H, m), 3,82 - 3,87 (1H, m), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,46 (1H, s), 8,01 (1H, d), 8,71 (1H, d), 9,73 (1H, s), 12,17 (1H, s). MS: m/z 494 (MH⁺)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0029 μM.

- 5 5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 159

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)benzamida

- 10 Una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (0,413 ml, 0,83 mmol), se añadió gota a gota a una suspensión de 4-(1-etilpiperidin-4-il)benzoato de metilo (0,082 g, 0,33 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,082 g, 0,33 mmol) en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente. Después, la solución se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con metanol (2 ml) y ácido clorhídrico 2 N (1 ml). La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por
- 15 HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,058 g, 38,0%) en forma de un sólido de color blanco.

- 20 1H RMN (500,13 MHz, DH₄OAcDMSO-d₆) δ 1,21 (3H, t), 1,26 (2H, s), 1,84-1,93 (1H, m), 1,95 - 2,04 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,89 (4H, s), 2,94 (2H, c), 3,34 - 3,40 (2H, m), 3,72 (6H, s), 6,30 (1H, d), 6,35 (1H, d), 6,41 (2H, d), 7,34 (2H, d), 7,89 (2H, d). MS: m/z 463 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00097 μM.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

- 25 4-(1-Etilpiperidin-4-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación: Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (0,397 g, 1,88 mmol) a acetaldehído (0,168 ml, 3,00 mmol), 4-(piperidin-4-il)benzoato de metilo, HCl (0,192 g, 0,75 mmol) y acetato sódico (0,062 g, 0,75 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (3 ml) a pH 7 y el producto en bruto se purificó por
- 30 cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(1-etilpiperidin-4-il)benzoato de metilo (0,082 g, 44,2%) en forma de un aceite incoloro. MS: m/z 248 (MH⁺).

Ejemplo 160

- 35 **N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-[3-(metoximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxamida**

- Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,596 ml, 3,19 mmol) a una solución de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (314 mg, 1,27 mmol) y 2-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (338 mg, 1,27 mmol) en tolueno (6,35 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se añadió a metanol (100 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 N, hasta que el pH fue 7 o inferior). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en bruto en forma de una película seca de color amarillo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a
- 45 sequedad para proporcionar el compuesto del título (348 mg, 57%) en forma de un sólido de color blanco;

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 2,72 - 2,77 (2H, m), 2,82 - 2,92 (5H, m), 2,97 - 3,04 (2H, m), 3,24 - 3,28 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,35 - 3,38 (1H, m), 3,69 (6H, s), 4,61 (2H, d), 6,25 - 6,28 (3H, m), 6,61 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,76 (2H, s), 9,6 (1H, s). MS: m/z 482 (MH⁺). Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0043 μM.

- 50 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

2-(3-(Metoximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,74 mmol) en DCM (4,70 ml) a una solución agitada de 2-(metoximetil)piperazina (226 mg, 1,74 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,752 ml, 4,35 mmol) en DCM (4,00 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con MeOH. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (346 mg, 75%) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó directamente sin purificación adicional.

¹H RMN (399,9 MHz; CDCl₃) δ 2,72 - 2,79 (2H, m), 2,84 - 2,90 (1H, m), 2,99 - 3,07 (2H, m), 3,25 - 3,30 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,38 - 3,42 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,61 - 4,68 (2H, m), 8,76 (2H, s). MS: m/z 267 (MH⁺)

2-(Metoximetil)piperazina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se agitaron 1,4-dibencil-2-(metoximetil)piperazina (1,578 g, 5,08 mmol) y paladio (10% sobre carbono, 0,163 g, 1,53 mmol) en etanol (50,8 ml) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con etanol. La mezcla resultante se evaporó a sequedad para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(metoximetil)piperazina (0,559 g, 84%) en forma de un aceite de color amarillo. Se usó directamente sin purificación adicional.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 2,37 - 2,43 (1H, m), 2,65 - 2,76 (2H, m), 2,78 - 2,86 (3H, m), 2,89 - 2,92 (1H, m), 3,14 - 3,18 (1H, m), 3,24 - 3,27 (1H, m), 3,27 (3H, s).

1,4-Dibencil-2-(metoximetil)piperazina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación: Se añadió en porciones hidruro sódico (0,857 g, 21,42 mmol) a Et₂O agitado (23,0 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones una solución de (1,4-dibencilpiperazin-2-il)metanol (1,411 g, 4,76 mmol) en DMF (8,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (0,454 ml, 7,28 mmol) en Et₂O (7,0 ml) a la mezcla de reacción a 10 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (35 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 1,4-dibencil-2-(metoximetil)piperazina (1,580 g, 107%) en forma de un aceite de color amarillo. Se usó directamente sin purificación adicional.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 - 2,23 (3H, m), 2,44 - 2,48 (1H, m), 2,57 - 2,63 (3H, m), 3,21 (3H, s), 3,35 - 3,39 (1H, m), 3,44 (2H, d), 3,60 - 3,63 (1H, m), 3,95 - 3,99 (1H, m), 7,20 - 7,34 (10H, m). 1H oscurecido por un pico de agua. MS: m/z 311 (MH⁺)

Ejemplo 161

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(3-metilaminopirrolidin-1-il)pirazin-2-carboxamida

Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,57 ml, 2,26 mmol) a N-[1-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]pirazin-2-il]pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamoato de *terc*-butilo (312 mg, 0,57 mmol) en metanol (2,80 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción fue incompleta, así que se añadió más cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,28 ml, 1,12 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante unas 16 h más. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto impuro. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (101 mg, 39%) en forma de un sólido de color blanco;

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,85 - 1,93 (1H, m), 2,14 - 2,22 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,84 - 2,92 (4H, m), 3,39 - 3,42 (2H, m), 3,51 - 3,57 (1H, m), 3,63 - 3,68 (2H, m), 3,70 (6H, s), 6,25 - 6,26 (1H, m), 6,30 (2H, d), 6,43 (1H, s), 7,69 (1H, d), 8,85 (1H, d), 9,65 (1H, s). MS: m/z 452 (MH⁺)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,003 μM.

N-[1-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]pirazin-2-il]pirolidin-3-il]-N-metilcarbamoato de *terc*-butilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de N-metil-N-pirrolidin-3-ilcarbamoato de *terc*-butilo (200 mg, 1,00 mmol) en dioxano (0,75 ml) a una solución agitada de 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (136 mg, 0,35 mmol) en dioxano (0,75 ml) y NMP (0,25 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción fue incompleta, por lo que se añadió N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,06 ml, 0,35 mmol) y la

solución se agitó a temperatura ambiente durante unas 17 h más. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto impuro (312 mg, 162%) en forma de un aceite de color amarillo. Se usó directamente sin purificación adicional. MS: m/z 552 (MH⁺)

5 5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 162

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-5-carboxamida

10 Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,168 ml, 2,34 mmol) a una suspensión de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (231 mg, 0,93 mmol) y 2-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (220 mg, 0,93 mmol) en tolueno anhidro (4,671 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en metanol (100 ml), se acidificó con HCl 2 M y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando

15 NH₃ 7 M/MeOH. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (166 mg, 39%) en forma de un sólido de color blanco;

20 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,80 - 1,88 (2H, m), 1,94 (2H, d), 1,98 - 2,03 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,80 - 2,85 (3H, m), 2,89 (4H, s), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,49 (1H, s), 9,20 (2H, s), 11,04 (1H, s), 12,24 (1H, s). MS: m/z 451 (MH⁺).

Media de n = 4, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,036 μM.

2-(1-Metilpiperidin-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

25 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (532 mg, 2,51 mmol) a 2-(piperidin-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (222 mg, 1,00 mmol), formaldehído (solución acuosa al 37%, 1,50 ml, 20,07 mmol) y ácido acético (0,115 ml, 2,01 mmol) en metanol (4,994 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (20 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar 2-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (223 mg, 94%) en forma de un sólido ceroso de color crema. Se usó directamente sin purificación adicional.

30

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,77 - 1,88 (2H, m), 1,95 (2H, d), 2,00 - 2,07 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,83 - 2,90 (3H, m), 3,91 (3H, s), 9,19 (2H, s). MS: m/z 236 (MH⁺).

35 2-Piperidin-4-ilpirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 3,04 ml, 12,15 mmol) a una suspensión agitada de 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (976 mg, 3,04 mmol) en metanol (15,20 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar 2-(piperidin-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (600 mg, 89%) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó directamente sin purificación adicional.

40

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,63 - 1,73 (2H, m), 1,86 - 1,89 (2H, m), 2,58 - 2,65 (2H, m), 2,96 - 3,07 (3H, m), 3,91 (3H, s), 9,19 (2H, s), NH no observado. MS: m/z 222 (MH⁺).

45 2-[1-[(2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil]piperidin-4-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se agitaron 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (960 mg, 3,01 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (96 mg, 0,09 mmol) en etanol (10 ml) y acetato de etilo (40,0 ml) en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con metanol, acetato de etilo y diclorometano, y se concentró a presión reducida para dar 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (966 mg, 100%) en forma de un aceite de color amarillo, que cristalizó después de un periodo de reposo. Se usó directamente sin purificación adicional.

50

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (9H, s), 1,61 - 1,70 (2H, m), 1,97 (2H, d), 2,91 (2H, s), 3,10 - 3,16 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,03 (2H, d), 9,20 (2H, s). MS: 322 m/z (MH⁺).

2-[1-[(2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

5 Se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano, 2 M en hexanos (4,19 ml, 8,38 mmol) a ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-5-carboxílico (1,28 g, 4,19 mmol) en tolueno (12 ml) y metanol (3,00 ml) a 25 °C durante un periodo de 2 min en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de ácido acético hasta que cesó la formación de burbujas, después la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de hidrogenocarbonato sódico (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (1,182 g, 88%) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó directamente sin purificación adicional.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,44 (9H, s), 2,63 - 2,66 (2H, m), 3,56 (2H, t), 3,92 (3H, s), 4,16 (2H, d), 7,38 (1H, s), 9,21 (2H, s). MS: m/z 320 (MH⁺).

15 Ácido 2-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]pirimidin-5-carboxílico, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

20 Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (25,00 ml) a 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (0,863 g, 5 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,855 g, 6,00 mmol), acetato de paladio (II) (0,056 g, 0,25 mmol) y trifetilfosfina (0,262 g, 1,00 mmol) en 1,2-dimetoxietano (25,00 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se recogió en agua (50 ml), se lavó con EtOAc (50 ml) y después la capa acuosa se acidificó a pH 1 con HCl 2 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidin-5-carboxílico (1,280 g, 84%) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó directamente sin purificación adicional.

25 1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,44 (9H, s), 2,65 (2H, c), 3,56 (2H, t), 4,15 (2H, m), 7,36 (1H, s), 9,18 (2H, s), 13,6 (1H, s). MS: m/z 304 (M-H).

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

30 **Ejemplo 163**

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-carboxamida

35 Se añadió 1-metil-1,4-diazepano (0,20 ml, 1,60 mmol) a 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (310 mg, 0,80 mmol) en DMSO (4,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar un producto en bruto en forma de una película seca de color naranja. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (296 mg, 79%) en forma de un sólido de color blanco;

40 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,95 - 2,01 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,53 (2H, t), 2,66 (2H, t), 2,84 - 2,92 (4H, m), 3,65 - 3,75 (2H, m), 3,70 (6H, s), 3,81 - 3,86 (2H, m), 6,26 (1H, t), 6,29 (2H, d), 6,45 (1H, s), 7,82 (1H, d), 8,83 (1H, d), 9,65 (1H, s). No se observó un pico de NH. MS: m/z 466 (MH⁺).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl₅₀ 0,0018 μM.

45 5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 164

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-prop-2-enil-1,4-diazepan-1-il)benzamida

50 Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-prop-2-enil-1,4-diazepan-1-il)benzamida usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 159, pero partiendo de 4-(4-alil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de metilo (0,288 g, 1 mmol), 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,247 g, 1 mmol) y una solución 2 M de trimetilaluminio (1,250 ml, 2,50 mmol) en tolueno. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que

contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar una goma, que solidificó en trituración con DCM/éter para proporcionar el compuesto del título (0,071 g, 14,50%).

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,87 - 1,93 (2H, m), 2,53 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,86 - 2,91 (4H, m), 3,07 (2H, d), 3,43 (2H, t), 3,48 (1H, t), 3,50 (1H, d), 3,71 (6H, s), 5,11 - 5,13 (1H, m), 5,12 - 5,17 (1H, m), 5,79 - 5,86 (1H, m), 6,28 (1H, t), 6,33 (2H, d), 6,59 (2H, d), 7,75 (2H, d), 9,26 (1H, s). MS: m/z 490 (MH+).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00078 μM.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

4-(4-Alil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación: Se añadió 3-bromoprop-1-eno (0,433 ml, 5,00 mmol) a una solución agitada de 4-(1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo (1,242 g, 5 mmol) y DIPEA (2,183 ml, 12,50 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. Se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de amoníaco 2,5 M de 0 a 5%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(4-alil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo (0,700 g, 48,5%) en forma de un aceite de color amarillo.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (3H, t), 1,94 - 2,00 (2H, m), 2,57 - 2,60 (2H, m), 2,75 (1H, d), 2,77 - 2,77 (1H, m), 3,10 - 3,12 (2H, m), 3,54 - 3,64 (4H, m), 4,31 (2H, c), 5,11 - 5,15 (1H, m), 5,11 - 5,19 (1H, m), 5,78 - 5,91 (1H, m), 6,62 - 6,66 (2H, m), 7,87 - 7,90 (2H, m). MS: m/z 289 (MH+).

4-(1,4-Diazepan-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se calentaron 4-fluorobenzoato de etilo (11,01 ml, 75 mmol) y 1,4-diazepano (30,0 g, 300,00 mmol) en DMSO (150 ml) a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 2 M (150 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-(1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo (17,43 g, 94%) en forma de un aceite incoloro.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,27 - 1,31 (3H, m), 1,71 (1H, s), 1,79 - 1,85 (2H, m), 2,74 (1H, d), 2,74 (1H, d), 2,95 (1H, d), 2,96 (1H, d), 3,51 (2H, t), 3,56 (2H, t), 4,21 - 4,27 (2H, m), 6,56 - 6,60 (2H, m), 7,80 - 7,83 (2H, m). MS: m/z 249 (MH+).

Ejemplo 165

4-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida

Se preparó 4-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 159, pero partiendo de 4-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo (0,288 g, 1 mmol), 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,247 g, 1 mmol) y una solución 2 M de trimetilaluminio (1,250 ml, 2,50 mmol) en tolueno. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar una goma que se solidificó en trituración con DCM/Éter para proporcionar el compuesto del título (0,165 g, 33,7%).

1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆ + CD₃COOD @ 373K) δ 0,32-0,36 (2H, m), 0,41-0,47 (2H, m), 1,84 - 1,90 (2H, m), 2,93-2,98 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,87 (4H, s), 2,93 (2H, t), 3,50 - 3,58 (4H, m), 3,72 (6H, s), 6,29 (1H, s), 6,30-6,32 (1H, m), 6,39 (2H, d), 6,72 (2H, d), 7,81 (2H, d). MS: m/z 490 (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,000064 μM.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

4-(4-Ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de 4-(1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo, (0,621 g, 2,5 mmol); (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (2,51 ml, 12,50 mmol) y ácido acético (0,286 ml, 5,00 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), metanol (5 ml) se trató con cianoborohidruro sódico (0,393 g, 6,25 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se evaporó a sequedad. Se añadieron HCl 1 N (40 ml) y agua (60 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa acuosa se basificó a pH 10 con carbonato potásico sólido y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado (50 ml) y

se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo (0,849 g, 118%) en forma de un aceite incoloro.

- 5 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 0,33 (1H, t), 0,34 - 0,35 (1H, m), 0,36 - 0,41 (1H, m), 0,37 - 0,40 (1H, m), 1,29 (3H, t), 1,74 - 1,79 (1H, m), 1,84 - 1,90 (2H, m), 2,69 (2H, t), 2,86 (2H, t), 3,47 (2H, t), 3,49 (2H, t), 4,24 (2H, c), 6,58 (1H, d), 6,60 (1H, s), 7,81 - 7,84 (2H, m). MS: m/z 289 (MH+) (ESI+).

Ejemplo 166

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)benzamida

- 10 Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)benzamida usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 159, pero partiendo de 4-(4-isopropil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo (0,212 g, 0,73 mmol), 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,181 g, 0,73 mmol) y una solución 2 M de trimetilaluminio (0,913 ml, 1,83 mmol) en tolueno. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes.
- 15 Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar una goma que se solidificó en trituración con DCM/Éter para proporcionar el compuesto del título (0,154 g, 42,9%) en forma de un sólido de color crema.

- 20 1H RMN (500,13 MHz, DMSO-d₆ + CD₃COOD @ 373K) δ 1,00 (6H, s), 1,85-1,90 (2H, m), 2,64 (2H, t), 2,80-2,85 (2H, m), 2,88 (4H, s), 2,94-3,01 (1H, m), 3,53-3,59 (4H, m), 3,72 (6H, s), 6,29 (1H, s), 6,30-6,32 (1H, m), 6,40 (2H, d), 6,73 (2H, d), 7,81 (2H, d). MS: m/z 492 (MH+).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0007 µM.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

- 25 4-(4-Isopropil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 30 Una solución de 4-fluorobenzoato de etilo (0,293 ml, 2 mmol) y 1-isopropil-1,4-diazepano (0,539 ml, 4,00 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml), se calentó a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(4-isopropil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo (0,212 g, 36,5%) en forma de un aceite de color amarillo.

- 35 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (6H, d), 1,28 (3H, t), 1,80-1,86 (2H, m), 2,46 (2H, t), 2,69 (2H, t), 2,81 - 2,89 (1H, m), 3,51 (4H, t), 4,24 (2H, c), 6,58 (2H, d), 7,81 (2H, d). MS: m/z 291 (MH+) (ESI+).

Ejemplo 167

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-carboxamida

- 40 Se añadió 1-isopropil-1,4-diazepano (228 mg, 1,60 mmol) a 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (310 mg, 0,80 mmol) en DMSO (4,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción fue incompleta, así que la temperatura se aumentó a 60 °C y la mezcla de reacción se agitó durante unas 2 h más. La reacción fue aún incompleta, por lo que la mezcla de reacción se agitó durante 18 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar un producto en bruto en forma de una película seca de color naranja. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes.
- 45 Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (167 mg, 42%) en forma de un sólido de color amarillo pálido

- 50 1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (6H, d), 1,83-1,89 (2H, m), 2,54 (2H, t), 2,72 (2H, t), 2,82 - 2,92 (5H, m), 3,70 (6H, s), 3,73 - 3,76 (4H, m), 6,26 (1H, d), 6,29 (2H, d), 6,43 (1H, s), 7,81 (1H, d), 8,82 (1H, d), 9,64 (1H, s). No se observó ninguna señal de NH. MS: m/z 494 (MH+). Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00063 µM.

5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 168**N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxamida**

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (0,751 ml, 1,50 mmol) a una suspensión agitada de 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (148 mg, 0,60 mmol) y 5-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (178 mg, 0,60 mmol) en tolueno (3,002 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se añadió a metanol (50 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 M, a pH 7 o inferior) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el material impuro. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (123 mg, 41%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 - 0,96 (6H, m), 1,79 - 1,85 (2H, m), 2,54 - 2,56 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,85 (4H, s), 2,88 (1H, m), 3,42 - 3,48 (4H, m), 3,72 (6H, s), 5,86 (1H, d), 6,33 (1H, s), 6,34 (1H, s), 6,41 (2H, d), 7,78 (1H, d), 10,14 (1H, s), 12,00 (1H, s). MS: m/z 498 (MH⁺).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0015 µM.

5-(4-Propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (396 mg, 1,87 mmol) a 5-(1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (190 mg, 0,75 mmol) y ácido acético (0,086 ml, 1,49 mmol) en acetona (1,917 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (200 ml) y se basificó con NaOH 2 M. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (200 ml) y salmuera saturada (200 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado, 5-(4-isopropil-1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (181 mg, 82%). Se usó directamente sin purificación adicional.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 0,99 - 1,01 (6H, m), 1,33 (3H, t), 1,89-1,95 (2H, m), 2,59 - 2,62 (2H, m), 2,75 - 2,77 (2H, m), 2,88 - 2,95 (1H, m), 3,48 - 3,52 (4H, m), 4,27 (2H, c), 5,77 - 5,78 (1H, d), 7,54 (1H, d). MS: m/z 297 (MH⁺).

5-(1,4-Diazepan-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación: Se añadió acetato de paladio (II) (52,1 mg, 0,23 mmol) seguido de terc-butóxido sódico (624 mg, 6,49 mmol) a una solución agitada de 5-bromotiofen-2-carboxilato de etilo (1090 mg, 4,64 mmol), homopiperazina (511 mg, 5,10 mmol) y (rac)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (289 mg, 0,46 mmol) en tolueno (20 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con MeOH y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto impuro en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de NH₃ 7 N/MeOH en DCM y después del 0 al 3% de NH₃/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-(4-etilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxilato de etilo (195 mg, 17%) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (3H, t), 1,89-1,95 (2H, m), 2,88 (2H, t), 3,03 - 3,06 (2H, m), 3,49 - 3,54 (2H, m), 3,57 (2H, t), 4,27 (2H, c), 5,80 (1H, d), 7,54 (1H, d) NH no observado. MS: m/z 255 (MH⁺).

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 169**N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-carboxamida**

Se añadió 1-etil-1,4-diazepano (205 mg, 1,60 mmol) a 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (310 mg, 0,80 mmol) en DMSO (4,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción fue incompleta, así que la temperatura se aumentó a 60 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min más. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar un producto en bruto en forma de una película seca de color naranja. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (228 mg, 59%) en forma de un sólido de color blanco;

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (3H, t), 1,91-1,97 (2H, m), 2,50 (2H, c), 2,56 (2H, t), 2,72 (2H, t), 2,84 - 2,91 (4H, m), 3,69 (6H, s), 3,67 - 3,71 (2H, m), 3,79 - 3,82 (2H, m), 6,25 (1H, t), 6,29 (2H, d), 6,45 (1H, s), 7,81 (1H, d), 8,83 (1H, d), 9,68 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0027 μM.

- 5 5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 170

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)benzamida

- 10 Se preparó N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)benzamida usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 159, pero partiendo de 4-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo (0,502 g, 1,4 mmol), 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (0,346 g, 1,40 mmol) y una solución 2 M de trimetilaluminio (1,750 ml, 3,50 mmol) en tolueno. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que
15 contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar una goma que se solidificó en trituración con DCM/Éter para proporcionar el compuesto del título (0,171 g, 25,6%) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 (3H, t), 1,89 (2H, d), 2,53 (2H, d), 2,73 (4H, s), 2,87 (4H, s), 3,49 - 3,54 (2H, m), 3,54 - 3,58 (2H, m), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (3H, d), 6,73 (2H, d), 7,87 (2H, d), 10,17 (1H, s), 12,04 (1H, s). MS: m/z 478 (MH⁺) (ESI⁺).

- 20 Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00071 μM.

4-(4-Etil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

- 25 Una solución de 4-(1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo (0,621 g, 2,5 mmol), acetaldehído (0,701 ml, 12,50 mmol) y ácido acético (0,286 ml, 5,00 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (3 ml) se trató con cianoborohidruro sódico (0,393 g, 6,25 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron cantidades extra de acetaldehído (2,146 ml, 38 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,060 g, 5,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en HCl 2 N (5 ml) y metanol (20 ml). La solución del producto en bruto se purificó
30 por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 4-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de etilo (0,526 g, 76%)

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (3H, t), 1,36 (3H, t), 1,90 - 2,05 (2H, m), 2,52 - 2,61 (2H, m), 2,70 - 2,77 (2H, m), 3,54 (2H, t), 3,57 (2H, t), 4,29 - 4,34 (2H, m), 6,63 - 6,67 (2H, m), 7,86-7,90 (2H, m). MS: m/z 277 (MH⁺).

- 35 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

Ejemplo 171

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida

- 40 Se añadió gota a gota trimetilaluminio (1,25 ml, 2,50 mmol) a una suspensión agitada de 2-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (265 mg, 1,00 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (248 mg, 1,00 mmol) en tolueno (5,01 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se inactivó en metanol (50 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 M, a pH 7 o inferior) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando
45 NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto deseado aún contenían una impureza, por lo que se concentraron a sequedad y se purificaron por cristalización en MeCN para proporcionar el compuesto del título (104 mg, 22%) en forma de un sólido de color crema.

- 50 ¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (3H, t), 1,82 - 1,87 (2H, m), 2,48 (2H, c, parcialmente oscurecido por un pico de DMSO), 2,52 - 2,57 (2H, m, parcialmente oscurecido por un pico de DMSO), 2,71 (2H, m), 2,87 (4H, s), 3,72 (6H, s), 3,82 (2H, t), 3,87 (2H, t), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,44 (1H, s), 8,88 (2H, s), 10,56 (1H, s), 12,13 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0092 μM.

2-(4-Etil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (4,00 ml) se añadió a una solución agitada de 1-etil-1,4-diazepano (149 mg, 1,16 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,902 ml, 5,22 mmol) en diclorometano (4,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en MeOH (20 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar 2-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (268 mg, 87%) en forma de un aceite cremoso que se cristalizó después de un periodo de reposo. Se usó directamente sin purificación adicional.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (3H, t), 1,81 - 1,87 (2H, m), 2,45 - 2,50 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,70 - 2,72 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,82 (2H, c), 3,86 - 3,89 (2H, m), 8,79 (2H, s). MS: m/z 265 (MH⁺).

1-Etil-1,4-diazepano, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió hidruro de litio y aluminio (38,2 ml, 38,19 mmol) a 1-(1,4-diazepan-1-il)etanona (1,697 g, 11,93 mmol) en THF (59,7 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se vertió en hielo (500 ml), se acidificó con HCl (solución acuosa 2 M) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar 1-etil-1,4-diazepano (0,610 g, 40%) en forma de un líquido de color amarillo. Se usó directamente sin purificación adicional.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (3H, t), 1,74 - 1,80 (2H, m), 2,58 (2H, c), 2,64 - 2,70 (4H, m), 2,89 - 2,95 (4H, m).

Ejemplo 172

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-prop-2-enil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-carboxamida

Se añadió 1-prop-2-enil-1,4-diazepano (224 mg, 1,60 mmol) a 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (310 mg, 0,80 mmol) en DMSO (4,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar un producto en bruto en forma de un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (271 mg, 69%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,91 - 1,97 (2H, m), 2,57 (2H, t), 2,72 (2H, t), 2,84 - 2,91 (4H, m), 3,06 (2H, d), 3,70 (6H, s), 3,74 - 3,83 (4H, m), 5,07 - 5,13 (2H, m), 5,73 - 5,83 (1H, m), 6,25 (1H, t), 6,29 (2H, d), 6,43 (1H, s), 7,82 (1H, d), 8,83 (1H, d), 9,64 (1H, s). MS: m/z 492 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0034 μM.

5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 173

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (1,19 ml, 2,38 mmol) a una suspensión agitada de 2-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (265 mg, 0,95 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (235 mg, 0,95 mmol) en tolueno (4,76 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se inactivó en metanol (50 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 M, a pH 7 o inferior) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (81 mg, 17%) en forma de un sólido de color crema.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,94 - 0,95 (6H, m), 1,78 (2H, m), 2,51 - 2,54 (2H, m, parcialmente oscurecido por pico de DMSO), 2,67 - 2,74 (3H, m), 2,87 (4H, s), 3,73 (6H, s), 3,82 (4H, t), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,44 (1H, s), 8,88 (2H, s), 10,55 (1H, s), 12,13 (1H, s). MS: m/z 494 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,018 μM.

2-(4-Propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (209 mg, 1,21 mmol) en diclorometano (4,00 ml) se añadió a una solución agitada de 1-propan-2-il-1,4-diazepano (172 mg, 1,21 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,523 ml, 3,02 mmol) en diclorometano (4,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en MeOH (20 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar 2-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (267 mg, 79%) en forma de aceite cremoso que se cristalizó después de un periodo de reposo. Se usó directamente sin purificación adicional.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92 - 0,94 (6H, m), 1,74 - 1,80 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,82 - 2,89 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,80 - 3,85 (4H, m), 8,78 - 8,78 (2H, m), 1 x (2H, m) oscurecido por pico de DMSO. MS: m/z 279 (MH⁺).

1-Propan-2-il-1,4-diazepano, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se agitaron 4-propan-2-il-1,4-diazepano-1-carboxilato de bencilo (3,00 g, 10,85 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0,289 g, 2,71 mmol) en etanol (54,3 ml) se agitaron en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con etanol, metanol y diclorometano y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-propan-2-il-1,4-diazepano (1,54 g, 100%) en forma de un líquido de color amarillo. Se usó directamente sin purificación adicional.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,00 - 1,02 (6H, m), 1,69 - 1,74 (2H, m), 1,94 (1H, s a), 2,63 - 2,68 (4H, m), 2,87 - 2,94 (5H, m).

4-Propan-2-il-1,4-diazepano-1-carboxilato de bencilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (5,79 g, 27,32 mmol) a 1,4-diazepano-1-carboxilato de bencilo (2,56 g, 10,93 mmol) y ácido acético (1,251 ml, 21,85 mmol) en acetona (5,00 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (200 ml) y se basificó con NaOH 2 M. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (200 ml) y salmuera saturada (200 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado (3,00 g, 99%). Se usó directamente sin purificación adicional.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92 - 0,95 (6H, m), 1,63 - 1,69 (2H, m), 2,60 (2H, t), 2,80 - 2,88 (1H, m), 3,38 - 3,45 (4H, m), 5,09 (2H, s), 7,29 - 7,40 (5H, m), uno (2H, m) oscurecido por pico de disolvente. MS: m/z 277 (MH⁺).

Ejemplo 174

5-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida

Se añadió 1-ciclopropil-1,4-diazepano, 2HCl (205 mg, 0,96 mmol) a 5-cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida (310 mg, 0,80 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,48 ml, 2,80 mmol) en DMSO (4,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción fue incompleta, así que la temperatura se aumentó a 80 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h más. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (277 mg, 70%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 0,32 - 0,37 (2H, m), 0,38 - 0,43 (2H, m), 1,75 - 1,80 (1H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,74 (2H, t), 2,83 - 2,92 (6H, m), 3,70 (6H, s), 3,70 - 3,77 (4H, m), 6,26 (1H, t), 6,29 (2H, d), 6,42 (1H, s), 7,82 (1H, d), 8,83 (1H, d), 9,64 (1H, s). MS: m/z 492 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl₅₀ 0,0037 μM.

5-Cloro-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida se preparó como se ha mostrado en el Ejemplo 105.

Ejemplo 175**N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-prop-2-enil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida**

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (1,35 ml, 2,70 mmol) a una suspensión agitada de 2-(4-prop-2-enil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,09 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (268 mg, 1,09 mmol) en tolueno (5,43 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se inactivó en metanol (50 ml), se trató con HCl (solución acuosa 2 M, a pH 7 o inferior) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 41%) en forma de un sólido de color crema.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,82 - 1,88 (2H, m), 2,53 - 2,57 (2H, m, parcialmente oscurecido por un pico de DMSO), 2,71 (2H, t), 2,88 (4H, s), 3,08 (2H, d), 3,73 (6H, s), 3,83 (2H, t), 3,86 - 3,88 (2H, m), 5,10 - 5,13 (1H, m), 5,17 (1H, d), 5,77 - 5,87 (1H, m), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,44 (1H, s), 8,89 (2H, s), 10,56 (1H, s), 12,13 (1H, s). MS: m/z 492 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,007 μM.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

2-(4-Prop-2-enil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (4,00 ml) se añadió a una solución agitada de 1-prop-2-enil-1,4-diazepano (163 mg, 1,16 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,501 ml, 2,90 mmol) en diclorometano (4,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en MeCH (20 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto deseado (304 mg, 95%) en forma de un sólido cremoso que se cristalizó después de un periodo de reposo. Se usó directamente sin purificación adicional.

¹H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,8,1-1,87 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,70 - 2,72 (2H, m), 3,06 - 3,09 (2H, m), 3, 81 (3H, s), 3,80-3,89 (4H, m), 5,09 - 5,13 (1H, m), 5,13 - 5,19 (1H, m), 5,76 - 5,86 (1H, m), 8,79 (2H, d). MS: m/z 277 (MH⁺).

1-Prop-2-enil-1,4-diazepano, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

A una solución de 1-homopiperazincarboxilato de terc-butilo (9,73 ml, 50 mmol) en diclorometano (250 ml) se le añadió gota a gota resina PS-TBD (40 g, 100 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (4,33 ml, 50 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó durante 2 h. La PS-TBD se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad, se disolvió de nuevo en MeOH/EtOAc (1:9) y después se filtró a través de una columna corta de sílice. El filtrado obtenido se evaporó a sequedad, se trató con TFA (20 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en MeOH (50 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar 1-prop-2-enil-1,4-diazepano (4,07 g, 58,0%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

¹H RMN (399,902 MHz, CDCl₃) δ 1,70 (m, 2H), 1,98 (s, 1H), 2,59 (m, 4H), 2,85 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 5,07 (m, 2H), 5,81 (m, 1H)

Ejemplo 176**N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida**

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (1,35 ml, 2,70 mmol) a una suspensión agitada de 2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (270 mg, 1,08 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (267 mg, 1,08 mmol) en tolueno (5,39 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se inactivó en metanol (50 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 M, a pH 7 o inferior) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto puro deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (136 mg, 27%) en forma de un sólido de color crema. Las fracciones que contenían el producto

impuro se concentraron y se purificaron por cristalización en MeCN para proporcionar el compuesto del título (56,0 mg, 11%) en forma de un sólido de color beige.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,86-1,92 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,64 (2H, t), 2,88 (4H, s), 3,73 (6H, s), 3,81 (2H, t), 3,89 (2H, t), 6,33 (1H, t), 6,41 - 6,45 (3H, m), 8,89 (2H, s), 10,57 (1H, s), 12,13 (1H, s). 2H oscurecido por un pico de DMSO. MS: m/z 466 (MH⁺).

Media de n = 1, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0058 μM.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 2.

2-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (4,00 ml) se añadió a una solución agitada de 1-metil-1,4-diazepano (0,144 ml, 1,16 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,902 ml, 5,22 mmol) en diclorometano (4,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en MeOH (20 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar 2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (274 mg, 94%) en forma de un sólido de color blanco. Se usó directamente sin purificación adicional.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,86 - 1,89 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,49 - 2,54 (2H, m, parcialmente oscurecido por pico de DMSO), 2,62 - 2,64 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,80 - 3,84 (2H, m), 3,89 - 3,91 (2H, m), 8,79 (2H, d). MS: m/z 251 (MH⁺)

Ejemplo 177

2-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (1,402 ml, 2,80 mmol) a una suspensión agitada de 2-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (310 mg, 1,12 mmol) y 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (277 mg, 1,12 mmol) en tolueno (5,61 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se inactivó en metanol (50 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 M, a pH 7 o inferior) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto impuro. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (8,00 mg, 1%) en forma de un sólido de color crema. Algunas fracciones impuras se combinaron, se concentraron a sequedad y se purificaron por cristalización en MeCN para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 9%) en forma de un sólido de color crema.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,31 (2H, m), 0,41 - 0,44 (2H, m), 1,84 - 1,89 (3H, m), 2,71 (2H, t), 2,88 (4H, s), 3,73 (6H, s), 3,81 - 3,87 (4H, m), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,44 (1H, s), 8,89 (2H, s), 10,55 (1H, s), 12,14 (1H, s), 2H oscurecido por pico de DMSO. MS: m/z 492 (MH⁺)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0073 μM.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

2-(4-Ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (4,00 ml) se añadió a una solución agitada de 1-ciclopropil-1,4-diazepano (247 mg, 1,16 mmol) y N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,902 ml, 5,22 mmol) en diclorometano (4,00 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió de nuevo en MeOH (20 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar 2-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (312 mg, 97%) en forma de un sólido de color crema. Se usó directamente sin purificación adicional.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,28 - 0,31 (2H, m), 0,40 - 0,45 (2H, m), 1,80 - 1,84 (2H, m), 1,85 - 1,89 (1H, m), 2,71 (2H, m), 2,85 - 2,88 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,82 - 3,88 (4H, m), 8,79 (2H, s). MS: m/z 277 (MH⁺)

Ejemplo 178**N-[5-[2-[3-(metilcarbamoil)fenil]etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida**

Una solución 2 M de trimetilaluminio (0,936 ml, 1,87 mmol) en tolueno se añadió gota a gota a una suspensión agitada de 3-(2-(5-amino-1H-pirazol-3-il)etil)-N-metilbenzamida (0,183 g, 0,75 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo (0,176 g, 0,75 mmol) en tolueno (5 ml) a temperatura ambiente. Después, la solución se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en metanol (5 ml) y se acidificó con HCl 2 N (15 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,109 g, 32,6%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,88 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,45 (4H, t), 2,87 - 3,02 (4H, m), 3,40 (4H, t), 6,39 (1H, s), 6,97 (2H, d), 7,37 (1H, s), 7,38 (2H, t), 7,65 - 7,67 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,90 (2H, d), 8,36 (1H, d), 10,36 (1H, s). MS: m/z 447 (MH⁺).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, Cl₅₀ 0,0011 μM.

3-(2-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)etil)-N-metilbenzamida, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió LDA 1,8 M en THF (30,0 ml, 54,00 mmol) a tetrahidrofurano (60 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota acetonitrilo (2,82 ml, 54,00 mmol) durante 15 min. Se añadió una solución de 3-(3-(metilcarbamoil)fenil)propanoato de metilo (2,99 g, 13,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 5 °C y se agitó durante 30 min, se añadieron hidrocloreuro de hidrazina (3,70 g, 54,00 mmol) y etanol (60,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (50 ml) y el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-(2-(5-amino-1H-pirazol-3-il)etil)-N-metilbenzamida (0,450 g, 13,64%) en forma de un aceite de color amarillo.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,73 - 2,79 (4H, m), 2,89 (1H, d), 3,18 (3H, d), 4,09 (1H, d), 5,19 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,35-7,37 (1H, m), 7,63-7,66 (1H, m), 7,72 (1H, s), 8,38 (1H, d)-1 protón no observado. MS: m/z 245 (MH⁺).

3-(3-(metilcarbamoil)fenil)propanoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de 3-[3-(metilcarbamoil)fenil]prop-2-enoato de (E)-metilo (3,77 g, 17,20 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0,458 g, 0,43 mmol) en una mezcla de etanol (100 ml) y DMF (10,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó a sequedad para proporcionar 3-(3-(metilcarbamoil)fenil)propanoato de metilo (3,05 g, 80%) en forma de un sólido de color blanco. MS: m/z 222 (MH⁺).

3-[3-(metilcarbamoil)fenil]prop-2-enoato de (E)-metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución de 3-formil-N-metilbenzamida (2,9 g, 17,77 mmol) y 2-trifenilfosforanilidenoacetato de metilo (8,91 g, 26,66 mmol) en diclorometano (85 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto impuro. Se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 50 a 100% de EtOAc en hexanos. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-[3-(metilcarbamoil)fenil]prop-2-enoato de (E)-metilo (3,77 g, 97%).

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 3,02 - 3,03 (3H, m), 3,81 (3H, s), 6,34 (1H, s), 6,51 (1H, s), 7,42 - 7,48 (2H, m), 7,61 - 7,66 (1H, m), 7,67 (1H, d), 7,74 - 7,76 (1H, m), 7,93 (1H, t). 3-Formil-N-metilbenzamida, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Una solución 2 M de metilamina en THF (44 ml, 5 equiv., 87,5 mmol) se añadió a 3-formilbenzoato de metilo (2,875 g, 1 equiv., 17,5 mmol) en THF seco (65 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -50 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió lentamente una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (22 ml, 2,5 equiv., 43,75 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución al 20% p/v de tartrato de sodio y potasio en agua (50 ml). Se

extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se lavó con agua (50 ml), solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida para dar una goma. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 2,5% metanol en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar 3-formil-N-metilbenzamida (1,6502 g, 58%) en forma de un sólido de color blanquecino.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 2,78 - 2,85 (3H, m), 7,70-7,75 (1H, t), 8,05 - 8,08 (1H, m), 8,04 - 8,09 (1H, m), 8,37 - 8,39 (1H, d), 8,63 - 8,70 (1H, s), 10,08 (1H, s). MS: m/z 164 (MH⁺).

Ejemplo 179

N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamida

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,51 ml, 3,02 mmol) a 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, HCl (345 mg, 1,21 mmol) y 4-(4-etilpiperazin-1-il)benzoato de metilo (300 mg, 1,21 mmol) en tolueno (6,0 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 19 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción fue incompleta, así que se añadió más trimetilaluminio (0,50 ml, 3,02 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante unas 4 h más. La mezcla de reacción se añadió a metanol (100 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 N, hasta que el pH fue 7 o menos). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. Algo de producto se retiró por cristalización de las fracciones puras y se recogieron por filtración al vacío para dar el compuesto del título (95 mg, 17%) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se evaporó a sequedad para dar una muestra adicional del compuesto del título (115 mg, 20%) en forma de un sólido de color blanco. Las fracciones impuras que contenían el producto deseado se purificaron por HPLC preparativa, usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₃ al 1%) y MeCN como eluyentes, para proporcionar una tercera muestra del compuesto del título (27 mg, 5%) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 (3H, t), 2,38 (2H, c), 3,75 (6H, s), 5,08 (2H, s), 5,67 (1H, s), 6,45 (1H, t), 6,60 (2H, d), 7,01 (2H, d), 7,86 (2H, d). A aproximadamente δ 2,5, pico 4H oscurecido por DMSO. A aproximadamente δ 3,3, 4H pico oscurecido por H₂O. MS: m/z 466 (MH⁺)

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,00068 μM.

Hidrocloruro de 5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como en el Ejemplo 12.

4-(4-Etilpiperazin-1-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se indica a continuación: Se añadió 1-etilpiperazina (3,68 ml, 29,0 mmol) a 4-fluorobenzoato de metilo (1,50 ml, 11,6 mmol) en dimetilsulfóxido (29,0 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). Se añadió NaOH (solución acuosa 2 N, 20 ml) y las capas se separaron y se lavaron con EtOAc (40 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (40 ml) y salmuera saturada (40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado (1,960 g, 68%). Este se usó sin purificación posterior.

1H RMN (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,06 (3H, t), 2,40 (2H, c), 2,52 (4H, t), 3,29 (4H, t), 3,79 (3H, s), 6,78-6,81 (2H, m), 7,83-7,86 (2H, m). MS: m/z 249 (MH⁺)

Ejemplo 180

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamida

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,51 ml, 3,02 mmol) a 5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina (299 mg, 1,21 mmol) y 4-(4-etilpiperazin-1-il)benzoato de metilo (300 mg, 1,21 mmol) en tolueno (6,0 ml) a 25 °C. La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante 24 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se añadió a metanol (100 ml) y se trató con HCl (solución acuosa 2 N, hasta que el pH fue 7 o inferior). El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto impuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 M de 0 a 5%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (288 mg, 51%) en forma de un sólido de color crema.

1H RMN (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 (3H, t), 2,38 (2H, c), 2,50 (4H, pico oscurecido por DMSO), 2,87 (4H, s), 3,26 - 3,29 (4H, m), 3,73 (6H, s), 6,33 (1H, t), 6,42 (2H, d), 6,45 (1H, s), 6,96 (2H, d), 7,90 (2H, d), 10,29 (1H, s), 12,07 (1H, s). MS: m/z 464 (MH⁺).

Media de n = 2, Ensayo Quinasa de FGFR - Dosificación Caliper Echo, CI₅₀ 0,0017 μM.

5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-amina, que se usó como material de partida, se preparó como se indica en el Ejemplo 2.

4-(4-etilpiperazin-1-il)benzoato de metilo, que se usó como material de partida, se preparó como se ha indicado en el Ejemplo 179.

Ensayos Enzimáticos

Ensayo de FGFR quinasa - Caliper

5 Para determinar la inhibición de la actividad de FGFR, se realizaron ensayos de quinasa usando la tecnología Caliper.

10 Se realizaron ensayos de la actividad quinasa en placas Greiner de 384 pocillos de bajo volumen, con un volumen de reacción total de 12 μ l por pocillo. La concentración final de quinasa activa de FGFR1 en cada pocillo de reacción fue 7,2 nM. El sustrato para cada ensayo fue un péptido a medida con marcador fluorescente (13 aminoácidos de longitud, KKSRRGDYMTMQIG con el marcador fluorescente en la primera K).

15 Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 5% (v/v), antes de añadirse a placas de ensayo. La Enzima (a 7,2 nM [final]) y el Sustrato (a 3,6 μ M [final]) se añadieron por separado a las placas de compuesto, en tampón de reacción [que comprende: MOPS 50 mM (Sigma, N° Catálogo M1254)-pH 6,5, Tritón al 0,004% (Sigma, N° de Catálogo X-100), DTT 2,4 mM, MgCl₂ 12 mM, ATP 408 μ M] dando como resultado una concentración final de DMSO en la mezcla de reacción de 0,8%.

20 Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente durante 1,5 h, antes de detener la reacción con la adición de tampón [que comprende: HEPES 100 mM- pH 7,5, Brij-35 al 0,033% (Sigma, N° de Catálogo B4184), Reactivo de Recubrimiento de Caliper al 0,22% n° 3 (Caliper Life Sciences, N° de Catálogo 760050), EDTA 88 mM, DMSO al 5%]. Después, las placas de ensayo detenidas se leyeron usando el Caliper LabChip® LC3000 (que usa microfluídica para medir un cambio en la movilidad entre el péptido marcado con fluorescencia y la FGFR1 quinasa - forma fosforilada de este péptido).

25 En el ensayo, los compuestos se ensayaron a un intervalo de concentraciones. Los valores medios de los datos para cada concentración, junto con los pocillos de control no tratados y los pocillos de control de inhibición de 100% se usaron para obtener un gráfico de inhibición frente a la concentración. A partir de estos datos, puede determinarse el valor de CI₅₀ o un valor de inhibición en porcentaje a una concentración fija.

El porcentaje de inhibición a 1 μ M, como se expresa en la presente memoria, es un valor calculado basado en el ajuste de la curva que se generó experimentalmente. A partir del gráfico de curva ajustada, el efecto del compuesto a una concentración de 1 μ M se calculó como un porcentaje de inhibición. El valor de CI₅₀ es la concentración de compuesto que inhibe la actividad de la FGFR1 quinasa en 50% en el contexto de este ensayo.

Resultados de Ensayos de Inhibición de FGFR para los Ejemplos

Ejemplo	Clase de actividad
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
13	B
14	B
15	A
16	B
17	B
18	B
19	B
20	A

Actividad:	A	menor que 0,3 μ M
	B	mayor que 0,3 μ M y menor que 1 μ M
	C	mayor que 1 μ M y menor que 30 μ M

P.ej. El ejemplo 14 es 612 nM.

Ensayo de FGFR quinasa-Dosificación Caliper Echo

5 Para determinar la inhibición de la actividad de FGFR, se realizaron ensayos de quinasa usando la tecnología Caliper.

Se realizaron ensayos de la actividad quinasa en placas Greiner de 384 pocillos de bajo volumen, con un volumen de reacción total de 12 μ l por pocillo. La concentración final de quinasa activa de FGFR1 en cada pocillo de reacción fue 7,2 nM. El sustrato para cada ensayo fue un péptido a medida con marcador fluorescente (13 aminoácidos de longitud, KKSRRGDYMTMQIG con el marcador fluorescente en la primera K).

10 Los compuestos se dispensaron directamente en placas de ensayo usando una unidad de expulsión de gotas Labcyte Echo 550 acoustic. Cada pocillo recibió 120 nl de DMSO que contenía compuesto de tal forma que la concentración final de compuesto en el ensayo antes de la adición de a solución de terminación variaba entre 30 μ M y 30 pM. Además de compuestos, cada placa llevaba pocillos de control máximo y mínimo, los pocillos máx contenían 120 nl de DMSO y los pocillos mín contenían 120 nl de estaurosporina 10 mM (LC Laboratories, MA 01801, USA, N° de Catálogo S-9300). La Enzima (a 7,2 nM [final]) y el Sustrato (a 3,6 μ M [final]) se añadieron por separado a las placas de compuesto, en tampón de reacción [que comprende: MOPS 50 mM (Sigma, N° Catálogo M1254)-pH 6,5, Tritón al 0,004% (Sigma, N° de Catálogo X-100), DTT 2,4 mM, MgCl₂ 12 mM, ATP 408 μ M] dando como resultado una concentración final de DMSO en la mezcla de reacción de 1%.

20 Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente durante 1,5 h, antes de detener la reacción con la adición de tampón [que comprende: HEPES 100 mM- pH 7,5, Brij-35 al 0,033% (Sigma, N° de Catálogo B4184), Reactivo de Recubrimiento de Caliper al 0,22% n° 3 (Caliper Life Sciences, N° de Catálogo 760050), EDTA 88 mM, DMSO al 5%]. Después, las placas de ensayo detenidas se leyeron usando el Caliper LabChip® LC3000 (que usa microfluídica para medir un cambio en la movilidad entre el péptido marcado con fluorescencia y la FGFR1 quinasa - forma fosforilada de este péptido).

En el ensayo, los compuestos se ensayaron a un intervalo de concentraciones. Los valores medios de los datos para cada concentración, junto con los pocillos de control no tratados y los pocillos de control de inhibición de 100% se usaron para obtener un gráfico de inhibición frente a la concentración. A partir de estos datos, puede determinarse el valor de CI_{50} o un valor de inhibición en porcentaje a una concentración fija.

- 5 El porcentaje de inhibición a $1 \mu M$, como se expresa en la presente memoria, es un valor calculado basado en el ajuste de la curva que se generó experimentalmente. A partir del gráfico de curva ajustada, el efecto del compuesto a una concentración de $1 \mu M$ se calculó como un porcentaje de inhibición. El valor de CI_{50} es la concentración de compuesto que inhibe la actividad de la FGFR1 quinasa en 50% en el contexto de este ensayo. Este valor se calcula usando un paquete de software de ajuste de curvas convencional Origin™. Cuando los compuestos se han ensayado en más de una ocasión, el valor de CI_{50} se sitúa como una media geométrica.

Ensayo de FGFR quinasa - Elisa

Para determinar la inhibición de la actividad de FGFR, se realizaron ensayos de quinasa usando la tecnología ELISA (Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzima).

- 15 Los ensayos de actividad quinasa se realizaron en placas de polipropileno de 384 pocillos (Matrix, N° de Catálogo 4311, Matrix es parte de Thermo Fisher Scientific, 22 Friars Drive, Hudson, New Hampshire 03051, USA) con un volumen total $40 \mu l$ en cada pocillo. Cada pocillo se recubrió con $2 \mu g$ de sustrato poliEAY (Sigma, N° de Catálogo P3899) a $4^\circ C$ durante una noche. Las placas después se lavaron una vez con $100 \mu l$ de PBS y una vez con $100 \mu l$ de HEPES 50 mM ($pH 7,4$) antes de la adición de los reactivos de ensayo de quinasa. Las reacciones contenían dominio de FGFR quinasa marcado con His_6 (dominio de FGFR quinasa (aminoácidos 458-765, C488A, C584S) fusionado en el extremo N a un marcador His_6 y un sitio de escisión TEV codificado por la siguiente secuencia; [MHHHHHEFKGSTSLYKKAGSSENLYFQGA]. La alanina final representa el inicio de la secuencia de la proteína FGFR. La proteína resultante se expresó y se purificó basándose en Mohammadi et al, Cell Vol 86, 577-587 (1996).
- 20 Cada reacción de quinasa contenía $0,1 \text{ ng}$ de dominio de FGFR quinasa marcado con His_6 , HEPES 50 mM ($pH 7,4$), Na_3VO_4 $0,1 \text{ mM}$, DTT $0,1 \text{ mM}$, Triton X100 al $0,05\%$ (v/v), $MgCl_2$ 20 mM , ATP $160 \mu M$. Se añadieron diversas concentraciones de compuestos de ensayo en DMSO al 5% (v/v) para producir una concentración final de DMSO de ensayo de $1,25\%$ (v/v). Las reacciones de quinasa se incubaron a temperatura ambiente durante 45 minutos y se detuvieron lavando la placa tres veces con $100 \mu l$ de PBS más Tween al $0,05\%$. Después se añadieron a cada pocillo $40 \mu l$ de una dilución de uno en 10000 de anticuerpo 4G10-HRP (Upstate Biotechnology, UBI 16-105, Upstate forma parte de Millipore Corporation, 290 Concord Road, Billerica MA 01821 USA) constituido en BSA al $0,5\%$ (p/v)/PBS y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante una hora. Después de esto, las placas se lavaron repetidamente con $100 \mu l$ de PBS más Tween al $0,05\%$ para retirar cualquier pequeña cantidad de la solución de anticuerpo. Se añadieron a cada pocillo $40 \mu l$ de 3,3',5,5'-Tetrametilbenzidina a $50 \mu g/ml$ (Sigma, N° de Catálogo T2885), tampón fosfato-citrato $0,05 \text{ M}$, que contenía perborato sódico al $0,03\%$ y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante doce minutos. La reacción de color se detuvo mediante la adición de $20 \mu l$ de H_2SO_4 2 M y las placas se leyeron a 450 nm en un Spectrafluor Plus (Tecan Trading AG, Suiza). En el ensayo, los compuestos se ensayaron a un intervalo de concentraciones. Los valores medios de los datos para cada concentración, junto con los pocillos de control no tratados y los pocillos de control de inhibición de 100% se usaron para obtener un gráfico de inhibición frente a la concentración. A partir de estos datos, puede determinarse el valor de CI_{50} o un valor de inhibición en porcentaje a una concentración fija.
- 35
- 40 El porcentaje de inhibición a $1 \mu M$, como se expresa en la presente memoria, es un valor calculado basado en el ajuste de la curva que se generó experimentalmente. A partir del gráfico de curva ajustada, el efecto del compuesto a una concentración de $1 \mu M$ se calculó como un porcentaje de inhibición. El valor de CI_{50} es la concentración de compuesto de ensayo que inhibe 50% de la actividad de FGFR quinasa.

Resultados de Ensayos de Inhibición de FGFR para los Ejemplos

Ejemplo	Clase de actividad
1	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	B
14	B
15	A
16	B
17	B
18	B
19	A
20	A

Actividad:	A	menor que 0,3 μ M
	B	mayor que 0,3 μ M y menor que 1 μ M
	C	mayor que 1 μ M y menor que 30 μ M

P.ej., el ejemplo 14 es 732 nM.

Ensayos Celulares**Célula pErk - Fosforilación de Erk estimulada por factor de crecimiento**

- 5 Se usaron estos y otros ensayos para evaluar la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la señalización celular estimulada por factores de crecimiento en líneas celulares de mamífero. Esto se consiguió midiendo la cantidad de fosforilación de Erk regulada por tirosina quinasa receptora dentro de una célula después del tratamiento con compuesto.
- 10 Se sometieron a pases rutinariamente células NIH 3T3 (ECACC, 93061524) en DMEM (Gibco BRL, 41966) más suero bovino fetal (FCS) al 10%, L-glutamina al 1% (Gibco BRL, 25030) hasta una confluencia no mayor de 80%. Para realizar el ensayo, se sembraron células NIH 3T3 a 1×10^4 células/pocillo en DMEM más suero bovino fetal al 10%, L-glutamina al 1% en placas de 96 pocillos (Costar, 3904) y se incubaron a 37°C (+5% CO₂) en un incubador humidificado. Una vez que las células se habían adherido completamente (típicamente después de 4-5 horas de incubación), se retiró el medio de cada pocillo y las células se lavaron cuidadosamente con 100 μ l de medio sin suero templado. Después se añadieron a cada pocillo 90 μ l de DMEM sin suero más L-glutamina al 1% y las placas se devolvieron a un incubador humidificado a 37°C (+5% CO₂). Al día siguiente, las placas se dosificaron con 10 μ l
- 15

de compuesto (diluido a partir de una solución madre 10 mM en DMSO usando DMEM sin suero) y las placas se devolvieron a un incubador humidificado a 37°C (+5% CO₂) durante una hora. Después, las células NIH 3T3 se estimularon con una concentración final de 3 ng/ml de bFGF (Sigma, F0291) durante 20 minutos a 37°C. Después de la estimulación, las células se fijaron añadiendo formaldehído (concentración final 4% v/v) e incubando a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se retiró la solución de fijación y los pocillos se lavaron dos veces con 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS/A) antes de permeabilizar las células mediante la adición de 50 µl/pocillo de triton al 0,1%/PBS/A durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después se retiró la solución de permeabilización y las células se lavaron dos veces más con 100µl/pocillo de PBS/A antes de la adición de 50 µl/pocillos de anticuerpo anti-fosfo p44/42 (Cell Signalling Technology, 9106), diluido 1/500 con PBS/A más FCS al 10%. El anticuerpo anti-fosfo p44/42 reconoce Erk fosforilada en la treonina 202 y la tirosina 204. Después de incubación a temperatura ambiente durante 2 horas, se retiró la solución de anticuerpo y los pocillos se lavaron dos veces con 100 µl/pocillo de PBS/A. Se añadieron 50 µl/pocillo de anticuerpo secundario alexa fluor 488 de cabra anti-ratón 1/250 (Molecular Probes, A11001) y Hoescht 1/10000 (Molecular Probes, H-3570) diluido con PBS/A más FCS al 10% y la placa se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante una hora. Finalmente, las placas se lavaron tres veces con 100 µl/pocillo de PBS/A, dejando el lavado final en los pocillos antes de sellar las placas. Las placas se leyeron a 350 nm y 488 nm usando un Arrayscan (Cellomics). Se usaron medias de los valores medios de intensidad de fluorescencia para cada concentración de compuesto de ensayo, pocillos de control sin tratar y pocillos de control de inhibición al 100% para determinar el valor de CI₅₀ de los compuestos de ensayo. El valor de CI₅₀ es la concentración de compuesto de ensayo que inhibe 50% de la fosforilación de Erk.

20 Resultados de Ensayos de Inhibición de FGFR para los Ejemplos

Ejemplo	Clase de actividad
1	B
2	A
7	C
8	A
9	B
10	A
11	A
18	B

Actividad:	A	menor que 0,3 µM
	B	mayor que 0,3 µM y menor que 1 µM
	C	mayor que 1 µM y menor que 30 µM

P.ej., el ejemplo 18 es 877 nM.

Célula FGFR1- Inhibición basada en células de la fosforilación de FGFR1 Ilc expresado de forma transitoria (medido usando anticuerpo primario fosfoespecífico y anticuerpo secundario fluorescente).

25 Este ensayo está diseñado para detectar inhibidores de la fosforilación de FGFR1 expresado de forma transitoria por tinción con anticuerpos de células fijadas detectadas usando la tecnología ArrayScan. (Para una descripción de la tecnología ArrayScan véase <http://www.cellomics.com/content/menu/Arrayscan/>)

30 Se sometieron a pases de forma rutinaria células Cos-1 en DMEM (Gibco BRL, 41966) más suero bovino fetal (FCS) al 3%, L-glutamina al 1% (Gibco BRL, 25030) hasta una confluencia de 80%. Para realizar el ensayo, se recogieron células Cos-1 a una confluencia de 90-95% para la transfección de células. Para cada placa de 96 pocillos, se añadieron 24 µl de Lipofectamina 2000 (Invitrogen, N° de Catálogo 11668-019) a 809 µl de OptiMEM (Invitrogen, N° de Catálogo 11058-021) y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Para cada placa de 96 pocillos, se diluyeron 20 µg de FGFR1 marcado con 3' FLAG/pcDNA3,1 (clon interno 15, MSD 4793) con OptiMEM hasta un volumen total de 833 µl. Se combinaron volúmenes iguales de ADN y Lipofectamina 2000 (relación de ADN: Lípido =1:1,2) y se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. El "marcador FLAG" era un marcador de

35

purificación/detección que comprende la secuencia amino: N-DYKDDDDK-C. El "marcador FLAG" se clonó en el extremo N de FGFR1. El clon era la isoforma de FGFR1 IIIc de tipo silvestre de longitud completa.

5 Las células Cos-1 recogidas se contaron usando un contador coulter y se diluyeron adicionalmente con FCS al 1%/DMEM a $2,5 \times 10^5$ células/ml. Para cada placa de 96 pocillos, se necesitaron 8,33 ml de células. La solución de transfección compuesta se añadió a la solución de células y las células se sembraron a $2,5 \times 10^5$ células/pocillo en DMEM más suero bovino fetal al 1%, L-glutamina al 1% en placas de 96 pocillos (Costar, 3904) y se incubaron a 37°C (+5% CO₂) en un incubador humidificado durante una noche (24 h). Al día siguiente, las placas se dosificaron con 25 µl de compuesto (diluido a partir de una solución madre 10 mM en DMSO usando DMEM sin suero) y las placas se devolvieron a un incubador humidificado a 37°C (+5% CO₂) durante una hora. Se retiró medio de los pocillos usando aspiración al vacío; las células se fijaron añadiendo 50 µl de metanol al 100% a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se retiró la solución de fijación y los pocillos se llevaron una vez con 200 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS/A) antes de permeabilizar las células mediante la adición de 50 µl/pocillo de triton al 0,1%/PBS/A durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después se retiró la solución de permeabilización y las células se lavaron una vez más con 200 µl/pocillo de PBS/A antes de la adición de 40 µl de solución de anticuerpo primario 1/1000 (Cell Signalling Technologies #CS3476; anticuerpo de ratón anti-fosfo FGFR1 diluido en PBS/A con FCS al 10% + Tween 20 al 0,1%) a cada pocillo.

10 Después de una incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, se retiró la solución de anticuerpo y los pocillos se lavaron una vez con 200 µl/pocillo de PBS/A. Después se añadieron 40 µl de solución de anticuerpo secundario 1/500 (A11005; de cabra anti-ratón 594) y Hoechst 1/10000 (diluidos conjuntamente en PBS/A con FCS al 10% + Tween 20 al 0,1%) y la placa se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante una hora. Finalmente, las placas se lavaron una vez con 200 µl/pocillo de PBS/A, dejando el lavado final en los pocillos antes de sellar las placas. Las placas se leyeron en un Arrayscan (Cellomics). Los valores del Canal 2 (594 nm) obtenidos a partir de los pocillos sin dosificar (máx) y de compuesto de referencia (mín) dentro de una placa se usan para establecer límites para 0% y 100% de inhibición de compuesto. Los datos de los compuestos se normalizaron frente a estos valores para determinar el intervalo de dilución de un compuesto de ensayo que proporciona una inhibición de 50% de FGFR1 fosforilado.

Célula FGFR1 (ECHO) - Inhibición basada en células de la fosforilación de FGFR1 IIIc expresado de forma transitoria mediante el uso de la tecnología ECHO (medido usando anticuerpo primario fosfoespecífico y anticuerpo secundario fluorescente).

30 Este ensayo está diseñado para detectar inhibidores de la fosforilación de FGFR1 expresado de forma transitoria por tinción con anticuerpos de células fijadas detectadas usando la tecnología ArrayScan.

35 Se sometieron a pases de forma rutinaria células Cos-1 en DMEM (Gibco BRL, 41966) más suero bovino fetal (FCS) al 3%, L-glutamina al 1% (Gibco BRL, 25030) hasta una confluencia de 80%. Para realizar el ensayo, se recogieron células Cos-1 a una confluencia de 90-95% para la transfección de células. Para cada placa de 96 pocillos, se añadieron 24 µl de Lipofectamina 2000 a 809 µl de OptiMEM y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Para cada placa de 96 pocillos, se diluyeron 20 µg de FGFR1 marcado con 3' FLAG/pcDNA3,1 (clon interno15, MSD 4793) con OptiMEM hasta un volumen total de 833 µl. Se combinaron volúmenes iguales de ADN y Lipofectamina 2000 (relación de ADN: Lípido =1:1,2) y se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos.

40 Las células Cos-1 recogidas se contaron usando un contador coulter y se diluyeron adicionalmente con FCS al 1%/DMEM a $2,5 \times 10^5$ células/ml. Para cada placa de 96 pocillos, se necesitaron 8,33 ml de células. La solución de transfección compuesta se añadió a la solución de células y las células se sembraron a $2,5 \times 10^5$ células/pocillo en DMEM más suero bovino fetal al 1%, L-glutamina al 1% en placas de 96 pocillos (Costar, 3904) y se incubaron a 37°C (+5% CO₂) en un incubador humidificado durante una noche (24 h).

45 Al día siguiente, se disolvieron compuestos procedentes de muestras en peso seco en DMSO al 100% para dar una concentración 10 mM. Se distribuyeron 40 µl del compuesto en los pocillos de cada cuadrante a través de la placa 384 Labcyte (Labcyte, N° de Catálogo P-05525) (incluyendo un control positivo (DMSO al 100%), un control negativo (10 µM) y un compuesto de referencia (250 nM)). La placa 384 Labcyte después se transfirió al Hidra para diluir los compuestos 1:100 en los pocillos restantes del cuadrante. Se aspiraron 70 µl de medio de la placa de ensayo usando el Quadra antes de transferir la placa al ECHO 550. La placa de compuesto 384 Labcyte también se transfirió al ECHO 550. La transferencia de compuesto a la placa de ensayo en el ECHO 550 se realizó a intervalos de concentración 1) 10 µM, 2) 3 µM, 3) 1 µM, 4) 0,3µM, 5) 0,1µM, 6) 0,01.

Las placas se golpearon ligeramente para mezclar el compuesto con el medio de las células y se dejaron incubar a 37°C con 5% de CO₂ durante 1 hora.

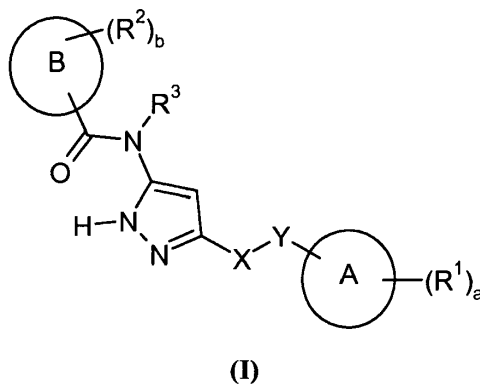
55 Se retiró medio de los pocillos usando aspiración al vacío; las células se fijaron añadiendo 50 µl de metanol al 100% a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se retiró la solución de fijación y los pocillos se llevaron una vez con 200 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS/A) antes de permeabilizar las células mediante la adición de 50 µl/pocillo de triton al 0,1%/PBS/A durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después se retiró la solución de permeabilización y las células se lavaron una vez más con 200 µl/pocillo de PBS/A

antes de la adición de 40 µl de solución de anticuerpo primario 1/1000 (Cell Signalling Technologies #CS3476; anticuerpo de ratón anti-fosfo FGFR1 diluido en PBS/A con FCS al 10% + Tween 20 al 0,1%) a cada pocillo.

5 Después de una incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, se retiró la solución de anticuerpo y los pocillos se lavaron una vez con 200 µl/ pocillo de PBS/A. Después se añadieron 40 µl de solución de anticuerpo secundario 1/500 (A11005; de cabra anti-ratón 594) y Hoechst 1/10000 (diluidos conjuntamente en PBS/A con FCS al 10% + Tween 20 al 0,1%) y la placa se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante una hora. Finalmente, las placas se lavaron una vez con 200 µl/pocillo de PBS/A, dejando el lavado final en los pocillos antes de sellar las placas. Las placas se leyeron en un Arrayscan (Cellomics). Los valores del Canal 2 (594 nm) obtenidos a partir de los pocillos sin dosificar (máx) y de compuesto de referencia (mín) dentro de una placa se usan para establecer 10 límites para 0% y 100% de inhibición de compuesto. Los datos de los compuestos se normalizaron frente a estos valores para determinar el intervalo de dilución de un compuesto de ensayo que proporciona una inhibición de 50% de FGFR1 fosforilado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 en la que

el anillo **A** representa un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

el anillo **B** representa un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

10 cada R^1 representa independientemente

un halógeno,

un grupo hidroxilo,

un grupo ciano,

15 un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^4R^5$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

20 un grupo cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^6R^7$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

25 un grupo alqueno C_2-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^8R^9$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^{10}R^{11}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

30 un grupo heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , alquiltio C_1-C_3 , $-NR^{12}R^{13}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

35 un grupo alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , $-NR^{14}R^{15}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

un grupo $-NR^{16}R^{17}$,

- un grupo $-\text{OCOR}^{18}$,
 un grupo $-\text{CO}_2\text{R}^{19}$,
 un grupo $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$,
 un grupo $-\text{NR}^{22}\text{COR}^{23}$,
 5 un grupo $-\text{NR}^{24}\text{CO}_2\text{R}^{25}$.
 un grupo $-\text{OSO}_2\text{R}^{26}$,
- o dos grupos R^1 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo C_3 , alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ (cada uno de los cuales puede estar
 10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;
 cada R^2 representa independientemente
- un grupo hidroxilo,
 un halógeno,
 15 un grupo ciano,
 un grupo $-\text{CO}_2\text{R}^{29}$,
 un grupo $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$,
 un grupo $-\text{NR}^{32}\text{COR}^{33}$,
 un grupo $-\text{NR}^{34}\text{CO}_2\text{R}^{35}$,
 20 un grupo $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$,
 un grupo $-\text{SO}_2\text{R}^{38}$,
 un grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$,
 un grupo $-\text{NR}^{41}\text{SO}_2\text{R}^{42}$,
- un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo
 25 $\text{C}_3\text{-C}_6$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, ciano, hidroxilo, trifluorometilo y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, ciano, hidroxilo, trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con
 30 un grupo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{47}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), ciano, halógeno e hidroxilo,
 35 un grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un
 40 grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
 45 un grupo alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, amino ($-\text{NH}_2$), mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁴R⁵⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

5 un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente condensado con un grupo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁶R⁵⁷, SO₂R⁵⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, oxo, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros
10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁵⁹R⁶⁰, -SO₂R⁶¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

15 un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -NR⁶²R⁶³ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo y un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, -NR⁶⁴R⁶⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,
20

o dos grupos R² adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁶⁶R⁶⁷ (cada uno de los cuales puede estar
25 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo;

R³ representa hidrógeno,

un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, alquiltio C₁-C₃, -NR⁶⁸R⁶⁹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o
30 más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo,

a es 0, 1, 2, 3 ó 4;

b es 0, 1, 2, 3 ó 4;

35 cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R⁶ y R⁷ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R⁸ y R⁹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

40 cada uno de R¹⁰ y R¹¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de R¹² y R¹³ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

45 cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

50 cada uno de R¹⁶ y R¹⁷ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R¹⁸ representa alquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

- R¹⁹** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 5 cada uno de **R²⁰** y **R²¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R²⁰** y **R²¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 10 **R²²** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- R²³** representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 15 **R²⁴** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- R²⁵** representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 20 **R²⁶** representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 25 cada uno de **R²⁷** y **R²⁸** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R²⁷** y **R²⁸** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;
- R²⁹** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 30 cada uno de **R³⁰** y **R³¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R³⁰** y **R³¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 35 **R³²** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- R³³** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 40 **R³⁴** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 45 **R³⁵** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);
- 50 cada uno de **R³⁶** y **R³⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o **R³⁶** y **R³⁷** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo, trifluorometilo y 4 a 7 miembros carbocíclico o un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo, trifluorometilo);

5 **R³⁸** representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

10 cada uno de **R³⁹** y **R⁴⁰** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R³⁹** y **R⁴⁰** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

R⁴¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

15 **R⁴²** representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo);

cada uno de **R⁴³** y **R⁴⁴** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴³** y **R⁴⁴** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

20 cada uno de **R⁴⁵** y **R⁴⁶** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴⁵** y **R⁴⁶** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

R⁴⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

cada uno de **R⁴⁸** y **R⁴⁹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁴⁸** y **R⁴⁹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

25 cada uno de **R⁵⁰** y **R⁵¹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁵⁰** y **R⁵¹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R⁵²** y **R⁵³** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁵²** y **R⁵³** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R⁵⁴** y **R⁵⁵** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁵⁴** y **R⁵⁵** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

30 cada uno de **R⁵⁶** y **R⁵⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁵⁶** y **R⁵⁷** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

R⁵⁸ representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

cada uno de **R⁵⁹** y **R⁶⁰** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁵⁹** y **R⁶⁰** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

35 **R⁶¹** representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

cada uno de **R⁶²** y **R⁶³** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁶²** y **R⁶³** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R⁶⁴** y **R⁶⁵** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁶⁴** y **R⁶⁵** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

40 cada uno de **R⁶⁶** y **R⁶⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁶⁶** y **R⁶⁷** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros;

cada uno de **R⁶⁸** y **R⁶⁹** representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o **R⁶⁸** y **R⁶⁹** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros; y donde

45 cuando **Y** representa CH₂, **X** representa CH₂, O, NR⁷⁰ o S(O)_x donde R⁷⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ y x es 0, 1 ó 2; o

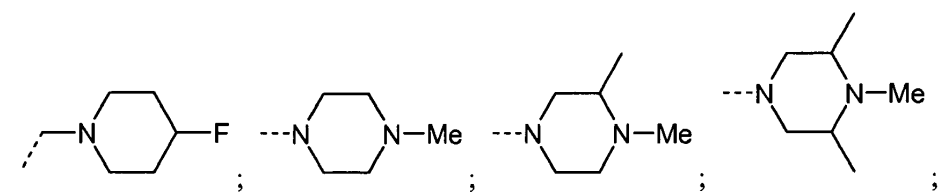
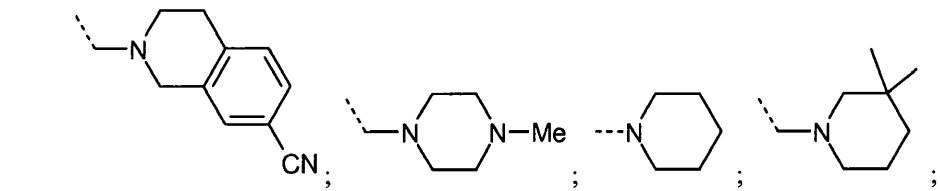
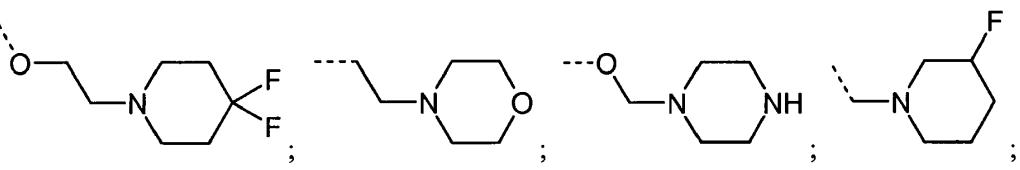
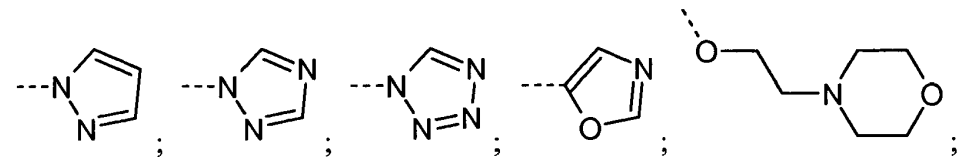
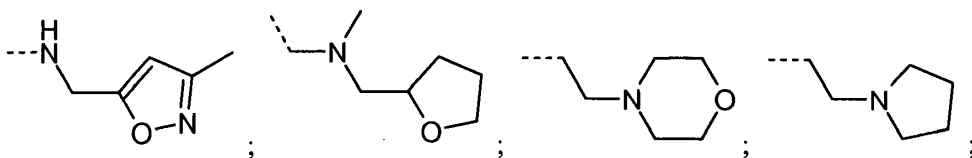
cuando **X** representa CH₂, **Y** representa CH₂, O, NR⁷¹ o S(O)_y donde R⁷¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆ e y es 0, 1 ó 2.

2. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es hidrógeno.

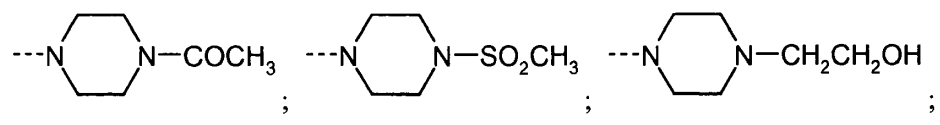
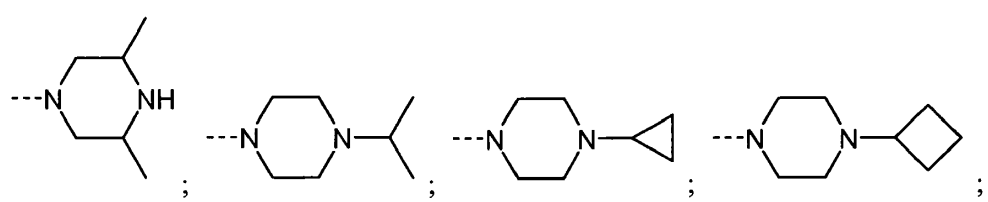
3. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que X representa CH₂ u O; e Y representa CH₂.

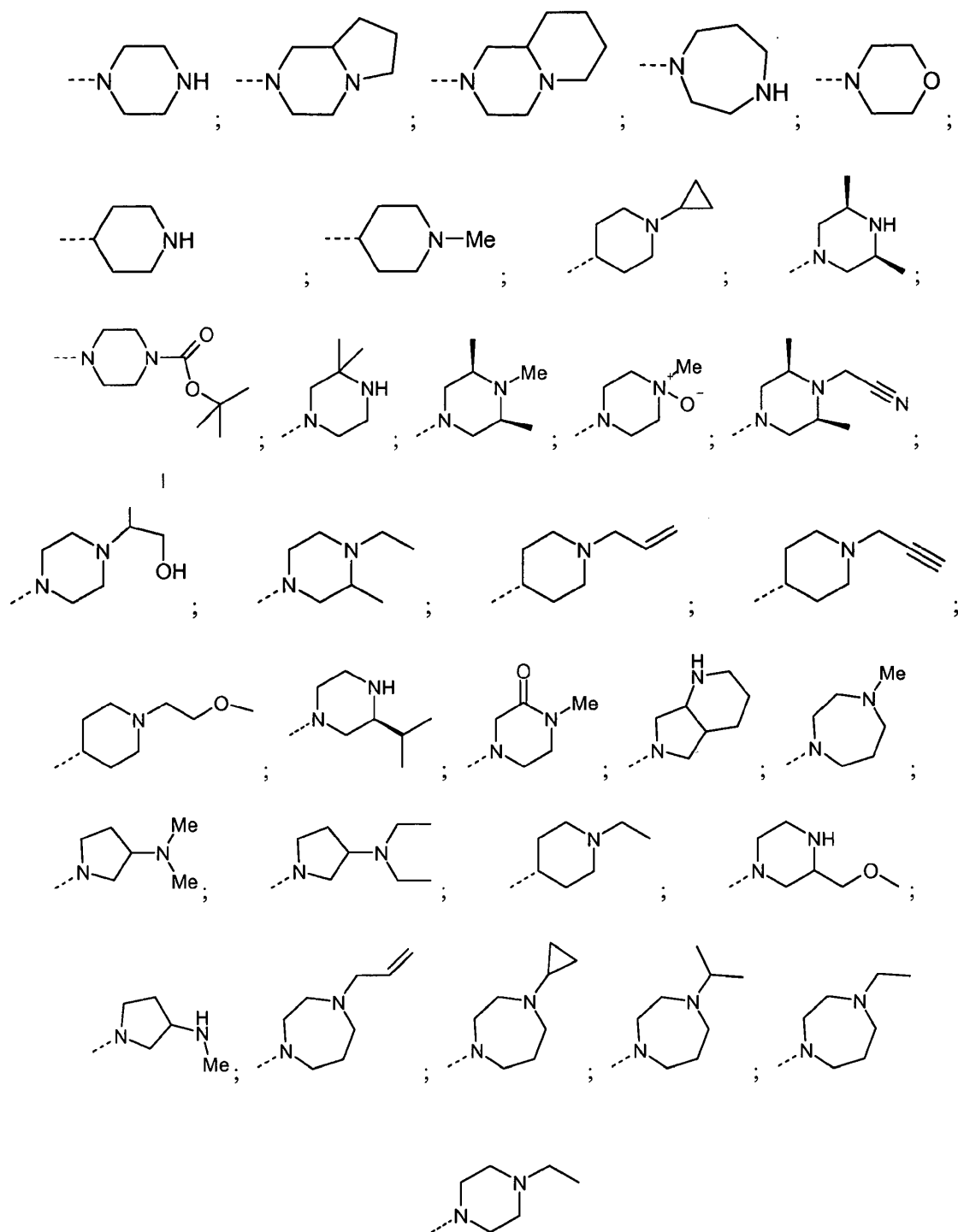
5 4. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada R² representa independientemente un grupo -Cl; -F; -I; -OH; -CN; -CH₃; -CH₂OH; -CH₂N(CH₃)₂; -CH₂CH(CH₃)NH₂; -OCH₃; -OCH₂CH₂OH; -OCH₂CH₂OCH₂CH₃; -SO₂CH₃; -N(CH₃)₂; -NHPh; -NHCH₂C≡CH; -NHCH₂CH₃; -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂; -NHCO₂CH₂CH=CH₂; -NHCOCH₃; -NHCOH; -NHCOPh; -CONH₂; -NHSO₂Me; -SO₂N(CH₃)₂; -CO₂H; -CO₂CH₃; -CO₂CH₂CH₃;

10



15





5. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que cada R^1 representa independientemente un grupo alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3 , $-NR^{14}R^{15}$ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , amino ($-NH_2$), mono- y di-alquilamino C_1-C_3 , hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o un grupo $-CONR^{20}R^{21}$.

6. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el anillo A representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo o tiazolilo.

7. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el anillo B representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo o tiazolilo.

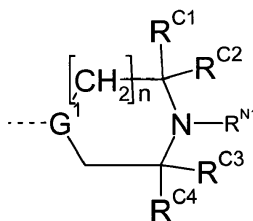
5 8. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

el anillo A representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo o tiazolilo;

el anillo B representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo o tiazolilo;

10 cada R¹ representa independientemente un grupo alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃, -NR¹⁴R¹⁵ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₃, -alcoxi C₁-C₃, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₃, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o un grupo -CONR²⁰R²¹;

R² representa



15 donde

G¹ es C o N,

n es 1 ó 2,

20 cada uno de R^{C1}, R^{C2}, R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₁, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), hidrógeno, halógeno e hidroxilo, o

25 R^{C1} y R^{C2} y/o R^{C3} y R^{C4} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo, o

30 R^{C1} y R^{C3} junto con los átomos a los que están unidos y el átomo de nitrógeno al que está unido el grupo R^{N1} forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo, y R^{N1} se selecciona entre alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre ciano, halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), hidrógeno y un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alquiltio C₁-C₃, -NR⁵⁹R⁶⁰, -SO₂R⁶¹ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno e hidroxilo, o

40 R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alquiltio C₁-C₃, -NR⁵⁶R⁵⁷, SO₂R⁵⁸ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, hidroxilo;

45 R³ representa hidrógeno;

X representa CH₂ u O;

Y representa CH₂;

a es 0, 1 ó 2; y

b es 1.

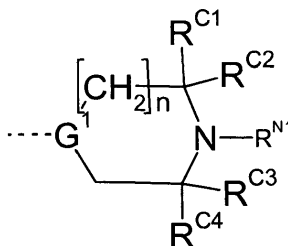
5 9. Un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

el anillo A representa un anillo de fenilo;

el anillo B representa un anillo de furilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo o tienilo;

cada R¹ representa independientemente un grupo alcoxi C₁-C₃;

R² representa



10

donde

G¹ es C o N,

n es 1 ó 2,

15

cada uno de R^{C1}, R^{C2}, R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o

R^{C3} y R^{C4} junto con el átomo al que unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y

20

R^{N1} se selecciona entre alquilo C₁-C₂, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, amino (-NH₂), mono- y di-alquilamino C₁-C₂, hidroxilo y trifluorometilo) e hidrógeno, o

R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 4 a 7 miembros;

R³ representa hidrógeno;

X representa CH₂ u O;

25

Y representa CH₂;

a es 0, 1 ó 2; y

b es 1.

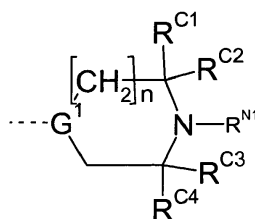
10. Un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

30

A(R¹)_a representa 3,5-dimetoxifenilo;

el anillo B representa un anillo de fenilo, pirazinilo, pirimidinilo o tienilo;

R² representa



donde

G^1 es C o N,

n es 1,

5 cada uno de R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} y R^{C4} se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o

R^{C3} y R^{C4} , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo, y

R^{N1} se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, metoxietilo, etoxietilo, hidroxietilo, propenilo, propinilo, i-propilo, $-CH(CH_3)CH_2OH$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o

10 R^{N1} y R^{C4} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 5 ó 6 miembros;

R^3 representa hidrógeno;

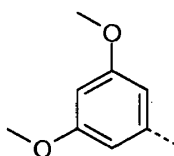
X representa CH_2 u O;

Y representa CH_2 ; y

15 b es 1.

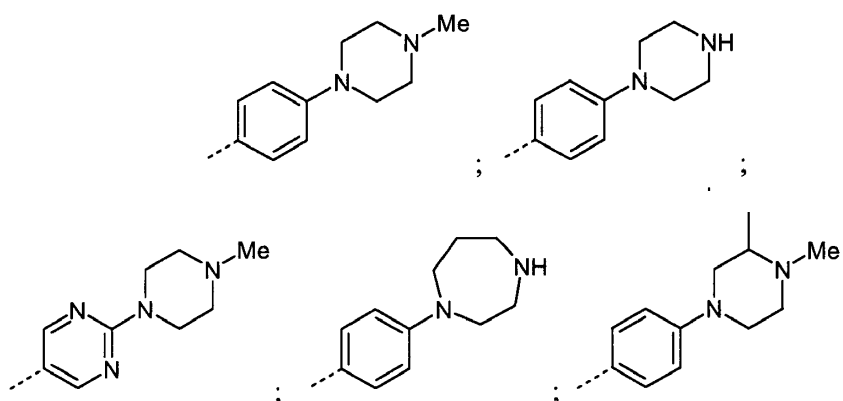
11. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

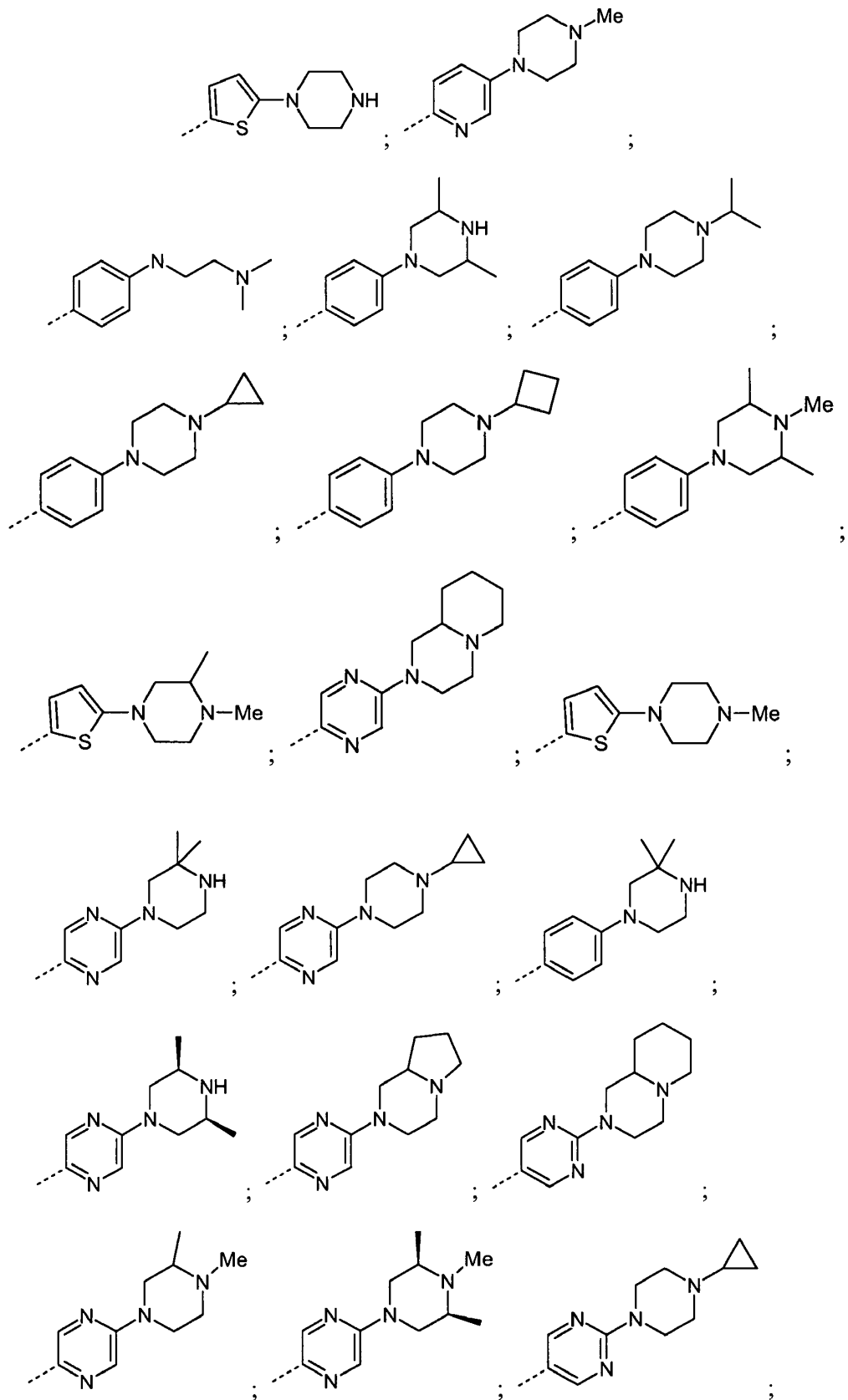
$-A-(R^1)_a$ representa un grupo



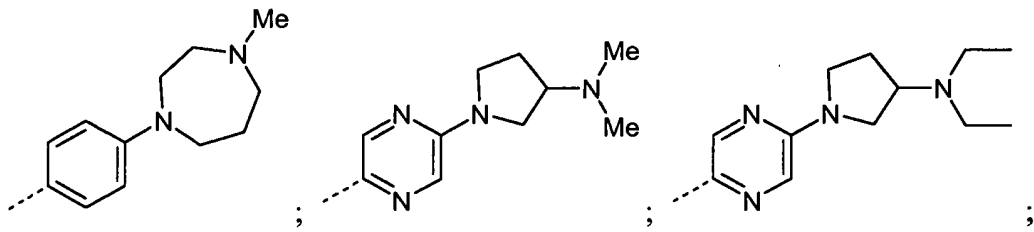
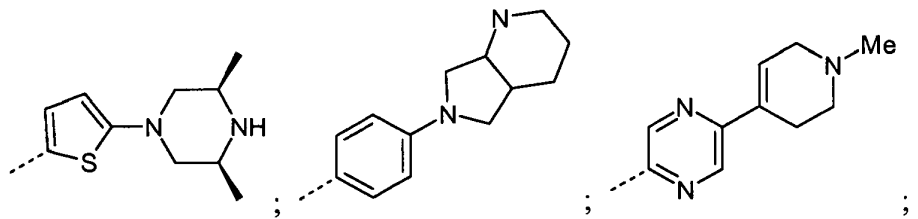
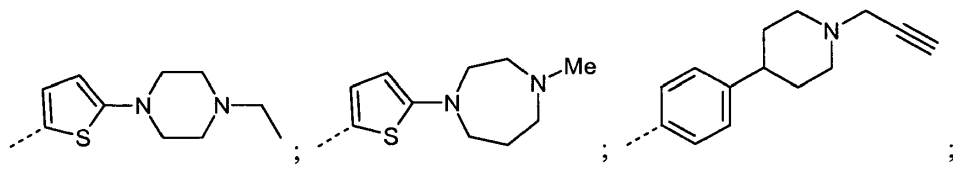
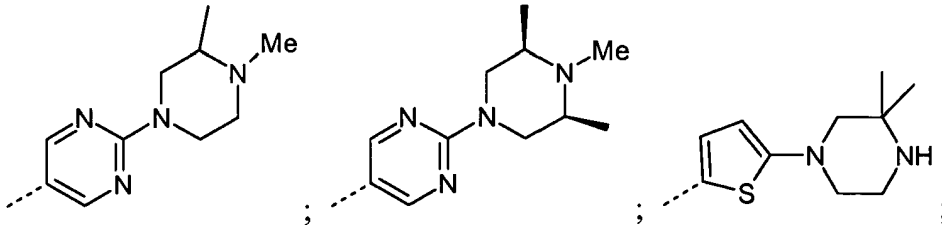
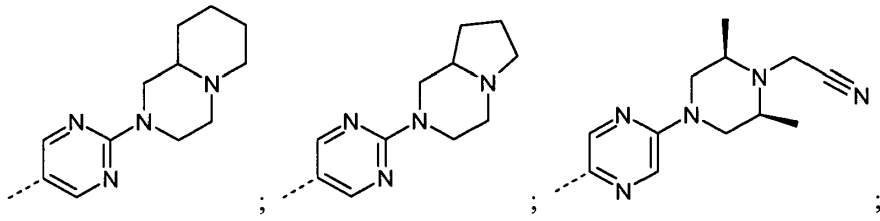
20 y

$-B-(R^2)_b$ representa un grupo

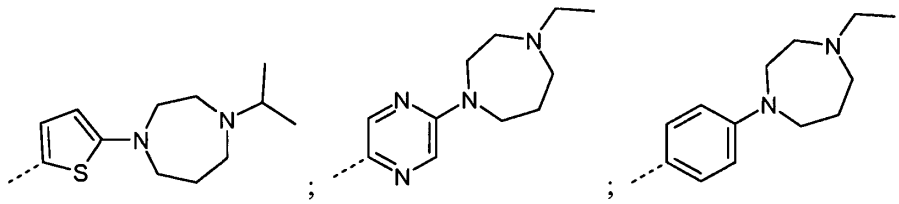
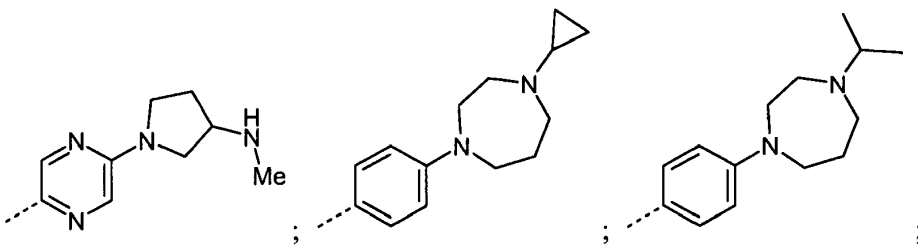


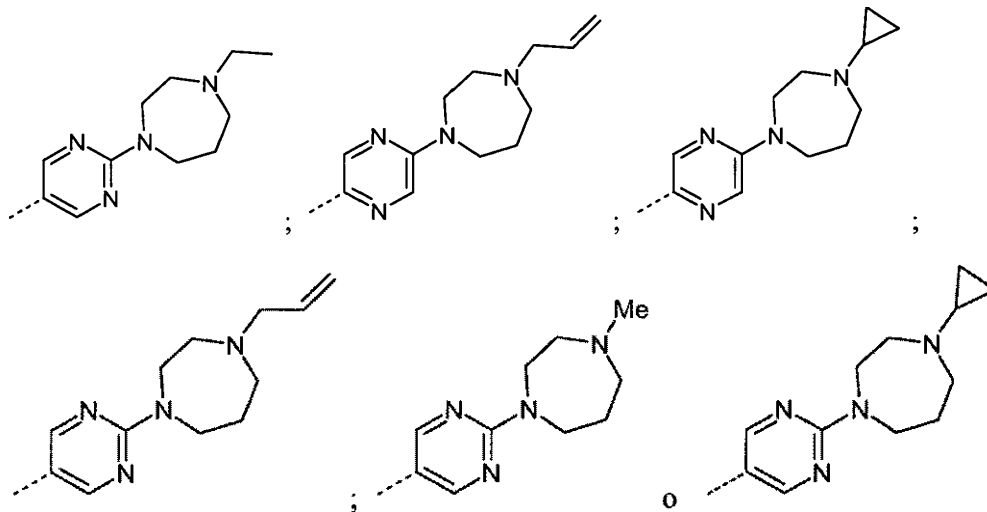


5



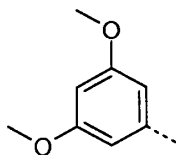
5





5 12. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

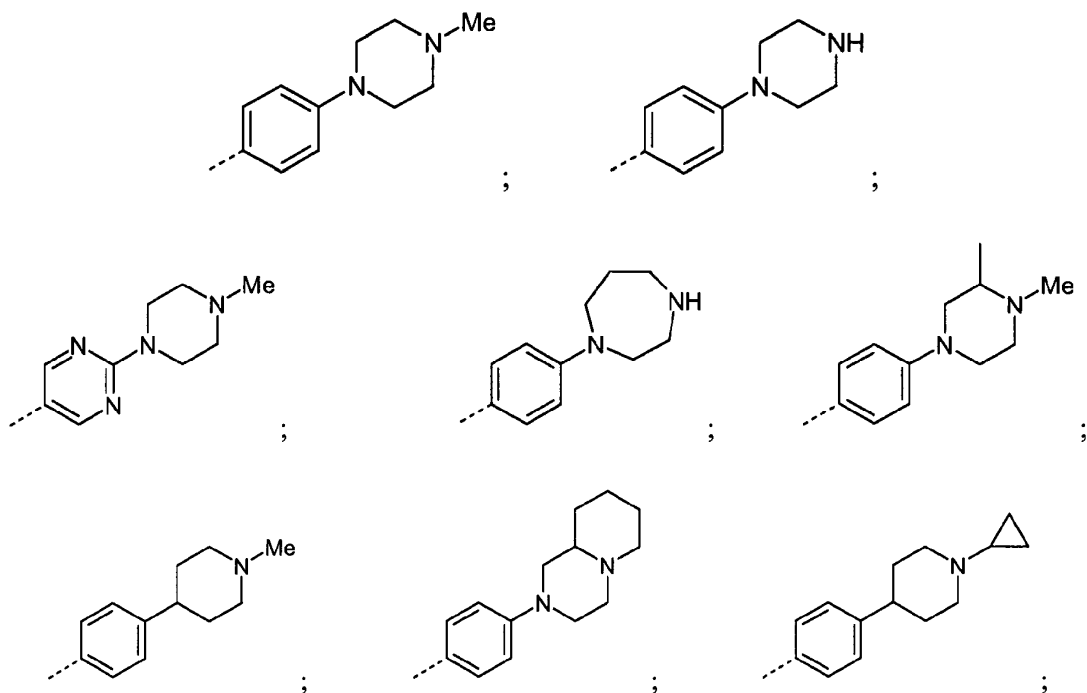
-A-(R¹)_a representa un grupo

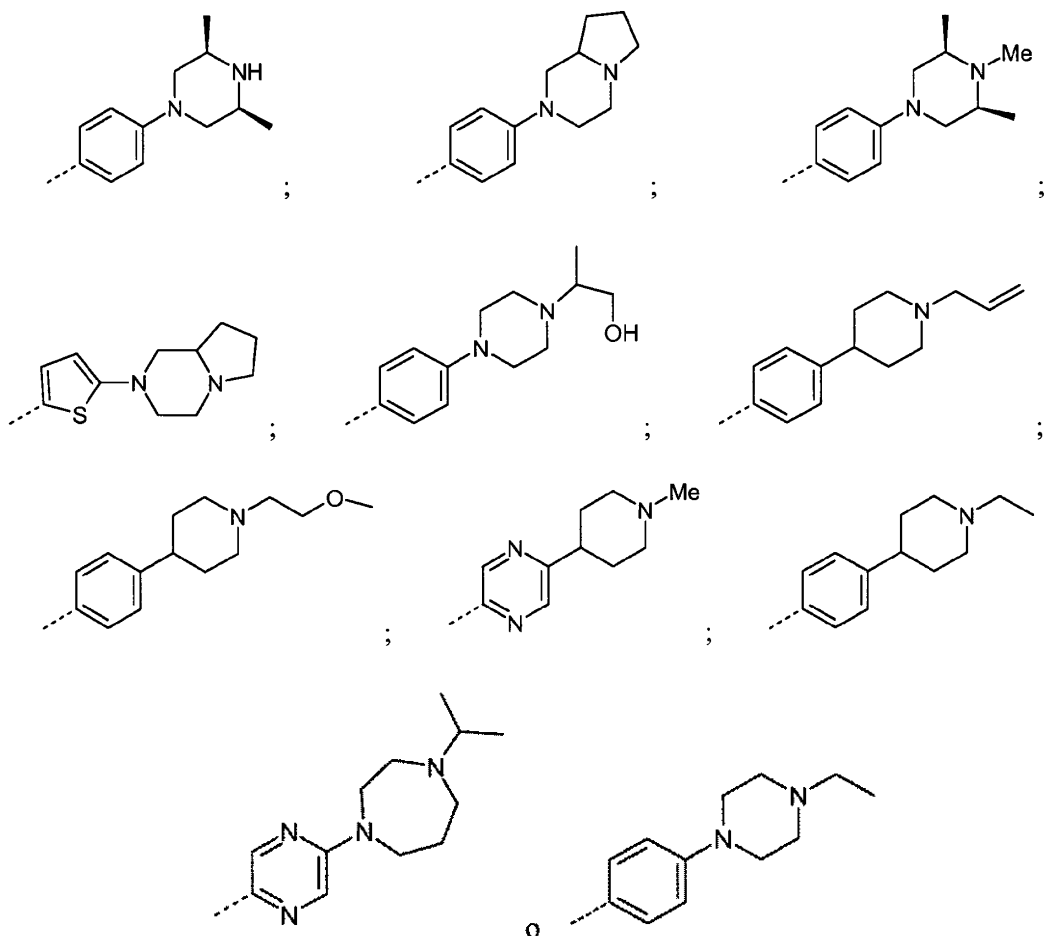


y

-B-(R²)_b representa un grupo

10





5

13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, donde el compuesto se selecciona entre

- 4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(5-fenetil-2H-pirazol-3-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida,
 10 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-morfolin-4-il-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3-fluoro-1-piperidil)metil]benzamida,
 N-[5-[2-[3-(2-Metoxietoxi)fenil]etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 4-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-[5-(2-piridin-3-iletel)-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 15 N-[5-[2-(2-furil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3-furil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 20 N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-metil-piridin-3-carboxamida,
 6-Metoxi-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-metilsulfonyl-benzamida,
 N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-metil-pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3-Metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(prop-2-inilamino)piridin-2-carboxamida,
 25 6-Etilamino-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 4-Acetamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 4-benzamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 6-(2-metoxietoxi)-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 4-ciano-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 30 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benceno-1,4-dicarboxamida,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-pirazol-1-il-benzamida,
 6-anilino-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 4-metanosulfonamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,

4-(hidroximetil)-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 5-formamido-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-2-carboxamida,
 4-(dimetilsulfamoil)-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 6-hidroxi-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 5 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxamida,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1,3-oxazol-5-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(tetrazol-1-il)benzamida,
 N-[5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-il]carbamato de prop-2-enilo,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1,2,4-triazol-1-il)benzamida,
 10 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-pirazol-1-il-piridin-3-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-fluoro-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-3-metoxi-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-3-morfolin-4-il-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-2-metoxi-benzamida,
 15 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(2-etoxietoxi)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(1-piperidil)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-piperidilmetoxi)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-piperazin-1-il-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-6-piperazin-1-il-piridin-3-carboxamida,
 20 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(dimetilaminometil)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(2-hidroxietoxi)benzamida,
 4-(2-aminopropil)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[(3,3-dimetil-1-piperidil)metil]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]benzamida,
 25 4-[(7-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metil]-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[(3-fluoro-1-piperidil)metil]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-iletixi)benzamida,
 4-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etoxi]-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-iletil)benzamida,
 30 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[(metil-(oxolan-2-ilmetil)amino)metil]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-piperidil)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-dimetilamino-benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-5-piperazin-1-il-tiofen-2-carboxamida,
 6-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-3-carboxilato de metilo,
 35 6-cloro-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 6-ciano-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-3-carboxamida,
 4-hidroxi-N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]piridin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-carboxamida,
 ácido 5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxílico,
 40 5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxilato de metilo,
 5-[[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]piridin-2-carboxilato de etilo,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-carboxamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(2-dimetilaminoetilamino)benzamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida,
 45 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-6-piperazin-1-il-piridin-3-carboxamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-1H-pirazol-3-il]-3-piperazin-1-il-benzamida,
 4-(1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-[5-(dimetilaminometil)-2-furil]etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 50 N-[5-(2-benzo[1,3]dioxol-5-iletel)-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(4-metoxi-2-metil-fenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-yodo-benzamida,
 55 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metilamino]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)benzamida,
 60 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 4-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3-metoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(1-metil-4-piperidil)benzamida,
 65 4-(3,4,6,7,8,8a-Hexahidro-1H-pirrol[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,

N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)benzamida,
 5 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzamida,
 10 4-[5-[[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]carbamoil]tiofen-2-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida,
 4-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-
 carboxamida,
 15 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 5-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]benzamida,
 20 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida,
 5-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida,
 5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-
 carboxamida,
 25 5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-
 carboxamida,
 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metil-4-oxidopiperazin-4-io-1-il)benzamida,
 4-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 30 2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-Octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-
 carboxamida,
 5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]tiofen-2-
 carboxamida,
 5-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]tiofen-2-
 carboxamida,
 35 5-(3,4,6,7,8,8a-Hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-
 carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[(3,5-Dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 40 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida,
 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida,
 2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahidropirido[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-
 carboxamida,
 2-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-
 carboxamida,
 45 5-[(3R,5S)-4-(cianometil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-
 carboxamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]pirazin-2-carboxamida,
 5-[(3R,5S)-4-(cianometil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-
 carboxamida,
 50 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida,
 2-(3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c]pirazin-2-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-
 carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 55 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[4-(1-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-il]benzamida,
 N-(3-(3,5-dimetoxibenciloxi)-1H-pirazol-5-il)-2-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 60 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-etilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-etil-3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-prop-2-enilpiperidin-4-il)benzamida,
 4-(1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 65 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-prop-2-inilpiperidin-4-il)benzamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-5-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]tiofen-2-carboxamida,

- N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-[(3S)-3-propan-2-ilpiperazin-1-il]pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 5 4-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-octahidropirrolol[3,4-b]piridin-6-il)-N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(1-metilpiperidin-4-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]benzamida,
 10 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 5-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(1-etilpiperidin-4-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-[3-(metoximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(3-metilaminopirrolidin-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 15 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-prop-2-enil-1,4-diazepan-1-il)benzamida,
 4-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]benzamida,
 20 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)tiofen-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)benzamida,
 25 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-5-(4-prop-2-enil-1,4-diazepan-1-il)pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-propan-2-il-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 5-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirazin-2-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-prop-2-enil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 30 2-(4-ciclopropil-1,4-diazepan-1-il)-N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]pirimidin-5-carboxamida,
 N-[5-[2-[3-(metilcarbamoil)fenil]etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[(3,5-dimetoxifenil)metoxi]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamida y sales farmacéuticamente
 aceptables de uno cualquiera de los mismos.
- 35 14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida.
15. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la r reivindicación 1 donde el compuesto es N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3-il]-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)benzamida.
- 40 16. El uso de un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la preparación de un medicamento para su uso en terapia.
17. Un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como un medicamento.
- 45 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.