

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 408**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 407/14** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09780990 .9**  
96 Fecha de presentación: **23.07.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2324008**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2011**

54 Título: **3,4-Diarilpirazoles como inhibidores de proteína quinasa**

30 Prioridad:  
**24.07.2008 EP 08161076**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.08.2012**

73 Titular/es:  
**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L.**  
**Viale Pasteur, 10**  
**20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:  
**PULICI, Maurizio;**  
**ZUCCOTTO, Fabio;**  
**BADARI, Alessandra;**  
**NUVOLONI, Stefano;**  
**CERVI, Giovanni;**  
**TRAQUANDI, Gabriella;**  
**BONDARO, Sonia;**  
**TRIFIRO', Paolo;**  
**MARCHIONNI, Chiara y**  
**MODUGNO, Michele**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 386 408 T3

## DESCRIPCIÓN

## 3,4-Diarilpirazoles como inhibidores de proteína quinasa

La presente invención se refiere a determinados compuestos 3,4-diarilpirazol sustituidos, que modulan la actividad de proteína quinasas. Los compuestos de la presente invención son por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades producidas por una mala regulación de la actividad de proteínas quinasas. La presente invención también proporciona métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para el tratamiento de enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

La ruta clásica Ras, Raf, MEK (proteína quinasa activada por mitógeno/quinasa regulada por extracelulares), ERK (quinasa regulada por señales extracelulares) desempeña una función central en la regulación de una diversidad de funciones celulares dependientes de contexto celular, incluyendo proliferación celular, diferenciación, supervivencia, inmortalización y angiogénesis (revisado en Peyssonnaud y Eychene, *Biology of the Cell*, 2001, 93,3-62). En esta ruta, los miembros de la familia Raf se reclutan en la membrana plasmática tras la unión al trifosfato de guanosina (GTP) cargado en Ras dando como resultado la fosforilación y activación de proteínas Raf. Después, las Rafs activadas se fosforilan y activan a las MEK, que a su vez fosforilan y activan las ERK. Tras la activación, las ERK se translocan desde el citoplasma al núcleo dando como resultado la fosforilación y regulación de la actividad de factores de transcripción tales como Elk-1 y Myc. Se ha informado que la ruta Ras/Raf/MEK/ERK contribuye al fenotipo tumorigénico induciendo a inmortalización, crecimiento independiente del factor de crecimiento, insensibilidad a señales inhibitorias de crecimiento, capacidad para invadir y producir metástasis, estimulando la angiogénesis e inhibiendo la apoptosis (revisado en Kolch et al., *Exp.Rev. Mol. Med.*, 2002, 25 de abril, <http://www.expertreviews.org/02004386h.htm>). En efecto, la fosforilación de ERK se potencia aproximadamente en un 30% de todos los tumores humanos (Hoshino et al., *Oncogene*, 1999, 18, 813-822). Esto puede ser un resultado de sobreexpresión y/o mutación de miembros clave de la ruta.

Se han descrito tres isoformas de Raf serina/treonina proteína quinasa Raf-1 /c-Raf, B-Raf y A-Raf (revisado en Mercer y Pritchard, *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, 1653, 25-40), los genes para los cuales se piensa que se han producido a partir de duplicación de genes. Los tres genes Raf se expresan en la mayoría de tejidos pero con diferencias: c-Raf se expresa de manera ubicua a niveles altos, mientras que la expresión a nivel alto de B-Raf se encuentra en el tejido neuronal y A-Raf en el tejido urogenital. Los miembros de la familia Raf altamente homólogos tienen solapamiento pero presentan actividades bioquímicas y funciones biológicas distintas (Hagemann y Rapp, *Expt. Cell Res.* 1999, 253, 34-46). La expresión de los tres genes Raf se requiere para el desarrollo murino normal sin embargo tanto c-Raf como B-Raf se requieren para la gestación completa. Ratones B-Raf -/- mueren a E12,5 debido a hemorragia vascular producida por apoptosis aumentada de células endoteliales (Wojnowski et al, *Nature Genet.*, 1997, 16, 293-297). La B-Raf es supuestamente la isoforma principal implicada en la proliferación celular y la diana primaria de Ras oncogénico. Se han identificado 5 mutaciones de sentido equivoco de activación somática exclusivamente para B-Raf, produciéndose con una frecuencia de 66% en melanomas cutáneos malignos (Davies et al., *Nature*, 2002, 417, 949- 954) y también está presente en una amplia diversidad de cánceres humanos, incluyendo pero sin limitación, tumores tiroideos (Cohen et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, 625-627), colangiocarcinomas (Tannapfel et al., *Gut*, 2003, 52, 706-712), cánceres de colon y ovario (Davies et al., *Nature*, 10 2002, 417, 949-954). La mutación más frecuente en B-Raf (80%) es una sustitución de valina por ácido glutámico en la posición 600. Estas mutaciones aumentan la actividad quinasa basal de B-Raf y se piensa que desacoplan la señalización de Raf/MEK/ERK desde transmisiones de proliferación aguas arriba incluyendo la activación de Ras y de receptores de factores de crecimiento resultantes en la activación constitutiva de ERK. Las proteínas B-Raf mutadas se transforman en células NIH3T3 (Davies et al., *Nature*, 2002, 15 417, 949-954) y melanocitos (Wellbrock et al., *Cancer Res.*, 2004, 64, 2338-2342) y también se ha demostrado que son esenciales para la viabilidad y transformación celular de melanoma (Hingorani et al., *Cancer Res.*, 2003, 63, 5198-5202). Como un transmisor en clave de la cascada de señalización Raf/MEK/ERK, B-Raf representa posiblemente un punto de intervención en tumores dependientes de esta ruta.

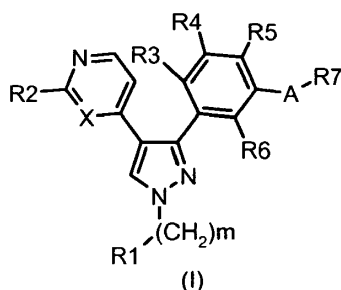
Los derivados de pirazol sustituidos para el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas, tales como inflamación y artritis se desvelan en los documentos WO98/52940 y WO00/31063 a nombre de G.D. Searle & Co.

Los derivados de hidroxiaril-pirazol para el tratamiento del cáncer se desvelan en el documento WO03/055860 a nombre del Instituto de Investigación del Cáncer y WO07/105058 a nombre de Pfizer Inc.

Los derivados de pirimidinil-pirazol para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tales como cáncer se desvelan en el documento WO07/24843 a nombre de SmithKline Beecham Corporation. A pesar de estos desarrollos, aún existe una necesidad de agentes eficaces para dichas enfermedades.

Los autores de la presente invención han descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I), descritos a continuación, son inhibidores de quinasa y son, por tanto, útiles en terapia como agentes antitumorales.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto 3,4-diarilpirazol sustituido representado por la fórmula (I),



en la que:

m es un número entero de 0 a 6;

R1 es hidrógeno, triclorometilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, OH, OR8, NR9R10,

- 5 NR21COR22, COOH, COOR11, CONR12R13, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo, en la que:

cada uno de R8 y R11 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

- 10 R9, R10, R12 y R13 son iguales o diferentes, siendo cada uno independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R9 y R10 así como R12 y R13 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH;

- 15 R21 y R22 son iguales o diferentes, siendo cada uno independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o tomados junto con los átomos a los que están unidos, R21 y R22 pueden formar un heterociclilo opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH;

- 20 X es -CH o N;

R2 es hidrógeno, halógeno, NR14R15, SR23 o SO<sub>2</sub>R23, en los que:

R14 y R15 son independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),

- 25 heterociclilo, arilo y heteroarilo; o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R14 y R15 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH; o R14 es hidrógeno y R15 es COR16,

en la que:

- 30 R16 es OR17, NR18R19 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo, en los que:

R17 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

- 35 cada uno de R18 R19 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R18 y R19 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH;

- 40 R23 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo,

cada R3, R4, R5 y R6 es independientemente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, triclorometilo, ciano, OR20 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado y

cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en la que:

R20 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);

5 A es -CON(Y), -CON(Y)O-, -CON(Y)N(Y)-, -CON(Y)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(Y)-, -SO<sub>2</sub>N(Y)O-, -SO<sub>2</sub>N(Y)N(Y)-, -SO<sub>2</sub>N(Y)CO-, -SO<sub>2</sub>N(Y)CON(Y)-, -SO<sub>2</sub>N(Y)SO<sub>2</sub>-, -N(Y)CO-, -N(Y)SO<sub>2</sub>-, -N(Y)CON(Y)-, -N(Y)CSN(Y)-, -N(Y)CON(Y)N(Y)-, -N(Y)COO-, -N(Y)CON(Y)SO<sub>2</sub>-, -N(Y)SO<sub>2</sub>N(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)-, -C(R'R'')CSN(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)O-, -C(R'R'')CON(Y)N(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)SO<sub>2</sub>-, -C(R'R'')SO<sub>2</sub>N(Y)-, -C(R'R'')SO<sub>2</sub>N(Y)O-, -C(R'R'')SO<sub>2</sub>N(Y)N(Y)-, -C(R'R'')SO<sub>2</sub>N(Y)CO-, -C(R'R'')SO<sub>2</sub>N(Y)SO<sub>2</sub>-, -C(R'R'')N(Y)CO-, -C(R'R'')N(Y)SO<sub>2</sub>-, -C(R'R'')N(Y)CON(Y)-, -C(R'R'')N(Y)CSN(Y)-, -C(R'R'')N(Y)COO-, -C(R'R'')N(Y)SO<sub>2</sub>N(Y)- o -N(Y)C(R'R'')-,  
10 en los que:

Y es hidrógeno o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

y R' y R'' son independientemente hidrógeno o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente, o tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, R' y R'' pueden formar un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

15 R7 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 La presente invención también proporciona métodos para preparar los compuestos 3,4-diarilpirazol sustituidos, representados por la fórmula (I), preparados a través de un proceso que consiste en transformaciones sintéticas convencionales.

25 La presente invención también desvela un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad de la proteína quinasa mal regulada, en particular la familia RAF, la familia PLK, proteína quinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, quinasa weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, familia Cdk/ciclina quinasa, más particularmente la familia RAF, que comprende administrar a un mamífero, que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto 3,4-diarilpirazol sustituido representado por la fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

30 Un método preferido de la presente invención es tratar una enfermedad causada por y/o asociada con la actividad de la proteína quinasa mal regulada, seleccionada del grupo que consiste en cáncer, trastornos celulares proliferativos, infecciones virales, trastornos autoinmunes y neurodegenerativos.

35 Otro método preferido de la presente invención es tratar tipos específicos de cáncer que incluyen, pero sin limitación: carcinoma tal como de vejiga, de mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer microcítico pulmonar, de esófago, de vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroide, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielocítico, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer tiroideo folicular y sarcoma de Kaposi.

45 Otro método preferido de la presente invención es tratar trastornos de proliferación celular específicos, tales como, por ejemplo, hiperplasia de próstata benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

Otro método preferido de la presente invención es tratar infecciones virales, en particular la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por el VIH.

Además, el método de la presente invención también proporciona inhibición de angiogénesis y metástasis tumoral así como el tratamiento de rechazo de trasplante de órganos y de enfermedad de huésped contra injerto.

50 En una realización preferida adicional, el método de la presente invención comprende adicionalmente someter al mamífero que lo necesite a un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con al menos con un agente citostático o citotóxico.

Adicionalmente, la invención proporciona un método *in vitro* para inhibir la actividad de la proteína de la familia RAF que comprende poner en contacto dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo, transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención comprende adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con tratamientos contra el cáncer conocidos, tales como un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas matriciales, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes receptores de factores anticrecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (por ejemplo, inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de la transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares. Adicionalmente, la invención proporciona un producto o un kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, o composiciones farmacéuticas de los mismos y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, individual o secuencial en terapia contra el cáncer.

En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, para su uso como un medicamento.

20 Adicionalmente, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, en la preparación de un medicamento con actividad antitumoral.

Finalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, para su uso en un método del tratamiento del cáncer.

25 A menos que se especifique de otra manera, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) en sí, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todos los isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, transportadores, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención.

30 Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en el que el mismo compuesto de fórmula (I) se convierte *in vivo*, por ejemplo después de la administración a un mamífero que lo necesite. Típicamente, sin representar de ninguna manera un ejemplo limitante, tras la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado puede convertirse en una diversidad de compuestos, incluyendo, por ejemplo, derivados más solubles de tipo derivados hidroxilados, que se excretan fácilmente. Por tanto, dependiendo de la ruta metabólica que ocurra, cualquiera de estos derivados hidroxilados puede considerarse como un metabolito de los compuestos de fórmula (I).

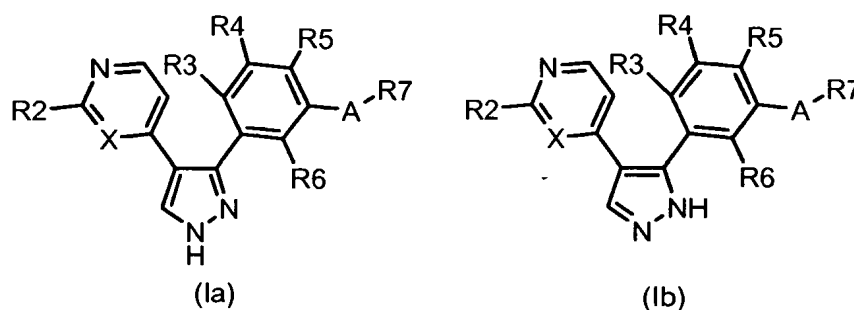
Los profármacos son cualquier compuesto unido covalentemente, que libera *in vivo* el fármaco parental activo de acuerdo con la fórmula (I).

Los N-óxidos son compuestos de fórmula (I), en los que el nitrógeno y oxígeno están en contacto a través de un enlace dativo.

40 Si en un compuesto de la presente invención está presente un centro quiral u otra forma de un centro isomérico, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, se desean incluir en la presente invención. Los compuestos que contienen centro quiral pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida o la mezcla racémica puede separarse usando técnicas bien conocidas y un enantiómero individual puede usarse en solitario. En los casos en los que los compuestos tengan dobles enlaces carbono-carbono no saturados, tanto los isómeros *cis* (*Z*) como los *trans* (*E*) se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

En casos en los que pueden existir compuestos en formas tautoméricas, cada forma se contempla estando incluida en la presente invención, aunque existan en equilibrio o predominantemente en una forma.

50 Como tales, a menos que se proporcione otra cosa, cuando en los compuestos de fórmula (I) *m* es 0 y *R*<sub>1</sub> es hidrógeno, únicamente se indica una de las formas tautoméricas de la fórmula (Ia) o (Ib), aun así, el resto deben interpretarse como comprendidas dentro del alcance de la invención:



En casos en los que puedan existir compuestos en otras formas tautoméricas, tales como tautómeros de ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como incluida en la presente invención, aunque existan en equilibrio, o predominantemente en una forma.

- 5 Con la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado", se pretenden incluir cualquiera de los grupos, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

Con la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado", se pretenden incluir cualquiera de los grupos, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

- 10 Con la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o ramificado", se pretenden incluir cualquiera de los grupos, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo.

Con la expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", se pretende, a menos que se proporcione otra cosa, anillos monocíclicos totalmente de carbono de 3 a 8 miembros, que pueden contener uno o más dobles enlaces, pero no tienen un sistema de electrones  $\pi$  completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexeno y ciclohexadieno.

- 15

Con el término "heterociclilo" se hace referencia a un anillo carbocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

- 20

Con la expresión "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>" se hace referencia a una cadena de hidrocarburo alifático C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1- o 2-butenilo y similares.

Con la expresión "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>" se hace referencia a una cadena de hidrocarburo alifático C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1- o 2-butinilo y similares.

- 25

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo mono-, bi- o carbocíclico con de 1 a 4 sistemas de anillo, opcionalmente condensado o engarzado adicionalmente entre sí por enlaces sencillos, en el que al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", en el que el término "aromático" se refiere a sistemas de enlaces de electrones  $\pi$  completamente conjugados. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo, fenilo,  $\alpha$ - o  $\beta$ -naftilo o grupos bifenilo.

- 30

El término "heteroarilo" se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 8 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo heteroarilo puede estar opcionalmente condensado o engarzado adicionalmente a anillos heterocíclicos y carbocíclicos, aromáticos y no aromáticos. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilo, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo; benzopiranilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 2,3-dihidroquinoxalinilo y similares.

- 35

De acuerdo con la presente invención y al menos que se proporcione lo contrario, cualquiera de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> anteriores puede estar opcionalmente sustituido, en cualquiera de sus posiciones libres, con uno o más grupos, por ejemplo de 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: grupos halógeno, nitro, oxo (=O), ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, hidroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi, heterociclilcarboniloxi, alquilidenaminoxi, carboxilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloiloxicarbonilo, heterociclilalquiloiloxicarbonilamino,

- 40
- 45

ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicililcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, hidroxiaminocarbonilalcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicililsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, 5 cicloalquilcarbonilo, carbonilo heterocíclico, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicililaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato. En cambio, cuando sea adecuado, cada uno de los sustituyeres anteriores puede estar sustituido adicionalmente con uno o más de los grupos mencionados anteriormente.

Con la expresión átomo de halógeno, se hace referencia a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

10 Con el término ciano, se hace referencia al residuo -CN.

Con el término nitro, se hace referencia a un grupo -NO<sub>2</sub>.

Con la expresión alquilo polifluorado o alcoxi polifluorado, se hace referencia a cualquiera de los grupos alquilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineales o ramificados, que están sustituidos con uno o más de un átomo de flúor, tales como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

15 Con el término hidroxialquilo se hace referencia a cualquiera de los alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> anteriores, que portan un grupo hidroxilo, tal como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

De todo lo anterior, es evidente para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre es un grupo compuesto, tal como, por ejemplo, arilamino debe interpretarse como construido convencionalmente de las partes de las que se obtiene, por ejemplo, un grupo amino que está sustituido adicionalmente con arilo, en el que el arilo es como se ha definido anteriormente.

De forma parecida, cualquiera de los términos, tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, carbonilo heterocíclico, heterocicililcarbonilamino, cicloalquiloalcoxicarbonilo y similares, incluyen grupos en los que los restos alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y heterocicililo son como se han definido anteriormente. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo, ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, fumárico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isotiónico y salicílico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también incluyen las sales con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, específicamente sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, carbonatos o bicarbonatos, aminas acíclicas o cíclicas, preferentemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

m es un número entero de 0 a 2;

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

35 A es -CON(Y), -CON(Y)O-, -CON(Y)N(Y)-, -CON(Y)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(Y)-, -N(Y)CO-, -N(Y)SO<sub>2</sub>-, -N(Y)CON(Y)-, -N(Y)CSN(Y)-, -N(Y)COO-, -C(R'R'')CON(Y)-, -C(R'R'')N(Y)CO-, -C(R'R'')N(Y)CON(Y)-,

en la que:

Y, R' y R'' son como se han definido anteriormente.

Una clase preferida adicional de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

40 R1 es hidrógeno, triclorometilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, OH, OR8, NR9R10, CONR12R13 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicililo, arilo y heteroarilo, en los que:

R8, R9, R10, R12 y R13 son como se han definido anteriormente.

Una clase particularmente preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

45 R1 es hidrógeno, triclorometilo, trifluorometilo, halógeno y ciano.

Otra clase preferida adicional de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

R2 es hidrógeno o NR14R15, en el que:

R14 y R15 son independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre

alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo o heteroarilo.

Otra clase preferida adicional de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

cada R3, R4, R5 y R6 es independientemente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, triclorometilo o ciano.

Otra clase preferida adicional de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

- 5 R7 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo.

Son compuestos específicos preferidos de fórmula (I) los compuestos que se enumeran a continuación:

- 1) 1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 2) 2,5-difluoro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida,
- 10 3) N-(4-cloro-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida,
- 4) N-(4-terc-butil-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida,
- 5) 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-[1-(2-fluoro-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil]-urea,
- 6) [3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-sulfónico,
- 7) [3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofeno-3-sulfónico,
- 15 8) 1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-p-tolil-urea,
- 9) 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea,
- 10) 1-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 11) 1-[3-(1-cianometil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 12) 1-[3-[4-(2-amino-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 20 13) 1-[3-[1-(2-fluoro-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 14) 1-[3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 15) 1-[3-(1-piperidin-4-il-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 16) N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida,
- 17) N-[4-(3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il]-acetamida,
- 25 18) N-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 19) [2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofeno-3-sulfónico,
- 20) [2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-sulfónico,
- 21) [2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico,
- 22) 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea,
- 30 23) 1-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea,
- 24) 1-[2-fluoro-5-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 25) 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea,
- 26) [2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico,
- 27) [2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoroetanosulfónico,
- 35 28) N-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-C,C,C-trifluorometanosulfonamida,
- 29) [2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclohexanosulfónico,
- 30) 1-[3-(4-pirimidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,



- 31) 1-{3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 32) N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-acetamida,
- 33) 2,5-difluoro-N-[3-(4-pirimidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida,
- 34) N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 5 35) N-(4-{3-[3-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-acetamida,
- 36) N-[2,4-difluoro-3-(4-pirimidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 37) N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 38) N-(4-{3-[3-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-2,6-difluoro-fenil]-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-acetamida,
- 39) N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-propionamida,
- 10 40) N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-isobutiramida,
- 41) [4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- 42) 2-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida,
- 43) 4-hidroxi-N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-butiramida,
- 15 44) N-(4-{3-[3-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-piridin-2-il)-acetamida,
- 45) N-(4-{3-[3-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-2,6-difluoro-fenil]-1H-pirazol-4-il}-piridin-2-il)-acetamida,
- 46) 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida,
- 47) éster etílico del ácido 4-piridin-4-il-3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazol-1-carboxílico
- 48) 1-[3-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 20 49) 1-[3-(1-butil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 50) 1-[3-(1-Isobutil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 51) N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 52) N-[2,4-difluoro-3-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 53) N-[2,4-difluoro-3-[4-(2-metilamino-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 25 54) N-{3-[4-(2-etilamino-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 55) N-{3-[4-(2-etilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 56) N-[2,4-difluoro-3-(1-isobutil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 57) N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida,
- 58) N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida,
- 30 59) N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-4-fluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 60) N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 61) N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 62) N-[2,4-difluoro-3-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 63) N-[2,4-difluoro-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 35 64) N-(2,4-difluoro-3-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il}-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,
- 65) N-{3-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,

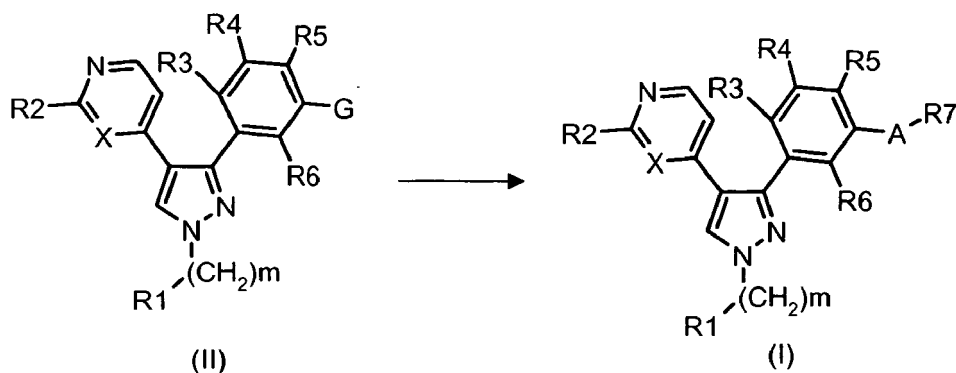
66) (2,5-difluoro-bencil)-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amina,

67) 4-{3-[3-(2,5-difluoro-benciloxi)-2,6-difluoro-fenil]-1-etil-1H-pirazol-4-il}-piridina y

68) N-{3-[4-(2-Amino-piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida.

- 5 La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, usando las rutas de reacción y esquemas sintéticos que se describen más adelante y empleando las técnicas disponibles en la materia y materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos siguientes, pero los expertos en la materia reconocerán que las preparaciones descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis en compuestos no ilustrados de acuerdo con la presente invención puede realizarse mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo protegiendo adecuadamente grupos de interferencia, cambiándolos por otros reactivos adecuados conocidos en la materia, o haciendo modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerá que otras reacciones indicadas en la presente memoria o conocidas en la técnica tienen capacidad de adaptación para preparar otros compuestos de la invención.
- 10
- 15 El Esquema 1 ilustrado muestra la preparación de un compuesto de fórmula (I).

Esquema 1



en la que

- 20 G es un precursor adecuado de los grupos A-R7 definidos anteriormente, tal como un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo nitro, un halógeno, un grupo ciano o un éster carboxílico adecuado; y X, m, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se han definido anteriormente.

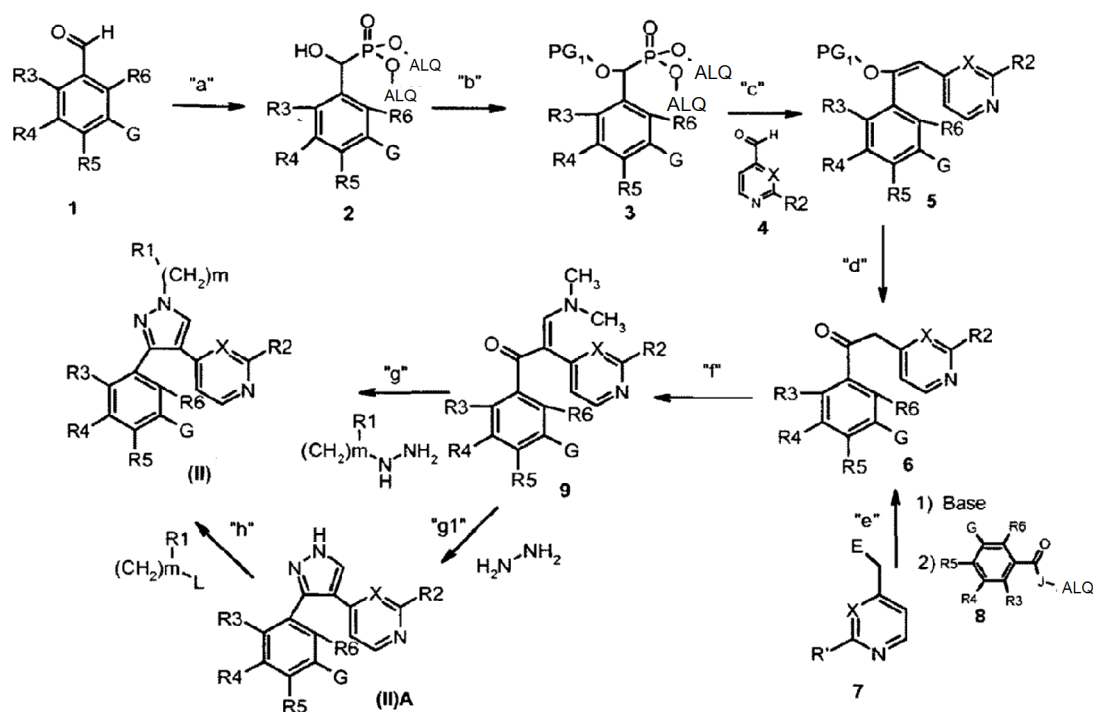
El compuesto intermedio de fórmula (II) se prepara de acuerdo con los métodos A, B, C y D que se describen más adelante.

Un compuesto de fórmula (II) puede convertirse opcionalmente en otro compuesto de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de los métodos E y F que se describen más adelante.

- 25 Un compuesto de fórmula (I) se prepara siguiendo uno de los métodos sintéticos que se describen más adelante en la presente memoria los métodos G, H, I, J y M.

Un compuesto de fórmula (I) puede convertirse opcionalmente en otro compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de los métodos K y L que se describen más adelante.

- 30 Todos los expertos en la materia reconocerán que cualquier transformación realizada de acuerdo con dichos métodos puede exigir modificaciones convencionales, por ejemplo, protección de grupos de interferencia, cambio a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o hacer modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

**Método A**

En el esquema anterior, X, m, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y G son como se han definido anteriormente, J es oxígeno o un grupo  $-N(CH_3)O-$ , PG<sub>1</sub> es un grupo protector, tal como derivados de sililo, acilo o tetrahidropiridilo, Alq es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, E es hidrógeno o alcóxicarbonilo, L es OH o un grupo protector que puede trabajar como un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un tosilato, mesilato o triflato.

En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (II), que se describe en el método A, en la etapa "a", un compuesto de fórmula 1 se hace reaccionar con un dialquilfosfito para producir un fosfonato de hidroxialquilo de fórmula 2. En las etapas "b" y "c" la protección de la función alcohólica seguido de reacción de tipo Wittig con 4-piridilo o 4-pirimidinilo carboxaldehído adecuado de fórmula 4 proporciona un compuesto de fórmula 5 que, en la etapa "d", se hidroliza convenientemente para producir una cetona representada por la fórmula 6. En la etapa "e", el último puede obtenerse comenzando alternativamente a partir de un compuesto de fórmula 7 que se transforma en el anión metálico correspondiente y se hace reaccionar con un carboxilato de alquilo aromático o amida de Weinreb de fórmula 8. En la etapa "f", la transformación de un compuesto de fórmula 6 para dar pirazoles se consigue formando un derivado de enamina de fórmula 9, seguido en la etapa "g" y "g1" de condensación con una hidrazina adecuada para dar un compuesto de fórmula (II). Con una hidrazina sustituida, la última reacción proporciona una mezcla de regioisómeros, a partir de los cuales el isómero deseado se purifica por métodos conocidos, tales como cromatografía sobre gel de sílice o HPLC preparativa. Cuando se usa hidrazina, se obtiene un pirazol sin sustituir en N de fórmula (II)A (m es 0 y R1 es hidrógeno).

En el último caso en la etapa "h", la introducción del grupo  $-(CH_2)_mR_1$  para formar un compuesto de fórmula (II) se consigue a través de N-alkilación de un agente de alquilación adecuado  $L-(CH_2)_mR_1$ , en el que L es un grupo que, opcionalmente después de la activación, puede trabajar como grupo saliente. La última reacción podría producir una mezcla de regioisómeros a partir de la que el isómero deseado se purifica por métodos conocidos, tales como cromatografía sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

De acuerdo con la etapa "a" del método A, la condensación entre un aldehído aromático de fórmula 1 y un dialquilfosfito puede conseguirse por una diversidad de maneras de acuerdo con métodos convencionales. Preferentemente, se realiza en presencia de una base, tal como trietilamina (TEA), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7eno (DBU), diisopropilamida de litio (LDA), metóxido sódico o similares, preferentemente en un disolvente, tal como, por ejemplo, acetato de etilo, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la etapa "b" del método A, la protección de la funcionalidad alcohólica puede conseguirse por una diversidad de maneras de acuerdo con métodos convencionales que se apreciarán fácilmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, dicho grupo alcohólico puede protegerse en forma de derivados de sililo mediante tratamiento con un agente de sililación adecuado, tal como cualquier haluro de alquilsililo o azida, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7eno (DBU) o mediante tratamiento con 1,1,1,3,3,3-

hexametildisilazano en presencia de cantidades submolares de yodo o de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico. Dichas reacciones pueden realizarse usando una diversidad de disolventes, tales como diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. De nuevo, dicha protección puede realizarse mediante acilación siguiendo un tratamiento con un agente de acilación adecuado, tal como un cloruro o anhídrido de ácido, en presencia de una base, usando una diversidad de disolventes, tales como diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo o similares, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Mas preferentemente, dicha protección puede conseguirse usando 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de un catalizador ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico (PTSA), usando disolventes, tales como tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la etapa "c" del método A, la reacción de un compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula 4 puede realizarse en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, metóxido sódico, etóxido sódico, hidruro sódico, diisopropilamida de litio o trietilamina, en una diversidad de disolventes, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, diclorometano o similares, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la etapa "d" del método A, la conversión de un compuesto de fórmula 5 en un compuesto de fórmula 6 puede conseguirse de una diversidad de maneras conocidas en la técnica, dependiendo de la naturaleza del grupo protector en si mismo. Por ejemplo, cuando el grupo protector introducido en la etapa "b" del método A es tetrahidropiraniilo, la conversión se hace usando cualquiera de los métodos hidrolíticos conocidos en la bibliografía, por ejemplo, usando una solución acuosa de ácido clorhídrico en un co-disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo o similares, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Cuando, por ejemplo, dicho grupo protector es un grupo sililo, la desprotección puede conseguirse usando ácidos fuertes como ácido trifluoroacético, ácido perclórico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, así como fluoruro de tetrabutilamonio y derivados de los mismos, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, acetonitrilo, diclorometano o similares, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Cuando, por ejemplo, dicho grupo protector es un grupo acilo, la desprotección puede conseguirse usando álcalis acuosos, tales como NaOH, KOH, LiOH o similares, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como etanol, metanol, tetrahidrofurano o similares.

De acuerdo con la etapa "e" del método A, un compuesto de fórmula 7 se convierte en un compuesto de fórmula 6 mediante reacción con una base fuerte, tal como hexametildisilazano sódico (NaHMDS), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), diisopropilamida de litio (LDA), un reactivo de Grignard y similares, siguiendo condensación con un carboxilato de alquilo aromático o una amida de Weinreb de fórmula 8. Dicha reacción se realiza típicamente usando una diversidad de disolventes, tales como tolueno, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o similares, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la etapa "f" del método A, la síntesis del derivado de enamina de fórmula 9 se consigue usando una N,N-dimetilformamida dialquil acetal, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida dimetil acetal, N,N-dimetilformamida ditercutil acetal y similares, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o similares, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la etapa "g" del método A, la conversión de un compuesto de fórmula 9 en un compuesto de fórmula (II) se consigue usando un derivado de hidrazina de fórmula  $\text{NH}_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{R}_1$ , en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, acetonitrilo, ácido acético, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Cuando se usa hidrazina (m es 0 y R1 es hidrógeno), la reacción se realiza de acuerdo con la etapa "g1" del método A, produciendo un pirazol sin sustituir en N de fórmula (II)A.

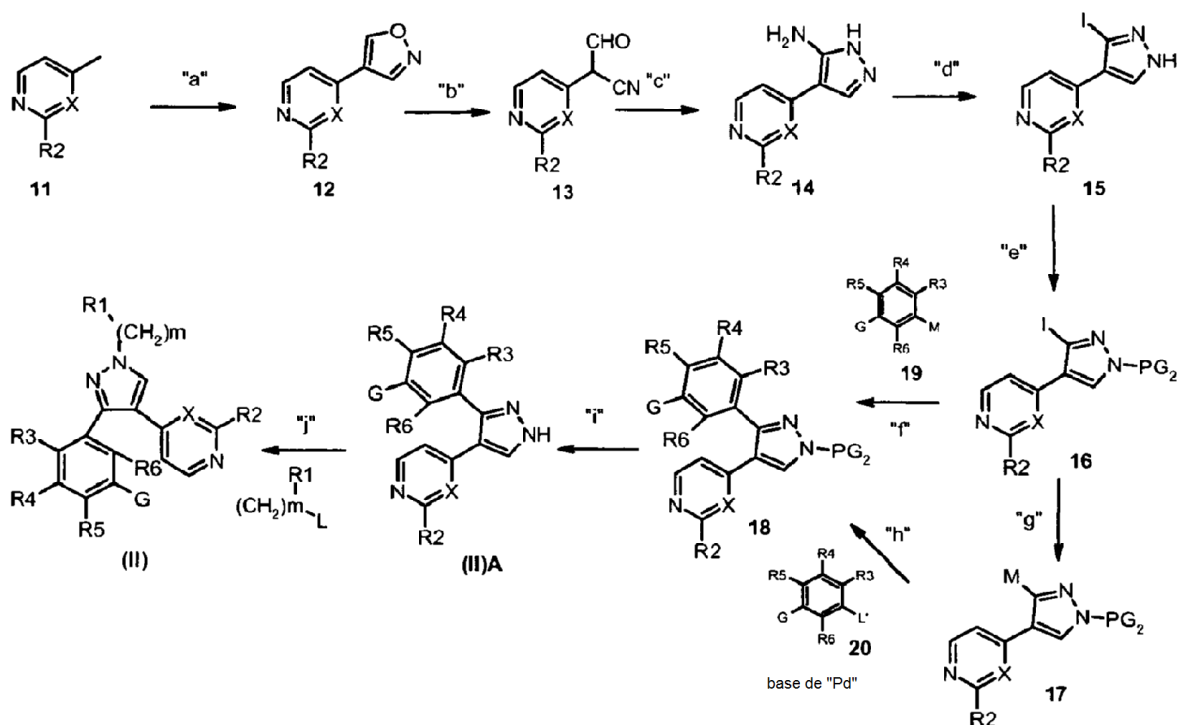
De acuerdo con la etapa "h" del método A, la conversión de dicho pirazol sin sustituir en N de fórmula (II)A en otro compuesto de fórmula (II) puede conseguirse usando un compuesto de fórmula  $\text{L}-(\text{CH}_2)_m\text{R}_1$ , en la que L es OH, en dicho caso pueden emplearse las condiciones de Mitsunobu, o L es un grupo que opcionalmente después de la activación, puede trabajar como grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un tosilato, mesilato o triflato.

En el caso anterior, es decir, cuando se emplea el protocolo de Mitsunobu, la reacción puede conseguirse usando un azodicarboxilato de dialquilo, tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares, en presencia de una trialkil o triaril fosfina, preferentemente trifenil fosfina, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo. Cuando L es un átomo de halógeno o un grupo, tal como tosilato, mesilato, triflato o similares, la conversión puede conseguirse usando una base adecuada, tal como, por ejemplo, NaH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , NaOH, DBU, LiHMDS y similares, en un disolvente adecuado, tal como

diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido acético, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilslufóxido y similares. Dichas reacciones pueden realizarse a temperaturas que varían de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas. Si se necesita, pueden separarse y purificarse compuestos de fórmula (II) por

5

### Método B



En el esquema anterior, X, m, R1, R2, R3, R4, R5, R6, G y L son como se han definido anteriormente, L' es un grupo que puede trabajar como grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un tosilato, mesilato o triflato y PG<sub>2</sub> es un grupo protector, tal como p-metoxibencilo, tetrahidropiraniolo, tritilo o un derivado de sililo, tal como trimetilsililetoximetilo (SEM) y 2-trimetilsililetanosulfonilo (SES) y M es B(OH)<sub>2</sub>, B(Oalq)<sub>2</sub>, Sn(Alq)<sub>3</sub>, Al(Alq)<sub>2</sub>, ZnHal, MgHal o ZrCp<sub>2</sub>Hal.

10

En otro proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (II), que se describe en el método B, en la etapa "a" se hace reaccionar un derivado de 4-picolina o 4-metilpirimidina de fórmula 11 con tricloruro de fosforilo en condiciones de Vilsmeier para formar un derivado de malonaldehído, que se condensa con hidroxilamina para formar el compuesto de isoxazol de fórmula 12. En la etapa "b", la apertura de anillo del derivado de isoxazol produce un compuesto de fórmula 13, después, en la etapa "c", la condensación con hidrazina produce el derivado de pirazol de fórmula 14. En la etapa "d", una reacción de Sandmeyer se usa para convertir para convertir un compuesto de fórmula 14 en un derivado de yodopirazol de fórmula 15. En la etapa "e", la protección del nitrógeno de pirazol de un compuesto de fórmula 15 con un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, p-metoxibencilo, tetrahidropiraniolo o tritilo produce el intermedio de fórmula 16. En la etapa "f", éste último puede transformarse en un compuesto de fórmula 18, aprovechando cualquiera de las reacciones de acoplamiento cruzado adecuadas para la formación de enlaces carbono-carbono. Dichas reacciones, que se conocen bien en la técnica, implican acoplamiento con un reactivo organometálico adecuado, tal como, por ejemplo, un compuesto de organoboro, organoestaño, organocinc, organoaluminio o organozirconio y similares. Como alternativa, en la etapa "g", un compuesto de fórmula 16 se transforma en un derivado organometálico, tal como un derivado de boro-prazol, que a su vez, en la etapa "h", se acopla de forma cruzada a un electrófilo adecuado, tal como un compuesto de haluro de arilo de fórmula 20, para formar un compuesto de fórmula 18. Después, en la etapa "i", un compuesto de fórmula 18 se desprotege para dar un compuesto de fórmula (II)A. Finalmente, en la etapa "j", la introducción del grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R1 para formar un compuesto de fórmula (II) se consigue a través de N-alkilación de un agente de alquilación adecuado L-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R1. La última reacción podría producir una mezcla de regioisómeros a partir de la que el isómero deseado se purifica por métodos conocidos, tales como cromatografía sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

15

20

25

30

De acuerdo con la etapa "a" del método B, un compuesto de fórmula 11 se hace reaccionar con el reactivo de Vilsmeier, que puede prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la materia, siguiendo condiciones, tales como las que se indican por Arnold (Arnold, Z. Coll. Czech. Chem. Commun., 1963, 28, 863). La

35

condensación del derivado de malonaldehído con hidroxilamina se consigue usando un disolvente, tal como etanol, tetrahidrofurano o similares, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

5 De acuerdo con la etapa "b" del método B, la apertura de anillo del isoxazol de fórmula 12 se consigue usando un álcali acuoso, tal como NaOH, KOH, LiOH o similares, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como etanol, metanol, tetrahidrofurano o similares.

10 De acuerdo con la etapa "c" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula 13 en un compuesto de fórmula 14 se consigue usando hidrazina en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, acetonitrilo, ácido acético, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

15 De acuerdo con la etapa "d" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula 14 en un compuesto de fórmula 15 se consigue preparando una sal de diazonio, que puede hacerse usando nitrito sódico en agua o disolventes acuosos, en presencia de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares, siguiendo un tratamiento con una sal de yodo, tal como KI, NaI, CsI, CuI, opcionalmente en presencia de yodo. Como alternativa, la sal de diazonio puede obtenerse usando nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dimetoxietano, tetrahidrofurano y similares, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. De acuerdo con la etapa "e" del método B, la protección de un derivado de yodopirazol de fórmula 15 puede conseguirse por una diversidad de maneras que se conocen bien por los expertos en la materia, dependiendo de la naturaleza de dichos grupos protectores. Por ejemplo, la protección puede realizarse usando bromuro de p-metoxibencilo en disolventes, tales como N,N-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada, tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o similares, a una temperatura que varía de 20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Como alternativa, la protección puede conseguirse usando dihidropirano en disolventes, tales como diclorometano, tetrahidrofurano o similares, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico (PTSA) a una temperatura que varía de 20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Sin embargo, en un contexto adicional, dicha protección puede conseguirse usando cloruro de tritilo en disolventes, tales como tolueno, diclorometano, tetrahidrofurano o similares, en presencia de una base, tal como trietilamina, DBU o similares. De nuevo, cuando dicho grupo protector se representa por un grupo SEM o SES, la protección puede conseguirse usando un agente de siliilación adecuado, tal como haluro de SEM o haluro SES, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7eno (DBU). Dichas reacciones pueden realizarse usando una diversidad de disolventes, tales como diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

35 De acuerdo con la etapa "f" del método B, un intermedio de fórmula 16 se acopla de forma cruzada con un organometal adecuado, tal como, por ejemplo, un compuesto de organoboro (reacción de Suzuki), un compuesto de organoestaño (reacción de Stille), un organocinc, un compuesto de organoaluminio u organocirconio (reacción de Negishi) y similares. Dichas reacciones se conocen bien entre los expertos en la materia. Una reacción preferida es la reacción de Suzuki, en la que un boronato de arilo o heteroarilo adecuado se usa en presencia de un catalizador basado en paladio, tal como, por ejemplo, tetrakis trifenil fosfina paladio, y una base adecuada, tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Rb<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, CsF y similares.

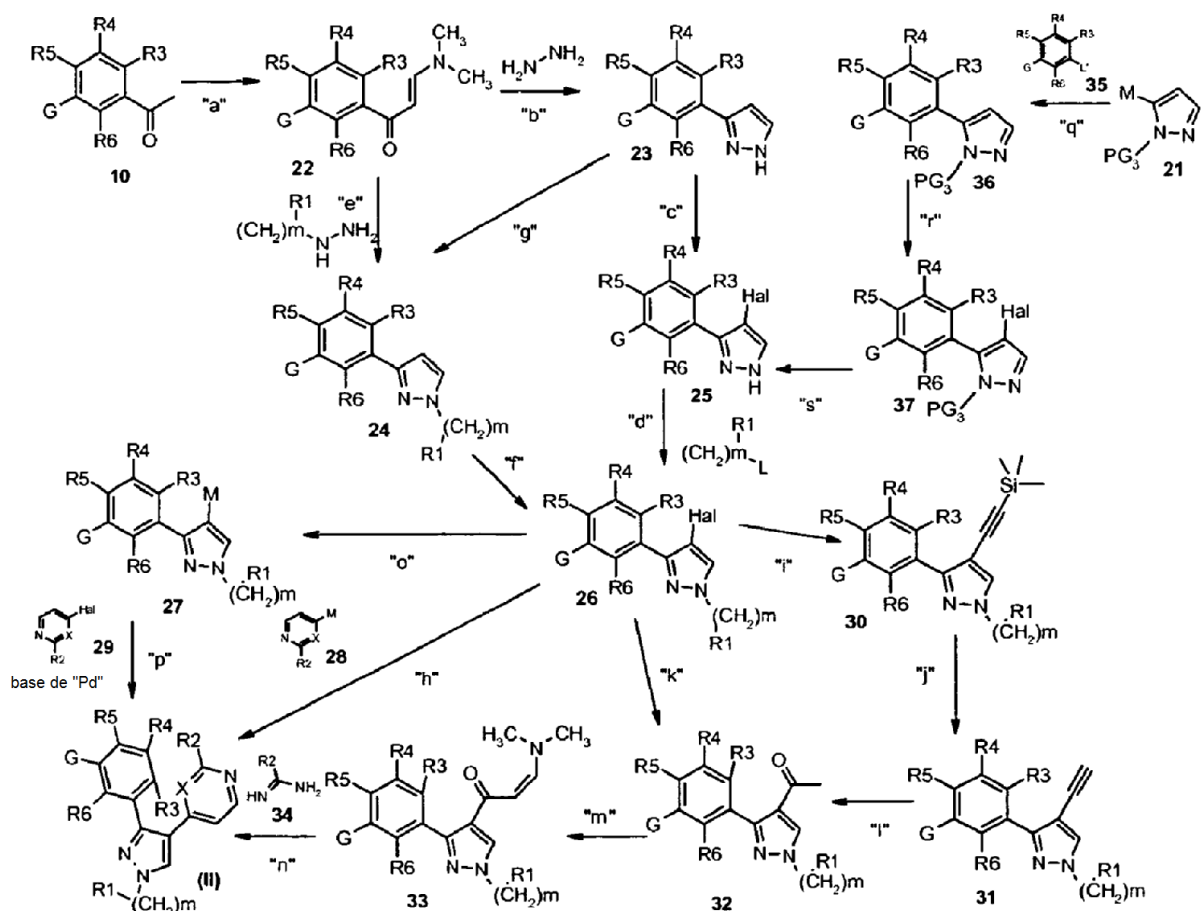
40 De acuerdo con la etapa "g" del método B, un compuesto de fórmula 18 también puede obtenerse transformando un compuesto de fórmula 16 en un derivado organometálico adecuado, tal como un organoboro, un organoestaño o similares. Son organometales preferidos compuestos de organoboro que pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 16 con un compuesto de boro adecuado, tal como bis(pinacolato)diboro, pinacolborano o similares, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como acetato de paladio, PdCl<sub>2</sub>(dppf) y de una base adecuada, tal como KOAc, trietilamina y similares, en disolventes, tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano o similares, a una temperatura que varía de 20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. De acuerdo con la etapa "h" del método B, el derivado organometálico se hace reaccionar con un electrófilo adecuado de fórmula 20, tal como un haluro de arilo un trifluorometanosulfonato (triflato), un metanosulfonato (mesilato) o un p-toluenosulfonato (tosilato), en presencia de un catalizador basado en paladio o níquel, tal como, por ejemplo, tetrakis trifenilfosfina paladio, y una base adecuada, tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Rb<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, CsF y similares, para dar un compuesto de fórmula 18.

55 De acuerdo con la etapa "i" de métodos B, la retirada del grupo protector PG<sub>2</sub> puede conseguirse por una diversidad de maneras, dependiendo de la naturaleza de dicho grupo protector. Por ejemplo, cuando PG<sub>2</sub> es un grupo tetrahidropiraniilo, la transformación de un compuesto de fórmula 18 en un compuesto de fórmula (II)A puede conseguirse usando ácido clorhídrico en metanol o etanol. Cuando dicho grupo protector es, por ejemplo, p-metoxibencilo o tritilo, la transformación de un compuesto de fórmula 18 en un compuesto de fórmula (II)A puede conseguirse usando ácidos fuertes, tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un codisolvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura que varía de 20 °C a reflujo o por encima, con la condición de que la reacción se realicen un vial cerrado herméticamente, calentando, por ejemplo, con un orno microondas, durante un

tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la etapa "j" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula (II)A en otro compuesto de fórmula (II) se consigue como se describe en la etapa "h" del método A.

### Método C



- 5 En el esquema anterior, X, m, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, G, L y M son como se han definido anteriormente, Hal es halógeno y PG<sub>3</sub> es un grupo protector en dirección orto, tal como tetrahidropiraniolo, trimetilsililtoximetilo (SEM), metoxietoximetilo (MEM) o benciloximetilo (BOM).

- 10 En un método sintético adicional para la preparación de un compuesto de fórmula (II), que se describe en el método C, en la etapa "a", una cetona aromática de fórmula 10 se condensa con N,N-dimetilformamida dialquil acetil para formar un derivado de enaminona de fórmula 22, que en las etapas "b" y "e" se condensa con una hidrazina adecuada para formar un compuesto de pirazol. Con una hidrazina sustituida, la última reacción puede producir una mezcla de regioisómeros a partir de los que el compuesto 24 puede separarse y purificarse por cromatografía sobre gel de sílice o HPLC preparativa. Cuando se usa hidrazina (m es 0 y R<sub>1</sub> es hidrógeno), se obtiene un pirazol sin sustituir en N de fórmula 23. En el último caso, en la etapa "g", la introducción del grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>1</sub> para formar un compuesto de fórmula 24 se consigue a través de N-alkilación con un agente de alquilación adecuado de fórmula L-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>1</sub>. Después, en las etapas "c" y "f" se transforman pirazoles de fórmula 23 y 24 respectivamente, en compuestos halogenados de fórmula 25 y 26, respectivamente, mediante reacción con una N-halosuccinimida, por ejemplo, N-yodosuccinimida.

- 20 Como alternativa, un compuesto de fórmula general 25 puede obtenerse, partiendo de un reactivo organometálico de fórmula 21, tal como un derivado de boro-pirazol que, en la etapa "q", se acopla de forma cruzada con un electrófilo adecuado, tal como un haluro de heteroarilo de fórmula 35, para formar un compuesto de fórmula 36, que en la etapa "r" se halogena para formar un compuesto de fórmula 37. En la etapa "s", éste último se desprotege para dar un compuesto de fórmula general 25.

- 25 En la etapa "d", un compuesto de fórmula 25 se transforma en un compuesto de fórmula 26 a través de N-alkilación con un agente de alquilación adecuado de fórmula L-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>1</sub> de manera análoga a la etapa "g".

Un compuesto de fórmula 26 constituye un intermedio clave, que puede transformarse en un compuesto de fórmula (II), siguiendo una diversidad de rutas sintéticas.

5 Por ejemplo, en la etapa "h", un compuesto de fórmula 26 se transforma directamente en un compuesto de fórmula (II), aprovechando cualquiera de las reacciones de acoplamiento cruzado adecuadas para la transformación de enlaces carbono-carbono. Dichas reacciones, que se conocen bien en la técnica, implican acoplamiento con un reactivo organometálico adecuado, tal como, por ejemplo, un compuesto de organoboro (reacción de Suzuki).

Como alternativa, en la etapa "o", un compuesto de fórmula 26 se transforma de un derivado organometálico, tal como un derivado de boro-pirazol, que en la etapa "p", se acopla de forma cruzada a un electrófilo adecuado, tal como, un haluro de heteroarilo de fórmula 29, para formar un compuesto de fórmula (II).

10 Como alternativa, en la etapa "k", un compuesto de fórmula 26 se acopla de forma cruzada con un enol éter adecuado para dar un compuesto de fórmula 32, mediante una secuencia de dos etapas que implica acoplamiento cruzado con un derivado organometálico de enol éter seguido de hidrólisis del intermedio de enol éter.

15 Como alternativa, en la etapa "i", un compuesto de fórmula 26 se somete a una reacción de tipo Sonogashira con trimetilsililacetileno para formar un intermedio de fórmula 30. En la etapa "j", la destilación de este último seguido de hidratación del alquino intermedio que se realiza en la etapa "l", proporciona un compuesto de fórmula 32. En la etapa "m", la transformación de un compuesto de fórmula 32 en un compuesto de fórmula (II) se consigue mediante la formación del derivado de enamina de fórmula 33, que, en la etapa "n" se condensa con un derivado de guanidina adecuado o un derivado de S-alquil isotiourea para dar un compuesto de fórmula (II), en la que X es un átomo de nitrógeno.

20 De acuerdo con la etapa "a" del método C, la síntesis del derivado de enamina de fórmula 22 se consigue como se describe para la etapa "f" del método A.

De acuerdo con la etapa "e" del método C, la conversión del compuesto de fórmula 22 en el compuesto de fórmula 24 se consigue como se describe en la etapa "g" del método A.

25 De acuerdo con la etapa "b" del método C, en la que se usa hidrazina (m es 0 y R1 es hidrógeno), se obtiene un pirazol sin sustituir en N de fórmula 23. La reacción se realiza como se ha descrito en la etapa "g1" del método A.

De acuerdo con las etapas "d" y "g" del método C, la conversión de un compuesto de fórmula 23 o 25 en otro compuesto de fórmula 24 ó 26 respectivamente, se consigue como se describe en la etapa "h" del método A.

30 De acuerdo con las etapas "c" y "f" del método C, la transformación de un compuesto de fórmula 23 ó 24 en un compuesto de fórmula 25 o 26 respectivamente, puede conseguirse usando una diversidad de agentes de halogenación. Se prefiere la yodación, que puede conseguirse usando yodo, monocloruro de yodo o N-yodo succinimida. La reacción con yodo se realiza, por ejemplo, usando disolventes, tales como acetonitrilo, tolueno, diclorometano o agua y similares, opcionalmente en presencia de KI o de una base, tal como trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH y similares, a temperaturas que varían de -20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas. La reacción con monocloruro de yodo se realiza usando disolventes, tales como ácido acético, diclorometano o similares, a temperaturas que varían de -20 °C a reflujo, durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas. Preferentemente, dicha reacción se realiza usando N-yodosuccinimida en disolventes, tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, a temperaturas que varían de -20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

40 De acuerdo con la etapa "q" del método C, un reactivo organometálico de fórmula 21 se acopla con un electrófilo adecuado como se describe en la etapa "h" del método B.

De acuerdo con la etapa "r" del método C, un arilpirazol protegido de fórmula 36 se transforma en un derivado halogenado de fórmula 37 como se ha descrito para las etapas "c" y "f" del método C.

45 De acuerdo con la etapa "s" del método C, la retirada del grupo protector PG<sub>3</sub> puede conseguirse por una diversidad de maneras, dependiendo de la naturaleza de dicho grupo protector. Por ejemplo, cuando PG<sub>3</sub> es un grupo tetrahidropirano, un grupo trimetilsililtoximetilo (SEM) o un metoxietoximetilo (MEM), una transformación de un compuesto de fórmula 37 en un compuesto de fórmula 25 puede conseguirse usando ácido clorhídrico en metanol o etanol. Cuando PG<sub>3</sub> es un grupo benciloximetilo, la desprotección también puede conseguirse mediante hidrogenación catalítica.

50 De acuerdo con la etapa "h" del método C, el intermedio de fórmula 26 puede acoplarse de forma cruzada con un organometal adecuado, tal como, por ejemplo, un compuesto de organoboro (reacción de Suzuki), un compuesto de organoestaño (reacción de Stille), un compuesto de cinc orgánico, organoaluminio u organocirconio (reacción de Negishi) y similares. Dichas reacciones bien conocidas para los expertos en la materia se consiguen como se ha descrito en la etapa "f" del método B. De acuerdo con la etapa "o" del método C, un compuesto de fórmula (II) puede obtenerse de forma alternativa transformando un compuesto de fórmula 26 en un derivado organometálico adecuado, tal como un organoboro, un organoestaño o similares, como se describe en la etapa "g" del método B.

55



De acuerdo con la etapa "p" del método C, dicho derivado organometálico se hace reaccionar con un electrófilo adecuado, tal como se describe en la etapa "h" del método B.

De acuerdo con la etapa "k" del método C, un compuesto de fórmula 26 se acopla de forma cruzada con un derivado organometálico de enol éter, tal como 1-etoxiviniltri-*n*-butilestaño siguiendo hidrólisis del intermedio de éter enol.

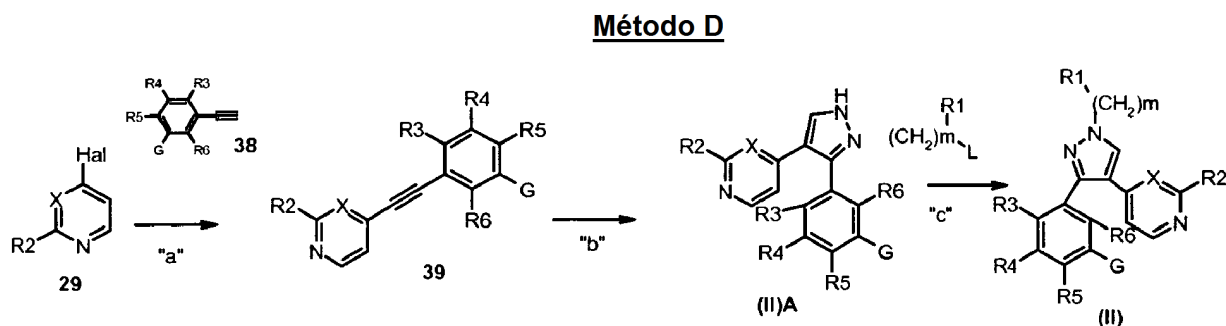
- 5 De acuerdo con la etapa "i" del método C, un compuesto de fórmula 26 se hace reaccionar trimetilsililacetileno en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y similares, y de un catalizador de cobre adecuado, tal como CuI. Dicha reacción se realiza en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, dietilamina, diisopropilamina y similares, opcionalmente en presencia de un ligando de fosfina, tal como trifenilfosfina. Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas que varían de -20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

De acuerdo con la etapa "j" del método C, el grupo trimetilsililo se retira usando una base, tal como KOH, NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente, tal como metanol, etanol o similares, o usando una sal fluoruro adecuada, tal como KF, *n*-Bu<sub>4</sub>NF, en disolventes, tales como tetrahidrofurano, dimetoxietano, N,N-dimetilformamida o similares.

- 15 De acuerdo con la etapa "l" del método C, la hidratación del alquilo de fórmula 31 para dar un compuesto de fórmula 32 se consigue usando, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, Hg(OTf)<sub>2</sub>, NaHSO<sub>3</sub> y similares, de una manera adecuada, en un disolvente acuoso adecuado, tal como acetonitrilo, dioxano, etanol o similares.

De acuerdo con la etapa "m" del método C, la síntesis del derivado de enaminona de fórmula 33 se consigue como se describe en la etapa "f" del método A.

- 20 De acuerdo con la etapa "n" del método C, la condensación del compuesto de fórmula 33 con un compuesto de fórmula 34 para formar un compuesto de fórmula (II) se consigue usando disolventes, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, agua, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, acetonitrilo, etanol, isopropanol o una mezcla de los mismos, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como etóxido sódico, metóxido sódico, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, DBU o similares, a temperaturas que varían de 20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.



En el esquema anterior, m, R1, R2, R3, R4, R5, R6, G, L y Hal son como se han definido anteriormente.

- 30 En un método sintético adicional para la preparación de un compuesto de fórmula (II), que se describe en el método D, en la etapa "a", un haluro de heteroarilo adecuado de fórmula 29 se somete a una reacción de Sonogashira en presencia de un arilalquino adecuado de fórmula 38, para formar un compuesto de fórmula 39. En la etapa "b", el último compuesto se hace reaccionar con un derivado de diazoalcano, tal como trimetilsilil diazometano, para formar un compuesto de fórmula (II)A. En la etapa "c" la introducción del grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R1 para formar un compuesto de fórmula (II) se consigue a través de N-alkilación de un agente de alquilación adecuado de fórmula L-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R1. La última reacción podría producir una mezcla de regioisómeros a partir de la que el isómero deseado se purifica por métodos conocidos, tales como cromatografía sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

- 40 De acuerdo con la etapa "a" del método D, un compuesto de fórmula 29 se acopla a un alquino de fórmula 38 por medio de una reacción de Sonogashira, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y similares, y de un catalizador de cobre adecuado, tal como CuI. Dicha reacción se realiza en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, dietilamina, diisopropilamina y similares, opcionalmente en presencia de un ligando de fosfina, tal como trifenilfosfina. Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas que varían de -20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

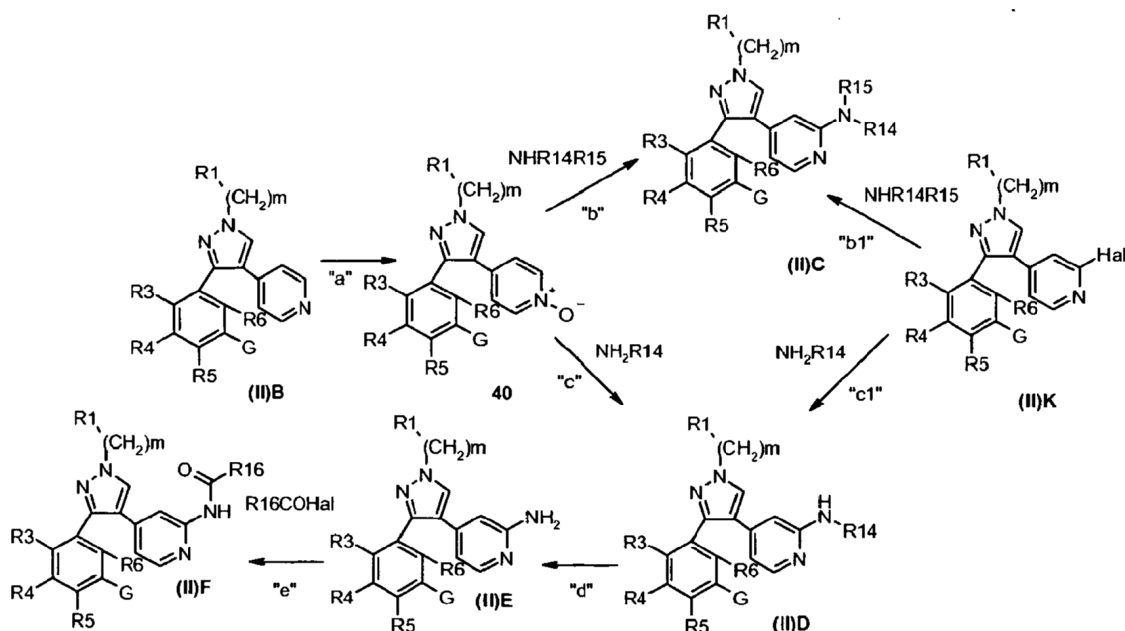
- 45 De acuerdo con la etapa "b" del método D, la reacción de un compuesto de fórmula 39 con trimetilsilil diazometano se realiza en disolventes, tales como diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno o similares, a temperaturas que varían de -20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas. Un tratamiento acuoso, opcionalmente en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, produce un compuesto de fórmula (II)A. De acuerdo con la etapa "c" del método D, un compuesto de fórmula (II)A se

convierte en otro compuesto de fórmula (II) mediante reacción con un compuesto de fórmula  $L-(CH_2)_mR_1$  como se describe en la etapa "h" del método A.

Unos compuestos de fórmula (II) preparados de acuerdo con el método A, método B, método C y método D pueden transformarse adicionalmente en otros compuestos de fórmula (II) siguiendo métodos bien conocidos para los expertos en la materia.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II)B, es decir, un compuesto de fórmula (II), en la que X es un grupo CH y R2 es hidrógeno, o un compuesto de fórmula (II)K, es decir, un compuesto de fórmula (II) en la que X es un grupo CH y R2 es halógeno, dicho compuesto puede transformarse adicionalmente en otro compuesto de fórmula (II)C, (II)D, (II)E y (II)F, en las que R2 es respectivamente NR14R15, NHR14, NH2 o NHCOR16, de acuerdo con el método E que se describe más adelante.

### Método E



En el esquema anterior, m, R1, R3, R4, R5, R6, G, R14, R15, R16 y Hal son como se han definido anteriormente.

En un método sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (II)C, (II)D, (II)E y (II)F que se describe en el método E, en la etapa "a", el nitrógeno de piridina de un compuesto de fórmula (II)B se oxida para formar un derivado de N-óxido de fórmula 40. En la etapa "b" y "c" respectivamente, la reacción del último con una especie electrófila adecuada, tal como anhídrido de tosilo, en presencia o seguido de tratamiento con un nucleófilo adecuado, tal como una amina secundaria (NHR14R15) una primaria (NH2R14), produce un compuesto de fórmula (II)C y (II)D, respectivamente. Como alternativa, en la etapa "b1" y "c1" respectivamente, un compuesto de fórmula (II)K se hace reaccionar con un nucleófilo adecuado, tal como una amina secundaria (NHR14R15) o primaria (NH2R14) para producir un compuesto un compuesto de fórmula (II)C y (II)D respectivamente. Opcionalmente, en la etapa "d", cuando R14 se representa por un grupo t-Butilo, un grupo bencilo o similar, dichos grupos pueden retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido o en condiciones reductoras para producir un compuesto de fórmula (II)E. En la etapa "e", el último puede acilarse opcionalmente usando un electrófilo adecuado, tal como un haluro de acilo para formar un compuesto de fórmula (II)F.

De acuerdo con la etapa "a" del método E, la oxidación del nitrógeno de piridina se realiza usando agentes de oxidación bien conocidos para los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, en un disolvente, tal como ácido acético o ácido m-cloroperbenzoico, en disolventes, tales como diclorometano, acetona, tetrahidrofurano o similares, a temperaturas que varían de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

De acuerdo con la etapa "b" y "c" del método E, la transformación de un compuesto de fórmula 40 en un compuesto de fórmula (II)C y (II)D se consigue activando el N-óxido de piridina y haciéndolo reaccionar con una amina secundaria o primaria. La activación se realiza normalmente usando un reactivo electrófilo adecuado, tal como cloruro de oxalilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de tosilo, cloruro de fosforilo (POCl3), cloruro de benzoilo, anhídrido acético, anhídrido de tosilo y similares, en un disolvente, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, trifluorometilbenceno y similares. Se prefiere el uso de anhídrido de tosilo en trifluorometil benceno. La reacción se realiza normalmente en presencia de la amina secundaria o primaria, y puede

realizarse a temperaturas que varían de 20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

De acuerdo con las etapas "b1" y "c1" del método *E*, la transformación de un compuesto de fórmula (II)K en un compuesto de fórmula (II)C y (II)D se consigue haciéndolo reaccionar con una amina secundaria o primaria en disolventes, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, diclorometano, tetrahydrofurano, dioxano, etanol y similares, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, trietilamina, a temperaturas que varían de 20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

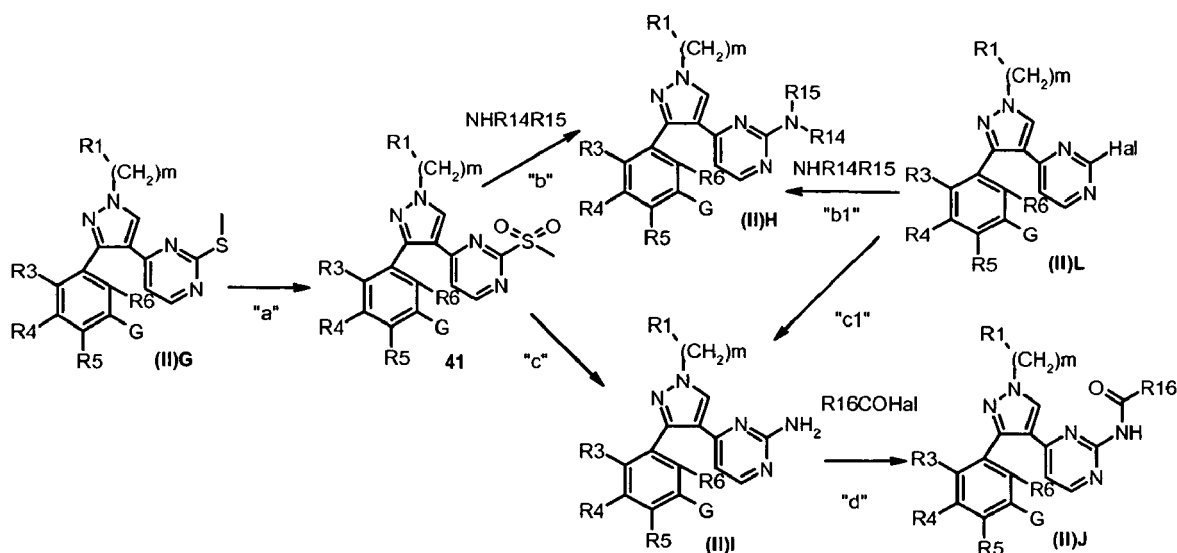
De acuerdo con la etapa "d" del método *E*, cuando una amina primaria, tal como t-butilamina o bencilamina se usan la etapa b, el residuo alquílico de dicha amina puede retirarse. La reacción se realiza normalmente usando ácidos fuertes, tales como ácido trifluoroacético, opcionalmente en presencia de un co-disolvente adecuado, tal como diclorometano, a temperaturas que varían de 20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas. Como alternativa, dicha reacción se realiza usando condiciones reductoras, tales como H<sub>2</sub>, en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado. El catalizador de hidrogenación es normalmente un metal, más frecuentemente paladio, que puede usarse como tal o soportarse sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, metanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con la etapa "e" del método *E*, se convierten compuestos de fórmula (II)E en una carboxamida de fórmula (II)F. Es evidente para un experto en la materia que esta reacción puede conseguirse de una diversidad de maneras y condiciones operativas, que se conocen ampliamente en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como un ejemplo, un compuesto de fórmula (II)E se acila con un compuesto de fórmula R16COHal, en la que Hal es un halógeno, tal como cloro; la reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahydrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, diisopropilietilamina, DBU y similares, a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

Un compuesto de fórmula (II) preparado de acuerdo con el método A, método B, método C y método D, puede transformarse adicionalmente en otros compuestos de fórmula (II) siguiendo métodos bien conocidos para los expertos en la materia.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II)G, es decir, un compuesto de fórmula (II), en la que X es nitrógeno y R2 es tiometilo, o un compuesto de fórmula (II)L, es decir, un compuesto de fórmula (II), en la que X es nitrógeno y R2 es halógeno, dicho compuesto puede transformarse adicionalmente en otros compuestos de fórmula (II)H, (II)I y (II)J, en la que R2 es respectivamente NR14R15, NH<sub>2</sub> o NHCOR16, de acuerdo con el método F que se describe más adelante.

### Método F



35

En el esquema anterior, m, R1, R3, R4, R5, R6, G, R14, R15, R16 y Hal son como se han definido anteriormente.

En un método sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (II)H, (II)I y (II)J

que se describe en el método *F*, en la etapa "a", la reacción de un compuesto de fórmula (II)G

con un agente de oxidación proporciona un derivado de sulfonilo de fórmula 41. En la etapa "b", el último trata con un nucleófilo adecuado, tal como una amina primaria o secundaria de fórmula NHR14R15 para dar un compuesto de fórmula (II)H. En la etapa "c", el derivado de sulfonilo de fórmula 41 se trata con cloruro de amonio para formar un compuesto de fórmula (II)I. Como alternativa, en la etapa "b1" y "c1", un compuesto de fórmula (II)L se hace reaccionar con un nucleófilo adecuado, tal como una amina primaria o secundaria de fórmula (NHR14R15) o con cloruro de amonio para producir un compuesto de fórmula (II)H y (II)I respectivamente. un compuesto de fórmula (II)I puede acilarse opcionalmente usando un electrófilo adecuado de fórmula R16COHal, en la que Hal es un haluro, tal como cloruro o similares, para formar un compuesto de fórmula (II)J.

10 De acuerdo con la etapa "a" del método *F*, la oxidación del grupo tiometilo se realiza usando agentes de oxidación bien conocidos para los expertos en la materia, tal como, por ejemplo, oxona, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, dioxano, acetona, opcionalmente en presencia de agua como codisolvente, o ácido *m*-cloroperbenzoico en disolventes, tales como diclorometano, acetona, tetrahidrofurano o similares, a temperaturas que varían de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

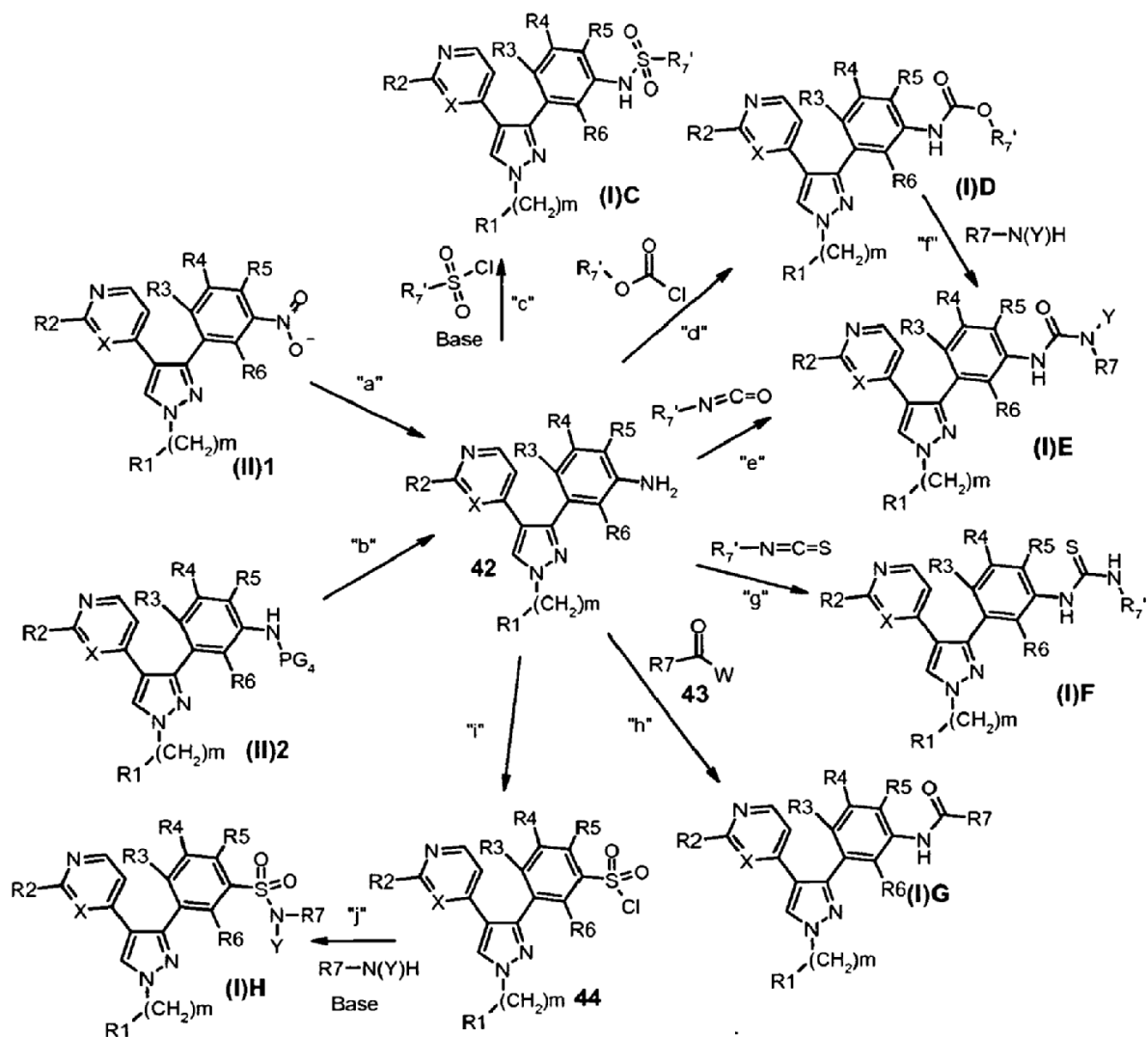
15 De acuerdo con la etapa "b" y "b1" del método *F*, la transformación de un compuesto de fórmula 41 en un compuesto de fórmula (II)H se realiza usando una amina primaria o secundaria de fórmula R14R15NH, en disolventes, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano, etanol y similares, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, trietilamina, a temperaturas que varían de 20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

20 De acuerdo con la etapa "c" y "c1" del método *F*, la formación de un compuesto (II)I a partir de un compuesto de fórmula 41 se consigue usando una solución de amoníaco en un disolvente adecuado, tal como, diclorometano, etanol y similares, o sales de amonio, tales como, por ejemplo, acetato de amonio, en disolventes, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y similares, a temperaturas que varían de 20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

25 De acuerdo con la etapa "d" del método *F*, un compuesto de fórmula (II)I puede convertirse en una carboxamida de fórmula (II)J. Es evidente para un experto en la materia que esta reacción puede conseguirse de una diversidad de maneras y condiciones operativas, que se conocen ampliamente en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como un ejemplo, un compuesto de fórmula (II)I se acila con un compuesto de fórmula R16COHal, en la que Hal es un halógeno, tal como cloro; la reacción se realiza como se ha descrito en la etapa "e" del método *E*.

30 El compuesto de fórmula (I) puede prepararse de acuerdo con cualquiera de los métodos *G*, *H*, *I*, *J* y *M* que se describen más adelante, con la condición de que los grupos amino de interferencia se protejan mediante la introducción de grupos protectores adecuados, como puede comprenderse por los expertos en la materia.

35 De acuerdo con el método *G* que se describe más adelante, partiendo de un compuesto de fórmula (II)1, es decir, un compuesto de fórmula (II), en la que G es nitro, o a partir de un compuesto de fórmula (II)2, es decir, un compuesto de fórmula (II), en la que G es un grupo amino protegido, se prepara un compuesto de fórmula (I)C, (I)D, (I)E (I)F, (I)G o (I)H, en las que A es respectivamente NHSO<sub>2</sub>, NHCOO, NHCON(Y), NHCSNH, NHCO o SO<sub>2</sub>N(Y) .

**Método G**

En el esquema anterior, X, m, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y Y son como se han definido anteriormente, R7' es como R7 descrito anteriormente pero no hidrógeno, y W es un grupo saliente adecuado, tal como hidroxilo o halógeno, y PG<sub>4</sub> es un grupo protector adecuado del resto amino, tal como bencilo, bis-bencilo, p-metoxibencilo, tritilo, ftaloilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y similares.

- 5
- En un método sintético para la preparación de un compuesto de fórmula a partir de (I)C a (I)H que se describe en el método G, en la etapa "a", un compuesto de fórmula (II)1 se convierte en un compuesto de fórmula 42 reduciendo el grupo nitro a un grupo amino. En la etapa "b", dicho compuesto de fórmula 42 se obtiene mediante la retirada de un grupo protector adecuado del resto amino de un compuesto de fórmula (II)2).
- 10 Después, en las etapas "c", "d", "e", "g" y "h", dicho compuesto de fórmula 42 se hace reaccionar con tipos diferentes de electrófilos para proporcionar respectivamente un compuesto de fórmula (I)C, (I)D, (I)E, (I)F y (I)G. En la etapa "f", un compuesto de fórmula (I)D se convierte en un compuesto de fórmula (I)E mediante reacción con una amina primaria o secundaria adecuada. En la etapa "i", un compuesto de fórmula 42 se somete a una reacción de diazotización en las condiciones de Sandmeier, siguiendo reacción con SO<sub>2</sub> en presencia de ácido clorhídrico y un catalizador de cobre adecuado para formar un cloruro de sulfonilo de fórmula 44. En la etapa "j", el último compuesto se hace reaccionar con una amina primaria adecuada para producir un compuesto de fórmula (I)H. De acuerdo con la etapa "a" del método G, el grupo nitro de un compuesto de fórmula (II)1 se reduce a un grupo amino para producir un compuesto de fórmula 42. La reacción puede realizarse de una diversidad de maneras y condiciones operativas, que se conocen ampliamente en la técnica para la reducción de un grupo nitro un grupo amino. Preferentemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, agua, metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como, por ejemplo, hidrogeno y un catalizador de hidrogenación, o por tratamiento con ciclohexeno o ciclohexadieno y un catalizador de hidrogenación, o por tratamiento con cloruro de estaño (II), o por
- 20

tratamiento con cinc o cloruro de cinc (II) y ácido clorhídrico acuoso, ácido acético o cloruro de amonio, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. El catalizador de hidrogenación es normalmente un metal, más habitualmente paladio, que puede usarse como tal o soportarse sobre carbono.

- 5 De acuerdo con la etapa "b" del método G, cuando el PG<sub>4</sub> es un grupo protector, tal como bencilo (NHCH<sub>2</sub>Ph), bisbencilo (N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>), p-metoxibencilo, p-metoxifenilo, tritilo, benciloxicarbonilo o grupo p-nitrobenciloxicarbonilo, la desprotección puede conseguirse usando H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado. El catalizador de hidrogenación es normalmente un metal, más frecuentemente paladio, o un derivado de metal, tal como Pd(OH)<sub>2</sub>, que puede usarse como tal o soportarse sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, metanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos. Como alternativa, dicha protección puede conseguirse usando ácidos fuertes, tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico o similares, en presencia de un disolvente adecuado, tal como tolueno, acetonitrilo, diclorometano o similares, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. Además, cuando dicho grupo protector es un grupo p-metoxifenilo, la desprotección puede conseguirse también en condiciones oxidativas, usando, por ejemplo, nitrato amónico de cerio (CAN) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, dioxano, agua, metiletilcetona o una mezcla de los mismos, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. Cuando dicho grupo protector se representa mediante un grupo ftaloílo, la retirada del grupo protector puede conseguirse usando hidrazina, en un disolvente adecuado, tal como etanol, agua, dioxano, tetrahidrofurano y similares, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa "c" del método G, un compuesto de fórmula 42 se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, piridina, N-metil morfolina, diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como piridina, diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 7 días.

De acuerdo con la etapa "d" del método G, un compuesto de fórmula 42 se hace reaccionar preferentemente con un cloroformiato, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. La reacción se realiza normalmente en presencia de un aceptor de protones oportuno, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina.

De acuerdo con la etapa "e" del método G, un compuesto de fórmula 42 se hace reaccionar con el isocianato adecuado, en un disolvente adecuado, tal como un diclorometano o tetrahidrofurano, para producir una urea de fórmula (I)E. La reacción se realiza normalmente a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa "f" del método G, un compuesto de fórmula (I)E también se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (I)D, mediante reacción con una amina adecuada de fórmula R<sub>7</sub>N(Y)H. Dicha reacción se realiza típicamente en presencia de un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como TEA, DIPEA DBU o un reactivo organometálico, tal como un reactivo de Grignard trimetilaluminio, a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa "g" del método G, un compuesto de fórmula 42 se hace reaccionar con un tioisocianato adecuado, en un disolvente adecuado, tal como a diclorometano o tetrahidrofurano, para producir una tiourea de fórmula (I)F. La reacción se realiza normalmente a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa "h" del método G, un compuesto de fórmula 42 se transforma en una amida de fórmula (I)G mediante condensación con cualquier derivado de fórmula 43. Es evidente para un experto en la materia que esta reacción puede conseguirse de una diversidad de maneras y condiciones operativas, que se conocen ampliamente en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como ejemplo, cuando W es un halógeno, tal como cloro, la reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno o N,N-dimetilformamida o similares, a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. La reacción se realiza en presencia de un aceptor de protones oportuno, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina. Cuando W es un grupo hidroxilo, la reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil poliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno o N,N-dimetilformamida, a una temperatura que varía de

aproximadamente  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. Opcionalmente, la reacción se realiza en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina o en presencia de un reactivo de acoplamiento adicional, tal como N-hidroxibenzotriazol. Como alternativa, esta misma reacción también se realiza, por ejemplo, a través de un método

5 de anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de etilo, iso-butilo o iso-propilo, en presencia de una base terciaria, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura que varía de aproximadamente  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente.

De acuerdo con la etapa "i" del método G, el grupo amino de un compuesto de fórmula 42 se somete a una reacción de diazotización en las condiciones de Sandmeier siguiendo reacción con  $\text{SO}_2$  en presencia de ácido clorhídrico y un catalizador de cobre adecuado para formar un cloruro de sulfonilo de fórmula 44. La reacción de diazotación se realiza usando nitrito sódico en agua o disolventes acuosos, en presencia de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico y similares, o usando nitrito de isoamilo, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dimetoxietano, tetrahidrofurano y similares, a una temperatura que varía de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a reflujo y durante un tiempo que

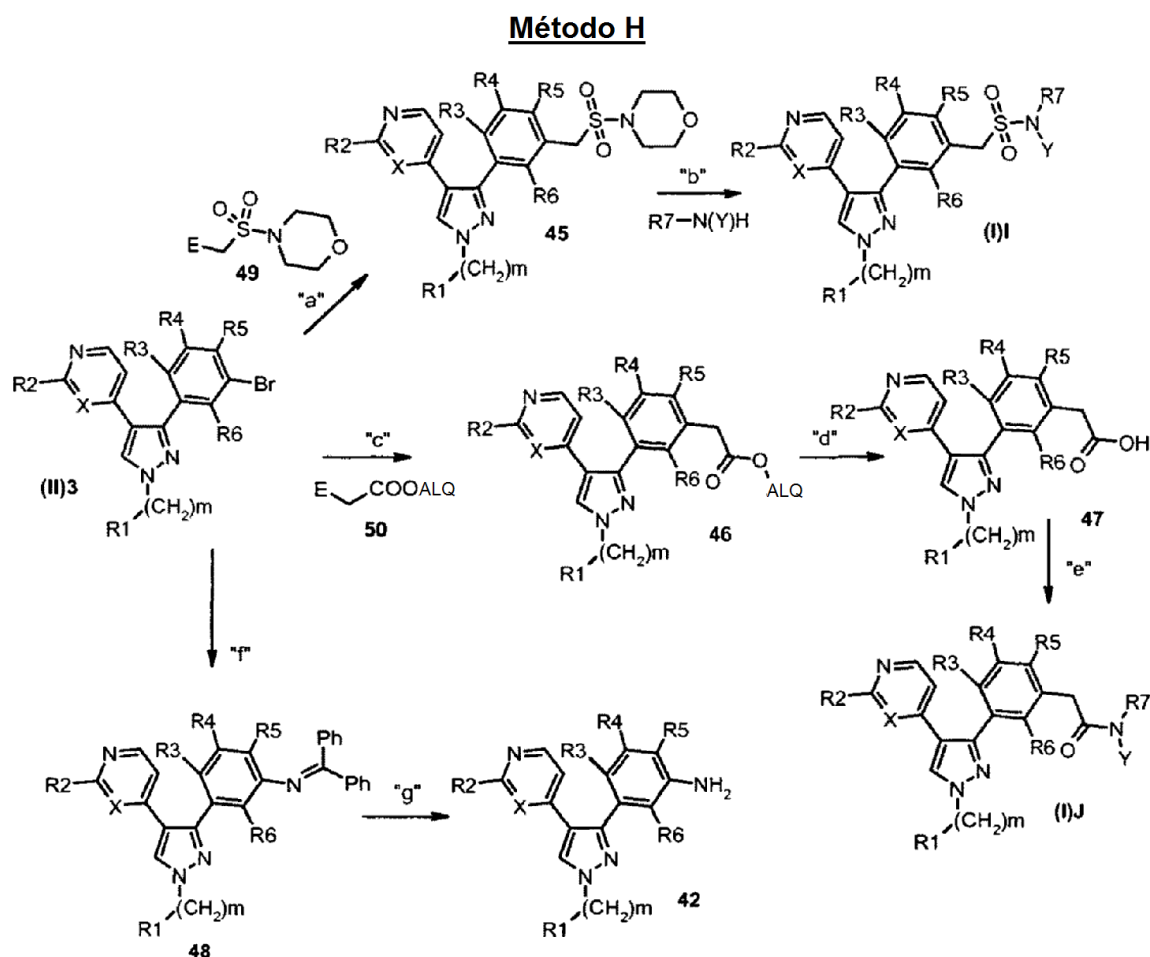
10 varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. A continuación, se hace reaccionar sal diazonio, típicamente con  $\text{SO}_2$  en presencia de  $\text{CuCl}_2$ , en un disolvente adecuado, tal como agua, ácido acético o mezclas de los mismos, a una temperatura que varía de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 6 horas.

De acuerdo con la etapa "j" del método G, un compuesto de fórmula 44 se hace reaccionar con una amina adecuada para producir un compuesto de fórmula (I)H. Dicha reacción se realiza normalmente en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno o N,N-dimetilformamida, o similares, a una temperatura que varía de aproximadamente  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. La reacción puede realizarse en presencia de un aceptor de protones oportuno, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina.

20

De acuerdo con el método H que se describe más adelante, partiendo de un compuesto de fórmula (II)3, es decir, un compuesto de fórmula (II), en la que G es bromo, se prepara un compuesto de fórmula (I)I o (I)J, en las que A es respectivamente  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{Y})$  o  $\text{CH}_2\text{CON}(\text{Y})$ .

25



En el esquema anterior, X, m, R1, R2, R3, R4, R5, R6, E, R7, Alq e Y son como se han definido anteriormente.

En un método sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (I)I y (I)J, que se describe en el método H, en la etapa "a", un compuesto de fórmula (II)3 se transforma en un compuesto de fórmula 45 mediante reacción con una metanosulfonamida o amidoacetato de alquilsulfonilp de fórmula 49, en presencia de una base adecuada, catalizador basado en paladio y ligando. En la etapa "b", el último compuesto se hace reaccionar después con una amina adecuada para formar un compuesto de fórmula (I)I.

En la etapa "c", un compuesto de fórmula (II)3 se hace reaccionar con un sal malonato de alquilo, en presencia de un catalizador de cobre adecuado para formar un compuesto de fórmula 46, que después en la etapa "d" se hidroliza para dar el ácido carboxílico correspondiente de fórmula 47 por medio de cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando hidróxido de litio en presencia de disolventes adecuados, tales como mezclas de tetrahidrofurano, metanol y agua. Después, dicho compuesto de fórmula 47 en la etapa "e" se condensa con una amina adecuada para formar un compuesto de fórmula (I)J.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (II)3 se amina en condiciones de reacción de Buchwald-Hartwig usando benzofenona imina, una base adecuada y un catalizador de paladio, para formar un compuesto de fórmula 48. En la etapa "g", el último se hidroliza en condiciones ácidas, por ejemplo, usando ácido clorhídrico, para formar un compuesto de fórmula 42, que se somete a cualquiera de las reacciones indicadas en el método G mostrado anteriormente.

De acuerdo con la etapa "a" del método H, la reacción entre un compuesto de fórmula (II)3 y una metilsulfonamida adecuada o acetato de alquilsulfonilamido, tal como 4-metanosulfonil-morfolina de fórmula 49, se realiza siguiendo las condiciones de reacción indicadas por Gimm, J. B.; Katcher, M. H.; Witter, D. J.; Northrup, A. B.; (J. Org. Chem. 2007, 72 (21), 8135-8138), usando una base, tal como, por ejemplo, tercbutoxido sódico, un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd(OAc)<sub>2</sub>, un ligando, tal como trifenilfosfina o tetrafluoroborato de tri-tercbutilfosfonio. Dicha reacción se realiza normalmente en un disolvente, tal como dioxano, dimetoxietano y similares, a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. En caso de que se use un acetato de alquilsulfonilamido (compuesto 48, en el que E es un grupo alquiloxicarbonilo sódico), dicha reacción se sigue de tratamiento con una diversidad de bases, tales como, por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o amida, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido de N,N-dimetilformamida o similares, a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a reflujo y durante un periodo adecuado, por ejemplo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa "b" del método H, la reacción entre un compuesto de fórmula 45 y una amina se realiza normalmente en presencia de un disolvente, tal como 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, N,N-dimetilformamida o similares a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a reflujo y durante un periodo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa "c" del método H, la reacción entre un compuesto de fórmula (II)3 y un acetato de alquilo adecuado o malonato de alquilo de fórmula 50, se realiza usando una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico, un catalizador adecuado, tal como CuBr, Pd(OAc)<sub>2</sub> o PdCl<sub>2</sub> un ligando, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina. Dicha reacción se realiza normalmente en disolvente, tales como dioxano, dimetoxietano y similares, a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. En caso de que se use un malonato de alquilo, es decir, un compuesto de fórmula 50, en la que E es un grupo alquiloxicarbonilo) dicha reacción se sigue de tratamiento con una base, tal como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o amida sódica, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido N,N-dimetilformamida o similares, a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa "d" del método H, la hidrólisis del alquiléster de fórmula 46 se realiza de acuerdo con métodos bien conocidos, por ejemplo, en presencia de soluciones acuosas alcalinas, tales como hidróxido sódico acuoso o hidróxido de litio, en disolventes, tales como, tetrahidrofurano, metanol, agua y mezclas de los mismos. Típicamente, dicha reacción requiere de 30 minutos a 96 horas y se realiza a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo.

De acuerdo con la etapa "e" del método H, un compuesto de fórmula 47 se transforma de una amida de fórmula (I)J mediante condensación con una amina adecuada. Es evidente para un experto en la materia que esta reacción puede conseguirse de una diversidad de maneras y condiciones operativas, que se conocen ampliamente en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como ejemplo, la reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil poliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno o N,N-dimetilformamida, a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. Dicha reacción se realiza en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina o en presencia de



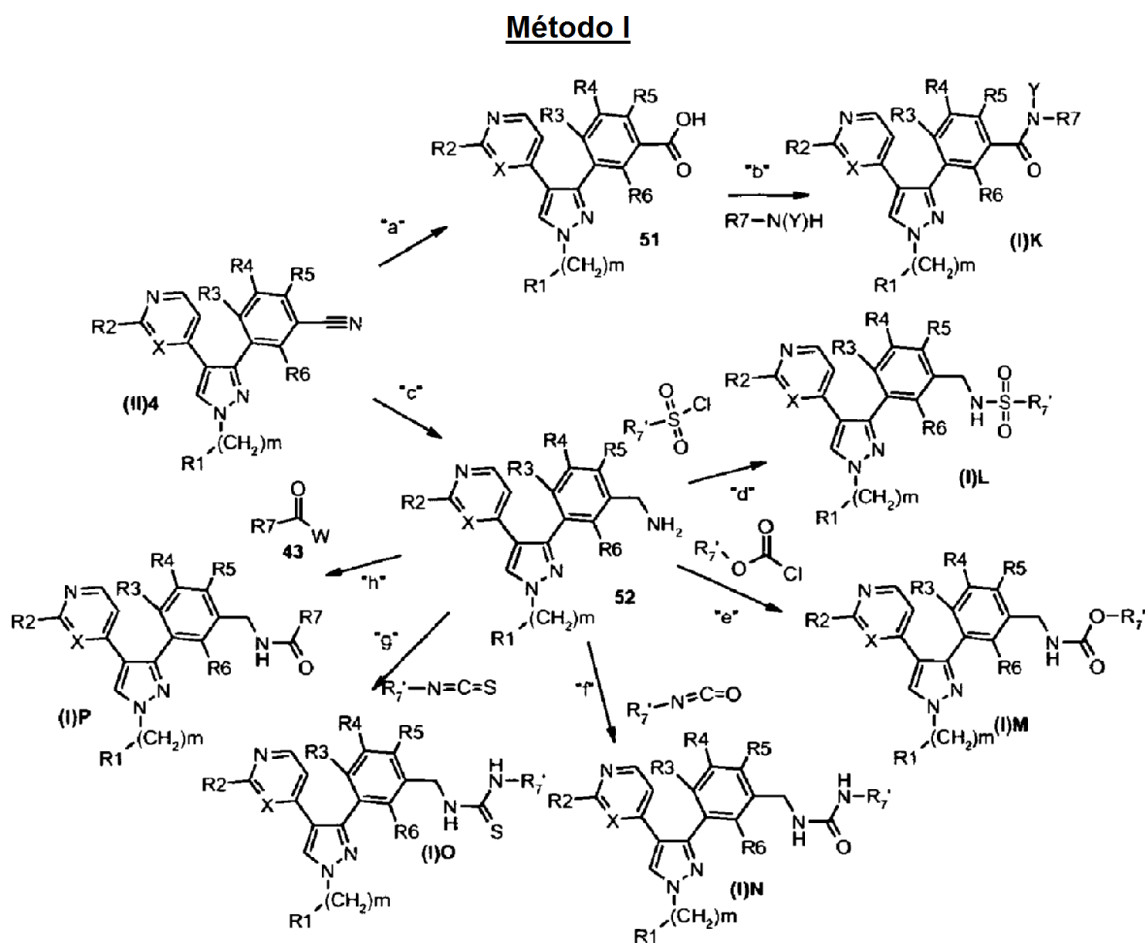
un reactivo de acoplamiento adicional, tal como N-hidroxibenzotriazol. Como alternativa, esta misma reacción también se realiza, por ejemplo, a través de un método de anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de etilo, iso-butilo o iso-propilo, en presencia de una base terciaria, tal como trietilamina, N,N-diisopropilamina o piridina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura que varía de aproximadamente -30 °C a temperatura ambiente.

De acuerdo con la etapa "f" del método H, un compuesto de fórmula (II)3 se convierte en un compuesto de fórmula 48 mediante reacción con benzofenona imina, en presencia de una base adecuada, tal como terc-butóxido sódico, un catalizador adecuado, tal como tris-dibencilidenoacetona dipaladio, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y opcionalmente un ligando adicional, tal como 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil (BINAP), en un disolvente adecuado, tal como tolueno, dimetoxietano, dioxano y similares, a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa "g" del método H, la hidrólisis de un compuesto de fórmula 48 se consigue usando un ácido, tal como ácido clorhídrico en dioxano. Dicha reacción se realiza normalmente a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a 40 °C y durante un tiempo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

La elaboración adicional de un compuesto de fórmula 42 se realiza de acuerdo con el método G.

De acuerdo con el método que se describe más adelante, partiendo de un compuesto de fórmula (II)4, es decir, un compuesto de fórmula (II), en la que G es un grupo ciano, se prepara un compuesto de fórmula (I)K, (I)L, (I)M, (I)N, (I)O o (I)P, en la que A es respectivamente CON(Y), CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCOO, CH<sub>2</sub>NHCONH, CH<sub>2</sub>NHCSNH o CH<sub>2</sub>NHCO.



En el esquema anterior, X, m, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub>', Y y W son como se han definido anteriormente.

En un método sintético para la preparación de un compuesto de fórmula a partir de (I)K a (I)P, que se describe en el método I, en la etapa "a", el grupo ciano de un compuesto de fórmula (II)4 se hidroliza para formar un compuesto de fórmula 51, y después este último en la etapa "b" se condensa con una amina adecuada para formar un compuesto

de fórmula (I)K. Alternativamente, en la etapa "c", el grupo ciano de un compuesto de fórmula (II)4 se reduce para formar un compuesto de fórmula 52. Después, en las etapas "d", "e", "f", "g" y "h", dicho compuesto de fórmula 52 se hace reaccionar con tipos diferentes de electrófilos para proporcionar respectivamente un compuesto de fórmula (I)L, (I)M, (I)N, (I)O y (I)P.

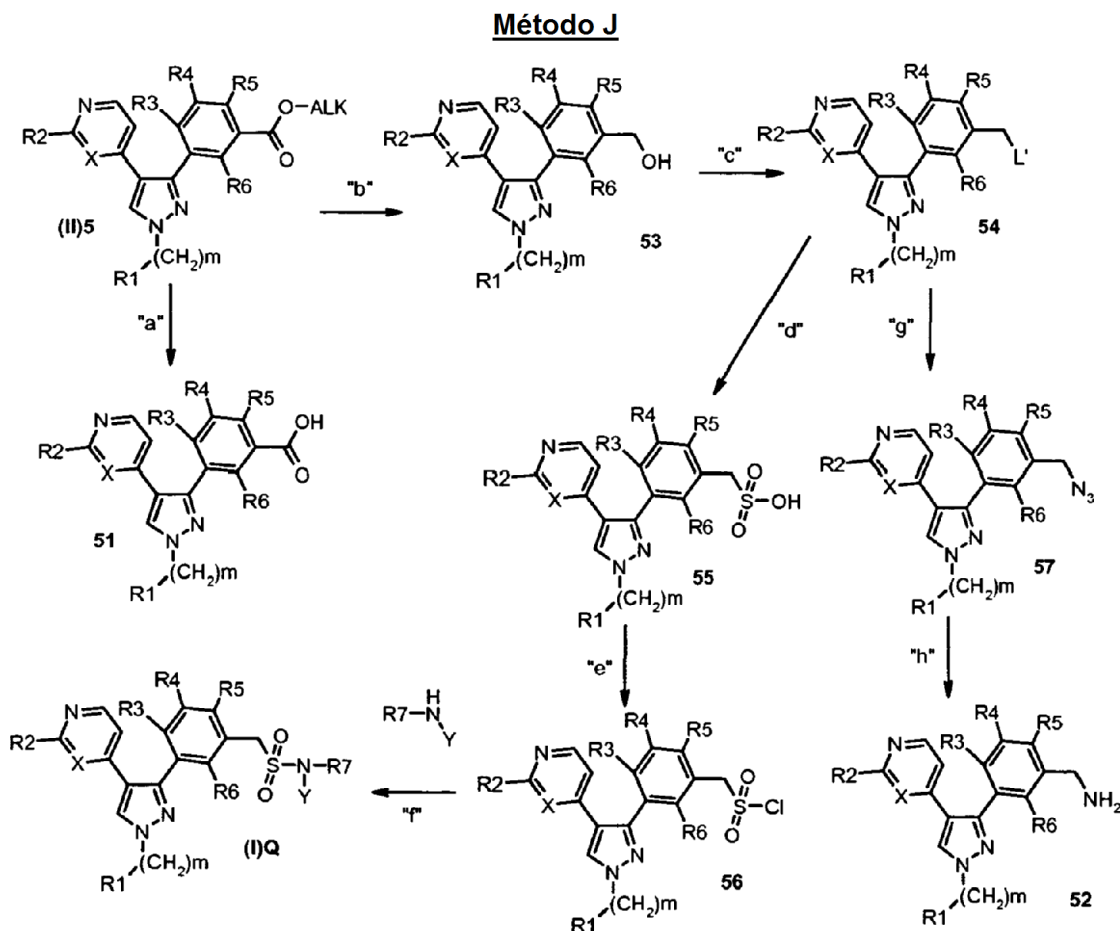
- 5 De acuerdo con la etapa "a" del método I, la hidrólisis del grupo ciano se consigue usando cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, preferentemente, usando ácido clorhídrico acuoso en calentamiento con microondas, a una temperatura que varía entre 80 y 200 °C, durante un tiempo entre 3 y 120 minutos.

- De acuerdo con la etapa "b" del método I, un compuesto de fórmula 51 se transforma en una amida de fórmula (I)K mediante la condensación con una amina adecuada. Es evidente para un experto en la materia que esta reacción puede conseguirse de una diversidad de maneras y condiciones operativas, que se conocen ampliamente en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como ejemplo, la reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil poliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno o N,N-dimetilformamida, a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. Dicha reacción se realiza en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina o en presencia de un reactivo de acoplamiento adicional, tal como N-hidroxibenzotriazol. Como alternativa, esta misma reacción
- 10 también se realiza, por ejemplo, a través de un método de anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de etilo, iso-butilo o iso-propilo, en presencia de una base terciaria, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura que varía de aproximadamente -30 °C a temperatura ambiente.

- 25 De acuerdo con la etapa "c" del método I, un compuesto de fórmula (II)4 se transforma en un compuesto de fórmula 52 usando un agente de reducción adecuado, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y boro, complejo borano-sulfuro de dimetilo, borano o similares, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, diclorometano, diglima y similares, a una temperatura que varía de -50 °C a reflujo, durante un tiempo de reacción adecuado, por ejemplo, entre 30 minutos y 48 horas.

- 30 Las Etapas de "d" a "h" del método I se realizan respectivamente como se ha descrito en las etapas "c", "d", "e", "g" y "h" del método G.

De acuerdo con el método J que se describe más adelante, partiendo de un compuesto de fórmula (II)5, es decir, un compuesto de fórmula (II), en la que G es G es un éster carboxílico adecuado, se prepara un compuesto de fórmula (I)Q, en la que A es  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{Y})$ .



En el esquema anterior, X, m, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, Y, Alq y L' son como se han definido anteriormente.

5 En un método sintético que se describe en el método J, un compuesto de fórmula 51 se obtiene en la etapa "a" mediante la hidrólisis del grupo alcoxicarbonilo de un compuesto de fórmula (II)5. Después, el compuesto de fórmula 51 se somete a una reacción de amidación de acuerdo a lo que se describe en el método I, etapa "b".

10 En la etapa "b", el grupo alcoxicarbonilo del compuesto (II)5 se reduce para formar un compuesto de fórmula 53. En la etapa "c", el grupo hidroxilo del último se reemplaza después por un grupo saliente más adecuado, por ejemplo, bromo, un tosilato, mesilato o triflato. En la etapa "d" un compuesto de fórmula 54 obtenido de esta manera se hace reaccionar con un nucleófilo adecuado, tal como sulfito sódico, para formar un compuesto de fórmula 55. Como alternativa, en la etapa "g", un compuesto de fórmula 54 se hace reaccionar con azida sódica y después, en la etapa "h", la alquilazida intermedia se reduce para formar un compuesto de fórmula 52 que se funcionaliza adicionalmente siguiendo tratamiento con el electrófilo adecuado como se ha indicado en el método I mostrado anteriormente. Después, en la etapa "e", un compuesto de fórmula 55 se transforma en el derivado de cloro correspondiente y después en la etapa "f" se trata con una amina adecuada para dar un compuesto de fórmula (I)Q.

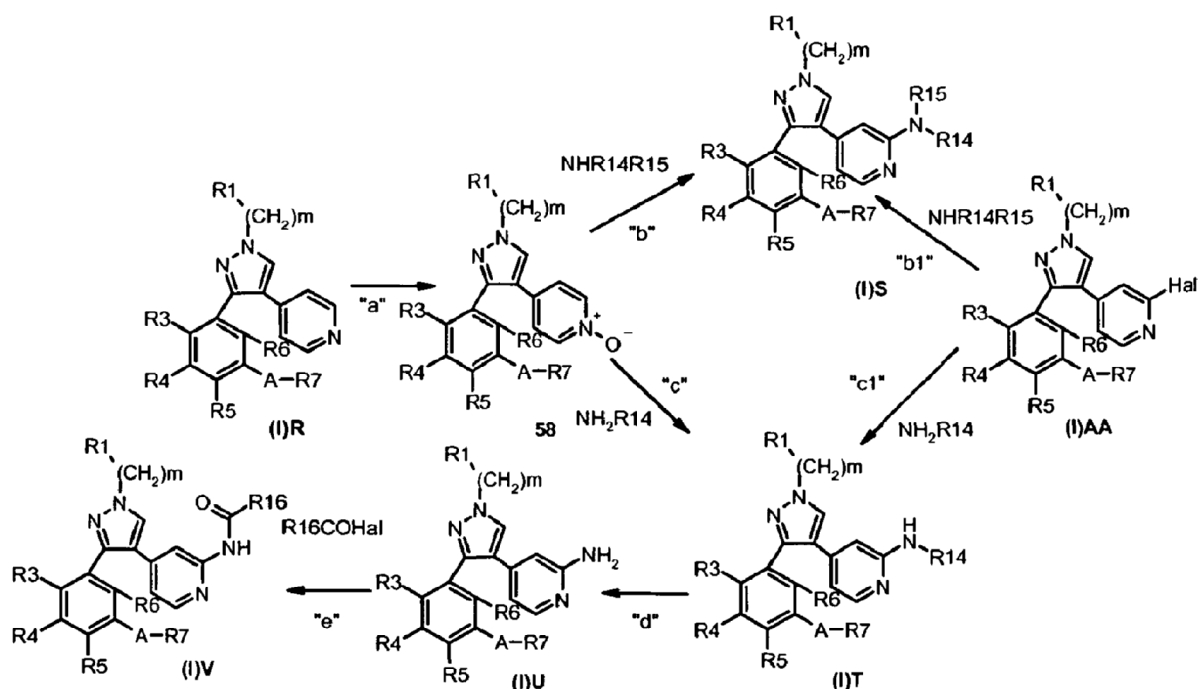
15 De acuerdo con la etapa "a" del método J, la hidrólisis del alquiléster se realiza de acuerdo con métodos bien conocidos, por ejemplo, en presencia de soluciones acuosas alcalinas, tales como hidróxido sódico acuoso o hidróxido de litio, en disolventes, tales como, tetrahidrofurano, metanol, agua y mezclas de los mismos. Típicamente, dicha reacción requiera de 30 minutos a 96 horas y se realiza a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo.

20 De acuerdo con la etapa "b" del método J, la reducción de un compuesto de fórmula (II)5 se realiza usando un agente de reducción adecuado, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y boro, borano o similares, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, diclorometano y similares, a una temperatura que varía de -50 °C a reflujo, durante un tiempo de reacción adecuado, por ejemplo, entre 30 minutos y 48 horas.

25 De acuerdo con la etapa "c" del método J, el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula 53 se transforma en un grupo saliente más adecuado siguiendo métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, su transformación en un átomo de bromo puede conseguirse usando un agente de bromación adecuado, tal como Ph<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub>, PBr<sub>3</sub>, SOBr<sub>2</sub> o similares, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno y similares,

durante un tiempo que varía de 30 minutos a 24 horas y se realiza a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo. La transformación de un grupo hidroxilo en un grupo tosilato, mesilato o triflato se realiza normalmente usando reactivos adecuados, tales como, por ejemplo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, respectivamente.

- 5 De acuerdo con la etapa "d" del método *J*, un compuesto de fórmula 54 se hace reaccionar con reactivos, tales como sulfito sódico, en disolventes, tales como agua, N,N-dimetilformamida, acetona o mezcla de los mismos, opcionalmente en presencia adicional de un compuesto, tal como bromuro de tetrabutilamonio o similares, a una temperatura que varía de 20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.
- 10 De acuerdo con la etapa "e" del método *J*, un compuesto de fórmula 54 se hace reaccionar con reactivos, tales como  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $(\text{COCl})_2$  o similares, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, diclorometano o similares, a una temperatura que varía de 20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas para formar compuestos de fórmula 56.
- 15 De acuerdo con la etapa "f" del método *J*, un compuesto de fórmula 56 se hace reaccionar con una amina adecuada para producir un compuesto de fórmula (I)Q. Dicha reacción se realiza normalmente en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, N,N-dimetilformamida o similares, a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. La reacción puede realizarse en presencia de un aceptor de protones oportuno, tal como trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina o piridina.
- 20 La conversión de un compuesto de fórmula 54 en un compuesto de fórmula 52 puede conseguirse por una diversidad de maneras y condiciones operativas bien establecidas entre los expertos en la materia. Solamente a modo de ejemplo, se presenta en la presente memoria una secuencia de dos etapas que implica la formación de una alquilazida de fórmula 57 y su reducción en un compuesto amino de fórmula 52.
- 25 Por consiguiente, en la etapa "g" del método *J*, un compuesto de fórmula 54 se hace reaccionar con un compuesto, tal como azida sódica, en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, acetona, tetrahidrofurano, etano, a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.
- 30 De acuerdo con la etapa "h" del método *J*, un compuesto de fórmula 57 se reduce para formar un compuesto de fórmula 52. Dicha reducción se consigue usando cualquiera agente de reducción adecuado, tal como, por ejemplo,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{BH}_3$  o similares, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, etanol, N,N-dimetilformamida o similares, a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.
- Un compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con el método *G*, método *H*, método *I* o método *J* puede convertirse además en otro compuesto de fórmula (I), siguiendo métodos bien conocidos para los expertos en la materia.
- 35 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)R, es decir, un compuesto de fórmula (I), en la que X es un grupo CH y R2 es hidrógeno o un compuesto de fórmula (I)AA, es decir, un compuesto de fórmula (I), en la que X es un grupo CH y R2 es halógeno, dicho compuesto puede transformarse adicionalmente en otro compuesto de fórmula (I)S, (I)T, (I)U o (I)V, en la que R2 es respectivamente NR14R15, NHR14,  $\text{NH}_2$  o NHCOR16, de acuerdo con el método *K* que se describen más adelante.

**Método K**

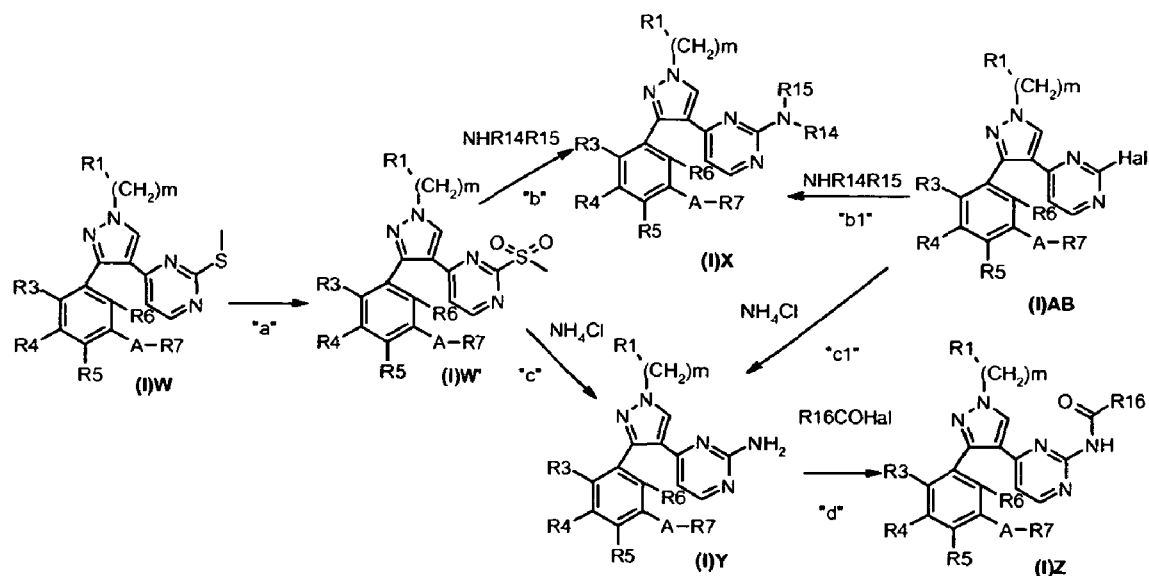
En el esquema anterior, m, R1, R3, R4, R5, R6, A, R7, R14, R15, R16 y Hal son como se han definido anteriormente.

- 5 En un método sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (I)S, (I)T, (I)U y (I)V que se describe en el método K, en la etapa "a", el nitrógeno de piperidina de un compuesto de fórmula (I)R se oxida para formar un derivado de N-óxido de fórmula 58. En la etapa "b" y "c" respectivamente, la reacción del último con una especie electrófila adecuada, tal como tosilo anhídrido, en presencia o seguido de tratamiento con un nucleófilo adecuado, tal como una amina secundaria (NHR14R15) una primaria (NH2R14), produce un compuesto de fórmula (I)S y (I)T, respectivamente. Como alternativa, en la etapa "b1" y "c1" respectivamente, un compuesto de fórmula (I)AA se hace
- 10 reaccionar con un nucleófilo adecuado, tal como una amina secundaria (NHR14R15) o primaria (NH2R14) para producir un compuesto un compuesto de fórmula (I)S y (I)T, respectivamente. Opcionalmente, en la etapa "d", cuando R14 se representa por un grupo t-butilo, un grupo bencilo o similares, dichos grupos se retiran, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido o en condiciones reductoras para producir un compuesto de fórmula (I)U. En la etapa "e", el último se acila opcionalmente usando un electrófilo adecuado, tal como un cloruro de acilo para formar
- 15 un compuesto de fórmula (I)V.

Las reacciones de las etapas "a", "b", "c", "d", "c1", "d1" y "e" del método K se consiguen de forma análoga a las etapas "a", "b", "c", "d", "c1", "d1" y "e" del método E mostrado anteriormente.

Un compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con el método G, H, método I o método J puede convertirse adicionalmente en otro compuesto de fórmula (I), siguiendo métodos bien conocidos para los expertos en la materia.

- 20 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)W, es decir, un compuesto de fórmula (I), en la que X es nitrógeno y R2 es tiometilo, o un compuesto de fórmula (I)AB, es decir, un compuesto de fórmula (I), en la que X es nitrógeno y R2 es halógeno, dicho compuesto puede transformarse adicionalmente en otro compuesto de fórmula (I)X, (I)Y o (I)Z, en la que R2 es respectivamente NR14R15, NH2 o NHCOR16, de acuerdo con el método L que se describe más adelante.

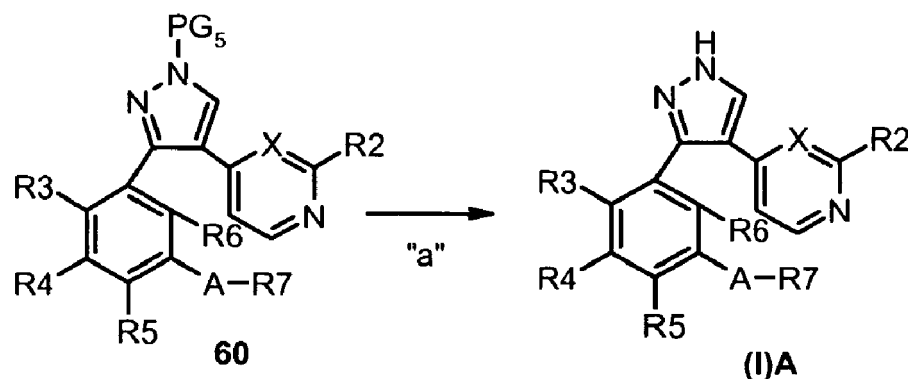
**Método L**

En el esquema anterior,  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $A$ ,  $R_7$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  y  $Hal$  son como se han definido.

- En un método sintético para la preparación de compuestos de fórmula (I)X, (I)Y y (I)Z, que se describe en el método L, en la etapa "a", la reacción de un compuesto de fórmula (I)W con un agente de oxidación proporciona un derivado de sulfonilo de fórmula (I)W'. En la etapa "b", el último se trata con un nucleófilo adecuado, tal como una amina primaria o secundaria de fórmula  $NHR_{14}R_{15}$  para dar un compuesto de fórmula (I)X. En la etapa "c", el derivado de sulfonilo de fórmula (I)W' se trata con cloruro de amonio para formar un compuesto de fórmula (I)Y. Como alternativa, en la etapa "b1" y "c1", un compuesto de fórmula (I)AB se hace reaccionar con un nucleófilo adecuado, tal como una amina primaria o secundaria de fórmula  $(NHR_{14}R_{15})$  o con cloruro de amonio para producir un compuesto de fórmula (I)X y (I)Y respectivamente. un compuesto de fórmula (I)Y se acila opcionalmente usando un electrófilo adecuado de fórmula  $R_{16}COHal$ , en la que  $Hal$  es un haluro, tal como un cloruro o similares, para formar un compuesto de fórmula (I)Z.

Las reacciones de las etapas "a", "b", "c", "b1", "c1" y "d" del método L se consiguen de forma análoga a las etapas "a", "b", "c", "b1", "c1" y "d" de los métodos F mostrados anteriormente.

- En un método adicional, un compuesto de fórmula 60 se transforma en un compuesto de fórmula (I)A, de acuerdo con el método M que se muestra más adelante.

**Método M**

En el esquema anterior,  $X$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $A$ ,  $R_7$  son como se han definido anteriormente,  $m$  es 0,  $R_1$  es hidrógeno y  $PG_5$  es un grupo protector o una resina para síntesis en fase sólida.

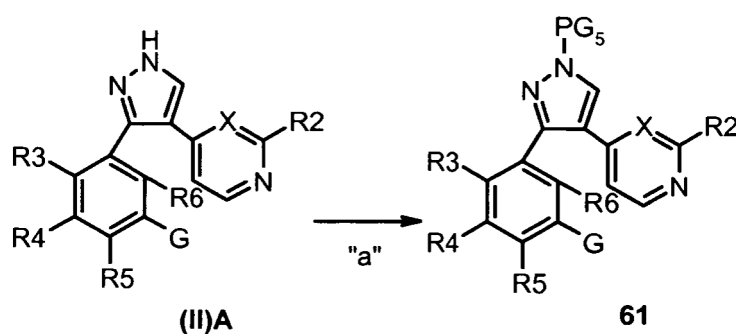
- Es evidente para los expertos en la materia, que cuando  $PG_5$  representa un grupo protector adecuado o una resina para síntesis en fase sólida, una diversidad de métodos, que se conocen bien en la técnica, pueden usarse para retirar dicho grupo protector o resina, dependiendo de la naturaleza del  $PG_5$ .

De acuerdo con la etapa "a" del método *M*, cuando PG<sub>5</sub> es un grupo protector, tal como un grupo sililo o un derivado del mismo, tal como 2-trimetilsililetanosulfonilo (SEM), 2-trimetilsililetanosulfonilo (SES) y similares, la desprotección puede conseguirse usando fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de cesio, así como ácido trifluoroacético, ácido perclórico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico y derivados de los mismos, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida o similares, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Cuando dicho grupo protector se representa mediante un grupo tetrahidropirano, la transformación de un compuesto de fórmula 60 en un compuesto de fórmula (I) se consigue usando ácido clorhídrico en metanol o etanol. Cuando dicho grupo protector es, por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo o tritilo, la transformación de un compuesto de fórmula 60 en un compuesto de fórmula (I) se consigue usando ácidos fuertes, tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un codisolvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura que varía de 20 °C a reflujo o por encima, con la condición de que la reacción se realice en un vial cerrado herméticamente, calentando, por ejemplo, con un orno microondas, durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Cuando dicho grupo protector es, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, la transformación de un compuesto de fórmula 60 en un compuesto de fórmula (I) se consigue usando ácidos fuertes, tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un codisolvente adecuado, tal como diclorometano o ácido clorhídrico en dioxano, a una temperatura que varía de 20 °C a reflujo o por encima, con la condición de que la reacción se realice en un vial cerrado herméticamente, calentando, por ejemplo, con un orno microondas, durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Cuando dicho grupo protector es, por ejemplo, etoxicarbonilo, la transformación de un compuesto de fórmula 60, en un compuesto de fórmula (I)A se consigue usando, por ejemplo, trietilamina, en presencia de metanol o similares, a temperaturas que varían de 20 °C a reflujo durante un tiempo adecuado, normalmente ente 30 minutos y 48 horas.

Cuando el grupo protector PG<sub>5</sub> representa una resina para síntesis en fase sólida, la retirada de dicha resina se consigue de acuerdo con métodos bien conocidos para los expertos en la materia, que dependen de la naturaleza de dicha resina. Típicamente, cuando se usa una resina de cloruro de tritilo, resina de cloruro de 2-clorotritilo, resina de 4-(bromometil)fenoximetilo, resina de 4-(bromometil)fenoxietilo, resina de bromo-(4-metoxifenil)metilpoliestireno /resina de Bromo MAMP), resina Wang de carbonato de p-nitrofenilo, resina Merrifield de carbonato de p-nitrofenilo, resina 3,4-dihidro-2H-piran-2-ilmtoximetilo, resina de butiloximetil carbonato de p-nitrofenilo y similares, la retirada se consigue usando ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, a temperatura ambiente durante un tiempo adecuado, normalmente entre 5 minutos y 24 horas.

En un método adicional, un compuesto de fórmula (II)A obtenido por el método *A*, método *B*, método *C* y método *D* se transforma en un compuesto de fórmula 61, de acuerdo con el método *N* que se muestra más adelante.

#### Método N



En el esquema anterior, X, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, G y PG<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente.

35 Será evidente para los expertos en la materia, que la instalación de PG<sub>5</sub> puede conseguirse por una diversidad de maneras y siguiendo una diversidad de métodos, que se conocen bien en la técnica, dependiendo de la naturaleza del PG<sub>5</sub>.

De acuerdo con la etapa "a" del método *N*, cuando PG<sub>5</sub> es un derivado de sililo, tetrahidropirano, p-metoxibencilo o tritilo, la transformación de un compuesto de fórmula (II)A en un compuesto de fórmula 61 se consigue como se describe en la etapa "e", del método *B*. Cuando PG<sub>5</sub> es un grupo alcocarbonilo la transformación de un compuesto de fórmula (II)A en un compuesto de fórmula 61 se consigue usando el carbonato de dialquilo adecuado, tal como, por ejemplo dicarbonato de di-terc-butilo, un cloroformiato de alquilo, tal como, por ejemplo cloroformiato de etilo, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o similares, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

Cuando PG<sub>5</sub> es una resina para síntesis en fase sólida, la carga puede conseguirse usando cualquier resina adecuada, tal como una resina de poliestireno o poliestireno injertado con polietilenglicol con la condición de que

- porten un enlazador adecuado. Una lista no limitante de dichas resinas incluye resina de cloruro de tritilo, resina de cloruro de 2-clorotritilo, resina de 4-(bromometil)fenoximetilo, resina de 4-(bromometil)fenoxietilo, resina de Bromo MAMP, resina Wang de carbonato de p-nitrofenilo, resina Merrifield de carbonato de p-nitrofenilo, resina de 3,4-dihidro-2H-piran-2-ilmetoximetilo, resina de butiloximetil carbonato de p-nitrofenilo y similares. Dichas resinas se hacen reaccionar típicamente con compuestos de la fórmula general (II)A en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, metanol o mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de un aceptor de protones, tal como trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, N,N-diisopropiletilamina, piridina o similares, a una temperatura que varía de 0 °C a 40 °C y durante un tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas. Es evidente para los expertos en la materia, que cuando en dichos compuestos de fórmula (II) m es 0 y R1 es un grupo protector como se ha descrito anteriormente, cualquiera, o incluso una mezcla de los compuestos regioisoméricos de fórmula (II) y 10 puede usarse para la próxima transformación puesto que dicho grupo protector se retirará al final de la transformación usando cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, proporcionando compuestos de la fórmula general (I), en la que m es 0 y R1 es hidrógeno.
- 15 Cuando se prepararan los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquier variante de los métodos, que deben interpretarse todos como dentro del alcance la invención, grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida, los reactivos o los intermedios de los mismos, y que pueden dar lugar a reacciones secundarias indeseadas, necesitan protegerse adecuadamente de acuerdo con técnicas convencionales.
- 20 Los materiales de partida de los métodos objeto de la presente invención, abarcando cualquier posible variante, así como cualquier reactivo de los mismos, son compuestos conocidos y, si no están *per se* disponibles en el mercado, pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos.

## Farmacología

### Ensayos

#### Ensayo de proliferación celular *in vitro*

- 25 Se sembraron células de melanoma humano de crecimiento exponencial A375 (con B-RAF mutado) y células de melanoma humano Mewo (con B-Raf de tipo silvestre) y se incubaron a 37 °C en una atmósfera con CO<sub>2</sub> a 5% humificada. Después de 24 horas, al medio se añadieron dosis escaladas del compuesto y las células se incubaron durante 72 horas. Al final del tratamiento, las células se lavaron y se recontaron. La cantidad de células se determinó mediante un sistema de monitorización de adenosina trifosfato celular. La proliferación celular se comparó con las células de control y se calculó la concentración que inhibía el crecimiento celular e 50%.

#### Ensayo de ArrayScan de p-MAPK (T202/Y204)

- 35 Se sembraron células de melanoma humano A375 que tenían un B-RAF mutado en placas de 384 pocillos revestidas con poli-lisina (matriz) a una densidad de 1000 células/pocillo con medio apropiado complementado con FCS a 10% y se incubaron durante 16-24 horas. Las células se trataron durante 1,5 o 2 horas con dosis en aumento de compuestos (dosis de partida 10 µM, factor de dilución 2,5). Al final del tratamiento las células se fijaron con p-formaldehído a 3,7% durante 15-30 minutos, después se lavaron dos veces con D-PBS (80 l/pocillo) y se permeabilizaron con D-PBS que contenía Triton X-100a 0,1% y BSA a 1% (Sigma-Aldrich) durante 15 minutos temperatura ambiente (solución de tinción). Se añadió anticuerpo monoclonal anti-fosfo-MAPK (T202/Y204) E10 (Cell Signaling, cat. nº 9106) diluido 1:100 en la solución de tinción y se incubó durante 1 hora a 37 °C. Después de eliminar la solución de anticuerpo primario, se añadió el anticuerpo secundario anti-ratón conjugado con Cy<sup>TM</sup>2 (Verde) (Amersham) diluido 1:500 en la solución de tinción que contenía DAPI 2 µg/ml. La placa se incubó durante 1 hora a 37 °C, se lavó dos veces y después leyó con ArrayScan VTI de Cellomics (4 campos/pocillo, algoritmo CytoNucTrans).

- 45 El parámetro "MEAN\_RingAvgIntenCh2", que mide la intensidad de fluorescencia citoplasmática media asociada con la tinción de p-MAPK, se indica como resultado final.

Las mutaciones de B-RAF, que activan constitutivamente la quinasa, se habían identificado en la mayoría de los melanomas y en una gran fracción de carcinoma colorrectal y de tiroides papilar. El crecimiento de las células con B-RAF activado depende estrictamente de la actividad de B-RAF.

- 50 Dados los ensayos anteriores, los compuestos de fórmula (I) resulta que poseen una notable actividad inhibiendo la proliferación celular, con valores de CI<sub>50</sub> menores de 10 µM en la línea celular con B-Raf mutada (A375), y mayores en la línea celular con B-Raf de tipo silvestre (Mewo), como se indica en la siguiente tabla.

- 55 En la misma tabla los datos obtenidos con los compuestos de fórmula (I) en el ensayo de ArrayScan también pueden estar indicados y demuestran la capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la ruta de transducción de señal controlada por la activación de B-RAF en la línea celular A375 con B-RAF mutado. Los de valores CI<sub>50</sub> son siempre inferiores a 10 µM y están de acuerdo con los valores CI<sub>50</sub> obtenidos en el ensayo de proliferación de la misma línea celular, lo que confirma que la actividad antiproliferativa de los compuestos se debe a la inhibición de la



actividad de B-RAF.

Tabla 1. Datos de Proliferación y de Exploración de Matriz

N° de Comp.	Nombre	Proliferación		Escáner Matricial
		CI <sub>50</sub> de A375 (µM)	CI <sub>50</sub> de Mewo (µM)	CI <sub>50</sub> de A375 (µM)
1	1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea	1,02	8,60	0,93
2	2,5-difluoro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida	1,40	>10	0,64
4	N-(4-terc-butil-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida	2,31	5,84	1,26
5	1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[1-(2-fluoro-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil}-urea	4,31	6,76	2,09
6	[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-sulfónico	7,52	>10	5,47
7	[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-3-sulfónico	7,38	>10	5,52
8	1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-p-tolil-urea	4,48	>10	1,45
9	1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea	4,10	>10	4,80
10	1-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea	1,63	7,5	0,54
11	1-[3-(1-cianometil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea	1,13	7,69	0,23
12	1-{3-[4-(2-aminopiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-[4(trifluorometil)-fenil]urea	5,96	>10	4,65
13	1-{3-[1-(2-Fluoro-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea	1,38	8,11	0,56
14	1-{3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea	6,94	>10	2,63
16	N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida	2,89	>10	1,34
17	N-[4-(3-{3-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-acetamida	0,25	9,40	<0,04
18	N-[2,4-Difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida	0,72	>10	0,36
19	[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofeno-3-sulfónico	3,17	>10	0,83
20	[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-sulfónico	9,14	>10	5,48
21	[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico	4,28	>10	1,79
31	1-{3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea	2,70	>10	0,73

N° de Comp.	Nombre	Proliferación		Escáner Matricial
		CI <sub>50</sub> de A375 (μM)	CI <sub>50</sub> de Mewo (μM)	CI <sub>50</sub> de A375 (μM)
32	N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido-fenil]-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-acetamida	5,32	>10	2,51
34	N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida	3,18	>10	0,34
39	N-[4-(3-{3-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il]-propionamida	1,14	>10	2,32
40	N-[4-(3-{3-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il]-isobutiramida	3,63	>10	1,75
43	4-hidroxi-N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il]-butiramida	3,5	>10	0,41
47	éster etílico del ácido 4-piridin-4-il-3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-pirazol-1-carboxílico	2,66	>10	0,75
48	1-[3-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea	3,86	>10	1,79
49	1-[3-(1-butil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea	2,61	4,54	1,59
50	1-[3-(1-Isobutil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea	1,9	5,09	1,12
51	N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida	<0,02	>10	<0,01
52	N-[2,4-Difluoro-3-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida	0,16	>10	<0,01
53	N-[2,4-Difluoro-3-[4-(2-metilamino-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida	1,75	>10	0,87
54	N-{3-[4-(2-etilamino-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida	0,97	>10	0,31
55	N-{3-[4-(2-etilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida	1,25	>10	0,17
56	N-[2,4-Difluoro-3-(1-isobutil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida	<0,02	>10	<0,01
57	N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida	0,33	>10	0,02
58	N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida	0,29	>10	0,04

A partir de todo lo anterior, los nuevos compuestos de fórmula (I) de la invención parecen ser particularmente ventajosos en la terapia de enfermedades tales como cáncer causadas por la actividad de proteínas quinasas mal reguladas.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse bien como agentes sencillos o, como alternativa, en combinación como tratamientos anticancerosos conocidos tales como un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación, por ejemplo, con agentes antihormonales tales como antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores de aromataasa, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes que dirigen microtúbulos, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes lesionadores de ADN o intercalantes, antimetabolitos
- 10 antineoplásicos, otros inhibidores de quinasa, otros agentes antiangiogénicos, inhibidores de quinesinas, anticuerpos

monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de histona desacetilasas, inhibidores de farnesil transferasa e inhibidores de la respuesta hipóxica.

5 Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse secuencialmente con agentes anticancerosos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada.

10 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo, a seres humanos, puede administrarse mediante las vías de administración normales y los niveles de dosificación dependen de la edad, peso y estados del paciente y de la vía de administración.

15 Por ejemplo, una dosificación adecuada adaptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 1g por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una diversidad de formas de dosificación, por ejemplo, por vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos cubiertos con azúcar o con película, soluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular o a través de inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un diluyente o un vehículo.

20 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención normalmente se preparan siguiendo métodos convencionales que se administran en una forma farmacéutica adecuada.

25 Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato almidón de sodio; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en las formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden prepararse de manera conocida, por ejemplo, mediante mezcla, granulación, 30 formación de comprimidos, procesos de recubrimiento con azúcar o de recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones.

Como un ejemplo, los jarabes pueden contener, como un vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

35 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico.

La suspensión o soluciones para inyección intramuscular pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de hidrocioruro de lidocaína.

40 Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como vehículo, agua estéril o preferentemente pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas, acuosas, estériles o pueden contener propilenglicol como un vehículo.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un éster de ácidos grasos de polioxietileno de sorbitán o lecitina.

### Sección experimental

45 Para una referencia de cualquier compuesto específico de la fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptables, véase la sección experimental y reivindicaciones. En referencia a los ejemplos siguientes, se sintetizaron compuestos de la presente invención usando los métodos descritos en la presente memoria u otros métodos que se conocen bien en la técnica.

Las formas cortas y abreviaturas que se usan en la presente memoria tienen el siguiente significado:

50

g (gramos)	mg (miligramos)
ml (mililitros)	mM (milimolar)
μM (micromolar)	mmol (milimoles)
h (horas)	MHz (Mega-Hertzio)
mm (milímetros)	Hz (Hertzio)
M (molar)	min (minutos)
mol (moles)	TLC (cromatografía de capa fina)
t.a. (temperatura ambiente)	TEA (trietilamina)
TFA (ácido trifluoroacético)	DMF (N,N-dimetilformamida)
DIPEA (N,N-diisopropil-N-etilamina)	DCM (diclorometano)
THF (tetrahidrofurano)	Hex (hexano)
MeOH (metanol)	DMSO (dimetilsulfóxido)
TIPS (triisopropilsililo)	sa (singlete ancho)
TBDMS (dimetil-terc-butilsililo)	BOC (terc-butiloxicarbonilo)
NaH = hidruro sódico, 60% en aceite mineral	Ac <sub>2</sub> O anhídrido acético
Dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)	ESI = ionización por electronebulización
mCPBA (ácido m-cloroperbenzoico)	Ac (acetilo)
<hr/>	
TBTU tetrafluoroborato de (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio	
RP-HPLC (cromatografía líquida de fase inversa y alto rendimiento)	
<hr/>	

Con el propósito de ilustrar mejor la presente invención, sin suponer ninguna limitación a la misma, se dan a continuación los siguientes ejemplos.

5 Como se usan en la presente memoria, los símbolos y convenciones que se usan en los métodos, esquemas y ejemplos son coherentes con los que se usan en las referencias bibliográficas científicas contemporáneas, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*.

10 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron a partir de fuentes comerciales de la mejor calidad y se usaron sin purificación. Se obtuvieron un disolvente anhidro, tal como DMF, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y tolueno de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que implican compuestos sensibles al aire o la humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno o en una atmósfera de argón.

#### Métodos analíticos y purificación general

15 Se realizó Cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (calidad Merck 9395, 60A). Se realizó HPLC en una columna Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3,5 μm) usando un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZQ de un solo cuadrupolo, equipado con una fuente iónica de electronebulización (ESI). La Fase móvil A era tampón acetato amónico 5 mM (pH 5,5 con ácido acético-acetonitrilo 95:5) y la Fase móvil B era agua-acetonitrilo (5:95). Gradiente de B 10 a 90% en 8 minutos, mantenido a 90% de B durante 2 minutos. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Caudal 1 ml/min. Volumen de inyección 10 microl. Exploración completa, intervalo de masas de 100 a 800 uma. El voltaje capilar era 2,5 KV; la temperatura de la fuente fue 120 °C; el cono fue 10 V. Los tiempos de retención ( t.r. de HPLC) se dan en minutos a 20 220 nm o a 254 nm. Las masas se dan en forma de proporción m/z.

25 Cuando fue necesario, se purificaron compuestos por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 μm) o en una columna Waters X Terra RP 18 (30 x 150 mm, 5 μm), usando un preparative HPLC 600 de Waters equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZMD de un solo cuadrupolo, ionización por electronebulización, modo positivo. La fase móvil A fue agua-ácido trifluoroacético a 0,01% y la fase móvil B fue acetonitrilo. Gradiente de 10 a 90% de B en 8 min, mantenido a 90% de B durante 2 min. Caudal 20 ml/min. Como alternativa, la fase móvil A fue agua-NH<sub>3</sub> 0,1%, y la fase B fue acetonitrilo. Gradiente de 10

a 100% de *B* en 8 min, mantenido a 100% de *B* durante 2 min. Caudal 20 ml/min.

Se realizaron espectrometrías de RMN 1H en un Mercury VX 400 funcionando a 400,45 MHz, equipado con una sonda de resonancia doble de 5 mm [1H (15N-31 P) ID\_PFG Varian].

#### Preparación de 4-[3-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-piridina

5 [(II)A, X = CH; R2, R3, R4, R5, R6 = H; G = NO<sub>2</sub>]

#### Método A

##### Etapa a: éster dimetilico del ácido [hidroxi-(3-nitro-fenil)-metil]-fosfónico

10 Se disolvió 3-nitrobenzaldehído (20 g, 0,132 mol) en 100 ml de acetato de etilo. Se añadió trietilamina (22 ml, 0,158 mol, 1,2 equiv.), seguido de dimetilfosfito (15,7 ml, 0,171 mmol, 1,3 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con 150 ml de acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con éter etílico para obtener un sólido de color beige, que se filtró y se secó al vacío a 40 °C durante 1 h (26,7 g, rendimiento 77%).

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,15 min.

15 RMN <sup>1</sup>H (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,30 (c, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,14 - 8,20 (m, 1 H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 5,9, 14,1 Hz, 1 H), 5,30 (dd, J = 5,9, 14,0 Hz, 1 H), 3,67 (d, J = 7,4 Hz, 3 H), 3,64 (d, J = 7,4 Hz, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>6</sub>P [M+H]<sup>+</sup> 262,0475, encontrado 262,0478.

##### Etapa b: éster metílico del ácido [(3-nitro-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-fosfónico

20 Se suspendió éster dimetilico del ácido [hidroxi-(3-nitro-fenil)-metil]-fosfónico (26,7 g, 0,102 mol) en tolueno seco (340 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (20,6 ml, 0,228 mol, 2,2 equiv), seguido de ácido p-toluenosulfónico (590 mg, 0,003 mol, 0,03 equiv.) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se recogió con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El producto deseado se obtuvo con rendimiento cuantitativo, en forma de un sólido de color amarillo (mezcla de 2 diastereoisómeros).

25 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,88 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)(diastereómero principal) δ = 8,25 (c, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,23 (dt, J = 2,5, 8,2 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,38 (d, J = 17,3 Hz, 1 H), 4,43 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 3,85 - 3,97 (m, 1 H), 3,73 (d, J = 10,5 Hz, 3 H), 3,65 (d, J = 10,5 Hz, 3 H), 3,48 - 3,56 (m, 1 H), 1,49-1,82 (3 m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>7</sub>P [M+H]<sup>+</sup> 346,105, encontrado 346,1043.

##### 30 Etapa c: 4-[2-(3-Nitro-fenil)-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-vinil]-piridin

35 Se disolvió éster dimetilico del ácido [(3-nitro-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-fosfónico (40,7 g, 0,105 mol) en THF seco (1 l) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro sódico (suspensión a 60% en aceite mineral) (6,3 g, 0,158 mol, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota 4-picolinaldehído puro (10 ml, 0,105 mol, 1 equiv.) y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 1/3 del volumen original y después se diluyó con agua (500 ml). El pH se ajustó a 7-8 añadiendo una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 300 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. Se obtuvo un aceite (37,7 g), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

##### Etapa d: 1-(3-Nitro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona

40 El aceite obtenido en la etapa anterior se disolvió en metanol (570 ml). Se añadió HCl 1 N (57 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (200 ml). El pH se ajustó a 7-8 mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub>. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 60 °C durante 1 h, obteniendo 23,7 g de un sólido de color pardo. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) y después se trató con éter etílico para obtener un sólido de color blanquecino, que se secó al vacío a 40 °C durante 1 h (15 g, rendimiento de 59% en tres etapas).

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,29 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,74 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,52 - 8,55 (m, 2 H), 8,52 (m, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 7,89 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,30 - 7,34 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H).

HRMS (ESI) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 243,0764, encontrado 243,0772.

50

**Etapa f: (E)-3-Dimetilamino-1-(3-nitro-fenil)-2-piridin-4-il-propenona**

Se disolvió 1-(3-Nitro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona (6 g, 24,77 mmol) en tolueno seco (240 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió dimetilformamidadimetilacetil (13,2 ml, 99,36 mmol, 4 equiv.) y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se mantuvo a alto vacío durante 2 horas. El producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite (7,44 g) y se usó como tal en la siguiente etapa.

HPLC (254 nm):  $R_f$ : 3,57 min.

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,44 (s a, 2 H), 8,26 (ddd,  $J$  = 1,0, 2,3, 8,2 Hz, 1 H), 8,14 (s a, 1 H), 7,80 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1 H), 7,66 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,16 (s a., 2 H), 2,75 (s a, 6 H).

HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  298,1186, encontrado 298,1188.

**10 Etapa g: 4-[3-(3-Nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-piridina [(II)A, X = CH, R', R3, R4, R5, R6 = H, G = NO<sub>2</sub>]**

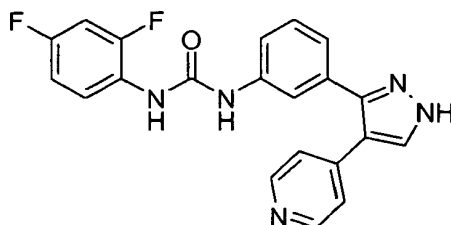
Se disolvió (E)-3-dimetilamino-1-(3-nitro-fenil)-2-piridin-4-il-propenona en bruto (24,77 mmol) en una solución 1 M de hidrazina in THF (100 ml, 100 mmol, 4 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se mantuvo a 4 °C durante 2 horas. El sólido cristalizado se recogió por filtración y se secó a 40 °C al vacío durante 2 horas. Se obtuvieron 4,88 g (rendimiento de 74% en dos etapas) de 4-[3-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-piridina en forma de un sólido de color blanquecino.

HPLC (254 nm):  $R_f$ : 3,88 min.

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 13,53 (s a, 1 H), 8,50 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,23 (m, 1 H), 7,86 (dd,  $J$  = 2,0, 7,2 Hz, 1 H), 7,70 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 7,29 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 2 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  267,0877, encontrado 267,0883.

**Ejemplo 1****1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2,4-difluorofenilo]

**25 Método N****Etapa a**

Se añadieron 4-[3-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-piridina (9,5 mmol) y DIPEA (3,26 ml, 19,5 mmol) a una suspensión de resina de cloruro de tritilo (5 g, 1,27 mmol/g, cargando a, 6,35 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla se agitó cuidadosamente a t.a durante 24 h y después se filtró a presión reducida. La resina se suspendió en una mezcla de DCM/MeOH/DIPEA 85:10:5 (100 ml), se agitó durante 20 min y se filtró. Después de lavar consecutivamente con DCM, DMF y MeOH, se secó durante la noche en el orno a 35 °C a presión reducida. La resina dio lugar a una carga de 1 mmol/g medida por incremento de peso.

**Método G****Etapa a**

Una solución de  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (6,6 g, 30 mmol) en DMF (10 ml) se añadió a la suspensión de la resina obtenida en la etapa anterior (2 g, 2 mmol) en DMF (10 ml). La suspensión se agitó a t.a. durante 48 h. Después de filtrar a presión reducida, la resina se lavó con DMF (3 x), DCM (3 x), MeOH (3 x) y Et<sub>2</sub>O (3 x) y se secó a 35 °C al vacío.

**Etapa e**

El isocianato adecuado (0,04 mmol) se añadió a la resina obtenida en la Etapa a (100 mg, 0,01 mmol), se hinchó en DCM (3 ml) en el recipiente Quest. La suspensión resultante se agitó durante 20 h a t.a., se filtró, se lavó con DCM, DMF y MeOH, se secó en un flujo de nitrógeno y se usó en la siguiente etapa.

**Método M****Etapa a**

Una solución a 20% de 2 ml de TFA en DCM se añadió a 100 mg de la resina obtenida en la Etapa d en los recipientes Quest. La suspensión de color rojo se agitó durante 1 h, después se filtró y la resina se lavó dos veces con 1 ml de DCM. La solución de filtrado se evaporó en un flujo de nitrógeno para dar el producto en forma de un aceite, que se purificó por HPLC preparativa.

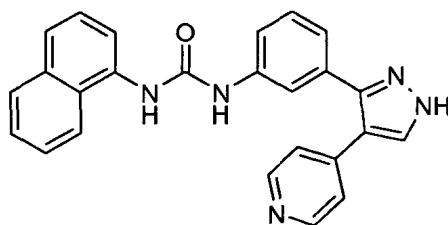
HPLC (254 nm):  $R_t$ : 4,43 min.

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  = 13,55 (s a, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 8,63 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 8,41 (s a, 1 H), 8,03 (td,  $J$  = 6,2, 9,2 Hz, 1 H), 7,66 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 2 H), 7,61 (t,  $J$  = 1,8 Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 1 H), 7,37 - 7,44 (m, 1 H), 7,31 (ddd,  $J$  = 2,9, 8,9, 11,6 Hz, 1 H), 6,99 - 7,10 (m, 2 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  392,1318, encontrado 392,1308.

Actuando de una manera análoga, se obtuvieron los siguientes compuestos:

**1-Naftalen-1-il-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)fenil]-urea**

**[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = naftaleno-1-ilo]**



15

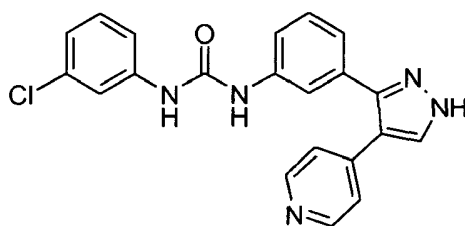
HPLC (254 nm):  $R_t$ : 4,64 min.

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  = 13,41 y 13,26 (2s a, 1 H, tautómeros), 9,15 (s a, 1 H), 8,75 (s a, 1 H), 8,47 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 2 H), 8,27 (s a, 1 H), 8,11 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1 H), 7,93 - 7,93 (m, 3 H), 7,56 - 7,66 (m, 6 H), 7,45 - 7,50 (m, 1 H), 7,31 (s a, 2 H).

20 HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  406,1663, encontrado 406,1655.

**1-(3-cloro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

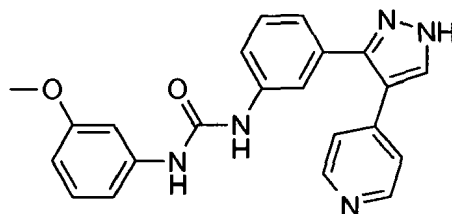
**[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-cloro-fenilo]**



HPLC (254 nm):  $R_t$ : 4,72 min.

25  $^1\text{H}$  RMN (401 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  = 13,45 y 13,31 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,86 (s a, 2 H), 8,47 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2 H), 8,27 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,69 (t,  $J$  = 2,0 Hz, 1 H), 7,24 - 7,53 (m, 8 H), 7,00 - 7,04 (m, 1 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,1116, encontrado 390,1104.

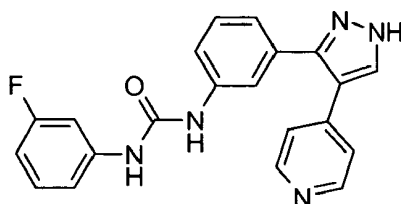
30

**1-(3-metoxi-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-metoxi-fenilo]**HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,22 min.

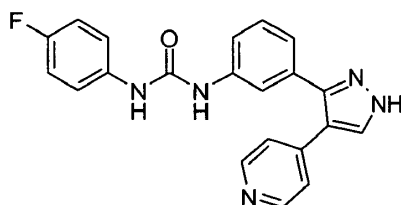
- 5 <sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 13,39 y 13,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,68 (m, 2 H), 8,43 - 8,48 (m, 2 H), 8,25 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,39 - 7,53 (m, 4 H), 7,29 (s a, 2 H), 7,14 - 7,20 (m, 2 H), 6,91 (ddd, J = 0,9, 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386,1612, encontrado 386,1604.

**1-(3-fluoro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

- 10 **[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-fluoro-fenilo]**

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,40 min.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 13,40 y 13,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,86 (s a, 2 H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,25 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,48 - 7,52 (m, 1 H), 7,47 (dt, J = 2,2, 12,2 Hz, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 5 H), 7,11 (dd, J = 1,2, 8,3 Hz, 1 H), 6,75 - 6,83 (m, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 374,1412, encontrado 374,1407.

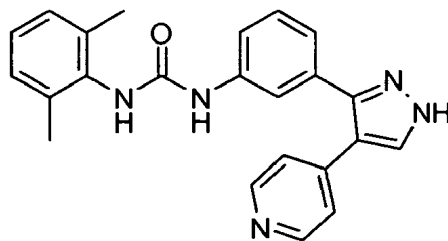
**1-(4-fluoro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-fluoro-fenilo]**

- 20 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,30 min.

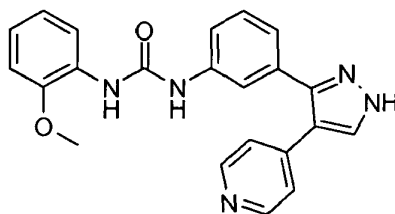
<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 13,44 (s a, 1 H), 8,79 (s a, 1 H), 8,71 (s a, 1 H), 8,53 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,26 (s a, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 6 H), 7,07 - 7,16 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 6,2 Hz, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 374,1412, encontrado 374,1407.

25



**1-(2,6-Dimetil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2,6-dimetil-fenilo]**HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,54 min.

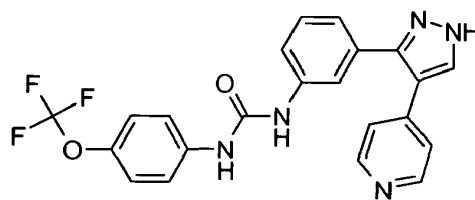
- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,40 (s a, 1 H), 8,86 (s a, 2 H), 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,28 (s a, 1 H), 7,37 - 7,77 (m, 4 H), 7,44 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,97 - 7,09 (m, 3 H), 2,20 (s, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 384,1819, encontrado 384,1810.

**1-(2-metoxi-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2-metoxi-fenilo]**

10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,76 min.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,48 (s, 1 H), 9,42 (s a, 1 H), 8,52 - 8,59 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,09 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,38 - 7,53 (m, 4 H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1 H), 6,95 (td, J = 1,7, 7,7 Hz, 1 H), 6,85 - 6,92 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386,1612, encontrado 386,1608.

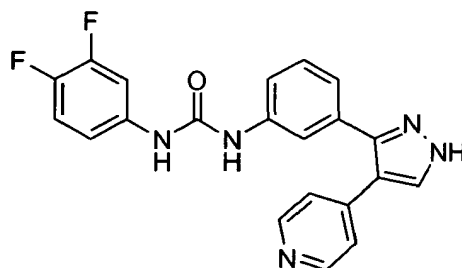
**1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-trifluorometoxi-fenilo]**HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,24 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,39 y 13,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,83 (s a, 2 H), 8,44 - 8,49 (m, 2 H), 8,25 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,50 - 7,56 (m, 5 H), 7,26 - 7,31 (m, 4 H), 7,02 (m, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 440,1329, encontrado 440,1318.

25

**1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

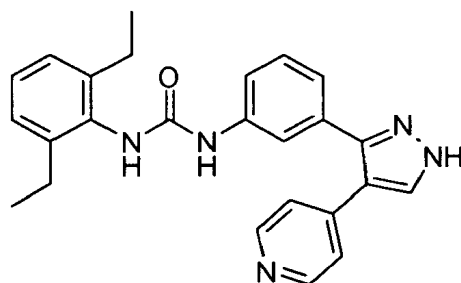
[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3,4-difluoro-fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,54 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,39 y 13,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,84 (s a, 2 H), 8,44 - 8,49 (m, 2 H), 8,25 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,64 (m, 1 H), 7,28 - 7,50 (m, 6H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 392,1318, encontrado 392,1312.

**1-(2,6-Dietil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2,6-dietil-fenilo]



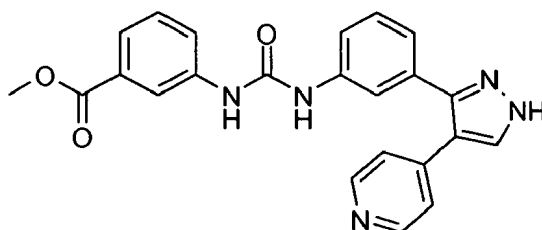
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,76 min.

- <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,36 y 13,25 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,78 (s a, 2 H), 8,42 - 8,46 (m, 2 H), 8,23 y 7,95 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,28 - 7,50 (m, 5H), 7,13 - 7,22 (m, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 2 H), 6,95 (m, 1 H), 2,53 - 2,61 (m, 4 H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 412,2132, encontrado 412,2121.

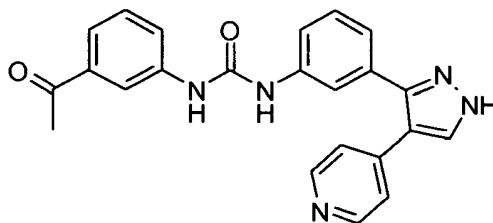
**15 éster metílico del ácido 3-{3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-ureido}-benzoico**

[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-carbometoxi-fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,24 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,40 y 13,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,76 - 8,91 (m, 2 H), 8,44 - 8,48 (m, 2 H), 8,25 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,19 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,61 (ddd, J = 1,1, 2,2, 8,1 Hz, 1 H), 7,55 - 7,59 (m, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 3 H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,29 (s a, 2 H), 7,02 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 414,1561, encontrado 414, 1549.

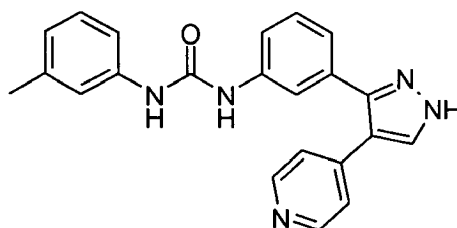
25

**1-(3-Acetil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-acetil-fenilo]**HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,95 min.

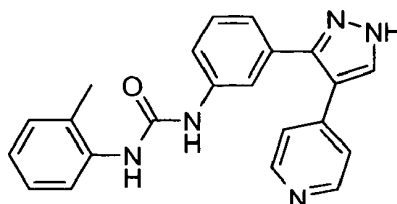
- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,41 y 13,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,75 - 8,95 (m, 2 H), 8,43 - 8,49 (m, 2 H), 8,27 y 7,97 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,06 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 3 H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,28 (s a, 2 H), 7,02 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 398,1612, encontrado 398,1601.

**1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-m-tolil-urea**

- 10 **[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-metil-fenilo]**

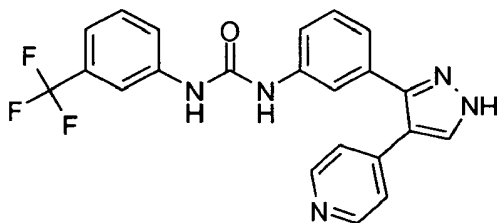
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,47 min.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,38 y 13,27 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,53 - 8,77 (m, 2 H), 8,42 - 8,49 (m, 2 H), 8,24 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,48 - 7,56 (m, 4 H), 7,28 (s a, 2 H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 2,28 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 370,1663, encontrado 370,1660.

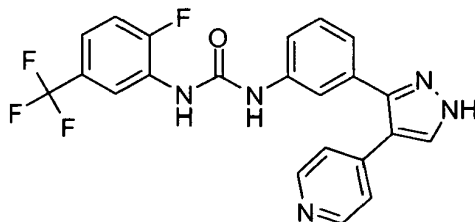
**1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-o-tolil-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2-metil-fenilo]**

- 20 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,26 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,39 y 13,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,95 - 9,18 (m, 1 H), 8,43 - 8,49 (m, 2 H), 8,25 y 7,98 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,90 - 7,99 (m, 1 H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,35 - 7,61 (m, 3 H), 7,29 (s a, 2 H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,96 - 7,05 (m, 1 H), 6,92 - 6,98 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 370,1663, encontrado 370,1656.

**1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-trifluorometil-fenilo]**HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,03 min.

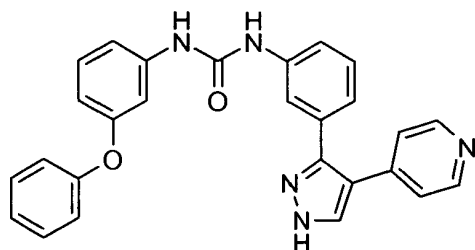
- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,40 y 13,29 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,83 - 9,04 (m, 2 H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,25 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,00 (s, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 5 H), 7,26 - 7,33 (m, 3 H), 6,99 - 7,07 (m, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 424,1380, encontrado 424,1369.

**1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo]**

10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,03 min.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,41 y 13,29 (2s a, 1 H, tautómeros), 9,27 y 9,19 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,89 y 8,84 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,58 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,24 y 7,95 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,25 - 7,62 (m, 7 H), 7,01- 7,10 (m, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 442,1286, encontrado 442,1267.

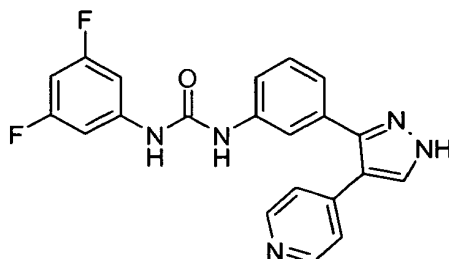
**1-(3-Fenoxi-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-fenoxi-fenilo]**HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,16 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,38 y 13,27 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,65 - 8,81 (m, 2 H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,24 y 7,95 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,37 - 7,44 (m, 2 H), 7,24 - 7,30 (m, 3 H), 7,22 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 6,96 - 7,06 (m, 4 H), 6,59 - 6,64 (m, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 448,1768, encontrado 448,1752.

25

**1-(3,5-Difluoro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

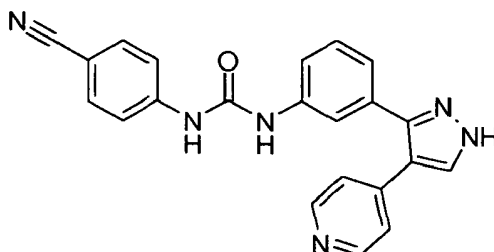
[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3,5-difluoro-fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,56 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,40 y 13,29 (2s a, 1 H, tautómeros), 9,09 y 9,04 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,97 y 8,88 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,43 - 8,47 (m, 2 H), 8,25 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,25 - 7,62 (m, 5 H), 7,14 - 7,21 (m, 2 H), 7,01 - 7,10 (m, 1 H), 6,75 - 6,83 (m, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 392,1318, encontrado 392,1315.

**1-(4-Ciano-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

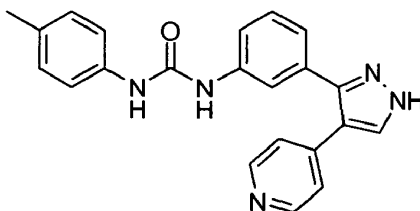
10 [(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-ciano-fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,05 min.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,40 y 13,29 (2s a, 1 H, tautómeros), 9,20 y 9,15 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,99 y 8,90 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,44 - 8,48 (m, 2 H), 8,25 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,70 - 7,75 (m, 2 H), 7,59 - 7,64 (m, 2 H), 7,25 - 7,56 (m, 5 H), 7,01 - 7,10 (m, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 381,1459, encontrado 381,1452.

**1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-p-tolil-urea (Comp.8)**

[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-metil-fenilo]

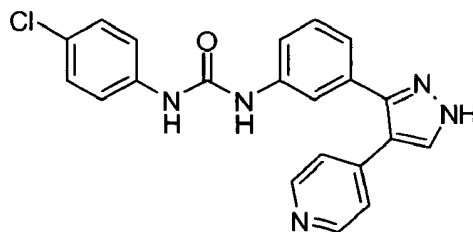
20 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,35 min.

- <sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,39 y 13,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,48 - 8,64 (m, 2 H), 8,44 - 8,48 (m, 2 H), 8,25 y 7,97 (2s, 1 H, tautómeros), 7,26 - 7,70 (m, 7 H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,95 - 7,05 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 370,1663, encontrado 370,1680.

25

**1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea (Comp. 9)**

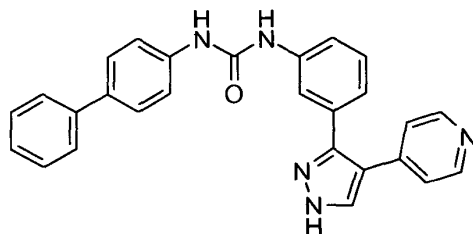
[(I)E, X = CH, R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H, m = 0, Y = H; R7 = 4-cloro-fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,57 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,40 y 13,29 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,71 - 8,85 (m, 2 H), 8,45 - 8,50 (m, 2 H), 8,26 y 7,97 (2s, 1 H, tautómeros), 7,25 - 7,63 (m, 9 H), 6,97 - 7,08 (m, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 390,1116, encontrado 390,1131.

**1-Bifenil-4-il-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-fenil-fenilo]



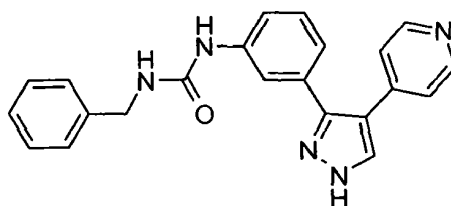
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,10 min.

- <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,40 y 13,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,72 - 8,86 (m, 2 H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,26 y 7,97 (2s, 1 H, tautómeros), 7,57 - 7,66 (m, 4 H), 7,51 - 7,56 (m, 2 H), 7,41 - 7,47 (m, 3 H), 7,27 - 7,35 (m, 3 H), 6,97 - 7,06 (m, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 432,1819, encontrado 432,1833.

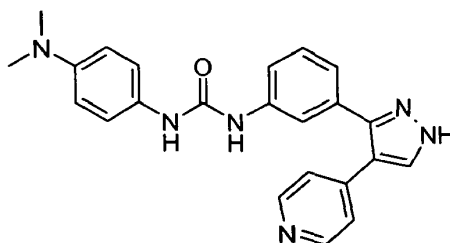
**1-bencil-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = bencilo]

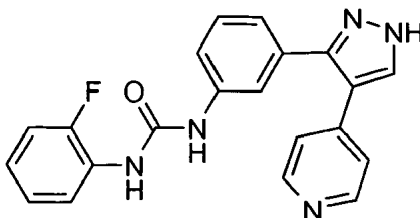
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,93 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,35 y 13,25 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,54 - 8,76 (m, 1 H), 8,40 - 8,50 (m, 2 H), 8,24 y 7,95 (2s, 1 H, tautómeros), 7,20 - 7,57 (m, 10 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 6,54 - 6,68 (m, 1 H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 370,1663, encontrado 370,1681.

25

**1-(4-Dimetilamino-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-dimetilamino-fenilo]**HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,03 min.

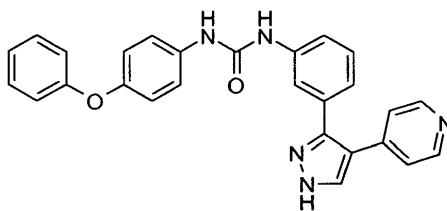
- 5 <sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 8,73 (s a, 1 H), 8,60 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 8,43 (s a, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 3 H), 7,50 - 7,54 (m, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,28 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,87 (s, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 399,1928, encontrado 399,1931.

**1-(2-fluoro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2-fluoro-fenilo]**

10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,21 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,41 y 13,29 (2s a, 1 H, tautómeros), 9,10 (s a, 1 H), 8,45 - 8,52 (m, 3 H), 8,25 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,50 - 7,62 (m, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 1 H), 6,97 - 7,07 (m, 5 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 374,1412, encontrado 374,1419.

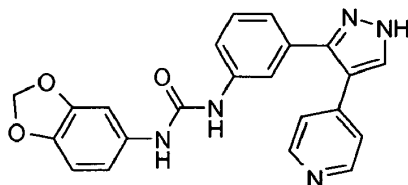
**15 1-(4-Fenoxi-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea****[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-fenoxi-fenilo]**HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,08 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,40 y 13,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,60 - 8,80 (m, 2 H), 8,43 - 8,47 (m, 2 H), 8,25 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,37 (dd, J = 7,4, 8,7 Hz, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 2 H), 7,05 - 7,14 (m, 1 H), 6,89 - 7,01 (m, 5 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 448,1768, encontrado 448,1772.

25

**1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

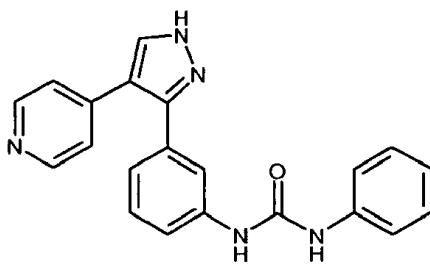
[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,94 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 13,40 y 13,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,50 - 8,76 (m, 2 H), 8,43 - 8,48 (m, 2 H), 8,28 y 7,97 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,25 - 7,60 (m, 5 H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,96 - 7,05 (m, 1 H), 6,81 - 6,86 (m, 1 H), 6,72 - 6,79 (m, 1 H), 5,97 (s, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 400,1404, encontrado 400,1412.

**1-Fenil-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

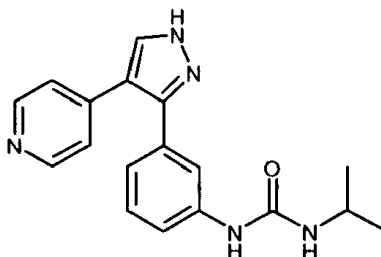
- 10 [(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,18 min.

- 15 RMN 1H(401 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ =13,38 y 13,27 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,60 - 8,85 (m, 2 H), 8,45 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2 H), 8,24 y 7,95 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,33 - 7,60 (m, 4 H), 7,22 - 7,33 (m, 6 H), 6,97 (c, J = 7,3 Hz, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub> H<sub>17</sub> N<sub>5</sub> O [M+H]<sup>+</sup> 356,1506, encontrado 356,1516

**1-Isopropil-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = isopropilo]

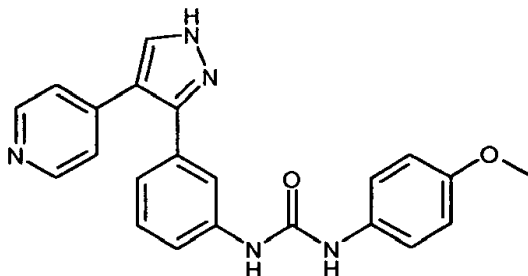
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,84 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,27 (s a, 1 H), 8,43 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,28 (s a., 1 H), 8,20 y 7,95 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,47 (s a, 1 H), 7,42 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,00 (s a, 1 H), 3,66 - 3,79 (m, 1 H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>18</sub> H<sub>19</sub> N<sub>5</sub> O [M+H]<sup>+</sup> 322,1663, encontrado 322,1666



**1-(4-metoxi-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

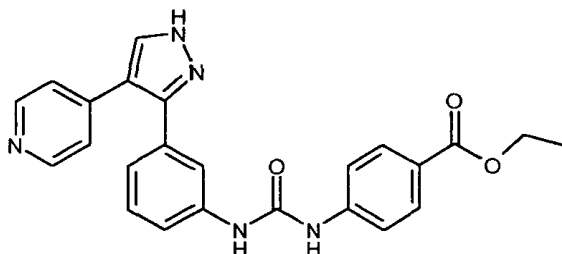
[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-metoxifenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,12 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,37 y 13,26 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,48 - 8,85 (m, 2 H), 8,44 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,23 y 7,95 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 6,98 (s a, 1 H), 6,84 - 6,87 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub> H<sub>19</sub> N<sub>5</sub> O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386,1612, encontrado 386,1615

**éster etílico del ácido 4-{3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-ureido}-benzoico**

[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-carbetoxifenilo]



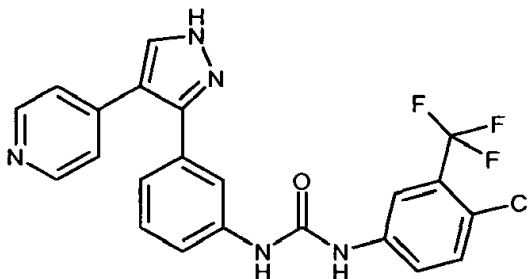
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,69 min.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,40 y 13,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 9,08 (s a, 1 H), 8,86 (s a, 1 H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,25 y 7,92 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,25 - 7,35 (m, 2 H), 6,93 - 7,11 (m, 1 H), 4,28 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>24</sub> H<sub>21</sub> N<sub>5</sub> O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 428,1717, encontrado 428,1723

**1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo]

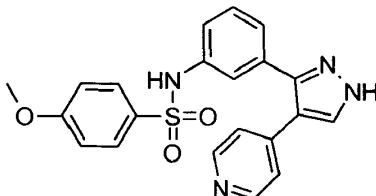
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,44 min.

- 20 RMN 1H(401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,42 y 13,30 (2s a, 1 H, tautómeros), 9,03 - 9,28 (m, 1 H), 8,93 (d, J = 20,0 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,06 - 8,12 (m, 1 H), 7,54 - 7,68 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 7,05 (s a, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub> H<sub>15</sub> Cl F<sub>3</sub> N<sub>5</sub> O [M+H]<sup>+</sup> 458,0990, encontrado 428, 458.0991

25

**Ejemplo 2****4-Metoxi-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-metoxi-fenilo]



- 5 La sulfonamida anterior se preparó de una manera análoga, de acuerdo con los Métodos G y M, usando un enfoque de fase sólida. El derivado de amino inmovilizado sobre la resina obtenido como se ha descrito en el Ejemplo 1 se derivatizó y después se escindió de la resina como se ha descrito anteriormente.

**Método G****Etapas c**

- 10 Una solución de DIPEA (103  $\mu$ l, 0,06 mmol) y los cloruros de sulfonilo adecuados (0,06 mmol) en 2 ml de DCM se añadió a la suspensión de la resina obtenida en la Etapa a (método G)(Ejemplo 2)(100 mg, 0,01 mmol) en DCM (1 ml). La suspensión obtenida se agitó durante 20 h a t.a., se filtró, se lavó con DCM, DMF y MeOH, se secó en un flujo de nitrógeno y se usó en la siguiente etapa.

**Método M****15 Etapas a**

Una solución a 20% de 2 ml de TFA en DCM se añadió a 100 mg de las resinas obtenidas en la Etapa b en los recipientes Quest. La suspensión de color rojo se agitó durante 1 h, después se filtró y la resina se lavó dos veces con 1 ml de DCM. La solución de filtrado se evaporó en un flujo de nitrógeno para dar el producto en forma de sólido en bruto, que se purificó por HPLC prep.HPLC.

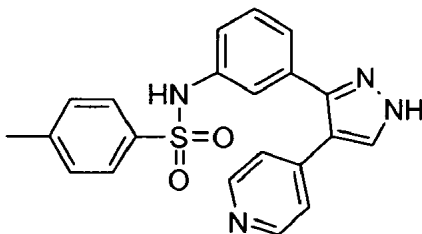
- 20 HPLC (254 nm):  $R_t$ : 4,01 min.

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  = 13,27 (s a, 1 H), 10,25 (s a, 1 H), 8,40 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,17 (s a, 1 H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,17 - 7,30 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,60 - 7,12 (m, 5 H), 3,79 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  [M+H] $^+$  407,1173, encontrado 407,1159.

Actuando de una manera análoga, se obtuvieron los siguientes compuestos:

**25 4-Metil-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-metil-fenilo]



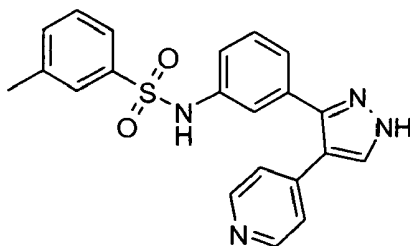
HPLC (254 nm):  $R_t$ : 4,20 min.

- 30  $^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  = 13,27 (s a, 1 H), 10,26 (s a, 1 H), 8,39 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,19 (s a, 1 H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 6,60 - 7,12 (m, 3 H), 2,33 (s, 3 H).

HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  [M+H] $^+$  391,1223, encontrado 391,1215.

**3-Metil-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

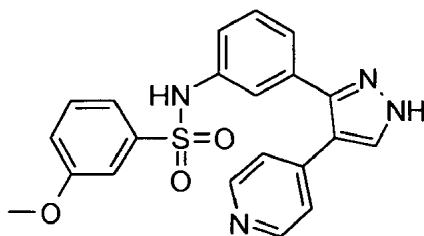
[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 3-metil-fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,17 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,27 (s a, 1 H), 13,27 (s a, 1 H), 10,31 (s, 1 H), 8,37 - 8,42 (m, 2 H), 8,20 (s a, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 7,33 - 7,41 (s a, 2 H), 7,19 - 7,29 (m, 1 H), 7,14 - 7,18 (m, 2 H), 6,90 - 7,12 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 391,1223, encontrado 391,1211.

**3-Metoxi-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 3-metoxi-fenilo]



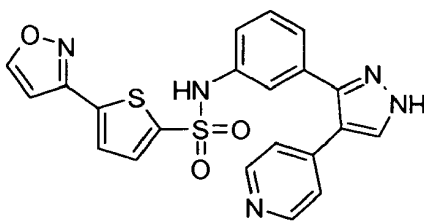
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,04 min.

<sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,28 (s a, 1 H), 10,34 (s a, 1 H), 8,38 - 8,41 (m, 2 H), 8,20 (s a, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 3 H), 7,14 - 7,17 (m, 3 H), 6,97 - 7,05 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 407,1173, encontrado 407,1157.

**15 [3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico**

[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-il]

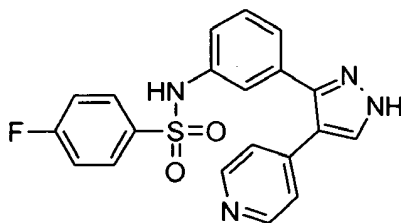
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,50 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,39 y 13,30 (2s a, 1 H, tautómeros), 10,72 (s a, 1 H), 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,35 - 8,46 (m, 2 H), 8,21 y 7,92 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,68 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,21 - 7,45 (m, 4 H), 7,14 - 7,20 (m, 2 H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 450,0689, encontrado 450,0677.

25

**4-Fluoro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

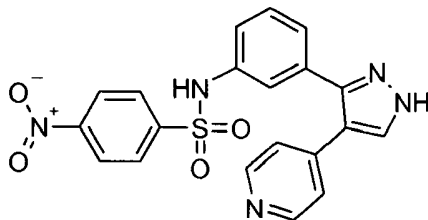
[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-fluoro-fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,13 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,28 (s a, 1 H), 10,39 (s a, 1 H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 8,20 (s a, 1 H), 7,73 - 7,79 (m, 2 H), 7,36 - 7,40 (m, 2 H), 7,07 - 7,30 (m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 395,0973, encontrado 395,0969.

**4-Nitro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-nitro-fenilo]



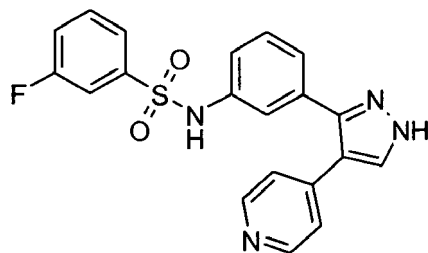
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,11 min.

- <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,28 (s a, 1 H), 10,70 (s a, 1 H), 8,32 - 8,41 (m, 4 H), 8,20 (s a, 1 H), 7,93 - 7,96 (m, 2 H), 7,05 - 7,31 (m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 422,0918, encontrado 422,0914.

**3-Fluoro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

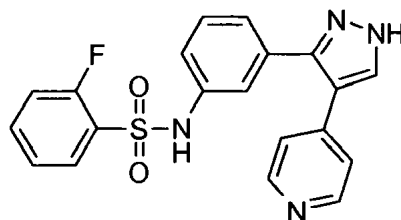
15 [(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 3-fluoro-fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,37 min.

- <sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,28 (s a, 1 H), 10,48 (s a, 1 H), 8,39 - 8,42 (m, 2 H), 8,21 (s a, 1 H), 7,46 - 7,64 (m, 4 H), 7,06 - 7,31 (m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 395,0973, encontrado 395,0961.

**2-Fluoro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

20 [(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 2-fluoro-fenilo]

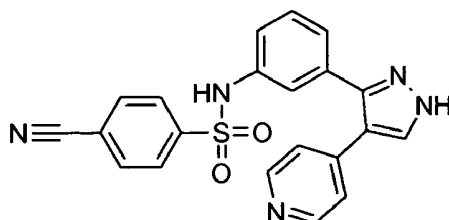


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,98 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,27 (s a, 1 H), 10,69 (s a, 1 H), 8,38 - 8,42 (m, 2 H), 8,38 - 8,42 (m, 2 H), 8,20 (s a, 1 H), 7,60 - 7,80 (m, 2 H), 7,00 - 7,41 (m, 8 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 395,0973, encontrado 395,0955.

5 **4-Ciano-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 4-ciano-fenilo]

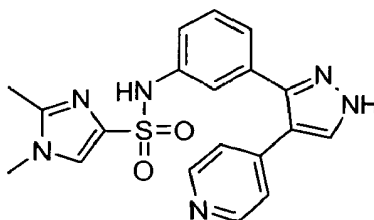


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,20 min.

10 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,29 (s a, 1 H), 10,63 (s a, 1 H), 8,40 - 8,44 (m, 2 H), 8,20 (s a, 1 H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,06 - 7,40 (m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 402,1019, encontrado 402,1015.

**[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico**

[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = ; R<sub>7</sub>' = 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il]

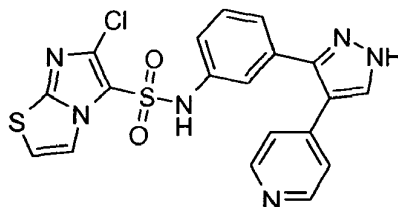


15 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,06 min.

<sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,27 (s a, 1 H), 10,19 (s a, 1 H), 8,41 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,22 (s a, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 6,95 - 7,40 (m, 6 H), 3,53 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 395,1285, encontrado 395,1274.

**[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico**

20 [(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo]

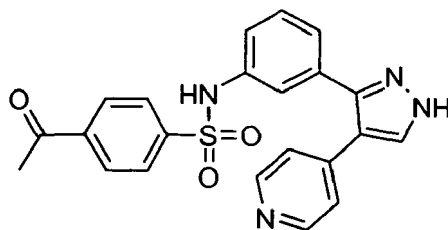


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,82 min.

<sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,26 (s a, 1 H), 8,38 - 8,40 (m, 2 H), 8,20 (s a, 1 H), 7,88 - 7,92 (m, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 6,88 - 7,30 (m, 5 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 457,0303, encontrado 457,0295.

**4-Acetil-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

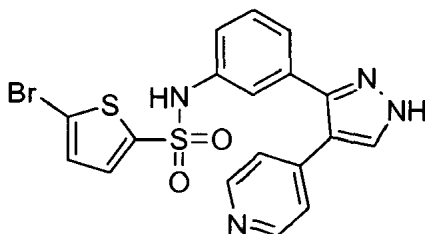
[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-acetil-fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,15 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,28 (s a, 1 H), 10,55 (s a, 1 H), 8,36 - 8,45 (m, 2 H), 8,20 (s a, 1 H), 8,09 - 8,09 (m, 2 H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,05 - 7,39 (m, 6 H), 2,60 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 419,1173, encontrado 419,1163.

**[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-sulfónico**

[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 5-bromo-tiofen-2-ilo]



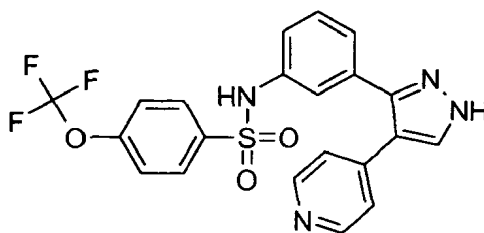
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,07 min.

- <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,31 (s a, 1 H), 10,62 (s a, 1 H), 8,41 - 8,45 (m, 2 H), 8,22 (s a, 1 H), 7,12 - 7,45 (m, 8 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 460,9736, encontrado 460,9728.

**N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida**

- 15 [(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-trifluorometoxifenilo]

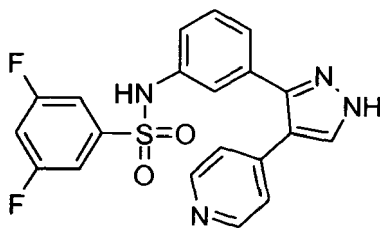
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,84 min.

- <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,28 (s a, 1 H), 10,49 (s a, 1 H), 8,39 - 8,43 (m, 2 H), 8,20 (s a, 1 H), 7,81 - 7,85 (m, 2 H), 7,51 - 7,57 (m, 2 H), 7,05 - 7,39 (m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 461,089, encontrado 461,0881.

25

**3,5-Difluoro-N-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

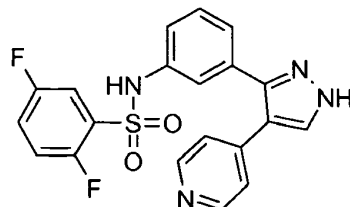
[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 3,5-difluoro-fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,25 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,30 (s a, 1 H), 10,58 (s a, 1 H), 8,38 - 8,43 (m, 2 H), 8,21 (s a, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 3 H), 7,26 - 7,33 (m, 1 H), 7,07 - 7,20 (m, 4 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 413,0879, encontrado 413,0870.

**2,5-Difluoro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida (Comp. 2)**

[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 2,5-difluoro-fenilo]



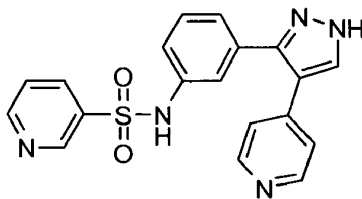
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,06 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,29 (s a, 1 H), 10,83 (s a, 1 H), 8,38 - 8,44 (m, 2 H), 8,21 (s a, 1 H), 7,45 - 7,61 (m, 3 H), 7,06 - 7,40 (m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 413,0879, encontrado 413,0864.

**[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico**

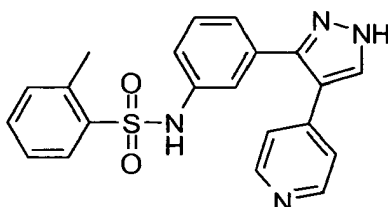
- 15 [(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = piridin-3-ilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,28 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,29 (s a, 1 H), 10,57 (s a, 1 H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,79 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 3,7 Hz, 2 H), 8,21 (s a, 1 H), 8,05 - 8,10 (m, 1 H), 7,60 (dd, J = 5,1, 7,6 Hz, 1 H), 7,07 - 7,40 (m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 378,1019, encontrado 378,1010.

**2-Metil-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

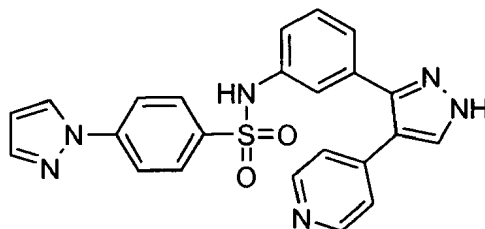
[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 2-metil-fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,07 min.

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  = 13,26 (s a, 1 H), 10,47 (s a, 1H), 8,41 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,19 (s a, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,43 - 7,53 (m, 1 H), 6,98 - 7,40 (m, 8 H), 2,55 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  391,1223, encontrado 391,1221.

**4-Pirazol-1-il-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

5 [(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-pirazol-1-il-fenilo]

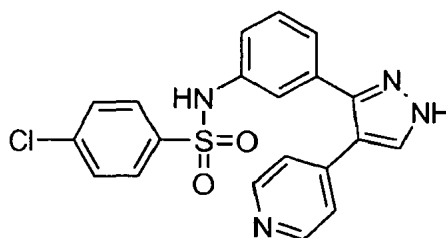


HPLC (254 nm):  $R_t$ : 5,03 min.

10  $^1\text{H}$  RMN (401MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  = 13,27 (s a, 1 H), 10,39 (s a, 1 H), 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,37 (s a, 2 H), 7,89 - 8,25 (m, 4 H), 7,77 - 7,83 (m, 2 H), 6,90 - 7,35 (m, 6 H), 6,60 (dd, J = 1,7, 2,6 Hz, 1 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  443,1285, encontrado 443,1270.

**4-Cloro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-cloro-fenilo]

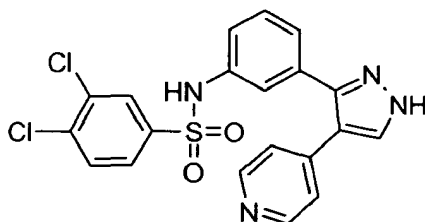


HPLC (254 nm):  $R_t$ : 5,31 min.

15  $^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  = 13,28 (s a, 1 H), 10,44 (s a, 1 H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 8,20 (s a, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 2 H), 7,58 - 7,66 (m, 2 H), 7,05 - 7,40 (m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  411,0677, encontrado 411,0691.

**3,4-Dicloro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 3,4-dicloro-fenilo]



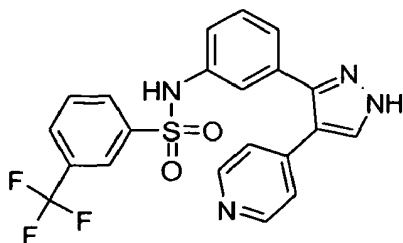
20

HPLC (254 nm):  $R_t$ : 5,68 min.

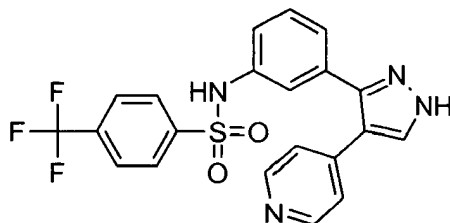
$^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  = 13,30 (s a, H), 10,52 (s a, 1 H), 8,40 - 8,44 (m, 2 H), 8,21 (s a, 1 H), 7,82 - 7,90 (m, 2 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,08 - 7,44 (m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  445,0288, encontrado 445,0293.

25



**N-[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida****[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 3-trifluorometil-fenilo]**HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,54 min.

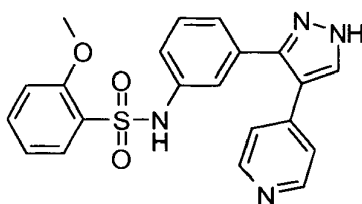
- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,21 (s a, 1 H), 10,51 (s a, 1 H), 8,86 (s a, 2 H), 7,60 - 7,99 (m, 5 H), 6,68 - 7,22 (m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 445,0941, encontrado 445,0958.

**N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida****[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-trifluorometil-fenilo]**10 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,60 min.

- <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,40 (s a, 1 H), 10,62 (s a, 1 H), 8,49 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 8,27 (s a, 1 H), 7,88 - 8,01 (m, 4 H), 7,30 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,07 - 7,25 (m, 4 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 445,0941, encontrado 445,0949.

**2-Metoxi-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)fenil]-bencenosulfonamida**

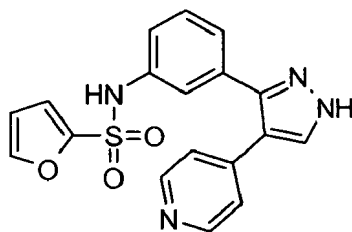
- 15 **[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 2-metoxi-fenilo]**

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,81 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,26 (s a, 1 H), 10,05 (s a, 1 H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 8,21 (s a, 1 H), 7,67 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1 H), 7,57 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,05 - 7,37 (m, 7 H), 7,01 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 407,1173, encontrado 407,1176.

**[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-sulfónico (Comp. 6)**

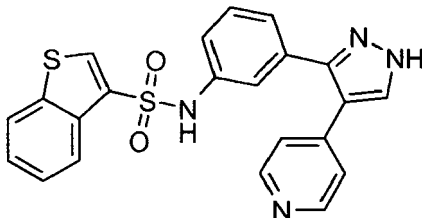
[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 2-furilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,58 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,34 (s a, 1 H), 10,70 (s a, 1H), 8,42 - 8,52 (m, 2 H), 8,26 (s a, 1 H), 7,94 (dd, J = 0,9,1,8 Hz, 1 H), 6,95 - 7,45 (m, 7 H), 6,62 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 367,0860, encontrado 367,0870.

**[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico**

[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = benzo[b]tiofen-3-ilo]



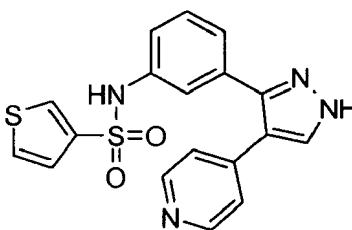
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,34 min.

- <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,21 (s a, 1 H), 10,69 (s a, 1 H), 8,35 (s a, 2 H), 7,86 - 8,26 (m, 3 H), 6,80 - 7,52 (m, 9 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 433,0788, encontrado 433,0788.

**[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-3-sulfónico (Comp. 7)**

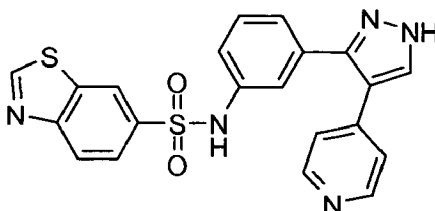
15 [(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 3-tiofen-3-ilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,71 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ = 13,28 (s a, 1 H), 10,27 (s a, 1 H), 8,43 (dd, J = 1,3, 4,6 Hz, 2 H), 7,91 - 8,24 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 3,0, 5,2 Hz, 1 H), 7,05 - 7,40 (m, 7 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 383,0631, encontrado 383,0648.

**[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido benzotiazol-6-sulfónico**

[(I)C, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = benzotiazol-6-ilo]

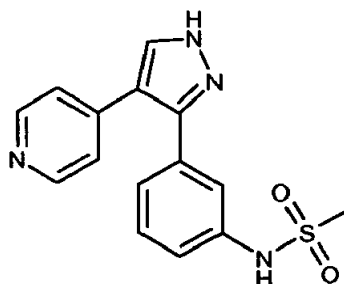


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,63 min.

<sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,26 (s a, 1 H), 10,46 (s a, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 8,64 (s a, 1 H), 8,33 (s a, 2 H), 8,23 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,84 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1 H), 7,00 - 7,41 (m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 434,0740, encontrado 434,0755.

5 **N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-metanosulfonamida**

[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = metilo]

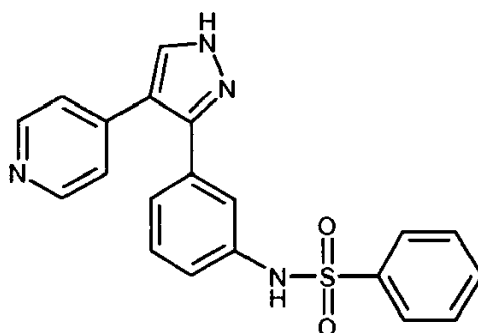


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,14 min.

10 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,39 (s a, 1 H), 9,82 (s a, 1 H), 8,51 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 7,24 (m, 2 H), 7,11 (m, 2 H), 6,98 (m, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 315,091, encontrado 315,0916.

**N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = fenilo]

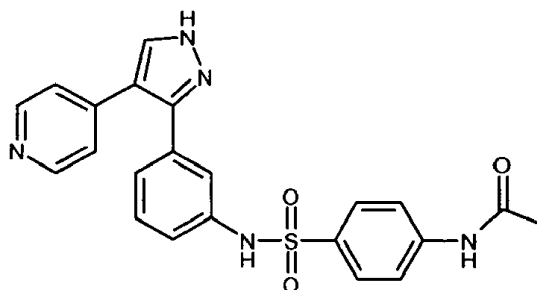


15 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,02 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,27 (s a, 1 H), 10,35 (s a, 1 H), 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,19 (s a, 1 H), 7,68 - 7,72 (m, 2 H), 7,60 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,26 (s a, 1 H), 7,13 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 377,1067, encontrado 377,1075

**N-[4-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilsulfamoil]-fenil]-acetamida**

20 [(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 4-acetilamino-fenilo]

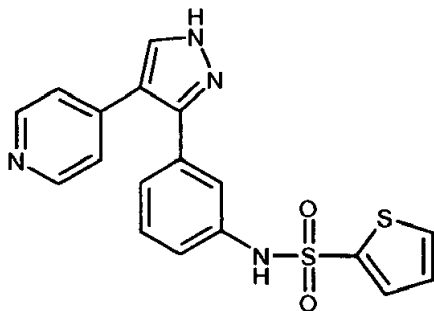


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,54 min.

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,29 (s a, 1H), 10,28 (s, 1 H), 8,38 - 8,41 (m, 2 H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (s a, 1 H), 7,67 - 7,71 (m, 2 H), 7,61 - 7,64 (m, 2 H), 7,26 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,11 - 7,14 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 2,05 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub> H<sub>19</sub> N<sub>5</sub> O<sub>3</sub> S [M+H]<sup>+</sup> 434,1282, encontrado 434,1295

**[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tioen-2-sulfónico**

5 [(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = tioen-2-ilo]

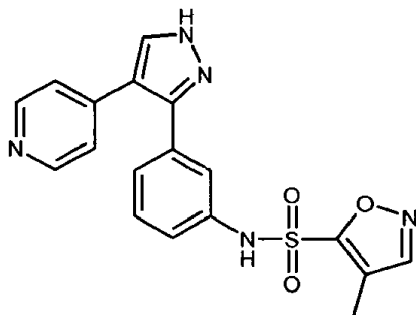


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,93 min.

10  $^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,28 (s a, 1 H), 8,41 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 8,05 - 8,33 (m, 1 H), 7,83 (s a, 1 H), 7,42 (s a, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 3 H), 6,91 - 7,12 (m, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>18</sub> H<sub>14</sub> N<sub>4</sub> O<sub>2</sub> S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 383,0631, encontrado 383,0633.

**[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-isoxazol-5-sulfónico**

[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 4-metil-isoxazol-5-ilo]

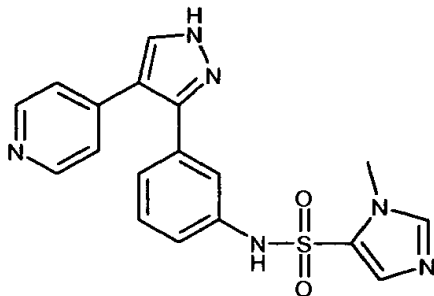


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,93 min.

15 RMN  $^1\text{H}$ (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,44 (s a, 1 H), 7,30 (s a, 1 H), 7,12 - 7,25 (m, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 6,86 - 7,04 (m, 1 H), 1,93 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 1,76 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>18</sub> H<sub>15</sub> N<sub>5</sub> O<sub>3</sub> S [M+H]<sup>+</sup> 382,0969, encontrado 382,0976.

**[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-sulfónico**

[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 3-metil-3H-imidazol-4-ilo]



20

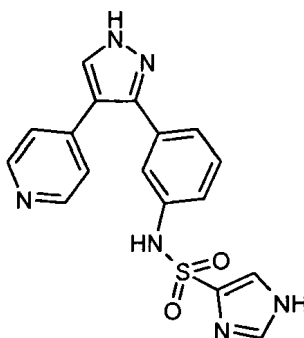
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,00 min.

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,26 (s a, 1 H), 10,25 (s a, 1 H), 8,34 - 8,47 (m, 2 H), 7,72 (s, 2 H), 7,09 - 7,39

(m, 4 H), 7,01 (s a, 1 H), 3,63 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 381,1128, encontrado 381,1143.

**[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3H-imidazol-4-sulfónico**

**[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 3H-imidazol-4-ilo]**



5

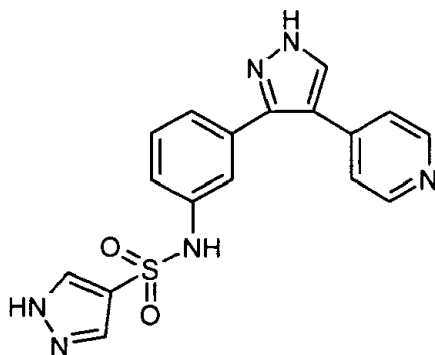
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,76 min.

<sup>1</sup>H RMN (401MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,25 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2 H), 8,07 (s a, 1 H), 7,74 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 3H), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 367,0972, encontrado 367,0965.

10 **[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirazol-4-sulfónico**

**[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = pirazol-4-ilo]**



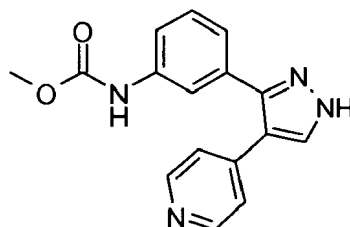
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,97 min.

15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,56 (s a, 1H), 13,27 (s a, 1H), 10,08 (s, 1 H), 8,39 - 8,45 (m, 2H), 7,70 - 8,20 (m, 3H), 7,20 - 7,40 (m, 3H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 7 - 7,08 (m, 1H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 367,0972, encontrado 367,0962.

### **Ejemplo 3**

**Éster metílico del ácido 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-carbámico**

**[(I)D, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = metilo]**



20

El carbamato anterior se preparó de una manera análoga, de acuerdo con los Métodos G y M, usando un enfoque

de fase sólida. El derivado de amino inmovilizado sobre la resina obtenido como se ha descrito en el Ejemplo 1 se derivatizó y después se escindió de la resina como se ha descrito anteriormente.

### Método G

#### Etapa d

- 5 Una solución de DIPEA (103  $\mu$ l, 0,06 mmol) y el cloroformiato adecuado (0,06 mmol) en 2 ml de DCM se añadió a una suspensión de la resina obtenida en la Etapa a (Ejemplo 1) (100 mg, 0,01 mmol) en DCM (1 ml). La suspensión obtenida se agitó durante 20 h a t.a., se filtró, se lavó con DCM, DMF y MeOH, se secó en un flujo de nitrógeno y se usó en la siguiente etapa.

### Método M

#### 10 Etapa a

Una solución a 20% de 2 ml de TFA en DCM se añadió a 100 mg de las resinas obtenidas en la Etapa c en los recipientes Quest. La suspensión de color rojo se agitó durante 1 h, después se filtró y la resina se lavó dos veces con 1 ml de DCM. La solución de filtrado se evaporó en un flujo de nitrógeno para dar el producto en forma de sólido en bruto, que se purificó por HPLC

#### 15 HPLC.

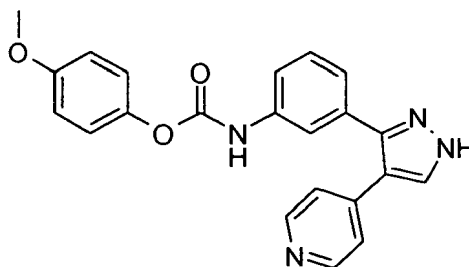
HPLC (254 nm):  $R_t$ : 3,25 min.

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  = 13,28 (s a, 1 H), 9,72 (s, 1H), 8,40 - 8,47 (m, 2 H), 8,11 (s a, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 2 H), 7,34 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H), 7,02 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  295,1190, encontrado 295,1184.

- 20 El siguiente carbamato se preparó actuando de una manera análoga :

#### 4-Metoxi-fenil éster del ácido [3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-carbámico

(I)D, X = CH; , R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-metoxifenilo]



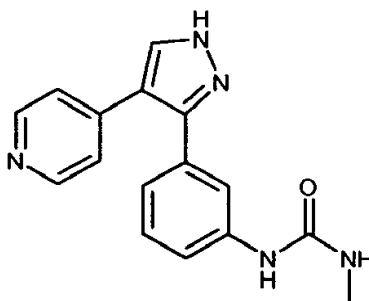
HPLC (254 nm):  $R_t$ : 5,31 min.

- 25  $^1\text{H}$  RMN (401 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  = 13,32 (s a, 1 H), 8,86 (s., 1 H), 8,47 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2 H), 7,61 (s a, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 3 H), 7,10 - 7,16 (m, 3 H), 6,92 - 6,99 (m, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 3,66 (s, 1 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  387,1452, encontrado 387,1470.

### Ejemplo 4

#### 1-Metil-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea

- 30 [(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = metilo]



La urea anterior se preparó de acuerdo con los Métodos G y M usando un enfoque de fase sólida, mediante sustitución de un carbamato adecuado. El derivado de amino inmovilizado sobre la resina obtenido como se ha descrito en el Ejemplo 1 se derivatizó y después se escindió de la resina como se ha descrito anteriormente.

### Método G

#### 5 Etapa f

La resina obtenida en la Etapa c (Ejemplo 3) (0,125 mmol, 1 equiv.) se suspendió en DCM seco (2,5 ml) y se añadió metilamina (1,25 mmol, 10 equiv.) . La suspensión final se agitó durante 24-48 h a temperatura ambiente en un reactor cerrado herméticamente. La resina se enjuagó con dioxano (x 2), DMF (x 2), DCM (x 2), DMF (x 2), MeOH (x 2) y DCM (x 2). Una solución de TFA a 20% en DCM (2 ml) se añadió a la resina en los recipientes Quest. La suspensión de color rojo se agitó durante 1 h, después se filtró y la resina se lavó dos veces con 1 ml de DCM. La solución de filtrado se evaporó en un flujo de nitrógeno para dar los productos en forma de un aceite, que se purificaron por HPLC prep.

### Método M

#### Etapa a

15 Una solución a 20% de TFA en DCM (2 ml) se añadió a 100 mg de las resinas obtenidas en la Etapa i en los recipientes Quest. La suspensión de color rojo se agitó durante 1 h, después se filtró y la resina se lavó dos veces con 1 ml de DCM. La solución de filtrado se evaporó en un flujo de nitrógeno para dar el producto en forma de sólido en bruto, que se purificó por HPLC

HPLC.

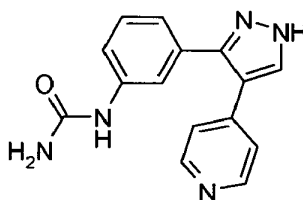
20 HPLC (254 nm):  $R_t$ : 2,91 min.

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 13,33 y 13,24 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,62 y 8,52 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,42 - 8,45 (m, 2 H), 8,23 y 7,95 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,39 - 7,51 (m, 1 H), 7,18 - 7,37 (m, 3 H), 6,78 - 7,07 (m, 1 H), 5,98 (d,  $J$  = 14,5 Hz, 1 H), 2,62 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 3 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  294,135, encontrado 294,1346.

25 La siguiente urea se preparó actuando de una manera análoga:

#### [3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea

[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = H]



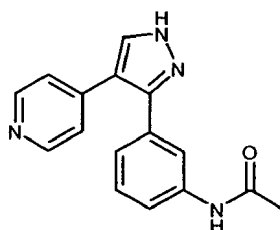
HPLC (254 nm):  $R_t$ : 2,54 min.

30  $^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  = 13,23 (s a, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,42 - 8,45 (m, 2 H), 8,09 (s a, 1 H), 7,46 - 7,50 (m, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 3 H), 6,89 - 6,96 (m, 1H), 5,84 (s, 2 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  280,1193, encontrado 280,1201.

### Ejemplo 5

#### N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida

35 [(I)G, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7 = metilo]



La amida anterior se preparó de acuerdo con los Métodos G y M, usando un enfoque de fase sólida, el derivado de amino inmovilizado sobre la resina obtenida como se ha descrito en el Ejemplo 1 se derivatizó y después se escindió de la resina como se describe posteriormente.

#### Método G

##### 5 Etapa h

Se añadió ácido acético (0,5 mmol, 5 equiv.) a una solución de DIPEA (0,6 mmol, 6 equiv.) y PyBOP (0,5 mmol, 5 equiv.) en DCM seco (2,5 ml) y la solución se agitó durante 30 min, después, la mezcla se añadió a resina (0,1 mmol, 1 equiv.) y se agitó a 25 °C en un reactor (Quest 210™ o Miniblocks™). La resina se enjuagó con DCM (x 2), DMF (x 2), MeOH (x 2), DMF (x 2) y DCM (x 2) y después se secó en un flujo de nitrógeno. Una solución de TFA a 20% en DCM (2 ml) se añadió a la resina en los recipientes Quest. La suspensión de color rojo se agitó durante 1 h, después se filtró y la resina se lavó dos veces con 1 ml de DCM. La solución de filtrado se evaporó en un flujo de nitrógeno para los productos en forma de un aceite, que se purificaron por HPLC prep.

#### Método M

##### Etapa a

15 Una solución a 20% de TFA en DCM (2 ml) se añadió a 100 mg de las resinas obtenidas en la Etapa g en los recipientes Quest. La suspensión de color rojo se agitó durante 1 h, después se filtró y la resina se lavó dos veces con 1 ml de DCM. La solución de filtrado se evaporó en un flujo de nitrógeno para dar el producto en forma de sólido en bruto, que se purificó por HPLC preparativa.

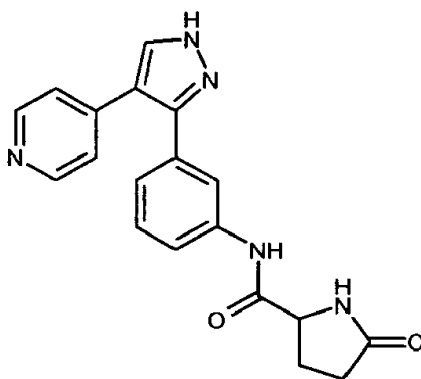
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 2,98 min.

20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,41 y 13,31 (2s a, 1 H, tautómeros), 10,06 y 9,97 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,46 (d, J = 4,02 Hz, 2 H), 8,27 y 7,99 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,69 (s a, 1 H), 7,31 (s a, 2 H), 7,05 (s a, 1 H), 2,03 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 279,1241, encontrado 279,1240

Las siguientes amidas se prepararon actuando de una manera análoga:

#### [3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

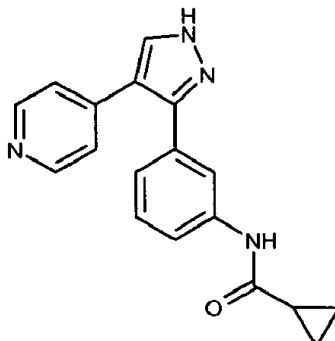
25 [(I)G, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub> = 5-oxo-pirrolidin-2-ilo]



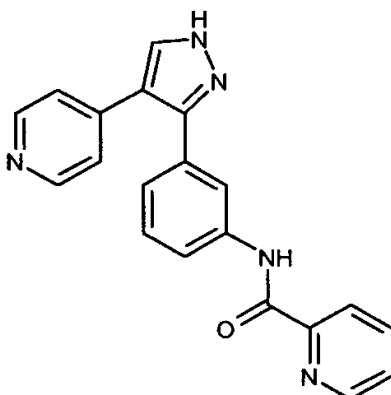
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,50 min.

30 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,31 (s a, 1 H), 10,11 (s a, 1 H), 8,42 - 8,44 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 7,08 (s a, 1 H), 4,17 (dd, J = 4,3, 8,6 Hz, 1 H), 2,26 - 2,40 (m, 1 H), 2,08 - 2,25 (m, 2 H), 1,91 - 2,03 (m, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 348,1455, encontrado 348,1462.



**[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico****[(I)G, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7 = ciclopropanocarboxílico]**HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,43 min.

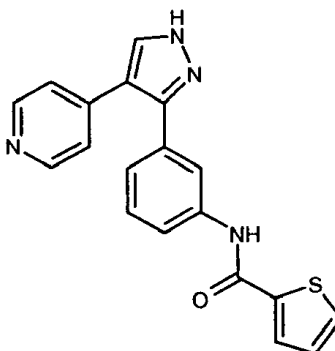
- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,36 y 13,27 (2s a, 1 H, tautómeros), 10,29 y 10,20 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,43 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 7,68 (s a, 1 H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 1,76 (quint., J = 6,2 Hz, 1 H), 0,69 - 0,84 (m, 4 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 305,1397, encontrado 305,1403.

**[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico****[(I)G, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7 = 2-piridilo]**

10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,01 min.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,41 y 13,31 (2s a, 1 H, tautómeros), 10,77 y 10,68 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,74 (dt, J = 0,8, 4,0 Hz, 1 H), 8,42 - 8,48 (m, 2 H), 8,27 (s a, 1 H), 8,13 - 8,16 (m, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 1 H), 7,99 (s a, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 7,68 (ddd, J = 1,2, 4,9, 7,4 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 3,5 Hz, 2 H), 7,14 (s a, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 342,135, encontrado 342,1349

**[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico****[(I)G, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7 = 2-tiofenilo]**

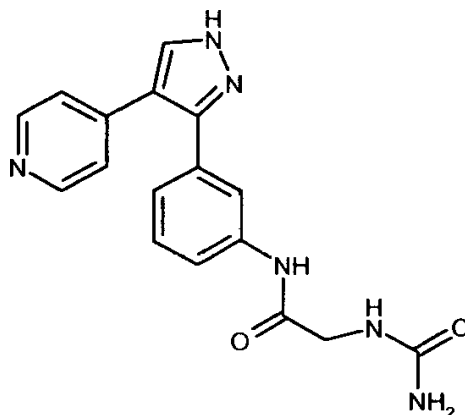
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,99 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,41 y 13,32 (2s a, 1 H, tautómeros), 10,32 y 10,28 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,45 (dd, J = 1,4, 4,7 Hz, 2 H), 8,26 (s a., 1H), 8,02 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 7,36

(s a, 1 H), 7,28 (s a, 2 H), 7,23 (dd, J = 3,8, 4,9 Hz, 1 H), 7,09 (s a, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>19</sub> H<sub>14</sub> N<sub>4</sub> O S [M+H]<sup>+</sup> 347,0961, encontrado 347,0969.

**N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2-ureido-acetamida**

**[(I)G, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub> = ureidometilo]**



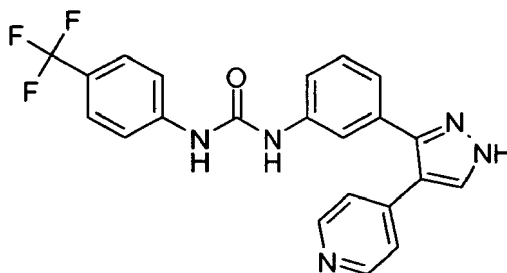
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 2,48 min.

10 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,39 y 13,29 (2s a, 1 H, tautómeros), 9,98 (s a., 1 H), 8,37 - 8,52 (m, 1 H), 8,24 y 7,97 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,70 (s, 1 H), 7,26 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 4,08 (s a, 1 H), 3,80 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 3,18 (s, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>17</sub> H<sub>16</sub> N<sub>6</sub> O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 337,1408, encontrado 337,1417.

### **Ejemplo 6**

**1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (Comp.1)**

15 **[(I)E, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-trifluorometil-fenilo]**

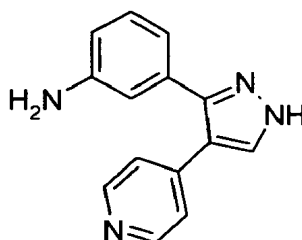


También pueden prepararse ureas en solución, de acuerdo con el Método G, que se describe a continuación.

### **Método G**

#### **Etapas a**

20 **3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilamina**



Se suspendieron 1,27 g (4,77 mmol) de 4-[3-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-piridina en metanol (200 ml). Se añadió Pd a 10%/C (250 mg) y la mezcla se agitó en una presión de hidrógeno (50 psi), en un aparato Parr a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, el catalizador se filtró sobre un lecho de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a sequedad para obtener 1,1 g (rendimiento de 98%) de 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilamina en forma de un sólido blanquecino.

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 2,91 min.

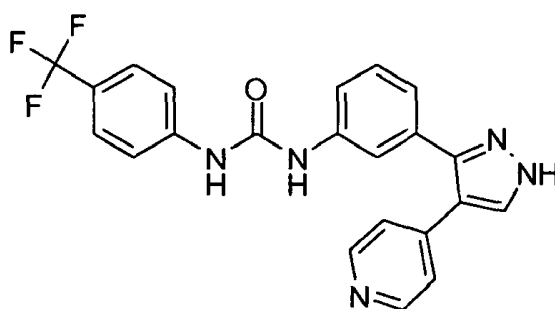
<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)(señales seleccionadas) δ = 8,67 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 8,40 (s a, 1 H), 7,77 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 7,19 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,76 (m, 1H), 6,75 (m, 1 H), 6,65 (d, J = 6,6 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 237,1135, encontrado 237,1134.

## 10 Etapa e

### 1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea

[(I)E, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-trifluorometil-fenilo]



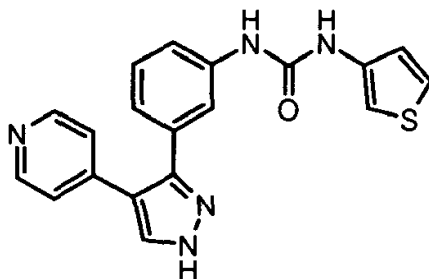
A 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilamina (700 mg, 3 mmol) en piridina anhidra (15 ml) a 0 °C se le añadió 4-trifluorometilfenilisocianato (420 µl, 3 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno para dar una mezcla de monourea y bis-urea en forma de una mezcla regioisomérica. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (15 ml), se añadió trietilamina (1 ml, 7,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de este periodo, solo pudo detectarse la monourea por HPLC/MS. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó sucesivamente con agua (3 x 50 ml). El extracto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol 9:1) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (75%).

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,92 min.

<sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,40 y 13,29 (2s a, 1 H, tautómeros), 9,10 y 9,05 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,93 y 8,84 (2s a, 1H, tautómeros), 8,44 - 8,48 (m, 2 H), 8,25 y 7,96 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,60 - 7,67 (m, 4 H), 7,26 - 7,56 (m, 5 H), 7,00 - 7,09 (m, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 424,1380, encontrado 424,1367. El siguiente producto se preparó actuando de una manera análoga:

### 1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-tiofen-3-il-urea

[(I)E, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; Y = H; R<sub>7</sub> = tiofen-3-ilo]

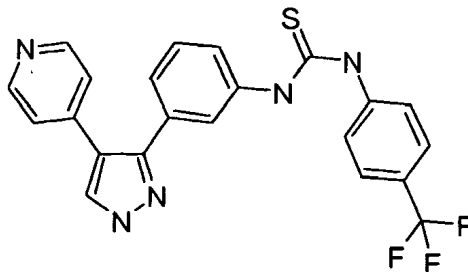


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,90 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)(señales seleccionadas) δ = 13,39 y 13,27 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,94 y 8,88 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,76 y 8,66 (2s a, 1 H, tautómeros), 8,45 y 8,42 (2 m, 2 H, tautómeros), 7,96 y 7,92 (2s a, 1 H, tautómeros), 7,43 (dd, J = 5,12, 3,29 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 3,29, 1,34 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 2 H), 7,28 (s a, 1 H), 7,05 (dd, J = 5,12, 1,34 Hz, 1H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>S</sub> [M+H]<sup>+</sup> 362,107, encontrado 362,1066.

**Ejemplo 7****1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-tiourea**

[(I)F, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-trifluorometilfenilo]



5 El compuesto anterior se preparó de acuerdo con el Método G (Etapa g) como se describe a continuación:

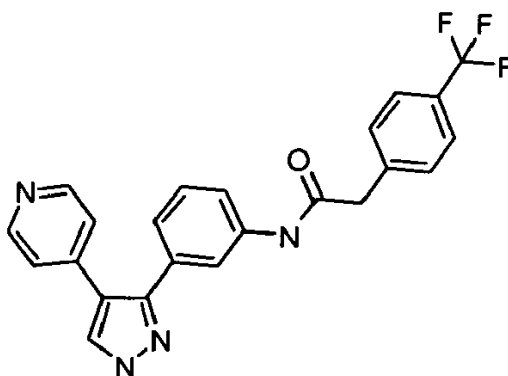
A una solución de 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilamina (31 mg, 0,131 mmol) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 6), en diclorometano/acetona (1:1,5 ml), se le añadió (4-trifluorometil-fenil)-tioisocianato (32 mg, 0,157 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en metanol (5 ml), se añadió TEA (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

Después de la evaporación a sequedad, el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida, sobre gel de sílice, usando diclorometano - metanol (98:2) como el sistema de elusión. Se obtuvo 1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-tiourea en forma de un sólido incoloro (15 mg, 87%)

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,41, 13,29 (ds, 1H), 10,10 (s a, 2 H), 8,43 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,24, 7,94 (ds, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 4 H), 7,58-7,20 (m, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 440,1151, encontrado 440,1146.

**Ejemplo 8****N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida (Comp.16)**

[(I)G, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7 = 4-trifluorometilfen-1-ilmetilo]

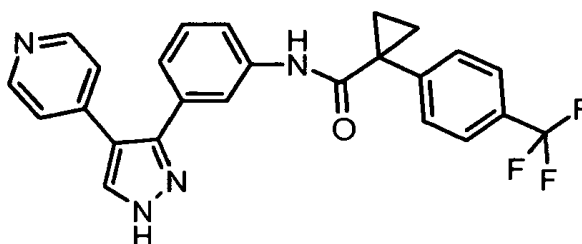
**Método G****Etapa h**

A una suspensión de 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilamina (80 mg, 0,339 mmol) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 6) en diclorometano (8 ml), se le añadieron en el siguiente orden: ácido (4-trifluorometil-fenil)-acético (138 mg, 0,678 mmol), DIPEA (131 mg, 174 ul, 1,017 mol) y TBTU (326 mg, 1,017 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se vertió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> saturado y dos veces con agua. El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se recogió en metanol (5 ml). Se añadió TEA (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación a sequedad, el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida, sobre gel de sílice, usando diclorometano - metanol (97:3) como el sistema de elusión. Se obtuvo N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en forma de un sólido incoloro (125 mg, 87%).

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,37,13,27 (ds, 1H), 10,36, 10,27 (ds, 1H), 8,43 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,23, 7,94 (ds, 1H), 7,72 - 7,02 (m, 8H), 3,76 (s, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>23</sub> H<sub>17</sub> F<sub>3</sub> N<sub>4</sub> O [M+H]<sup>+</sup> 423,1427, encontrado 423,1427.

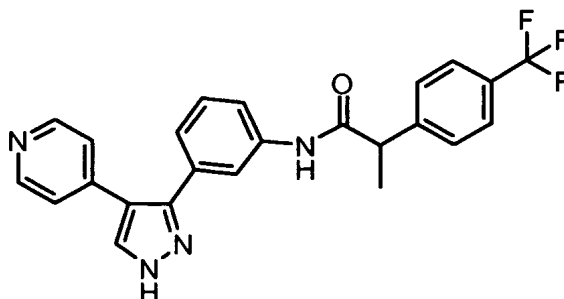
Los siguientes compuestos se prepararon actuando de una manera análoga:

- 5 **[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-(4-trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarboxílico**  
 [(I)G, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub> = 1-(4-trifluorometilfenil)-cicloprop-1-ilo]



$^1\text{H}$ -RMN (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,25 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 1,4, 4,7 Hz, 2 H), 8,23 (s, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 4 H), 7,52 - 7,58 (m, 4 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H), 1,46 - 1,53 (m, 2 H), 1,15 - 1,22 (m, 2 H).

- 10 **N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida**  
 [(I)G, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub> = 1-(4-trifluorometilfenil)-etilo]

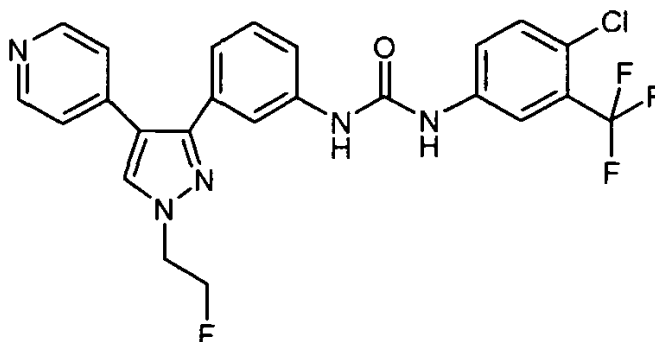


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,07 min.

- 15 RMN 1H(401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,27 (s, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 8,39-8,45 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 7,53-7,79 (m, 6 H), 7,27-7,46 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2 H), 6,90-7,12 (m, 1 H), 3,94 (c, J = 7,1 Hz, 1 H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). HRMS (ESI) calc. para [M+H]<sup>+</sup> 437,1584, encontrado 437,1588

### Ejemplo 9

- 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[1-(2-fluoro-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil}-urea (Comp. 5)**  
 [(I)E, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 2, R<sub>1</sub> = F; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-cloro-3-1-trifluorometil-fenilo]



**Método A****Etapas****4-[1-(2-Fluoroetil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina**

5 A 4-[3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina (100 mg, 0,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,7 ml), se le añadieron 1-yodo-2-fluoroetano (128 mg, 0,75 mmol) y carbonato de cesio (240 mg, 0,74 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas para dar el producto alquilado en forma de una mezcla regioisomérica 5:1 (a 254 nm). El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó sucesivamente con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). La solución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El regioisómero principal se aisló por cromatografía en columna de fase inversa con un rendimiento de 72%.

**Método G****Etapas****3-[1-(2-fluoroetil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina**

15 A 4-[1-(2-fluoroetil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina, en una solución de dioxano/agua (5:1) se le añadieron cloruro de amonio (144 mg, 2,7 mmol) y cinc (70 mg, 1,08 mmol). La reacción se agitó a 80 °C. Después de dos horas, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en una solución de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (pH = 8) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas****20 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[1-(2-fluoro-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil}-urea**

**[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 2; R1 = F; Y = H; R7 = 4-cloro-3-1-trifluorometil-fenilo]**

25 A 3-[1-(2-fluoroetil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina (80 mg, 0,28 mmol) en cloruro de metileno anhidro (1,5 ml), se le añadió isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo (81,5 mg, 0,37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (7:3 de acetato de etilo/hexano, graduando a 100% de acetato) para dar el producto deseado en forma de sólido de color blanco con un rendimiento de 64% en dos etapas.

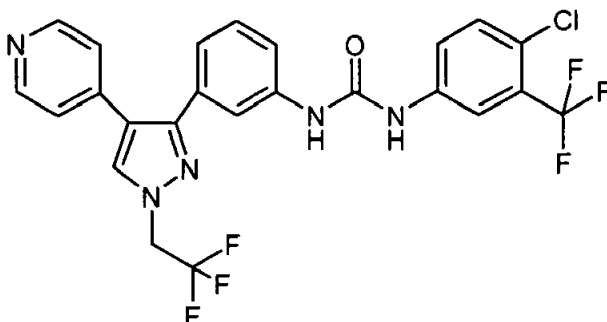
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,66 min.

30 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,10 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,61 - 7,63 (m, 2 H), 7,58 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 1 H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,23 - 7,28 (m, 2 H), 7,01 (dt, J = 1,3, 7,6 Hz, 1 H), 4,75 - 4,99 (m, 2 H), 4,32 - 4,61 (m, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 504,1209, encontrado 504,1195.

Los siguientes compuestos se prepararon actuando de una manera análoga:

**1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[4-piridin-4-il-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-fenil}-urea**

35 **[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 1; R1 = CF<sub>3</sub>; Y = H; R7 = 4-cloro-3-1-trifluorometil-fenilo]**



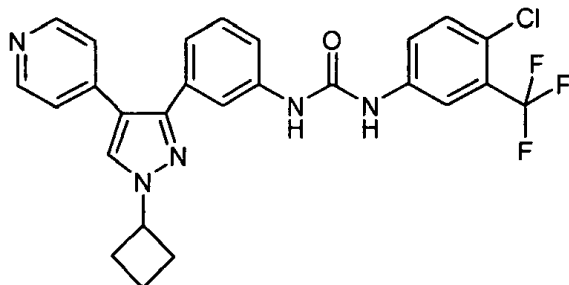
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 7,06 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,11 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,48 - 8,56 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 3 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,26 - 7,29 (m, 2 H), 6,99 (ddd, J = 1,0, 1,3,

7,9 Hz, 1 H), 5,18 - 5,32 (m, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 540,1021, encontrado 540,101.

**1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1-ciclobutil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

**[(I)E, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>1</sub> = ciclobutilo; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-cloro-3-1-trifluorometil-fenilo]**

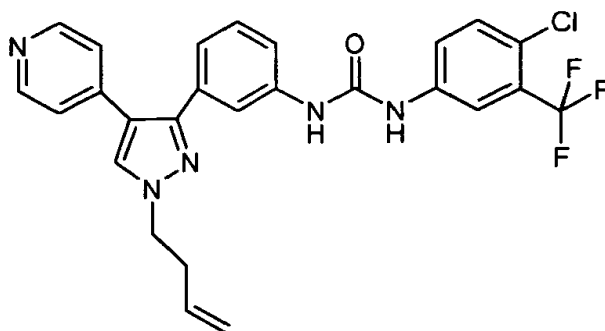


5 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 7,31 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,10 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 2 H), 7,51-7,56 (m, 2 H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,24 - 7,28 (m, 2 H), 7,01 (dt, J = 1,2, 7,7 Hz, 1 H), 4,91 (quint., J = 8,4 Hz, 1 H), 2,55-2,63 (m, 2 H), 2,38 - 2,49 (m, 2 H), 1,77 -1,90 (m, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 512,146, encontrado 512,1453.

**10 1-[3-(1-But-3-enil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-urea**

**[(I)E, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 2; R<sub>1</sub> = vinilo; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo]**



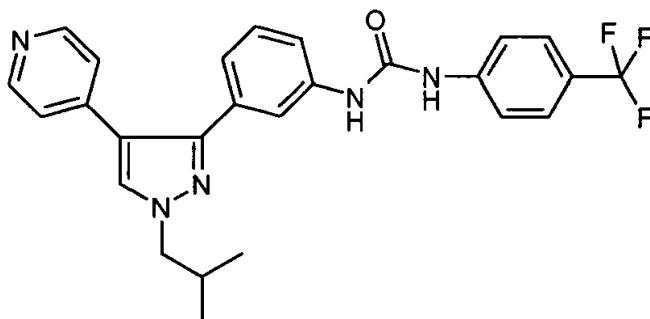
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 7,14 min.

15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,10 (s, 1 H), 8,90 (s, 1H), 8,51 (s a, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,56 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 1 H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,27 (s a, 2 H), 6,99-7,02 (m, 1 H), 5,79 - 5,93 (m, J = 17,1, 10,3, 6,7, 6,7 Hz, 1 H), 5,11 - 5,19 (m, J = 17,3,1,7,1,7,1,5 Hz, 1 H), 5,05 - 5,10 (m, 1 H), 4,26 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,60 - 2,71 (m, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 512,146, encontrado 512,1453.

**Ejemplo 10**

**20 1-[3-(1-Isobutil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (Comp. 50)**

**[(I)E, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 1; R<sub>1</sub> = i-propilo; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-trifluorometil-fenilo]**



A 1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 6)(100 mg, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron 1-yodo-2-metil-propano (54  $\mu$ l, 0,47 mmol) y carbonato de cesio (152 mg, 0,47 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante tres horas y después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Los dos regioisómeros del pirazol se aislaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( 98:2 de DCM/etanol ).

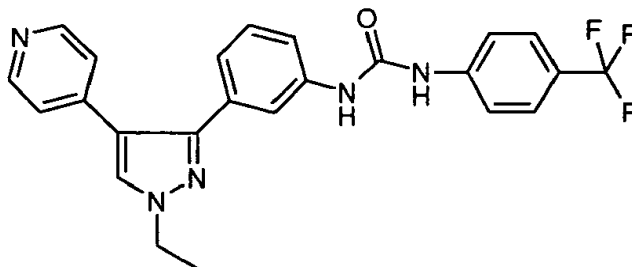
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,14 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9,03 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 4 H), 7,56 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,45-7,55 (m, 1 H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 6,99 (ddd, J = 1,0, 1,5, 7,6 Hz, 1 H), 3,99 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,20 (spt, J = 6,8 Hz, 1 H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 480,2006, encontrado 480,2007.

Los siguientes compuestos se prepararon actuando de una manera análoga:

**1-[3-(1-Etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (Comp. N° 10)**

**[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 2; Y = H; R7 = 4-trifluorometil-fenilo]**

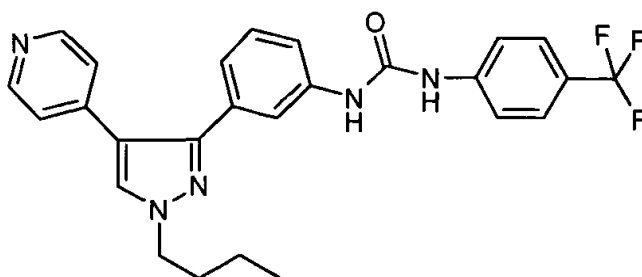


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,56 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9,03 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 4 H), 7,56 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,49-7,51 (m, 1 H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 6,99 (ddd, J = 1,0, 1,5, 7,6 Hz, 1 H), 4,22 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 452,1693, encontrado 452,1704.

**1-[3-(1-Butil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (Comp. n°49)**

**[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 4; Y = H; R7 = 4-trifluorometil-fenilo]**



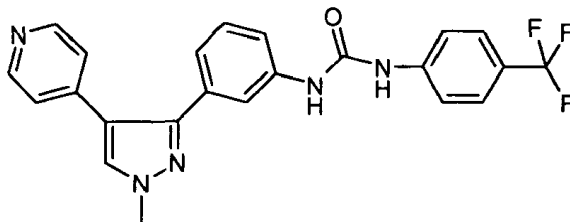
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,56 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9,03 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 4 H), 7,55 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,47-7,51 (m, 1 H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 6,99 (dt, J = 1,2, 7,8 Hz, 1 H), 4,18 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,85 (quint., J = 7,3 Hz, 2 H), 1,34 (dc, J = 7,4, 14,9 Hz, 2 H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 480,2006, encontrado 480,199.



## 1-[3-(1-Metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (Comp. 48)

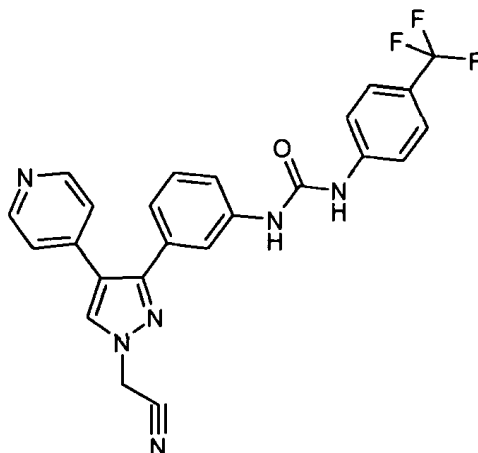
[(I)E, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 1; Y = H; R7 = 4-trifluorometil-fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,15 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,04 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 4 H), 7,56 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,45-7,48 (m, 1 H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 6,99 (dt, J = 1,2, 7,7 Hz, 1 H), 3,90 - 3,96 (m, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 438,1536, encontrado 438,155.

## 1-[3-(1-Cianometil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (Comp. n°11)

[(I)E, X = CH; R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 1; R1 = ciano; Y = H; R7 = 4-trifluorometil-fenilo]



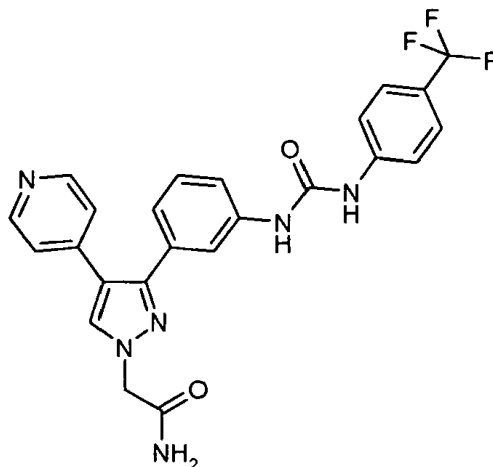
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,3 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,16 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,46 - 8,52 (m, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 7,59 - 7,69 (m, 4 H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1 H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 7,00-6,95 (m, 1H), 5,61 (s, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 463,1489, encontrado 463,1497.

## 15 2-(4-Piridin-4-il-3-[3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-pirazol-1-il)-acetamida

[(I)E, X = CH; R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R1 = aminocarbonilmetilo; Y = H; R7 = 4-trifluorometil-fenilo]



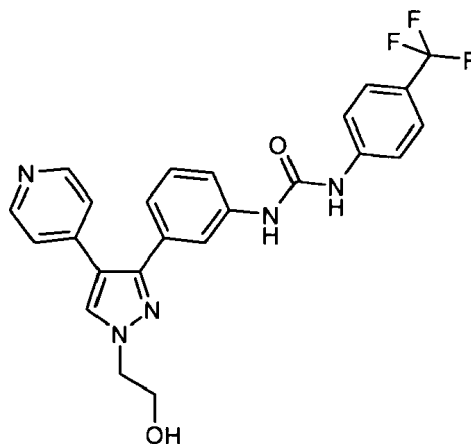
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,58 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,04 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,35 - 8,54 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 4 H), 7,58 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,48-7,51 (m, 1 H), 7,33 (s, 2 H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 2 H), 6,99 (dt, J = 1,2, 7,7 Hz, 1 H), 4,85 (s, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 481,1595, encontrado 481,1596.

### 5 **Ejemplo 11**

**1-{3-[1-(2-Hidroxi-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (Comp.14)**

**[(I)E, X = CH; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 2; R<sub>1</sub> = hidroxi; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-trifluorometil-fenilo]**



- 10 El compuesto anterior se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 10, usando 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano como agente de alquilación. Después, el grupo protector se retiró como se ha descrito anteriormente.

A 1-(3-{4-piridin-4-il-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-fenil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (50 mg, 0,09 mmol) en cloruro de metileno (1 ml), se le añadió ácido p-toluenesulfónico (PTSA) (25,8 mg, 0,13 mmol), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice (93:7 de DCM/metanol).

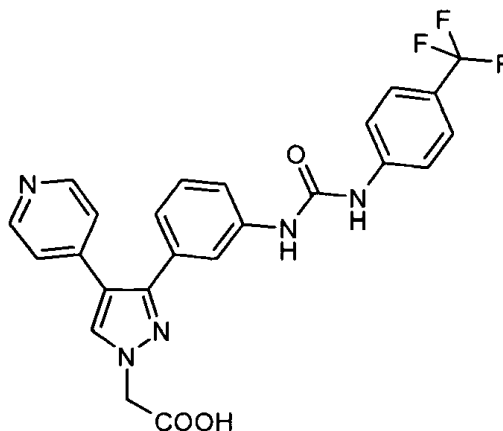
- 15 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,8 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,09 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 5 H), 7,49 (m, 1 H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 7,03 (m, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 4,25 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,85 (t, J = 5,4 Hz, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 468,1642, encontrado 468,1624.

### **Ejemplo 12**

- 20 **Ácido (4-piridin-4-il-3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazol-1-il)-acético**

**[(I)E, X = CH; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 1; R<sub>1</sub> = carboxilo; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-trifluorometil-fenilo]**



El compuesto anterior se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 10 usando éster etílico del ácido bromoacético como agente de alquilación. Después, el éster se hidrolizó como se describe a continuación.

A éster etílico del ácido (4-piridin-4-il-3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazol-1-il)-acético en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió hidróxido de litio (7,2 mg, 0,17 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron acetato de etilo (50 ml) y una solución al 5% hidrogenocarbonato potásico (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para producir el producto deseado.

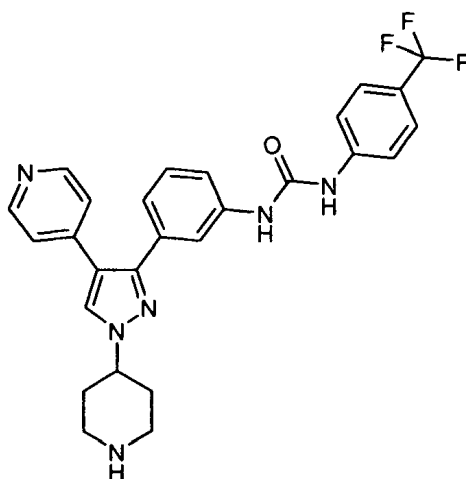
HPLC (254 nm): Rt: 6,38 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,24 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,57 (dd, J = 1,3, 5,0 Hz, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 7,58 - 7,68 (m, 5 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,42 - 7,46 (m, 2 H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,99 - 7,04 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 482,1435, encontrado 482,1445.

### 10 **Ejemplo 13**

#### **1-[3-(1-Piperidin-4-il-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (Comp.15)**

**[(I)E, X = CH; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>1</sub> = piperidin-4-ilo; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-trifluorometil-fenilo]**



### **Método A**

#### 15 **Etapa h**

##### **Éster terc-butílico del ácido 4-[3-(3-nitro-fenil)-4-piridin-4-il-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico**

A una suspensión de 4-[3-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-piridina (200 mg, 0,750 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) a 0 °C se le añadieron trifetilfosfina (293 mg, 1,12 mmol, 1,5 equiv.), éster terc-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (150 mg, 0,750 mmol, 1 equiv.) y DEAD (176 µl, 1,12 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La proporción regioisomérica fue 1:4 a 254 nm a favor del producto N1-alkilado. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/etanol 97:3) para dar 950 mg del regioisómero principal, contaminado con óxido de trifetilfosfina.

### **método G**

#### 25 **Etapa a**

##### **Síntesis de éster terc-butílico del ácido 4-[3-(3-amino-fenil)-4-piridin-4-il-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico**

A éster terc-butílico del ácido 4-[3-(3-nitro-fenil)-4-piridin-4-il-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico en bruto (0,75 mmol) en metanol (20 ml), se le añadió Pd a 10%/C (190 mg). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (45 psi) a temperatura ambiente durante seis horas. La suspensión se filtró para retirar el catalizador y después se concentró para dar el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

### **Etapa e**

#### **1-[3-(1-Piperidin-4-il-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea**

A éster terc-butílico del ácido 4-[3-(3-amino-fenil)-4-piridin-4-il-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (0,75 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml), se le añadió fenilisocianato de 4-trifluorometilo (104 µl, 0,75 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. El

producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol, 93:7) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(4-piridin-4-il-3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico .

- 5 A éster terc-butílico del ácido 4-(4-piridin-4-il-3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,16 mmol) en dioxano (2 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml, 3,30 mmol). Después de una hora, la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. La urea desprotegida se aisló por cromatografía de fase inversa.

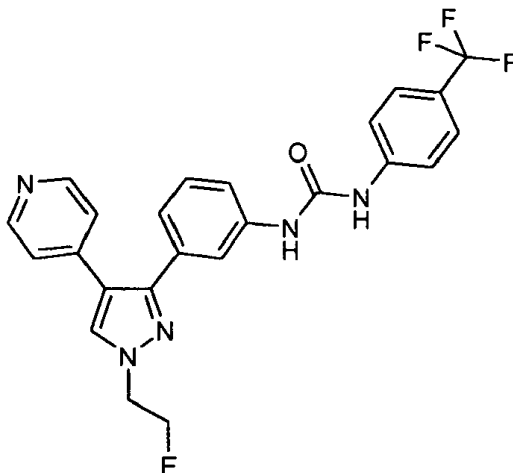
HPLC (254 nm): Rt: 5,08 min.

- 10 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,08 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 8,30 (s a, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 3 H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,50 - 7,55 (m, 1 H), 7,22 - 7,31 (m, 3 H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1 H), 2,73 - 2,86 (m, 2 H), 2,08 - 2,21 (m, 2 H), 1,94 - 2,05 (m, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 507,2115, encontrado 507,2108.

Los siguientes compuestos se prepararon actuando de una manera análoga:

**1-{3-[1-(2-Fluoro-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (Comp.13)**

- 15 [(I)E, X = CH; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 2; R<sub>1</sub> = F; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-trifluorometil-fenilo]

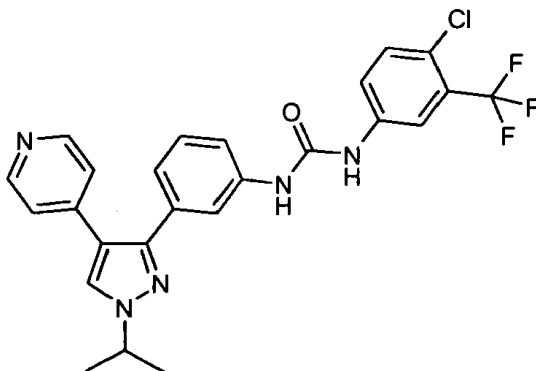


HPLC (254 nm): Rt: 6,38 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,04 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 4 H), 7,58 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 1 H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,26 - 7,29 (m, 2 H), 7,01 (m, 1 H), 4,79 - 4,95 (m, 2 H), 4,47 - 4,59 (m, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 470,1599, encontrado 470,1595.

**1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1-isopropil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea**

- [(I)E, X = CH; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>1</sub> = i-propilo; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo]



HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>:7,11 min.

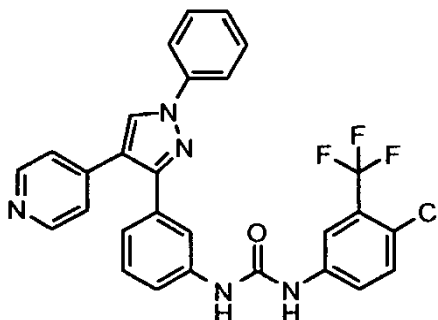
- 25 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,10 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 2,1

Hz, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 2 H), 7,49 - 7,57 (m, 3 H), 7,26 - 7,34 (m, 3 H), 7,01 (dt, J = 1,1, 7,7 Hz, 1 H), 4,55-4,62 (m, 1 H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6 H) HRMS (ESI) calc. para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 500,1460, encontrado 500,1465.

#### Ejemplo 14

#### 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1-fenil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea

5 [(I)E, X = CH; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>1</sub> = fenilo; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo]



#### Método A

##### Etapa g

#### 4-[3-(3-nitro-fenilil-fenil-1H-pirazol-4-il)-piridina

- 10 Se disolvió 3-dimetilamino-1-(3-nitro-fenil)-2-piridin-4-il-propenona (150 mg, 0,505 mmol) en THF seco (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió fenilhidrazina (0,2 ml, 2,02 mmol, 4 equiv.) y la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a sequedad. Se obtuvo una mezcla 77:23 (A% a 254 nm) de dos regioisómeros a favor de 4-[5-(3-nitro-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-piridina (regioquímica determinada al final de la síntesis). El producto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 100 mg (rendimiento de 58%) de fenilpirazol aún en forma de una mezcla regioisomérica.
- 15

#### método G

##### Etapa a

#### 3-(1-Fenil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilamina

- 20 El derivado de nitró (100 mg, 0,292 mmol) se suspendió en una mezcla 5:1 de dioxano/agua (2 ml). Se añadió polvo de cinc (77 mg, 1,18 mmol, 4 equiv.), seguido de cloruro de amonio (157 mg, 2,94 mmol, 10 equiv.) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, el pH se ajustó a 8 con NaHCO<sub>3</sub> y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad para obtener 65 mg (rendimiento de 66%) de un producto en bruto. La proporción regioisomérica es 86:14 por HPLC (254 nm) y 2:1 por 1H-RMN a favor de 3-(2-fenil-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-fenilamina.
- 25

##### Etapa e

#### 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(1-fenil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea

- 30 Se disolvió 3-(1-fenil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilamina (en forma de una mezcla regioisomérica) en diclorometano seco (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo (61 mg, 0,275 mmol, 1,4 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SP1, gradiente de n-hexano/acetato de etilo 1:1 a acetato de etilo puro). Dos combinaciones de fracciones que contenían los dos regioisómeros separados se obtuvieron, junto con algunas fracciones mixtas (rendimiento total 78%). Se obtuvieron 55 mg de 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-fenil-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea en forma de un aceite incoloro.

- 35 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>:7,68 min.

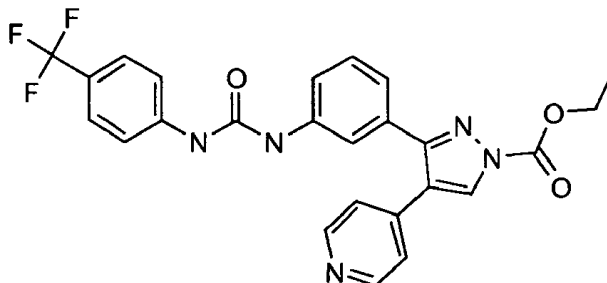
<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,14 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,65 (m, 1 H), 7,61-7,64 (m, 2 H), 7,55- 7,61 (m, 3 H), 7,34-7,42 (m, 4 H), 7,12 (dt, J = 1,1, 7,7 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calc. para C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 534,1303, encontrado 534,1305.

**Ejemplo 15**

**Éster etílico del ácido 4-piridin-4-il-3-{3-[3-(4-trifluorometil-4-fenil)-ureido]-fenil}-pirazol-1-carboxílico (Comp. 47)**

**[(I)E, X = CH; R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R1 = etoxicarbonilo; Y = H; R7 = 4-trifluorometil-fenilo]**



5

A una suspensión de 1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (100 mg, 0,236 mmol) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 6) en THF (10 ml) se le añadió DIPEA (61 mg, 81  $\mu$ l, 0,427 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de añadir cloroformato de etilo (31 mg, 27  $\mu$ l, 0,283 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se evaporó a sequedad, se recogió en acetato de etilo y se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó a sequedad y se trituró con éter diisopropílico para producir éster etílico del ácido 4-piridin-4-il-3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazol-1-carboxílico (90 mg, 77%).

10

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9,11 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,50 - 8,57 (m, 2 H), 7,61 - 7,68 (m, 5 H), 7,56 (ddd, J = 0,9, 2,2, 8,2 Hz, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 3 H), 7,01 (ddd, J = 1,0, 1,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,52 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 496,1591, encontrado 496,1587.

### 15 Preparación de -(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo

**[(II)A, X = CH; R2, R3, R4, R5, R6 = H; G = CN]**

#### Método A

##### Etapas a: éster dimetílico del ácido [(3-ciano-fenil-hidroxi-metil]-fosfónico

Una mezcla de 3-formil-benzonitrilo (10 g, 76,26 mmol), trietilamina (9,26 g, 91,05 mmol) y dimetil-fosfito (10,91 g, 99,14 mmol) se agitó en acetato de etilo a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (1 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el filtrado se evaporó, proporcionando el éster dimetílico del ácido [(3-cianofenil-hidroximetil]-fosfónico en bruto, en forma de un sólido de color amarillo (13,60 g, 56,43 mmol, 74%).

20

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7,81 (c, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,77 (dt, J = 1,8, 7,8 Hz, 2 H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,51 (dd, J = 5,9, 14,4 Hz, 1 H), 5,16 (dd, J = 5,9, 13,9 Hz, 1 H), 3,64 (d, J = 10,2 Hz, 3 H), 3,62 (d, J = 10,2 Hz, 3 H).

25

MS ESI (M+H) cal.c 242,0577; encontrado. 242,0576 (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>P)

##### Etapas b: éster dimetílico del ácido [(3-ciano-fenil)-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]fosfónico

Se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (10,83 g, 128,70 mmol) y ácido p-toluenesulfónico (0,34 g, 1,75 mmol) a una solución de éster dimetílico del ácido (3-cianofenil-hidroxi-metil)-fosfónico (14,10 g, 58,50 mmol) en tolueno seco (195 ml) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 3 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el éster dimetílico del ácido [(3-ciano-fenil)-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]fosfónico en forma de un aceite de color amarillo (19 g, 58,46 mmol, 100%).

30

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7,85-7,74 (m, 3 H), 7,63-7,58 (m, 1H), 5,24 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 5,24 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 4,96 (t, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,39 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 3,89 (dt, J = 6,0, 11,7 Hz, 1 H), 3,71 (d, J = 10,5 Hz, 3 H), 3,64 (d, J = 10,5 Hz, 3 H), 3,64 (td, J = 7,6, 10,4 Hz, 2 H), 3,51 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 1,87-1,31 (m, 6 H). MS ESI (M+H) cal.c 326,1152; encontrado. 326,1158 (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>P).

35

##### Etapas c: 3-[(E)-2-piridin-4-il-1-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-vinil]-benzonitrilo

Se añadió hidruro sódico (2,28 g, 94,98 mmol) a una solución de éster dimetílico del ácido [(3-ciano-fenil)-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]fosfónico (20,58 g, 63,3 mmol) en THF seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15'. Después, se añadió piridin-4-carbaldehído (6,78 g, 63,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante

40

3 h en una atmósfera de nitrógeno. Con el fin de afectar a la consecución, se necesita una adición adicional de piridin-4-carbaldehído (0,68 g, 6,33 mmol). Se vertió lentamente agua destilada (40 ml) en la mezcla de reacción y el disolvente (THF) se retiró a presión reducida. El agua se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), DCM (1 x 100 ml) y las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el producto 3-[(*E*)-2-piridin-4-il-1-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-vinil]-benzonitrilo en bruto, en forma de un aceite de color pardo (19,0 g, 62,10 mmol, 98%).

MS ESI (M+H) calc. 307,1441; encontrado. 307,1436 (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

#### Etapa d: 3-(piridin-4-il-acetil)-benzonitrilo

Se disolvió 3-[(*E*)-2-piridin-4-il-1-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-vinil]-benzonitrilo (19,0 g, 62,1 mmol) en metanol (0,4 ml) y se añadió una solución de HCl 1 N (0,04 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó y se añadió gota a gota una solución saturada NaHCO<sub>3</sub> para que la capa acuosa restante llevara a la precipitación de 3-(piridin-4-il-acetil)-benzonitrilo (4) en forma de un sólido de color amarillo (9,65 g, 43,4 mmol, 70%).

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,49 - 8,57 (m, 3 H), 8,32 (dt, J = 1,2, 8,6 Hz, 1 H), 8,15 (ddd, J = 1,2, 1,4, 7,9 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 0,5, 15,6 Hz, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 4,57 (s, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 223,0866; encontrado. 223,0864 (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O).

#### Etapa f: 3-((*E*)-3-dimetilamino-2-piridin-4-il-acriloil)benzonitrilo

Se disolvió 3-(piridin-4-il-acetil)-benzonitrilo (4,91 g, 22, 1 mmol) en tolueno seco (0,2 ml) y se añadió dimetoximetil-dimetil-amina (10,6 g, 88,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró al vacío y se usó 3-((*E*)-3-dimetilamino-2-piridin-4-il-acriloil)benzonitrilo en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Etapa g: 3-(4piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo

Una solución 1 M de hidrazina en THF (0,090 ml, 88,5 mmol) se añadió a 3-((*E*)-3-dimetilamino-2-piridin-4-il-acriloil)benzonitrilo (6,13 g, 22,1 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. El producto, 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo (4,89 g, 19,8 mmol, 90%), se aisló en forma de un sólido de color blanco mediante filtración de la mezcla de reacción.

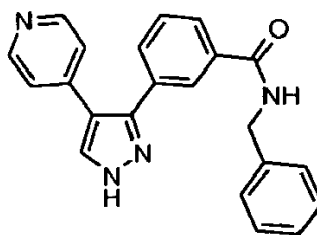
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,50 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,48 (s a, 1 H), 8,49 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,28 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1 H), 7,84 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,74 - 7,70 (m, 1 H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 5,9 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 247,0978; encontrado. 247,0973 (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>).

### Ejemplo 16

#### N-bencil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida

[(I)K, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; Y = H; R<sub>7</sub> = bencilo]



### Método I

#### Etapa a: hidrocloreto del ácido 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzoico

Una solución de 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo (1,2 g, 4,87 mmol) en HCl 3 M (24 ml) se calentó a 150 °C durante 30 minutos en un recipiente para microondas. El producto, hidrocloreto del ácido 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzoico, se aisló en forma de un sólido de color blanco de la mezcla de reacción (1,03 g, 4,3 mmol, 89%).

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,18 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,13 (s a., 1H), 8,68 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 8,50 (s a, 1 H), 8,10 - 8,00 (m, 2 H),

7,76 - 7,68 (m, 3 H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 1 H). MS ESI (M+H) calc. 266,0924; encontrado. 266,0927 (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>).

**Etapla b: N-bencil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

Una solución de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,029 g, 0,15 mmol, 1,5 equiv.) en DCM seco (1 ml) y una solución de 1-hidroxibenzotriazol (0,020 g, 0,15 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (0,064 g, 0,50 mmol, 5 equiv.) en DMF seca (0,1 ml) se añadieron a hidrocloreuro del ácido 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzoico (0,030 g, 0,10 mmol, 1 equiv.) en DMF seca (0,200 ml). Se añadió bencilamina (2 equiv.) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se vertió agua destilada (1,5 ml) en la suspensión, que se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y la capa orgánica se separó por filtración a través de un tubo separador de Alltech. El disolvente se evaporó y la purificación en fase inversa del producto en bruto proporcionó el producto final en forma de un sólido.

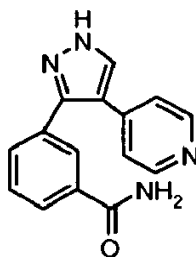
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,88 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,3 (s a., 1H), 9,08 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,28 (d, J = 0,5 Hz, 1 H), 8,06-7,85 (m, 2 H), 7,65 - 7,44 (m, 2 H), 7,39 - 7,18 (m, 7 H), 4,48 (t, J = 5,1 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 355,1554; encontrado. 355,1568 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O).

15 Las siguientes amidas se prepararon actuando de una manera análoga:

**3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> = H; m = 0; Y = H]

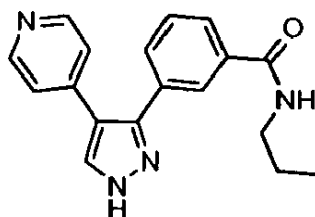


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,42 min.

20 <sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,36 (s, 1 H), 8,50-8,44 (m, 2 H), 8,28 (s, 1H), 8,0-7,84 (m, 2 H), 7,66-7,42 (m, 4 H), 7,30-7,21 (m, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 265,1084; encontrado. 265,1080 (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O)

**N-propil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; Y = H; R<sub>7</sub> = propilo]

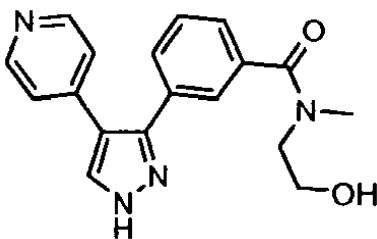


25 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,29 min <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,3 (s a., 1 H), 8,53 - 8,46 (m, 1 H), 8,45 (dd, J = 1,4, 4,7 Hz, 2 H), 8,28 (s a., 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,83 (m, 1H), 7,52-7,40 (m, 2 H), 7,50- 7,30 (m, 2 H), 3,25-3,16 (m, 2 H), 1,58-1,46 (m, 2 H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 307,1554; encontrado. 307,1555 (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O).

30



**N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida** [(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7 = 2-hidroxietilo; Y = metilo]

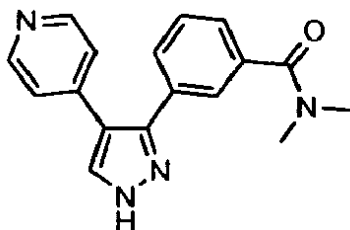


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,51 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,35 (s a., 1 H), 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,25 (s a., 1 H), 7,57-7,35 (m, 4 H), 7,26 (s a., 2 H), 4,75 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,65- 3,40 (m, 4 H), 2,93 (m, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 323,1503; encontrado. 323,1515 (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).

**N,N-Dimetil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7, Y = metilo]



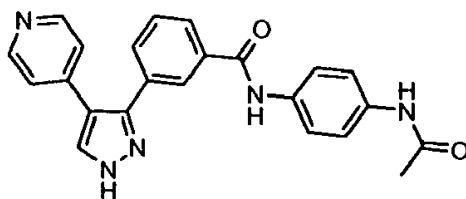
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,87 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,35 (s a., 1 H), 8,46 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,25 (s a., 1 H), 7,57-7,44 (m, 4 H), 7,30- 7,23 (m, 2 H), 2,96 (s a., 3H), 2,87 (s a., 3H). MS ESI (M+H) calc. 293,1397; encontrado. 293,1387 (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O).

15 **N-(4-acetilamino-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-acetilaminofenilo]



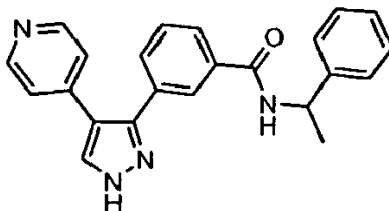
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,24 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,41 (s a., 1 H), 10,23 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 8,48 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2 H), 8,31 (s a., 1 H), 8,10-7,92 (m, 2 H), 7,69- 7,48 (m, 6 H), 7,30 (d, J = 4,3 Hz, 2 H), 2,04 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 398,1612; encontrado. 398,1617 (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>).

25

**N-(1-fenil-etil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

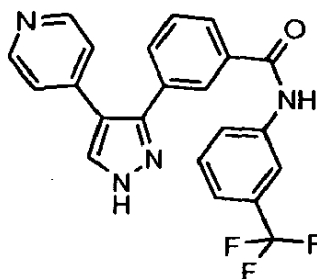
[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 =1-feniletilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,13 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ =13,36 (s a., 1 H), 8,85 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,28 (s a., 1 H), 8,00-7,21 (m, 11 H), 5,16 (quint., J = 7,6 Hz, 1 H), 1,46 (d, J = 7,1 Hz, 3H). MS ESI (M+H) calc. 369,1710; encontrado. 369,1724 (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O).

**3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-N-(3-trifluorometil)-fenil)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-trifluorometilfenilo]



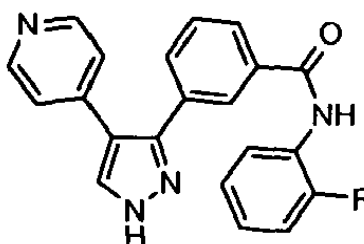
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,89 min.

- <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ =13,41 (s a., 1 H), 10,59 (s a., 1H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,29 (s a., 1H), 8,00-7,45 (m, 8 H), 7,30-7,23 (m, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 409,1271; encontrado. 409,1282 (C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O).

**N-(2-fluoro-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

- 15 [(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2-fluorofenilo]

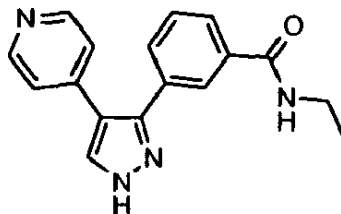
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,00 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ =13,34 (s a., 1 H), 10,18 (s a., 1H), 8,46 (m, 2 H), 8,17 (s a., 1 H), 8,12 (s a., 1H), 8,0 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 3 H), 7,31- 7,19 (m, 5 H). MS ESI (M+H) calc. 359,1303; encontrado. 359,1308 (C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O).

25

**N-etil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

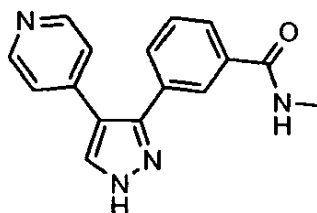
[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = etilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,96 min.

- 5 <sup>1</sup>HRMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,34 (s, 1 H), 8,51 (s a., 1 H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,85 (s a., 1 H), 7,60-7,45 (m, 2 H), 7,27 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 293,1397; encontrado. 293,1392 (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O).

**N-metil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

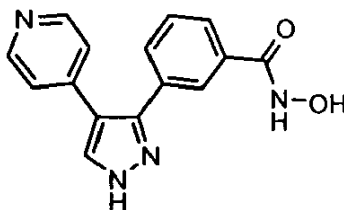
- 10 [(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = metilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,62 min.

- 15 <sup>1</sup>HRMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,36 (s, 1 H), 8,53-8,42 (m, 3 H), 8,28 (s, 1 H), 7,97 (s a. 1 H), 7,86-7,81 (s a., 1 H), 7,62-7,44 (m, 2 H), 7,27-7,21 (m, 2 H), 2,78 (m, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 279,1241; encontrado. 279,1241 (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O)

**N-hidroxi-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

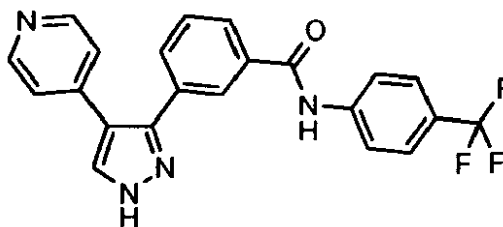
[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = hidroxilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,33 min.

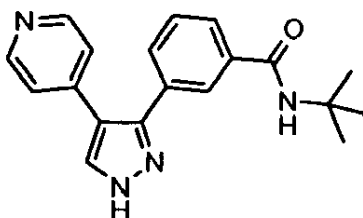
- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,37 (s, 1 H), 11,24 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,50-8,44 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 8,10-7,45 (m, 4 H), 7,29-7,22 (m, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 281,1033; encontrado. 281,1022 (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)

**3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida (Comp. 46)**

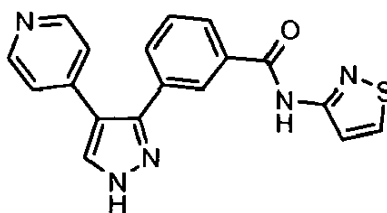
[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-trifluorometilfenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,95 min.5 MS ESI (M+H) calc. 409,1271; encontrado. 409,1281 (C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O).**N-terc-butil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

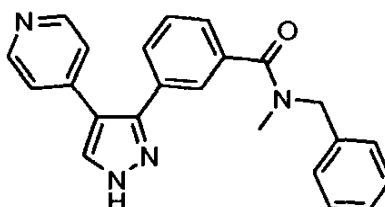
[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = terc-butilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,82 min.10 <sup>1</sup>HRMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ =13,33 (s, 1 H), 8,47-8,43 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,03-7,39 (m, 5 H), 7,19-7,19 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H). MS ESI (M+H) calc. 321,1710; encontrado. 321,1716 (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O)**N-isotiazol-3-il-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = isotiazol-3-ilo]

15 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,58 min.<sup>1</sup>HRMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ =13,45 (s, 1 H), 8,52-8,44 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,02-7,56 (m, 5 H), 7,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 3,4 Hz, 1 H). MS ESI (M+H) calc. 348,0914; encontrado. 348,0915 (C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>S</sub>)**N-bencil-N-metil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

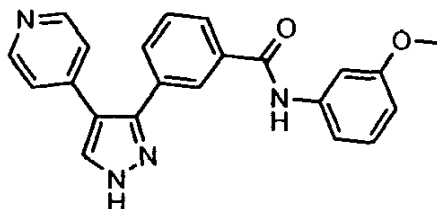
20 [(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7 = bencilo, Y = metilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,01 min.

<sup>1</sup>HRMN (401MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,39 (s, 1 H), 8,55-8,40 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 7,66-7,04 (m, 11 H), 4,65 (s a., 2 H), 2,79 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 369,1710; encontrado. 369,1714 (C23H20N4O).

**N-(3-metoxi-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-metoxifenilo]



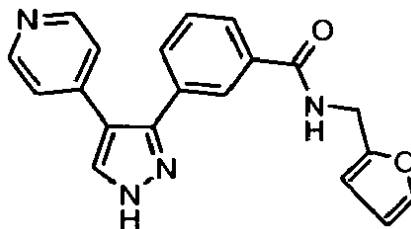
5

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,12 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,39 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,02-7,18 (m, 9 H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 371,1503; encontrado. 371,1513 (C22H18N4O2)

**N-Furan-2-il-metil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

10 [(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = furan-2-ilo]

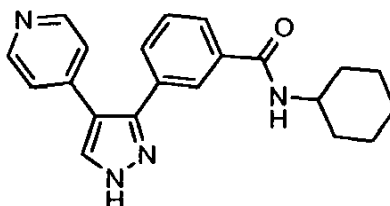


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,53 min.

15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,36 (s, 1H), 9,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,07-7,43 (m, 5 H), 7,28-7,19 (m, 2 H), 6,40-6,38 (m, 1 H), 6,28-6,21 (m, 1H), 4,45 (d, J = 4,9 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 345,1346; encontrado. 345,1351 (C20H16N4O2)

**N-ciclohexil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = ciclohexilo]



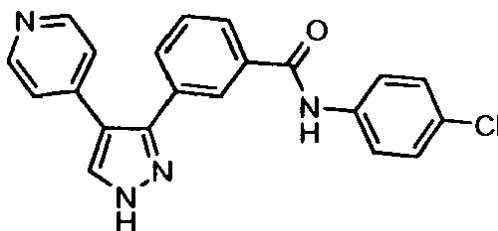
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,10 min.

20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,35 (s, 1 H), 8,48-8,41 (m, 2 H), 8,30-8,18 (m, 2 H), 7,98 (s a., 1 H), 7,88 -7,79 (m, 1 H), 7,61-7,37 (m, 2 H), 7,29-7,18 (m, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 1,94-1,00 (m, 10 H). MS ESI (M+H) calc. 347,1867; encontrado. 347,1874 (C21H22N4O)

25

**N-(4-cloro-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida (Comp. 3)**

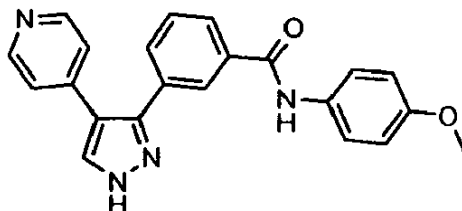
[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-clorofenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,60 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,40 (s, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 8,50-8,44 (m, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,10-7,94 (m, 1 H), 7,84-7,78 (m, 2 H), 7,68-7,52 (m, 2 H), 7,44-7,38 (m, 2 H), 7,31-7,22 (m, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 375,1007; encontrado. 375,1020 (C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O)

**N-(4-metoxi-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-metoxifenilo]



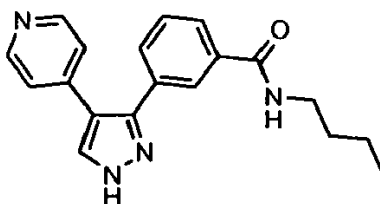
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,97 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,43 (s, 1 H), 10,17 (s, 1 H), 8,49-8,45 (m, 2 H), 8,23 (s a, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,98 (s a, 1 H), 7,70-7,64 (m, 2 H), 7,60-7,53 (m, 2 H), 7,29-7,25 (m, 2 H), 6,97-6,89 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 371,1503; encontrado. 371,1512 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)

**15 N-butil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = butilo]

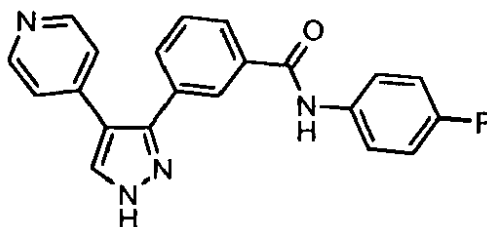
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,73 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,43 (s, 1H), 8,47 (s a, 1 H), 8,46 - 8,43 (m, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,03-7,7 (m, 2 H), 7,60-7,42 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,28 - 3,20 (m, 2 H), 1,55 - 1,44 (m, 2 H), 1,36 - 1,26 (m, 2 H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 321,1710; encontrado. 321,1709 (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O)

25

**N-(4-Fluoro-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

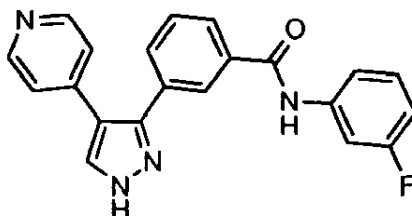
[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-fluorofenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,17 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,40 (s, 1 H), 10,35 (s, 1 H), 8,48-8,44 (m, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,13-7,92 (m, 2 H), 7,82-7,73 (m, 2 H), 7,67-7,51 (m, 2 H), 7,31-7,23 (m, 2 H), 7,22-7,15 (m, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 359,1303; encontrado. 359,1305 (C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O).

**N-(4-Fluoro-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-fluorofenilo]



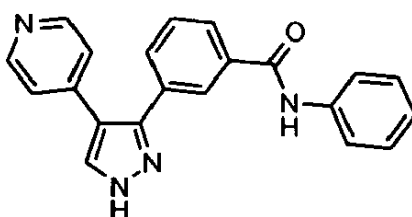
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,31 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,41 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H), 8,47 (dd, J = 1,5,4,6 Hz, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,11-7,92 (m, 2 H), 7,74 (dt, J = 2,3, 11,8 Hz, 1 H), 7,68-7,53 (m, 3 H), 7,39 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2 H), 6,98 - 6,90 (m, 1 H). MS ESI (M+H) calc. 359,1303; encontrado. 359,1311 (C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O).

**15 N-fenil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = fenilo]

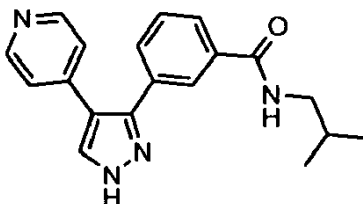
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,03 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,40 (s, 1 H), 10,29 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,08-7,92 (m, 1 H), 7,80-7,73 (m, 1 H), 7,70-7,53 (m, 2 H), 7,40-7,31 (m, 2 H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,29 (s a, 2 H), 7,15 - 7,07 (m, 1 H). MS ESI (M+H) calc. 341,1397; encontrado. 341,1399 (C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O).

25

**N-Isobutil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

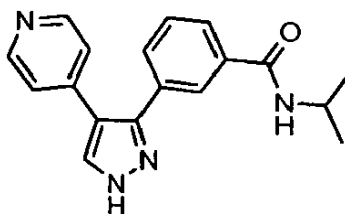
[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = i-butilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,67 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,36 (s, 1 H), 8,49 (s a, 1 H), 8,45 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,88-7,80 (m, 1 H), 7,58-7,42 (m, 2 H), 7,28-7,22 (m, 2 H), 3,07 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 1,83 (dt, J = 6,8,13,4 Hz, 1 H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 6 H). MS ESI (M+H) calc. 321,1710; encontrado. 321,1707 (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O)

**N-Isopropil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = i-propilo]



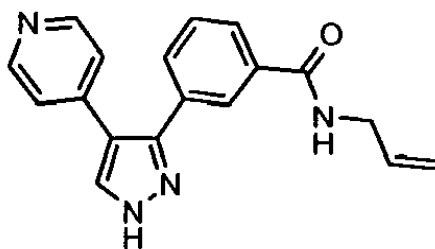
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,32 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,36 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,01-7,96 (m, 1 H), 7,95-7,81 (m, 1 H), 7,60 -7,40 (m, 2 H), 7,29-7,24 (s a, 2 H), 4,04 - 4,16 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). MS ESI (M+H) calc. 307,1554; encontrado. 307,1543 (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O).

**15 N-Alil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = alilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,18 min.

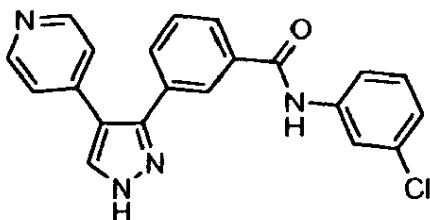
- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,36 (s, 1 H), 8,70 (s a, 1 H), 8,47-8,42 (m, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,90-7,84 (m, 1 H), 7,62-7,41 (m, 2 H), 7,28-7,20 (s a, 2 H), 5,89 (dddd, J = 5,2, 5,4, 10,3, 17,2 Hz, 1 H), 5,04 - 5,20 (m, 2 H), 3,89 (s a, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 305,1397; encontrado. 305,1383 (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O)

25



**N-(3-cloro-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

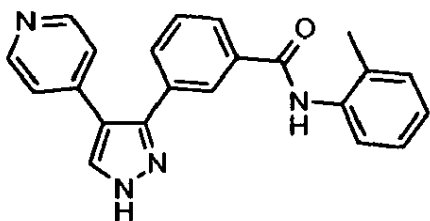
[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-clorofenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,62 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,36 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,07-7,97 (m, 1 H), 7,96 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 1,1, 8,2 Hz, 1H). 7,67-7,52 (m, 2 H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 4,6 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H). MS ESI (M+H) calc. 375,1007; encontrado. 375,1007 (C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O)

**3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-N-o-tolil-benzamida**

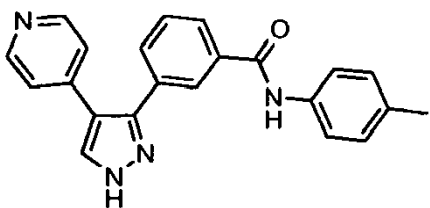
- 10 [(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2-metilfenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,99 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,36 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 8,51-8,40 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,08-7,92 (m, 1 H), 7,69-7,11 (m, 9 H), 2,19 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 355,1554; encontrado. 355,1563 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O).

- 15 **3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-N-p-tolil-benzamida**

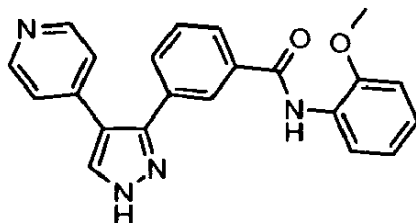
[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-metilfenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,35 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,39 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 8,46 (dd, J = 1,4, 4,6 Hz, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,08 (s, 1H), 8,06-7,92 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,62-7,52 (m, 2 H), 7,30- 7,23 (s a, 2 H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 355,1554; encontrado. 355,1566 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O).

**N-(2-metoxi-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

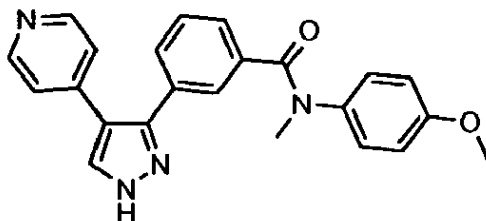
[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 2-metoxifenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,24 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ =13,39 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,06 (s a., 1 H), 8,04-7,92 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,67-7,51 (m, 2 H), 7,28 (s a., 2 H), 7,22 - 7,15 (m, 1 H), 7,12 - 7,06 (m, 1 H), 6,97 (t, 1 H), 3,82 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 371,1503; encontrado. 371,1508 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)

**N-(4-metoxi-fenil)-N-metil-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7 = 4-metoxifenil, Y = metilo]



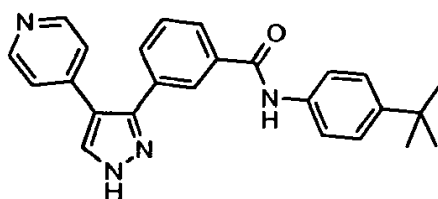
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,85 min.

- <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ =13,29 (s, 1 H), 8,48-8,41 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 7,35 (s a., 1 H), 7,30-7,17 (m, 3 H), 7,14-7,02 (m, 4 H), 6,87-6,78 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 385,1659; encontrado. 385,1674 (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).

15 **N-(4-terc-butil-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida (Comp. 4)**

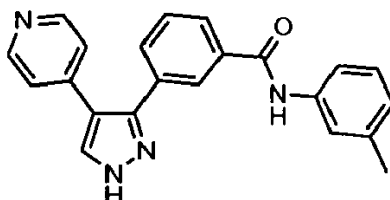
[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 4-terc-butilfenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,27 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ =13,40 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H), 8,49 - 8,44 (m, 2 H), 8,29 (s a., 1H), 8,09 (s, 1 H), 8,07-7,93 (s a., 1 H), 7,71 - 7,65 (m, 2 H), 7,64-7,41 (m, 3 H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 1,29 (s, 9 H). MS ESI (M+H) calc. 397,2023; encontrado. 397,2035 (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O)

**3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-N-m-tolil-benzamida**

[(I)K, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; Y = H; R7 = 3-metilfenilo]

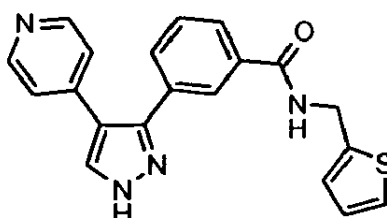


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,36 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,40 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 8,48-8,44 (m, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,01-7,93 (m, 2 H), 7,67-7,51 (m, 3 H), 7,31-7,19 (m, 3 H), 6,96-6,89 (m, 1H), 2,31 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 355,1554; encontrado. 355,1560 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O).

5 **3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-N-tiofen-2-il-metil-benzamida**

[(I)K, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; Y = H; R<sub>7</sub> = tiofen-2-il-metilo]

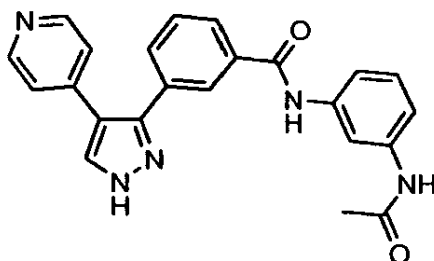


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,76 min.

10 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,37 (s, 1 H), 9,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,28 (s a., 1 H), 8,11-7,83 (m, 2 H), 7,65 - 7,43 (m, 2 H), 7,38 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,28 - 7,17 (m, 2 H), 7,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90 - 6,98 (m, 1H), 4,55 - 4,68 (m, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 361,1118; encontrado. 361,1125 (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S)

**N-(3-acetilamino-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida**

[(I)K, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; Y = H; R<sub>7</sub> = 3-acetilamino]



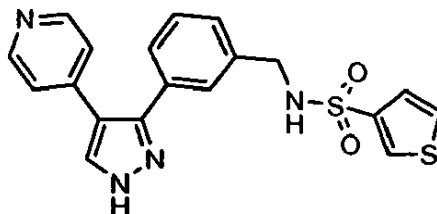
15 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,38 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,39 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 8,48 - 8,43 (m, 2 H), 8,29 (s a., 1H), 7,67-7,22 (m, 7 H), 7,31-7,22 (m, 3 H), 2,05 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 398,1612; encontrado. 398,1619 (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>).

**Ejemplo 17**

20 **3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)benzamida del ácido tiofeno-3-sulfónico**

[(I)L, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 3-tiofenilo]



**Método N**

**Etapa a:3-[4-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-benzonitrilo**

25 Se añadieron carbonato de cesio (8,34 g, 25,6 mmol) y (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (1,71 g, 10,24 mmol) a una solución de 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo (2,10 g, 8,54 mmol) en DMF seca (70 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. Se necesitó una adición adicional de (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (0,57 g, 3,41 mmol) para afectar a la consecución de la reacción;

Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se evaporó a sequedad para dar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (9,8:0,2:0,1) como eluyente, para proporcionar 3-[4-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-benzonitrilo (2,57 g, 6,82 mmol, 80%).

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 7,19 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,52 (m, 2 H), 8,44 (s a., 1 H), 7,90- 7,87 (m, 1 H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 1 H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,25-7,23 (m, 2 H), 5,51 (s, 2 H), 3,68 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 0,90 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), -0,01 (s, 9 H). MS ESI (M+H) calc. 377,1792; encontrado. 377,1798 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>Si</sub>).

## 10 Método I

### Etapa c: 3-[4-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-bencilamina

Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 68,2 mmol, 10 equiv.) a una solución de 3-[4-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-benzonitrilo (2,57 g, 6,82 mmol) en THF seco (45,0 ml), en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota agua destilada, seguido de una solución 1 M de NaOH (7,5 ml). La capa orgánica se retiró al vacío y se añadió DCM (30 ml) a la fase de agua. La capa de diclorometano se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se evaporó a sequedad para dar un aceite, que se purificó sobre gel de sílice, usando DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (9,8:0,2:0,05) como eluyente, para proporcionar 3-[4-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-bencilamina (1,48 g, 3,90 mmol, 56%).

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,12 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,48- 8,46 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 7,53-7,30 (m, 3 H), 7,25-7,14 (m, 3 H), 5,48 (s, 2 H), 3,73 (s a., 2 H), 3,67 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 0,89 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), -0,02 (s, 9 H). MS ESI (M+H) calc. 381,2105; encontrado. 381,2122 (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>Si</sub>).

3-(1-Metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencilamina fue un producto secundario importante (20%), que también se aisló y se caracterizó.

### 3-(1-Metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)bencilamina

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,36 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,42 - 8,48 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,40 - 7,32 (m, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 7,22-7,20(m, 2 H), 3,32. (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 265,1448; encontrado. 265,1450 (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>). MS ESI (M+H) calc. 265,1448; encontrado. 265,1450 (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>).

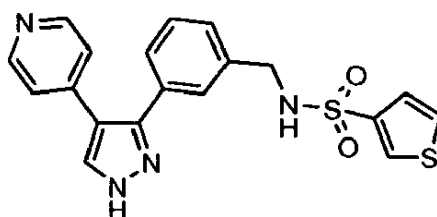
### Método I, Etapa d y Método M, Etapa a: método general

El cloruro de sulfonilo adecuado (0,184 mmol, 2 equiv.) se añadió a una solución de 3-[4-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-bencilamina (0,035 g, 0,092 mmol) en DCM seco (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolventes se retiró en un Evaporador Genevac, proporcionando el intermedio protegido de SEM, que después se agitó en HCl 4 M en dioxano (1 ml) durante 24 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó en Genevac y el producto en bruto se purificó por HPLC se fase inversa, proporcionando la sulfonamida final.

Las siguientes sulfonamidas se prepararon siguiendo este método:

### 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)bencilamida del ácido tiofeno-3-sulfónico

40 [(I)L, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 3-tiofenilo]



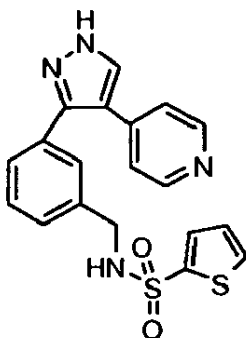
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,81 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (señales seleccionadas) δ = 8,46-8,34 (m, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 7,94 (s a., 1 H), 7,61 (dd,

J = 3,0, 5,1 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,32 - 7,28 (m, 2 H), 7,26 - 7,22 (m, 3 H), 7,21 - 7,18 (m, 1 H), 4,01 (s, 2H). MS ESI (M+H) calc. 397,0788; encontrado. 397,0782 (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>).

**3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)bencilamida del ácido tiofeno-2-sulfónico**

[(I)L, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 2-tiofenilo]



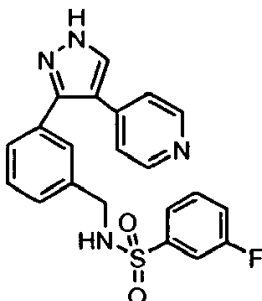
5

HPLC (254 nm): R<sub>i</sub>: 4,89 min.

<sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,28 (s a., 1 H), 8,43 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,38 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,24 (s a., 1 H), 7,90 (dd, J = 1,3, 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 1,3, 3,7 Hz, 1H), 7,47-7,19 (m, 6 H), 7,15 (dd, J = 3,8, 4,8 Hz, 1H), 4,06 (m, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 397,0788; encontrado. 397,0795 (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>).

10 **3-Fluoro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]benzenosulfonamida**

[(I)L, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 3-fluorofenilo]

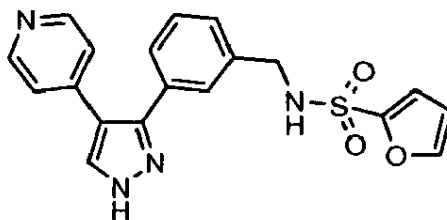


HPLC (254 nm): R<sub>i</sub>: 5,15 min.

15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,28 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2 H), 8,33 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,65-7,15 (m, 10 H), 4,05 (d, J = 6,2 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 409,1129; encontrado. 409,1147 (C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S).

**3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)bencilamida del ácido furan-2-sulfónico**

[(I)L, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 2-furilo]

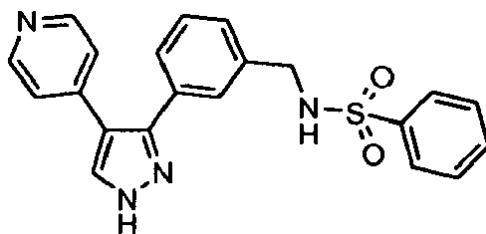


20 HPLC (254 nm): R<sub>i</sub>: 4,72 min.

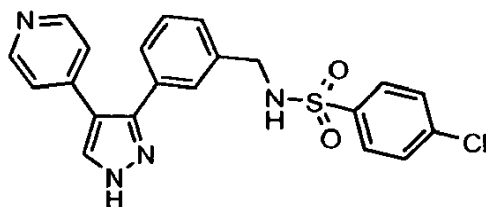
MS ESI (M+H) calc. 381,1016; encontrado. 381,1027 (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S).

**N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-bencenosulfonamida**

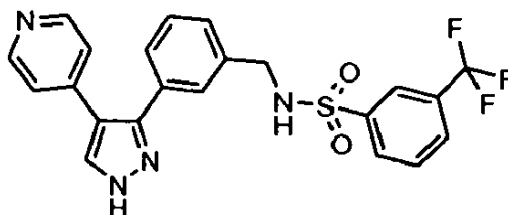
[(I)L, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,96 min.5 MS ESI (M+H) calc. 391,1223; encontrado. 391,1215 (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S)**4-cloro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-bencenosulfonamida**

[(I)L, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-clorofenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,40 min.10 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ =13,32 (s, 1 H), 8,47-8,43 (m, 2 H), 8,13 (s a, 1 H), 7,81-7,76 (m, 2 H), 7,66-7,59 (m, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,25-7,22 (m, 2 H), 7,35-7,20 (m, 3 H), 4,03 (s, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 425,0834; encontrado. 425,0853 (C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S)**N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida**

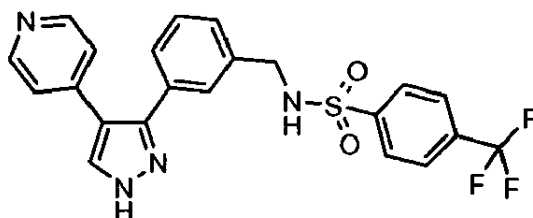
[(I)L, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 3-trifluorometilfenil]



15

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,63 min.<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ =13,29 (s, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 2 H), 8,40-8,34 (s a., 1 H), 8,12 (s a, 1 H), 8,09 - 8,02 (m, 2 H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,33-7,23 (m, 3 H), 7,22 (dd, J =1,6, 4,5 Hz, 2 H), 4,07 (s, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 459,1097; encontrado. 459,1096 (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S).**20 N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)bencil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida**

[(I)L, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-trifluorometilfenilo]

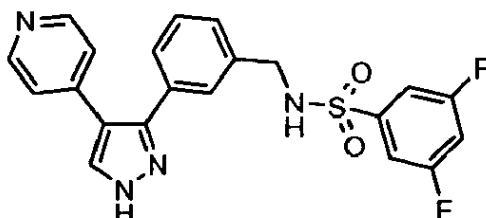


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,70 min

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,29 (s, 1 H), 8,47-8,41 (m, 2 H), 8,41-8,33 (s a., 1 H), 8,13 (s a., 1 H), 8,01-7,91 (m, 4 H), 7,40 (s, 1 H), 7,34-7,25 (m, 3 H), 7,25 - 7,22 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 459,1097; encontrado. 459,1086 (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S).

5 **3,5-Difluoro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-bencenosulfonamida**

[(I)L, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 3,5-difluorofenilo]

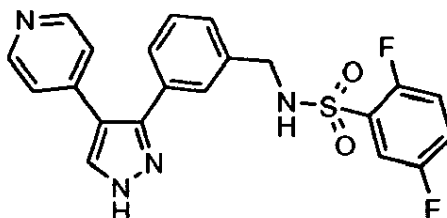


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,33 min

10 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,31 (s a, 1 H), 8,47-8,42 (m, 2 H), 8,41-8,30 (s a., 1 H), 8,13 (s a, 1 H), 7,57-7,51 (m, 1 H), 7,47-7,41 (m, 2 H), 7,39 (s a., 1 H), 7,34-7,29 (m, 1 H), 7,29 - 7,20 (m, 4 H), 4,10 (s, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 427,1035; encontrado:427,1038 (C<sub>21</sub> H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S)

**2,5-Difluoro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-bencenosulfonamida**

[(I)L, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 2,5-difluorofenilo]

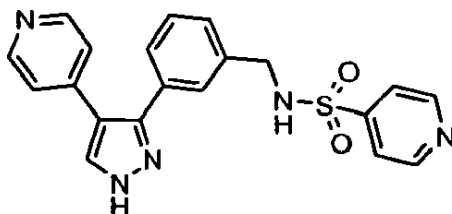


15 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,16 min

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,28 (s, 1 H), 8,71 (s a, 1 H), 8,47 - 8,42 (m, 2 H), 8,12 (s a, 1H), 7,52-7,35 (m, 3 H), 7,33-7,25 (m, 4 H), 7,24 - 7,21 (m, 2 H), 4,16 (s, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 427,1035; encontrado. 427,1040 (C<sub>21</sub> H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S).

**[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-bencilamida del ácido piridin-4-sulfónico**

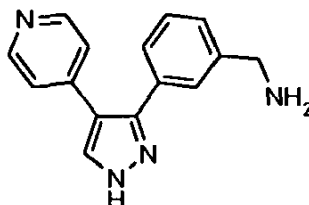
20 [(I)L, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = piridilo]



HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,29 min

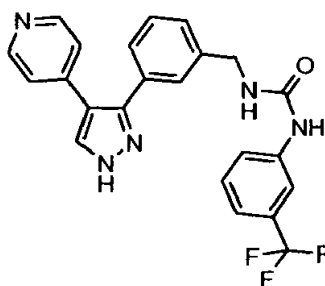
25 <sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,32 (s a, 1 H), 8,91 (dd, J = 0,7, 2,4 Hz, 1 H), 8,77 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1 H), 8,62-8,31 (s a., 1 H), 8,46 - 8,44 (m, 2 H), 8,23-7,91 (m, 2 H), 7,58 (ddd, J = 0,8, 4,8, 8,0 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,34 - 7,18 (m, 5 H), 4,10 (s, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 392,1176; encontrado. 392,1195 (C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S).

Mediante la retirada del grupo protector de SEM antes de la derivatización de la siguiente amina primaria se obtuvo:

**3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencilamina**

HPLC (254 nm):  $R_t$ : 2,42 min.

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 13,26 (s a., 1 H), 8,46 - 8,42 (m, 2 H), 8,10 (s a, 1 H), 7,46-7,44 (m, 1 H), 7,42 - 7,30 (m, 2 H), 7,28 - 7,24 (m, 2 H), 7,22 (dt,  $J$  = 1,8, 6,6 Hz, 1 H), 3,74 (s, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 251,1291; encontrado. 251,1288 (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>).

**Ejemplo 18**
**1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea**  
 [(I)N, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 3-trifluorometilfenilo]


10

**Método I, Etapa d y Método M, Etapa a**

Se añadió isocianato de 3-trifluorometilfenilo (0,184 mmol, 2 equiv.) a una solución de 3-[4-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-bencilamina (0,035 g, 0,092 mmol) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 19) en DCM seco (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se retiró en un Evaporador Genevac, proporcionando el intermedio protegido SEM, que después se agitó en HCl 4 M en dioxano (1 ml) durante 24 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó en Genevac y el producto en bruto se purificó por HPLC se fase inversa, proporcionando la urea final.

15

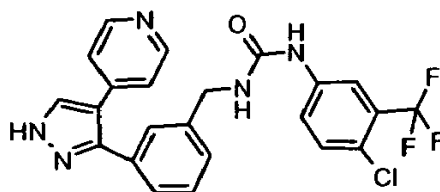
HPLC (254 nm):  $R_t$ : 5,62 min.

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO $d_6$ )  $\delta$  = 13,32 (s a., 1H), 8,95 (s, 1H), 8,44-8,39 (m, 2 H), 8,12 (s a., 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,54-7,21 (m, 9 H), 6,82 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 1 H), 4,33 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 438,1536; encontrado. 438,1535 (C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O).

20

Los siguientes compuestos se prepararon actuando de una manera análoga:

**1-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

 [(I)N, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>7</sub>' = 4-cloro-3-trifluorometilfenilo]


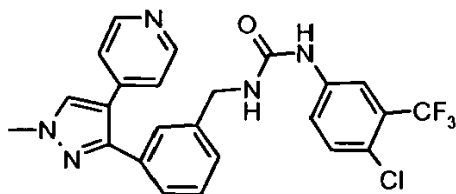
25

HPLC (254 nm):  $R_t$ : 4,97 min  $^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ ) (señales seleccionadas)  $\delta$  = 13,36 (s a., 1H), 8,42-8,39 (m, 2 H), 8,11-8,09 (m, 2 H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,54 (m, 1 H), 7,45 (s a., 1 H), 7,41-7,29 (m, 3 H), 7,28-7,23 (m, 2 H), 4,32 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 472,1147; encontrado. 472,1150 (C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O).



**1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-3-[3-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

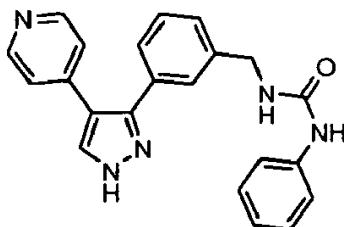
[(I)N, X = CH; R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R1 = metilo; R7' = 4-cloro-3-trifluorometilfenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,36 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,07 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,4, 7,5 Hz, 1 H), 7,55 (s a., 1 H), 7,43 (s a., 1 H), 7,34-7,28 (m, 2 H), 7,21- 7,17 (m, 3 H), 6,87 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 486,1303; encontrado: 486,1302 (C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O).

**1-fenil-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

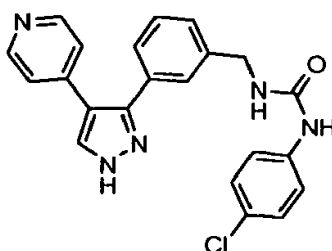
- 10 [(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = fenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,77 min.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,31 (s a., 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,44-8,41 (m, 2 H), 8,12 (s a., 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,42-7,18 (m, 9 H), 6,92- 6,87 (m, 1H), 6,64 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 370,1663; encontrado. 370,1678 (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O).

**1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

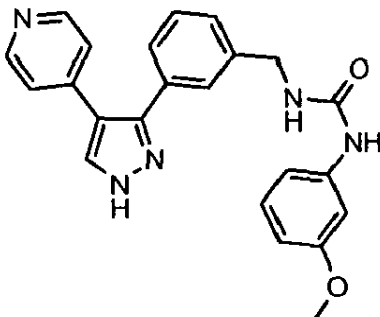
[(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-clorofenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,31 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,32 (s a., 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,45-8,39 (m, 2 H), 8,14 (s a., 1 H), 7,46-7,20 (m, 10 H), 6,70 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 404,1273; encontrado. 404,1277 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O).

**1-(3-metoxi-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

[(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 3-metoxifenilo]

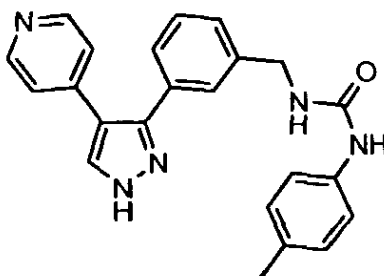


HPLC (254 nm): Rt: 4,84 min.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (401MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,30 (s a, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,44-8,41 (m, 2 H), 8,12 (s a, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,41-7,32 (m, 2 H), 7,27-7,22 (m, 3 H), 7,12 - 7,16 (m, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 1 H), 6,87 (dd, J = 1,1, 8,2 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,48 (dt, J = 1,2, 8,2 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 400,1768; encontrado. 400,1767 (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>).

**1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-3-p-tolil-urea**

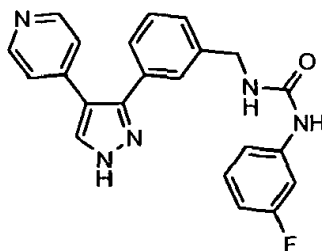
- 10 [(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-metilfenilo]

HPLC (254 nm) R<sub>t</sub>: 5,07 min

- 15  $^1\text{H}$  RMN (401MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,29 (s a, 1 H), 8,44 - 8,41 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 8,21 (s a., 1 H), 7,48-7,20 (m, 8 H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,58 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 384,1819; encontrado. 384,1803 (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O).

**1-(3-Fluoro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

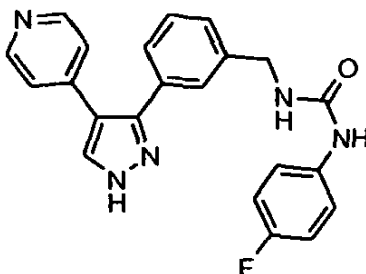
[(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 3-fluorofenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,04 min.

- 20  $^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,32 (s a, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,45- 8,38 (m, 2 H), 8,12 (s a, 1 H), 7,48-7,21 (m, 7H), 7,06-7,02 (m, 2 H), 6,7 -6,73 (m, 1H), 6,73 - 6,67 (m, 1H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 388,1568; encontrado. 388,1554 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O).

**1-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

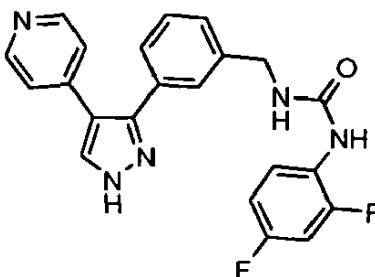
[(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-fluorofenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,91 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,32 (s a, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,46 - 8,39 (m, 2 H), 8,12 (s a, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,42-7,32 (m, 4 H), 7,30- 7,23 (m, 3 H), 7,01 - 7,09 (m, 2 H), 6,64 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 5,9 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 388,1568; encontrado. 388,1577 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O).

**1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

[(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 2,4-difluorofenilo]



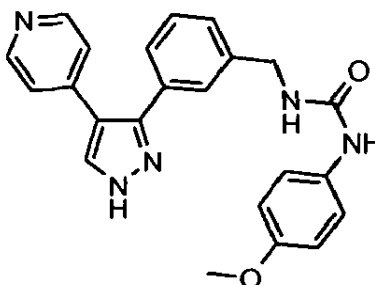
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,03 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,31 (s a, 1 H), 8,41 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,11 (s a, 1 H), 8,04 (td, J = 6,3, 9,3 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,41-7,26 (m, 4 H), 7,24 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 7,04-6,94 (m, 2 H), 4,32 (d, J = 5,9 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 406,1474; encontrado. 406,1467 (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O).

**1-(4-Metoxi-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

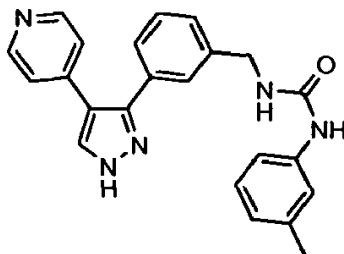
[(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-metoxifenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,69 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,31 (s a, 1 H), 8,42 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 8,11 (s a, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,41-7,22 (m, 7 H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 400,1768; encontrado. 400,1764 (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>).

**1-[3-(4-Piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-3-m-tolil-urea**

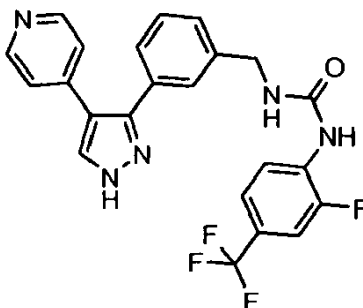
[(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 3-metilfenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,08 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,30 (s a, 1 H), 8,45 (s, 1H), 8,42 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 8,11 (s a, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,40-7,21 (m, 6 H), 7,16 (d, J = 83,0 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,71 (m, 1 H), 6,64 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H). MS ESI (M+H) calc. 384,1819; encontrado. 384,1830 (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O).

**1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

[(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo]



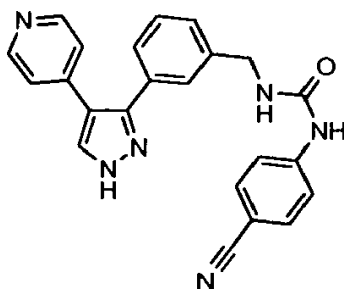
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,77 min.

- <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,31 (s a., 1H), 8,72 (s a, 1 H), 8,39 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,11 (s a, 1 H), 7,48-7,18 (m, 10 H), 4,35 (d, J = 5,7 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 456,1442; encontrado. 456,1436 (C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O).

**1-(4-ciano-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

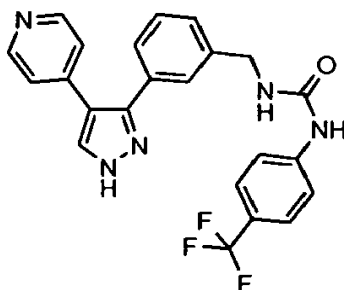
15 [(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-cianofenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,88 min

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,29 (s a, 1 H), 9,12 (s a, 1 H), 8,46 - 8,35 (m, 2 H), 8,11 (s a, 1 H), 7,70-7,63 (m, 2 H), 7,60-7,53 (m, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,40-7,21 (m, 5 H), 6,90 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 5,9 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 395,1615; encontrado. 395,1620 (C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O).

**1-(4-Ciano-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

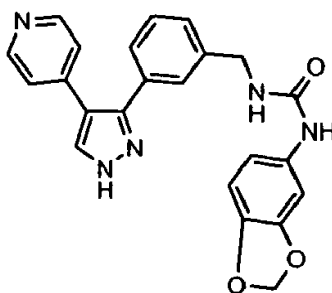
[(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-trifluorometilfenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,67 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,31 (s a, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 8,12 (s a, 1 H), 7,62-7,53 (m, 4 H), 7,44 (s, 1 H), 7,41-7,22 (m, 5 H), 6,81 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 6,0 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 438,1536; encontrado. 438,1547 (C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O).

**1-Benzol[1,3]dioxol-5-il-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

[(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = benzol[1,3]dioxol-5-ilo]



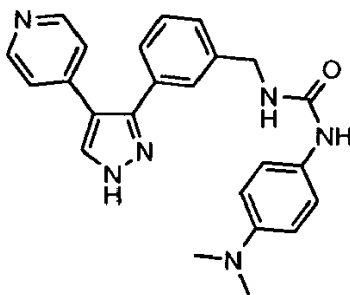
10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,69 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,28 (s, 1 H), 8,42-8,40 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 7,49-7,18 (m, 7 H), 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,67 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1 H), 6,55 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 5,93 (s, 2 H), 4,29 (d, J = 5,1 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 414,1561; encontrado. 414,1567 (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>).

**15 1-(4-Dimetilamino-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-urea**

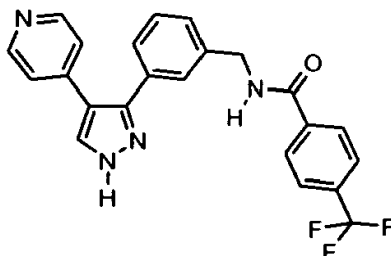
[(I)N, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7' = 4-dimetilaminofenilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,75 min.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,29 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,13 (s a., 1 H), 7,49-7,13 (m, 8 H), 6,66 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,45 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,81 (s, 6 H). MS ESI (M+H) calc. 413,2085; encontrado: 413,2081 (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O).

**Ejemplo 19****N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-4-trifluorometil-benzamida**

[(I)P, X = CH; R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R7 = 4-trifluorometilfenilo]

5 **Método I****Etapa h****N-[3-[4-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-bencil]-4-trifluorometil-benzamida**

Se añadió cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo (0,054 g, 0,26 mmol) a una solución de 3-[4-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-bencilamina (0,10 g, 0,26 mmol) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 17) y trietilamina (0,08 g, 0,79 mmol) en DCM seco (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. La capa orgánica se lavó con agua (2,0 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado se evaporó a sequedad para dar un aceite, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando diclorometano/MeOH (98:0,2) como eluyente, para proporcionar N-[3-[4-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-bencil]-4-trifluorometil-benzamida (0,110 g, 0,20 mmol, 76%).

15 **Método M****Etapa a****N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-4-trifluorometil-benzamida**

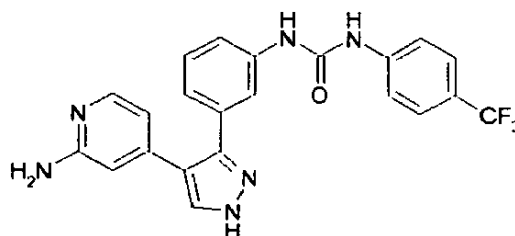
Se agitó N-[3-[4-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-bencil]-4-trifluorometil-benzamida (0,10 g, 0,19 mmol) en HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa, produciendo N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-bencil]-4-trifluorometil-benzamida (0,025 g, 0,06 mmol, 31%) en forma de un sólido.

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,54 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,42 (s a, 1 H), 9,25 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,24 (s a, 1 H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,5-7,2 (m, 6 H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2 H). MS ESI (M+H) calc. 423,1427; encontrado. 423,1434 (C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O).

**Ejemplo 20****1-[3-[4-(2-Aminopiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-3-[4(trifluorometil)-fenil]urea (Comp. 12)**

[(I)U, R1, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; A = NHCONH; R7 = 4-trifluorometilfenilo]

30 **Método A****Etapa e:1-(3-bromofenil)-2-piridin-4-iletanona**

A 66 ml (0,066 mol) de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano sódico 1 M en THF, en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se le añadieron en porciones 3,2 ml (0,033 mol) de 4-picolina. Después de agitar durante 60 minutos, se añadieron 5 ml

(7,15 g; 0,03 mol) de 3-bromo benzoato de etilo, y la mezcla se mantuvo en las mismas condiciones durante 1,5 horas. Después, se añadió HCl 2 N, la mezcla se hizo básica con NaOH 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó. Se obtuvieron 7,5 g (rendimiento de 82%) del compuesto del título mediante cristalización en AcOEt-Et<sub>2</sub>O.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,19 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,05 (ddd, J = 1,0, 1,6, 7,8 Hz, 1 H), 7,89 (ddd, J = 1,0, 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,19 - 7,33 (m, 2 H), 4,53 (s, 2 H). MS-ESI (M+H) calc. 276,0019, encontrado 276,0023 (C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrNO)

#### Etapa f: (2E)-1-(3-bromofenil)-3-(dimetilamino)-2-piridin-4-ilprop-2-en-1-ona

- 10 Se añadió dimetilformamida dimetilacetil (15 ml) a una solución de 7,2 g (0,026 mol) de 1-(3-bromofenil)-2-piridin-4-iletanona en 15 ml de tetrahidrofurano seco. Después de agitar a 65 °C durante 6 horas, el disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 8 g (rendimiento de 93%) del compuesto del título en forma de un aceite y se emplearon en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

#### Etapa g: 4-[3-(3-bromofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina

- 15 Se disolvieron 8 g (0,024 mol) de 1-(3-bromofenil)-3-(dimetilamino)-2-piridin-4-ilprop-2-en-1-ona en 20 ml de etanol y se añadieron 3 ml (0,06 mol) de hidrato de hidrazina. La solución se sometió a reflujo en agitación durante 4 horas. El compuesto del título se recogió por filtración. El filtrado se evaporó, el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó a sequedad y se trituroó con éter dietílico, proporcionando un segundo cultivo del compuesto del título (total 7,2 g; rendimiento de 100%).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,50 y 13,40 (2 s a, 1 H, mezcla de tautómeros), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,25 y 7,95 (2 s a, 1 H, mezcla de tautómeros), 7,55 - 7,70 (m, 2 H), 7,32 - 7,48 (m, 2 H), 7,26 (d, J = 4,8 Hz, 2 H). MS-ESI (M+H) calc. 300,0131, encontrado 300,0145 (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>).

#### Etapa h: 4-[3-(3-bromofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridina

- 25 Se disolvieron 3 g (0,01 mol) de 4-[3-(3-bromofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina en 50 ml de dimetilformamida seca y se añadieron 3,9 g (0,012 mol) de carbonato de cesio y 1,6 ml (0,012 mol) de cloruro de p-metoxibencilo. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (diclorometano-acetona 95/5) proporcionó 2 g (rendimiento 48%) del compuesto del título en forma de un aceite

- 30 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (regioisómero principal) = 8,46 - 8,53 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 5 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 6,95 (d, J = 8,66 Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H). MS-ESI (M+H) calc. 420,0706, encontrado 420,0701 (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O).

#### Método H

##### Etapa f: N-(difenilmetilideno)-3-[1-(4-metoxibencil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]anilina

- 35 Se disolvieron 1,9 g (4,5 mmol) de 4-[3-(3-bromofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridina en 60 ml de tolueno seco, en una atmósfera de nitrógeno y se añadieron sucesivamente 366 mg (0,4 mmol) de tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0), 498 mg (0,8 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno racémico, 562 mg (5,85 mmol) de terbutóxido sódico y 975 l (5,85 mmol) de benzofenonimina a la solución. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó de nuevo a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con diclorometano-metanol 95/5, proporcionando 1,5 g (65 % de rendimiento) del compuesto del título.

- 45 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,42 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 2 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 2 H), 7,31 - 7,38 (m, 5 H), 7,10 - 7,15 (m, 3 H), 7,04 - 7,07 (m, 2 H), 6,91 - 6,97 (m, 2 H), 6,86 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 6,73 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,65 (ddd, J = 1,0, 2,1, 7,9 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H). MS-ESI (M+H) calc. 521,2336, encontrado 521,2328 (C<sub>35</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O).

#### Método E

##### Etapa a: N-(difenilmetilideno)-3-[1-(4-metoxibencil)-4-(1-oxidopiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina

- 50 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,19 mmol) de N-(difenilmetilideno)-3-[1-(4-metoxibencil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]anilina con 36 mg (0,21 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico en 4 ml de dimetoxietano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y NaHCO<sub>3</sub> acuoso, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se trituroó con éter dietílico y se recogió por filtración, dando 80 mg (78%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (señales seleccionadas, regioisómero principal) δ = 8,20 (s, 1 H), 8,06 - 8,10 (m, 2 H), 8,07 (m, 1 H), 7,12 - 7,15 (m, 3 H), 7,03 - 7,05 (m, 2 H), 6,93 - 6,95 (m, 2 H), 6,89 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 6,73 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,68 (ddd, J = 1,0, 2,1, 7,9 Hz, 1 H), 5,27 (m, 2 H), 3,75 (s, 3H). MS-ESI (M+H) calc. 537,2285, encontrado 537,2286 (C<sub>35</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).

5 **Etapa c: N-terc-butil-4-[3-{3-[(difenilmetilideno)amino]fenil}-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina**

Se suspendieron 200 mg (0,4 mmol) de N-(difenilmetilideno)-3-[1-(4-metoxibencil)-4-(1-oxidopiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina en 50 ml de trifluorometilbenceno y se añadieron 210 µl (2 mmol) de terc-butilamina en agitación a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 260 mg (0,8 mmol) de anhídrido p-toluensulfónico. La reacción se mantuvo en las mismas condiciones durante 2,5 horas. Después, se añadieron las mismas cantidades de reactivos y 2 ml de diclorometano para obtener una solución transparente y después de 2 horas más la reacción se completó. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad, dando 161 mg (73% de rendimiento) del compuesto del título.

MS-ESI (M+H) calc. 592,3071, encontrado 592,3065 (C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O)

15 **Método H**

**Etapa g: 4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-N-terc-butilpiridin-2-amina**

Se disolvieron 120 mg (0,2 mmol) de N-terc-butil-4-[3-(3-[(difenilmetilideno)amino]fenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina en 20 ml de 1,4-dioxano y se añadieron 5 ml de HCl 4 M en dioxano. Después de 4 horas, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar, después de trituración con éter dietílico, 40 mg (46% de rendimiento) del compuesto del título.

**Método G**

**Etapa e: 1-(3-[4-[2-(terc-butilamino)piridin-4-il]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]fenil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea**

25 Se disolvieron 40 mg (0,094 mmol) de 4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-N-terc-butilpiridin-2-amina en 2 ml de dimetilformamida seca y 12 µl (0,094 mmol) de isocianato de p-trifluorometilfenilo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo varias veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El extracto en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano-acetona 9/1, proporcionando 40 mg (70% de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,01 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 3 H), 7,55 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,51 (m, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 2 H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,00 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 6,88 - 6,97 (m, 2 H), 6,42 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 6,26 (dd, J = 1,4, 5,3 Hz, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 1,33 (s, 9 H). MS-EI (M+H) calc. 615,2690, encontrado 615,2687 (C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>).

35 **Método K**

**Etapa d: 1-[3-[4-(2-Aminopiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)-fenil]urea**

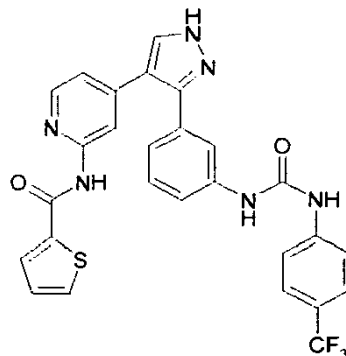
40 Se disolvieron 100 mg (0,16 mmol) de 1-(3-[4-[2-(terc-butilamino)piridin-4-il]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]fenil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea en 5 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se calentó a 70 °C con agitación. Después de 16 horas, la solución se vertió en agua enfriada con hielo, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se extrajo con diclorometano. Después, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con diclorometano-metanol (gradiente de 1% a 5%), obteniendo 50 mg (71% de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (señales seleccionadas) δ = 13,28 y 13,15 (2 s a, 1 H, mezcla de tautómeros), 9,10 (s a., 1 H), 8,85 (s a., 1 H), 7,80 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 4 H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,41 (s a, 1 H), 6,38 (dd, J = 1,4, 5,3 Hz, 1 H), 5,83 (s a, 2 H). MS-ESI (M+H) calc. 439,1489, encontrado 439,1490 (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O).



**Ejemplo 21**

**N-(4-{3-[3-({[4-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)tiofen-2-carboxamida**  
 [(I)V, R1, R3, R4, R5, R6 = H; R16 = tiofen-2-ilo; m = 0; A = NHCONH; R7 = 4-trifluorometilfenilo]

**5 Método K****Etapa e**

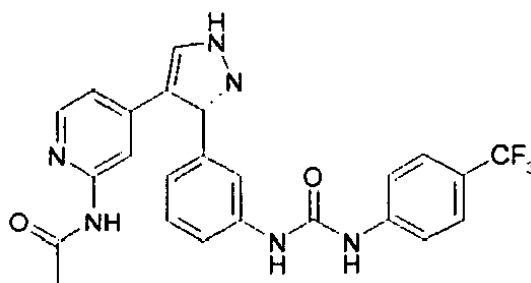
A una solución de 40 mg (0,09 mmol) de 1-{3-[4-(2-aminopiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 20) en 4 ml de piridina seca, se añadieron 1 mg (0,009 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 38  $\mu$ l de cloruro de 2-tienilcarbonylo (0,36 mmol). Después de 16 horas en agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se extrajo con diclorometano, dando cuantitativamente (análisis HPLC-MS) N-(4-{1-(tiofen-2-ilcarbonil)-3-({[4-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)tiofen-2-carboxamida un forma de una mezcla regioisomérica, que se sometió a la etapa de hidrólisis posterior sin ninguna purificación adicional. Después, el producto en bruto se disolvió en 50 ml de metanol y se añadieron con agitación 5 ml de trietilamina a temperatura ambiente. Después de 5 horas, el disolvente se retiró al vacío y el residuo recogió en diclorometano y se lavó con agua. El producto se extrajo varias veces con una mezcla 9/1 de diclorometano-metanol y después con acetato de etilo. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con una mezcla de DCM/metanol (gradiente de 1% a 5%), obteniendo de esta manera 40 mg (80% de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (señales seleccionadas)  $\delta$  = 13,42 y 13,28 (2 s a., 1H, mezcla de tautómeros), 10,83 (s, 1 H), 9,02 - 9,08 (2 s a., 1H), 8,89 - 8,81 (2 s a., 1 H), 8,25 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 3,54 Hz, 1H), 8,18 (m, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,58-7,66 (m, 4 H), 7,19 (m, 1 H), 7,02-7,12 (m, 1 H), 6,94-7,01 (m, 1 H). MS-ESI (M+H) calc. para C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 549,1315, encontrado 549,1299.

Actuando de una manera análoga, pero usando únicamente metanol en lugar de una mezcla de metanol-trietilamina durante la etapa de hidrólisis, se obtuvo el siguiente compuesto:

**N-[4-(3-{3-[4-(Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-acetamida (Comp. 17)**

[(I)V, R1, R3, R4, R5, R6 = H; R16 = metil; m = 0; A = NHCONH; R7 = 4-trifluorometilfenilo]



<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 13,38 y 13,25 (2 s a., 1 H, mezcla de tautómeros), 10,38 (s, 1 H), 9,13 y 9,07 (2 s a., 1 H, mezcla de tautómeros), 8,92 y 8,83 (2 s a., 1 H, mezcla de tautómeros), 8,16 (m, 1 H), 8,07-8,12 (m, 1 H), 7,82 (m, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 4 H), 7,47-7,56 (m, 1 H), 7,34-7,41 (m, 1 H), 7,24-7,30 (m, 1 H), 7,00-7,07 (m, 1 H), 6,88-6,94 (m, 1H), 2,05 (s, 3 H). MS-ESI (M+H) calc. para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 481,1595, encontrado 481,1598.

**Preparación de dibencil-(2,4-difluoro-fenil)-amina**

A 2,4-difluoroanilina (40,0 g, 0,31 mol) en N,N-dimetilformamida (400 ml) se le añadieron carbonato potásico (120 g, 0,92 mol, 3 equiv.) y bromuro de bencilo (112 ml, 0,71 mmol, 2,3 equiv.). La reacción se agitó con agitación mecánica a temperatura ambiente durante una noche. Para inactivar el exceso de bromuro de bencilo, se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  (90 ml) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se filtró y se evaporó DMF a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto oleoso en bruto se cristalizó en metanol, obteniendo después de secar 71 g de dibencil-(2,4-difluoro-fenil)-amina en forma de un sólido de color blanco (74%)

HPLC (254 nm): Rt: 8,25

$^1\text{H}$ -RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7,26 - 7,32 (m, 8 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,12 - 7,19 (m, 1 H), 6,97 (td, J = 6,0, 9,4 Hz, 1 H), 6,82 (tt, J = 1,4, 8,6 Hz, 1 H), 4,24 (s, 4 H). HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  310,1402, encontrado 310,1407.

**Preparación de éster bencílico del ácido 3-dibencilamino-2,6-difluoro-benzoico**

A una solución de dibencil-(2,4-difluoro-fenil)-amina (17,5 g, 0,056 mol) en THF (140 ml), en una atmósfera de nitrógeno, enfriada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se le añadió lentamente n-butillitio (1,6 M en hexano, 38 ml, 0,06 mol). La reacción se agitó durante 1 horas, y después se añadió rápidamente mediante una cánula a una solución de clorofornato de bencilo (11,78 ml, 0,084 mol) en THF (140 ml) enfriada previamente a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Después, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajeron acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexano aumentando gradualmente a acetato a 10% (cuant.).

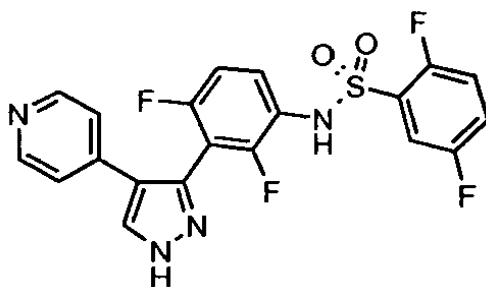
HPLC (254 nm): Rt: 8,49

$^1\text{H}$ -RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7,20-7,46 (m, 15 H), 7,15 (td, J = 5,7, 9,4 Hz, 1 H), 6,98 (td, J = 1,5, 9,2 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 4,27 (s, 4 H)

HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  444,177, encontrado 444,1765.

**Ejemplo 22****N-[2,4-Difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (Comp. 18)**

$[(\text{I})\text{C}, \text{X} = \text{CH}; \text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_4, \text{R}_5 = \text{H}; \text{R}_3, \text{R}_6 = \text{F}; \text{m} = 0; \text{R}_7' = 2,5\text{-difluoro-fenil}]$

**30 Método A****Etapa e:1-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona**

A 4-metil-piridina (806  $\mu\text{l}$ , 8,33 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (35 ml) se le añadió, a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , hexametildisilazida sódica 1 M en tetrahidrofurano (16,66 ml, 16,66 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos. Se disolvió éster bencílico del ácido 3-dibencilamino-2,6-difluoro-benzoico (3,691 g, 8,33 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió gota a gota a la solución con 4-metil-piridina, la reacción se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante una hora. La reacción se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo a 30% en hexano para dar el compuesto del título (1,775 g, 50%).

$^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,50 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 7,16 - 7,34 (m, 12 H), 7,09 (td, J = 5,9, 9,3 Hz, 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 1 H), 4,22-4,30 (M, 6 H).

HRMS (ESI) calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  429,1773, encontrado 429,1767.

**Etapas f: 1-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-3-dimetilamino-2-piridin-4-il-propenona**

A 1-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona (1,775 g, 4,14 mmol) en tolueno (40 ml), se le añadió dimetoximetildimetilamina (2,2 ml, 16,5 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante una hora y el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**5 Etapas g: Dibencil-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amina**

A hidrazina 1 M en tetrahidrofurano (16,56 ml) se le añadió dibencil-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amina (1,999 g, 4,14 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante una hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida hasta un volumen final de 5 ml. Se añadió éter etílico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó a 50 °C durante 1 h. Se obtuvo dibencil-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento de 76% en las dos últimas etapas.

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,88 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)(tautómero principal) δ = 13,53 (s a, 1 H), 8,47 (m, 1 H), 8,37 (d, J = 5,98 Hz, 2 H), 7,20 - 7,35 (m, 10 H), 7,10 (d, J = 5,98 Hz, 2 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,91-6,98 (m, 1 H), 4,22 - 4,29 (m, 4 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 453,1886, encontrado 453,1890.

**Método G****Etapas b: 2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilamina**

A dibencil-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amina (1,795g, 3,97 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió hidróxido de paladio a 20% sobre carbón (646 mg). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas (45 psi). La reacción se filtró para retirar el catalizador, y después se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol a 7% en cloruro de metileno para dar 2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilamina (rendimiento de 56% en tres etapas).

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 3,93 min. <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,47 (s a, 1 H), 8,35 - 8,48 (m, 3 H), 7,13 - 7,27 (m, 2 H), 6,74 - 6,95 (m, 2 H), 5,05 (s a, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 273,0947, encontrado 273,0946.

**Etapas c: N-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida**

A 2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilamina (60 mg, 0,22 mmol) en piridina anhidra (0,2 M), se le añadió cloruro de 2,5-difluoro-bencenosulfonilo (30 µl, 0,22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El producto se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol a 7% en cloruro de metileno (rendimiento 70%, sólido de color blanco).

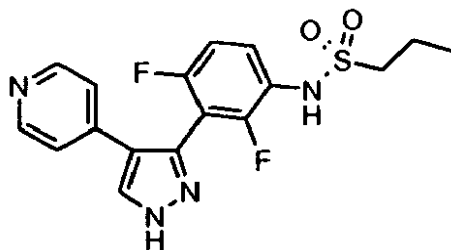
<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,57 (s, 1 H), 10,68 (s a, 1 H), 8,45 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,38 (m, 2 H), 7,54 (td, J = 3,7, 8,2 Hz, 1 H), 7,38 - 7,49 (m, 3 H), 7,20 (td, J = 0,9, 8,9 Hz, 1 H), 7,02 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 449,069, encontrado 449,0696

Los siguientes compuestos se prepararon actuando de una manera análoga:

**[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (Comp.21)**

**[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> = F; m = 0; R<sub>7</sub>' = propilo]**



40

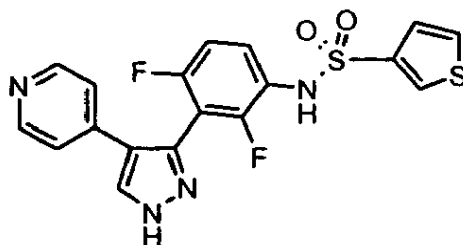
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,59 min.

<sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,61 (s a, 1H), 9,65 8 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40-8,42 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 1H),

7,20-7,40 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 2,96-3,02 (m, 2H), 1,61-1,71 (m, 2H), 0,85 - 0,95 (m, 3H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 379,1035, encontrado 379,1039

**[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido trifeno-1-sulfónico (Comp. 19)**

**[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> = F; m = 0; R<sub>7</sub>' = tiofen-3-ilo]**



5

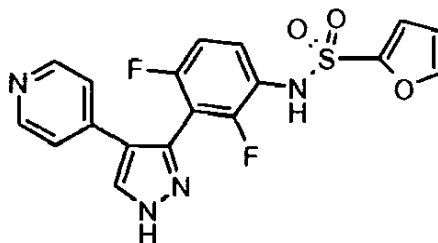
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,82 min.

<sup>1</sup>H RMN (401MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,56 (s, 1 H), 10,16 (s a, 1 H), 8,46 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,08 (dd, J = 1,3, 3,0 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 1,3, 5,1 Hz, 1 H), 7,40 (td, J = 5,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 1,2, 5,1 Hz, 1 H), 7,18 (td, J = 1,2, 8,9 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 419,0443, encontrado 419,0451.

10

**[2,4-Difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-sulfónico (Comp.20)**

**[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> = F; m = 0; R<sub>7</sub>' = furan-2-ilo]**

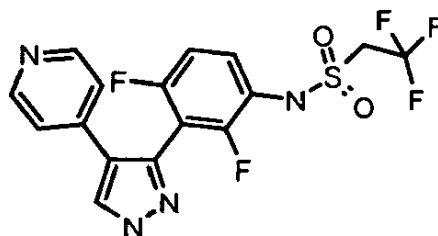


HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,70 min.

15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,55 (s, 1 H), 10,51 (s a, 1 H), 8,44 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,87 (dd, J = 0,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 5,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 6,99 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 403,0671, encontrado 403,067.

**[2,4-Difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico (Comp. 27)**

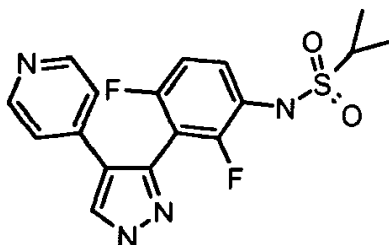
20 **[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> = F; m = 0; R<sub>7</sub>' = 2,2,2-trifluoroetil]**



HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,78

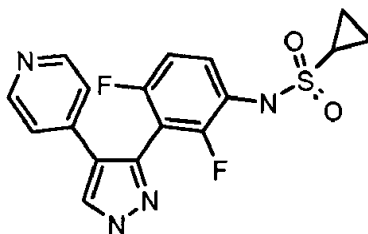
<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,62 (s, 1 H), 10,36 (s a, 1 H), 8,50 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,54 - 7,71 (m, 1 H), 7,21 - 7,39 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,51 (c, J = 9,7 Hz, 2 H)

25 HRMS (ESI) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 419,0596, encontrado 419,0593.

**[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico****[(I)C, X = CH; R1, R2, R4, R5 = H; R3, R6 = F; m = 0; R7' = 2-propilo]**

HPLC (254 nm): Rt: 4,52

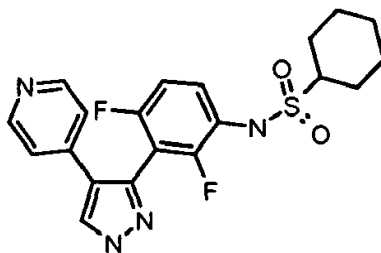
- 5  $^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,61 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,39-8,45 (m, 2 H), 7,53-7,59 (m, 1 H), 7,19-7,26 (m, 1 H), 7,15-7,17 (m, 2 H), 3,11-3,18 (m, 1 H), 1,21 (d, J = 6,71 Hz, 6 H).

HRMS (ESI) calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 379,1035, encontrado 379,1034.**[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (Comp. 26)****[(I)C, X = CH; R1, R2, R4, R5 = H; R3, R6 = F; m = 0; R7' = ciclopropilo]**

10

HPLC (254 nm): Rt: 4,43

- $^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,50 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 8,39-8,50 (m, 3 H), 7,51-7,59 (m, 1 H), 7,19-7,27 (m, 1 H), 7,14-7,16 (m, 2 H), 2,32-2,34 (m, 1 H), 0,82-0,86 (m, 4 H).

HRMS (ESI) calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 377,0879, encontrado 377,088.**[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclohexanesulfónico (Comp. 29)****[(I)C, X = CH; R1, R2, R4, R5 = H; R3, R6 = F; m = 0; R7' = ciclohexilo]**

HPLC (254 nm): Rt: 5,19

- 20  $^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 13,61 (s a, 1 H), 8,49 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,18 - 7,35 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,84 (s a, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 1,69 (s a, 2 H), 1,57 (a

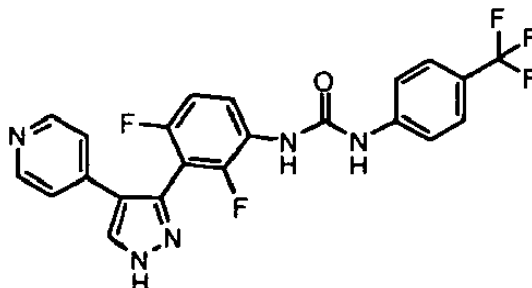
s a, 2 H), 1,32 (s a, 2 H), 0,99 - 1,21 (m, 3 H)

HRMS (ESI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 419,1348, encontrado 419,1346.

**Ejemplo 23**

**1-[2,4-Difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea**

**[(I)E, X = CH; R1, R2, R4, R5 = H; R3, R6 = F; m = 0; Y = H; R7 = 4-trifluorometilfenilo]**

5 **Método G****Etapa e**

A 2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilamina (70 mg, 0,25 mmol) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 22) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,5 ml) se le añadió fenilisocianato de trifluorometilo (35  $\mu$ l, 0,25 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante dos días para producir una mezcla de derivados de mono- y di- urea . El disolvente se retiró a presión reducida. Al producto de reacción en metanol (3 ml) se le añadió trietilamina (138  $\mu$ l, 1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas para transformar la di-urea en el derivado de mono-urea. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> . La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El producto se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol a 10% en cloruro de metileno.

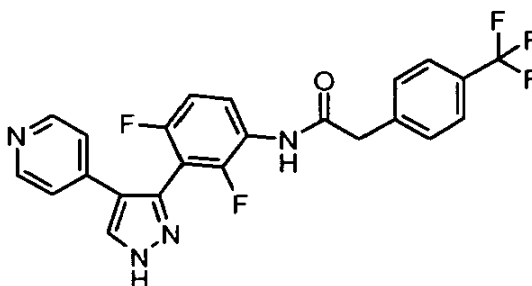
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,02 min.

<sup>1</sup>H RMN (401MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  =13,5 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 h), 8,70 - 8,80 (m, 5H), 7,58 - 7,70 (m, 4 H), 7,10 - 7,20 (m, 3H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 460,1192, encontrado 460,1182.

**Ejemplo 24**

20 **N-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida**

**[(I)G, X = CH; R1, R2, R4, R5 = H; R3, R6 = F; m = 0; R7 = 4-trifluorometilfenilmetilo]**

**Método G****Etapa h**

25 A ácido (4-trifluorometil-fenil)-acético (49 mg, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) se le añadió hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (63 mg, 0,24 mmol), después de 10 minutos, se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (38 mg, 0,28 mmol) y después de 30 minutos, 2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenilamina (60 mg, 0,22 mmol) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 22) . La reacción se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante una noche para producir una mezcla de mono- y bis- amida (proporción 3:1 a 254 nm). La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la capa orgánica se secó sulfato sódico anhidro y se filtró. El derivado de monoamida se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con etanol a 7% en cloruro de metileno.

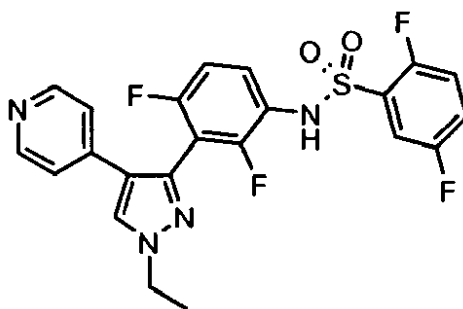
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,76 min.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,59 (s a, 1 H), 10,07 (s a, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,40 - 8,45 (m, 2H), 7,90 - 7,98 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,09 - 7,25 (m, 3 H), 3,83 (s, 2 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 459,1239, encontrado 459,1243.

## 5 Ejemplo 25

**N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (Comp. 51)**

**[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> = F; m = 2; R<sub>7</sub>' = 2,5-difluoro-fenil]**



## Método A

### 10 Etapa h

**Dibencil-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amina**

Se suspendió dibencil-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 22) (4 g, 8,84 mmol) en DCM (44 ml) y se añadió NaOH a 32% (44 ml) seguido de bromuro de tetrabutilamonio (400 mg, 1,24 mmol, 0,14 equiv.). Después, se añadió yoduro de etilo puro (1,07 ml, 13,27 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. Según análisis por HPLC a 254 nm, la proporción regioisomérica fue 55:45 a favor del pirazol N1-sustituido más polar. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y DCM (50 ml) y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. Los dos regioisómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de n-hexaneileto 1:1) y el N1-etilpirazol deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 52%.

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 7,38 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,47 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,20 - 7,33 (m, 10 H), 7,03 - 7,10 (m, 3 H), 6,89 - 6,97 (m, 1 H), 4,18 - 4,30 (m, 6 H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 481,2199, encontrado 481,2197.

## Método G

### Etapa b

**3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenilamina**

Se disolvió dibencil-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amina (2,35 g, 4,89 mmol) en metanol (140 ml). Se añadió hidróxido de paladio a 20% sobre carbón (500 mg) y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 7 h. Se hizo una adición adicional de catalizador (500 mg) y se continuó la hidrogenación durante 6 horas más. la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/metanol 95:5) para dar 1,16 g del producto deseado en forma de una espuma incolora (79% de rendimiento).

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,56 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,46 (s, 1 H), 8,39 - 8,43 (m, 2 H), 7,11 - 7,18 (m, 2 H), 6,81 - 6,93 (m, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 4,23 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,46 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 301,1260, encontrado 301,1251.

40

## Etapa b

**N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida**

Se disolvió 3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenilamina (1,146 g, 3,816 mmol) en piridina anhidra (30 M) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de 2,5-difluoro-bencenosulfonilo (0,513 ml, 3,816 mmol, 1 equiv.) y la mezcla se dejó en agitación a la misma temperatura. Se necesitaron adiciones adicionales de cloruro de sulfonilo (para una cantidad total de 0,650 ml) para dirigir la reacción a término. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante una noche y después se dejó alcanzar temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se suspendió en metanol a 50 °C durante 10 minutos y el sólido se filtró y se lavó con éter etílico. Después de secar a 40 °C durante 5 horas, se obtuvieron 1,13 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62% de rendimiento).

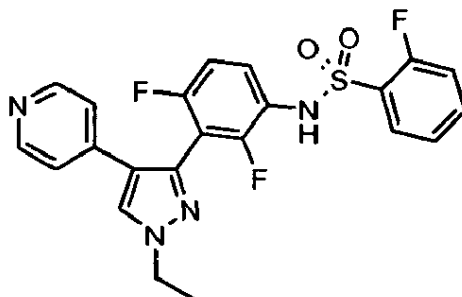
HPLC (254 nm): Rt: 5,68 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,68 (s a, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,50 - 7,58 (m, 1 H), 7,40 - 7,49 (m, 3 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 6,96 - 7,02 (m, 2 H), 4,22 (c, J = 7,2 Hz, 4 H), 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 477,1003, encontrado 477,0997.

Actuando de una manera análoga, se obtuvieron los siguientes compuestos:

**N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (Comp. 57)**

[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> = F; m = 2; R<sub>7</sub>' = 2-fluoro-fenilo]



20

HPLC (254 nm): Rt: 5,53 min.

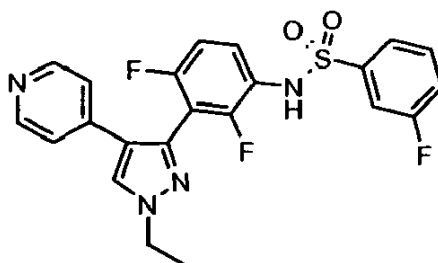
<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,49 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,37 - 8,40 (m, 2 H), 7,59 - 7,73 (m, 2 H), 7,42 (td, J = 6,0, 8,9 Hz, 1 H), 7,28 - 7,38 (m, 2 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 6,92 - 6,98 (m, 2 H), 4,14 - 4,27 (m, 2 H), 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

25 HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 459,1097, encontrado 459,1091.

Actuando de una manera análoga, se obtuvieron los siguientes compuestos:

**N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (Comp. 58)**

[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> = F; m = 2; R<sub>7</sub>' = 3-fluoro-fenilo]



30 HPLC (254 nm): Rt: 5,67 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,38 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,35 - 8,42 (m, 2 H), 7,44 - 7,62 (m, 4 H), 7,40 (td, J = 5,9, 8,9 Hz, 1 H), 7,18 (td, J = 1,5, 8,9 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,21 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

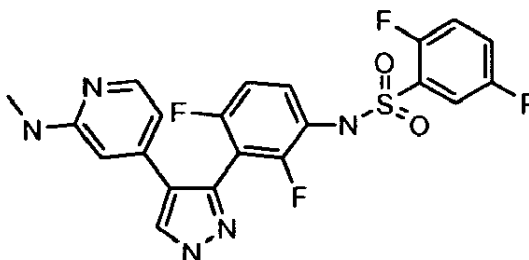


HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 459,1097, encontrado 459,1100.

### Ejemplo 26

**N-{2,4-Difluoro-3-[4-(2-metilamino-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (Comp. n° 53)**

5 [(I)C, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H; R<sub>2</sub> = metilamino; R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> = F; m = 2; R<sub>7</sub>' = 2,5-difluoro-fenil]



### Método A

#### Etapa e

##### 1-(3-Dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-2-(2-fluoro-piridin-4-il)-etanona

- 10 A una solución de 2-fluoro-4-metil-piridina (5,76 ml, 0,056 mol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) a 0 °C, se le añadió hexametildisilazida sódica (NaHMDS, 2 M en tetrahidrofurano, 36 ml, 0,112 mol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Después, una solución de éster bencilico del ácido 3-dibencilamino-2,6-difluoro-benzoico (25 g, 0,056 mol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, que se agitó a 0 °C durante una hora y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo a 15% en hexano (40,7 %).
- 15

HPLC (254 nm): Rt: 7,89

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,19 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,02 - 7,17 (m, 2 H), 6,93 - 7,02 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 4,25 - 4,29 (m, 4 H).

HRMS (ESI) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 447,1679, encontrado 447,1666.

#### Etapa f

##### (E)-1-(3-Dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-3-dimetilamino-2-(2-fluoro-piridin-4-il)propenona

- 25 A 1-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-2-(2-fluoro-piridin-4-il)-etanona (5 g, 0,01 mol) en tolueno (100 ml) se le añadió dimetoximetil-dimetil-amina (6 ml, 0,04 mol). La reacción se agitó a 80 °C durante una hora y el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Etapa g1

##### Dibencil-{2,4-difluoro-3-[4-(2-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}-amina

- 30 A (E)-1-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-3-dimetilamino-2-(2-fluoro-piridin-4-il)-propenona (5,6 g, 0,01 mol) se le añadió hidrazina en tetrahidrofurano 1 M (40 ml, 0,04 mol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante una hora. La reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC (254 nm): Rt: 7,3

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,64 (s a, 1 H), 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,85-7,35 (m, 13 H), 4,15 - 4,32 (m, 4 H)

HRMS (ESI) calc. para C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 471,1791, encontrado 447,1795.

**Método E****Etapa b1****{4-[3-(3-Dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il}-metil-amina**

5 A una solución de dibencil-{2,4-difluoro-3-[4-(2-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}-amina (400 mg, 0,849 mmol) en DMSO (4,24 ml), se le añadió una solución a 40% de metilamina en agua (3,5 ml). La mezcla se irradió en el orno microondas a 120 °C durante una hora y después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 HPLC (254 nm): Rt: 6,66

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,39 (s a, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,16 - 7,33 (m, 12 H), 6,17 - 6,30 (m, 3 H), 4,22 (s, 4 H), 2,58 (d, J = 4,4 Hz, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 482,2151, encontrado 482,2149.

**Método G**

15 **Etapa b**

**{4-[3-(3-Amino-2,6-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il}-metil-amina**

A una solución de {4-[3-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il}-metil-amina (408 mg, 0,849 mmol) en tolueno (4,30 ml) se le añadió ácido trifluoro-metanosulfónico (4,30 ml) y la mezcla se irradió en el orno microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. 20 La capa orgánica se secó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol a 5% en cloruro de metileno (60% en 4 etapas). HPLC (254 nm): Rt: 3,37

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,31 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 5,37 Hz, 1 H), 6,79 - 6,98 (m, 2 H), 6,34 - 6,36 (m, 1 H), 6,27 (s a, 1 H), 6,21 (s a, 1 H), 5,00 (s a., 2 H), 2,60-2,68 (m, 3 H).

25 HRMS (ESI) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 302,1212, encontrado 302,1206.

**Etapa c****N-{2,4-Difluoro-3-[4-(2-metilamino-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida**

A una solución de {4-[3-(3-amino-2,6-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il}-metil-amina (144 mg, 0,48 mmol) en piridina anhidra (0,2 M), se le añadió cloruro de 2,5-difluoro-bencenosulfonilo (64 µl, 0,48 mmol) y la mezcla de 30 reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El producto se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 5 en cloruro de metileno (58%).

HPLC (254 nm): Rt: 4,73

35 <sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,42 (s, 1 H), 10,73 (a, S, 1 H), 8,26 (d, J = 1,47, 1 H), 7,75-7,79 (m, 1 H), 7,10 - 7,59 (m, 5 H), 6,10 - 6,40 (m, 3 H), 2,60 - 2,70 (m, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 478,0956, encontrado 478,0947.

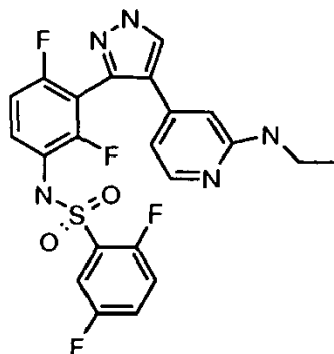
Actuando de una manera análogo se preparó el siguiente análogo de etilaminopiridina:

40

45

**N-{3-[4-(2-etilamino-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (Comp. n° 54)**

[(I)C, X = CH; R1, R4, R5 = H; R2 = etilamino; R3, R6 = F; m = 2; R7' = 2,5-difluoro-fenilo]



5

HPLC (254 nm): Rt: 5,04

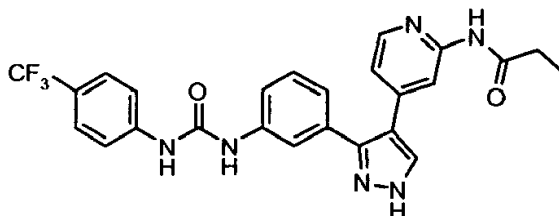
<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d6) δ = RMN 1H(401 MHz, DMSO-d6) = 13,42 (s, 1 H), 10,74 (s a, 1 H), 8,25 (s a, 1 H), 7,74 - 7,78 (m, 1 H), 7,10 - 7,60 (m, 5 H), 6,08 - 6,40 (m, 3 H), 3,04 - 3,18 (m, 2 H), 1,00 - 1,07 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

HRMS (ESI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 492,1112, encontrado 492,11

## 10 **Ejemplo 27**

**N-(4-{3-[3-({[4-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino]fenil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)propanamida**

(Comp. n° 39) [(I)V, R1, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; A = NHCONH; R7 = 4-trifluorometilfenilo; R16 = etilo]



## Método C

### 15 **Etap a**

#### **(2E)-3-(dimetilamino)-1-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona**

Se añadieron 5 g (30 mmol) de 3-nitro-acetofenona en 20 ml de tetrahidrofurano seco y se añadieron 5 ml (38 mmol) de dimetilformamida dimetilacetal. La mezcla se agitó a 65 °C durante 3 horas, después, el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con éter diisopropílico y se recogió por filtración, dando 6,5 g del compuesto del título.

20

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,97 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 5,91 (d, J = 12,08 Hz, 1 H) 7,74 (t, J = 8,00 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 11,96 Hz, 1 H) 8,30 - 8,37 (m, 2 H) 8,61 (t, J = 1,89 Hz, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>11</sub> H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 221,0921 encontrado 221,0915

### Etap b

### 25 **3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol**

Se disolvieron 2,5 g (11 mmol) de (2E)-3-(dimetilamino)-1-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona en 25 ml de etanol y se añadieron 2,3 ml de hidrato de hidrazina a 98% (46 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo en agitación durante 5 horas. Después, el disolvente se evaporó y el producto en bruto se disolvió con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se disolvió con éter diisopropílico y se recogió por filtración, dando 2,1 g del compuesto del título (98%).

30

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6,93 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 7,71 (t, J = 7,99 Hz, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 8,14 (d, J = 8,18 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 8,61 (t, J = 1,89 Hz, 1 H) 13,12 (s a, 1 H).

MS (ESI)(-) 188 m/z [M-H]<sup>-</sup>; 248 m/z [M+AcOH-H]<sup>-</sup>.

#### Etapa c

##### 5 4-Yodo-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol

Se disolvieron 2,1 g (11 mmol) de 3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol en 25 ml de dimetilformamida seca y se añadieron 2,63 g (11,7 mmol) de N-yodosuccinimida. Después de 5 horas en agitación a 70 °C, la mayor parte del disolvente se retiró al vacío, se añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico y el producto se extrajo varias veces con diclorometano. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar, después de trituración con éter diisopropílico, 2,6 g (74%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,79 (t, J = 7,99 Hz, 1 H) 8,08 (s a, 1 H) 8,21 - 8,33 (m, 2 H) 8,68 (s, 1 H) 13,62 (s a, 1 H).

MS(ESI)(-) 314 m/z [M-H].

#### Etapa d

##### 15 4-Yodo-1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol

Se disolvieron 2 g (6,3 mmol) de 4-yodo-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol en 20 ml de dimetilformamida seca y se añadieron sucesivamente 2,46 g (7,5 mmol) de carbonato de cesio y 0,85 ml (6,3 mmol) de cloruro de p-metoxibencilo. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C en agitación durante 5 horas. Después, se añadió agua y el producto se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se cristalizó 2,4 g (86%) del compuesto del título a partir de una mezcla de dietiléter-diisopropiléter.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,73 (s, 3 H) 5,32 (s, 2 H) 6,90 - 6,95 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,76 (t, J = 8,06 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,23 (ddd, J = 8,24, 2,38, 0,98 Hz, 1 H) 8,27 (ddd, J = 7,75, 1,65, 1,10 Hz, 1 H) 8,64 (t, J = 1,89 Hz, 1 H).

25 HRMS(ESI): calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 436,0153 encontrado 436,0166.

#### Etapa h

##### 4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina

A una solución de 100 mg (0,23 mol) de 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol en 16 ml de dioxano y 4 ml de agua, se le añadieron sucesivamente 90 mg (0,46 mmol) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 52 mg (0,046 mmol) de tetrakis paladio y 150 mg (0,46 mmol) mg de carbonato de cesio. La mezcla se sometió a radiación por microondas a 120 °C durante 30 minutos, en un vial cerrado herméticamente. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y el disolvente se evaporó a sequedad. Después, el producto en bruto se repartió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. Después de purificación ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>) se obtuvieron 78 mg (88%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 5,36 (s, 2 H) 6,91 - 6,98 (m, 2 H) 7,24 - 7,27 (m, 2 H) 7,34 - 7,39 (m, 2 H) 7,60 - 7,65 (m, 1 H) 7,80 (ddd, J = 7,87, 1,34, 1,16 Hz, 1 H) 8,19 - 8,21 (m, 1 H) 8,21 - 8,23 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,48 - 8,51 (m, 2 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 387,1452 encontrado 387,1452.

#### 40 Método E

#### Etapa a

##### 1-óxido de 4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina

Se disolvieron 100 mg (0,26 mmol) de 4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina en 3 ml de diclorometano y se añadieron 80 mg (0,52 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con el mismo disolvente y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para proporcionar, después de cristalización en acetato de etilo, 49 mg (47%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 5,35 (s, 2 H) 6,88 - 6,98 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,33 - 7,39 (m, 2 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,83 (ddd, J = 7,93, 1,34, 1,10 Hz, 1 H) 8,10 - 8,17 (m, 2 H) 8,19 - 8,24 (m, 2 H) 8,31 (s,

1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> 403,1401 encontrado 403,1415.

### Etapa c

#### N-terc-butil-4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina

- 5 Se suspendieron 580 mg (1,44 mmol) de 1-óxido de 4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina en una mezcla de 16 ml de trifluorometilbenceno y 4 ml de diclorometano seco y se añadieron 756 µl de terc-butilamina. A 0 °C, se añadieron 936 mg (7,2 mmol) de anhídrido p-toluensulfónico. Después de 6 horas en agitación en las mismas condiciones, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se repartió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Después, el producto en bruto se purificó por
- 10 cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> 19/1), dando 500 mg (75 %) del compuesto del título.

- <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 3,74 (s, 3 H) 5,34 (s, 2 H) 6,09 (s, 1 H) 6,27 (dd, J = 5,31, 1,40 Hz, 1 H) 6,39 (dd, J = 1,28, 0,67 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,66 (t, J = 7,99 Hz, 1 H) 7,84 (ddd, J = 7,69, 1,46, 1,10 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J = 5,25, 0,49 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,18 (ddd, J = 8,27, 2,35, 0,98 Hz, 1 H) 8,27 (t, J = 1,83 Hz, 1 H).
- 15

HRMS(ESI): calc. para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 458,2187 encontrado 458,2190.

### Método G

#### Etapa a

#### 4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-N-terc-butilpiridin-2-amina

- 20 Se disolvieron 400 mg (0,87 mmol) de N-terc-butil-4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina en 15 ml de dioxano y se añadieron 4 ml de agua, 227 mg (3,48 mmol) de cinc metálico y 461 (8,7 mmol) de cloruro de amonio. La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas, después se filtró a través de un lecho de sílice. El filtrado se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano e hidrogenocarbonato sódico acuoso. Después, la fase orgánica se secó y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> de 9/1 a 7/3), dando 180 mg (48%) del compuesto del título.
- 25

HRMS(ESI): calc. para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 428,2445 encontrado 428,2452.

#### Etapa e

#### 1-(3-{4-[2-(terc-butilamino)piridin-4-il]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

- 30 Se disolvieron 350 mg (0,82 mmol) de 4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-N-terc-butilpiridin-2-amina en 30 ml de dimetilformamida seca y se añadieron 110 µl (0,82 mmol) de isocianato de p-trifluorometil-fenilo a la solución resultante. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice (diclorometano-acetona 9/1), proporcionando 302 mg (60%) del compuesto del título.

- <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 3,75 (s, 3 H) 5,31 (s, 2 H) 6,02 (s, 1 H) 6,26 (dd, J = 5,30, 1,40 Hz, 1 H) 6,42 (d, J = 0,61 Hz, 1 H) 6,88 - 6,97 (m, 2 H) 7,00 (ddd, J = 7,86, 1,28, 1,10 Hz, 1 H) 7,27 (t, J = 7,87 Hz, 1 H) 7,31 - 7,36 (m, 2 H) 7,47 - 7,51 (m, 1 H) 7,55 (t, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,58 - 7,69 (m, 4 H) 7,84 (d, J = 5,24 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H).
- 35

HRMS(ESI): calc. para C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 615,2690 encontrado 615,2687.

### 40 Método K

#### Etapa d

#### 1-{3-[4-(2-aminopiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

- 45 Se disolvieron 100 mg (0,16 mmol) de 1-(3-{4-[2-(terc-butilamino)piridin-4-il]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea con 5 ml de ácido trifluoroacético y la solución se agitó a 70 °C durante 6 horas. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (diclorometano-metanol, de 1% a 10%), dando 63 mg (90%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (mezcla de tautómeros) δ ppm 5,83 (s a, 2 H) 6,38 (dd, J = 5,30, 1,40 Hz, 1 H) 6,41 (s

a, 1 H) 7,05 (d, J = 7,19 Hz, 1 H) 7,29-8,02 (muchas señales a, 4 H) 7,60 - 7,68 (m, 4 H) 7,80 (d, J = 5,37 Hz, 1 H) 8,80-8,98 (m, 1 H) 9,10 (s a., 1 H) 13,28 y 13,15 (2 s a., 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 439,1489 encontrado 439,1490.

#### Etapa e

#### 5 N-(4-{3-[3-({[4-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)propanamida

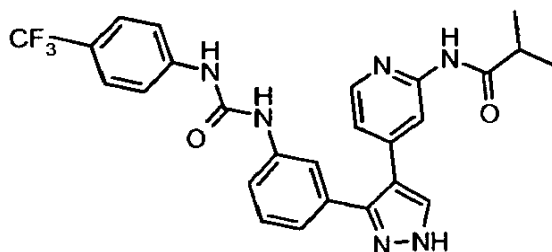
Se disolvieron 35 mg (0,08 mmol) de 1-{3-[4-(2-aminopiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-[4-(trifluorometil)-fenil]urea en 2 ml de tetrahidrofurano seco y se añadieron consecutivamente 27  $\mu$ l (0,16 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 14  $\mu$ l de cloruro de propionilo (0,16 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Sin ninguna purificación adicional, el producto se disolvió de nuevo con 10 ml de metanol y se añadieron 5 ml de trietilamina. Después de 7 horas a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío, el residuo se repartió entre diclorometano y agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Después de trituración con éter dietílico, se recogieron 30 mg (77%) del compuesto del título por filtración.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (mezcla de tautómeros)  $\delta$  = 1,03 (t, J = 7,6, 3 H), 2,31-2,41 (c, J = 7,6, 2 H), 6,85-6,91 (m, 1 H), 7,00-7,09 (m, 1 H), 7,23-7,56 (3 m, 3 H), 7,59-7,67 (m, 4 H), 8,09-8,18 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 5,3, 1 H), 8,73-8,91 (m, 1 H), 8,97-9,11 (m, 1 H), 10,33 (s, 1 H), 13,38 y 13,25 (2 s a, 1 H). HRMS(ESI): calc. para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 495,1751 encontrado 495,1746.

Actuando de una manera análoga, se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 20 **2-Metil-N-(4-{3-[3-({[4-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)propanamida (Comp. n° 40)**

[(I)V, R1, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; A = NHCONH; R7 = 4-trifluorometilfenilo; R16 = isopropilo]



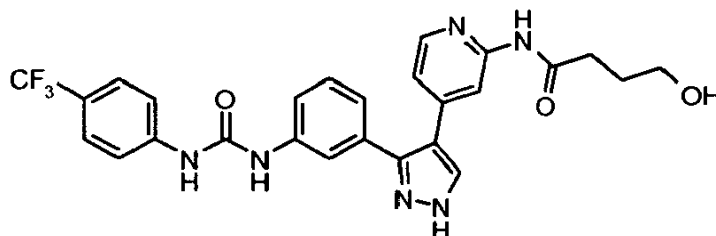
- 25 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,03 - 1,08 (m, 6 H) 2,67 - 2,79 (m, 1 H) 6,83 - 6,89 (m, 1 H) 6,99 - 7,08 (m, 1 H) 7,20-7,57 (m, 3 H) 7,58 - 7,67 (m, 4 H) 7,81 (s a., 1 H) 8,10-8,21 (m, 3 H) 8,80 (s a, 1 H) 9,04 (s a, 1 H) 10,33 (s, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 509,1908 encontrado 509,1896.

#### Ejemplo 28

- 30 **4-Hidroxi-N-(4-{3-[3-({[4-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)butanamida (Comp. n° 43)**

[(I)V, R1, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; A = NHCONH; R7 = 4-trifluorometilfenilo; R16 = 3-hidroxipropilo]



**Método K****Etapa e**

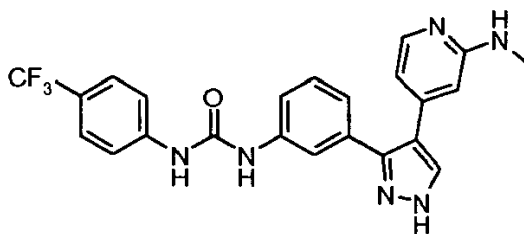
5 Se disolvieron 30 mg (0,068 mmol) de 1-{3-[4-(2-aminopiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea en 2 ml de tetrahidrofurano seco y se añadieron 15  $\mu$ l (0,34 mmol) de  $\gamma$ -butirolactona seca. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota una solución de 680  $\mu$ l (0,68 mmol) de sal sódica de hexametildisilazano 1 M en, THF en 2 ml del mismo disolvente. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 6 horas y a temperatura ambiente durante una noche, después se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El producto en bruto final se purificó por HPLC preparativa en condiciones de fase inversa (eluyente básico), dando 20 mg (59%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)(mezcla de tautómeros)  $\delta$  = 13,39-13,25 (2 s a, 1H), 10,34 (s, 1 H); 9,05 (m, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,13-8,18 (m, 2H), 8,13 y 7,82 (2 s a, 1 H), 7,58-7,68 (m, 4H), 7,22-7,56 (3 m, 3 H) 7,04 (m, 1H), 6,85 (m, 1 H), 4,45 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 3,39 (m, 2H), 2,39 (t, J = 7,45 Hz, 2H), 1,69 (tt, J = 6,59, 6,59 Hz, 2H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 525,1857 encontrado 525,1856.

15 **Ejemplo 29****1-(3-{4-[2-(Metilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea**

[(I)E, X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; R<sub>2</sub> = metilamino; Y = H; R<sub>7</sub> = 4-trifluorometilfenilo]

**Método C**20 **Etapa h****2-Fluoro-4-[1-[4-metoxibencil]-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina**

25 Se disolvió 1 g (2,3 mmol) de 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 27) en una mezcla de 20 ml de dioxano y 5 ml de agua en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 750 mg (2,3 mmol) de carbonato de cesio, 350 mg (0,3 mmol) de tetrakis paladio y 486 mg (3,45 mmol) de ácido 2-fluoro-piridilborónico y la reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de sílice y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Se cristalizaron 680 mg (73%) del compuesto del título en éter dietílico.

30 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 3,74 (s, 3 H) 5,36 (s, 2 H) 6,91 - 6,99 (m, 2 H) 7,16 - 7,18 (m, 1 H) 7,34 - 7,39 (m, 2 H) 7,45-7,48 (m, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,79, 7,81 Hz, 1 H) 7,78 - 7,83 (m, 1 H) 8,15 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 8,20 - 8,28 (m, 2 H) 8,43 (s, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 405,1358 encontrado 405,1369.

**Método E****Etapa c1**35 **4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-amina**

40 Se disolvieron 500 mg (1,24 mmol) de 2-fluoro-4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina en una mezcla de 6 ml de metilamina a 40% en agua y 12 ml de dioxano, y la mezcla se sometió a radiación por microondas a 130 °C durante 2 horas, en un vial cerrado herméticamente. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El producto en bruto final se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> 9/1), dando 300 mg (58 %) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 2,70 (d, J = 4,88 Hz, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 5,34 (s, 2 H) 6,29 - 6,31 (m, 1 H) 6,34 (dd,

J = 5,25, 1,46 Hz, 1 H) 6,40 (c, J = 4,60 Hz, 1 H) 6,85 - 6,97 (m, 2 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 7,65 (t, J = 8,06, 1 H) 7,83 (dt, J = 1,2, 8,1 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,16 - 8,21 (m, 1 H) 8,27 (t, J = 1,89 Hz, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 416,1717 encontrado 416,1720.

Actuando de una manera análoga, se obtuvieron los siguientes intermedios:

5 **N-etil-4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,07 (t, J = 7,14 Hz, 3 H) 3,13 - 3,23 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 5,34 (s, 2 H) 6,29 - 6,35 (m, 2 H) 6,44 (s a., 1 H) 6,90 - 6,98 (m, 2 H) 7,32 - 7,38 (m, 2 H) 7,64 (t, J = 8,05, 1 H) 7,84 (dt, J = 7,90, 1,24 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,17 - 8,21 (m, 1 H) 8,26 (t, J = 1,89 Hz, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 430,1874 encontrado 430,1877.

10 **N'-{4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-N,N-dimetiletano-1,2-diamina**

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,23 (s a, 6 H) 2,45 (s a, 2 H) 3,31 (s a, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 5,34 (s, 2 H) 6,32 - 6,38 (m, 3 H) 6,89 - 6,96 (m, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 7,62 - 7,68 (m, 1 H) 7,84 (dt, J = 7,96, 1,21 Hz, 1 H) 7,90 (m, J = 5,86 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,19 (ddd, J = 8,21, 2,35, 1,04 Hz, 1 H) 8,25 (t, J = 1,89 Hz, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 473,2296 encontrado 473,2304.

15 **4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(2-metoxietil)piridin-2-amina**

HRMS(ESI): calc. para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> 460,1980 encontrado 460,1964.

**Método G**

**Etapa a**

**4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-amina**

- 20 Se disolvieron 300 mg (0,72 mmol) de 4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-amina en una mezcla de 20 ml de dioxano y 4 ml de agua y se añadieron 381 mg (7,2 mmol) de cloruro de amonio y 190 mg (2,9 mmol) de cinc metálico. La reacción se mantuvo a 100 °C en agitación durante 6 horas. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de sílice y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó de nuevo, dando, después de trituración con éter dietílico, 260 mg (93%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,68 (d, J = 4,76 Hz, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 5,04 (s a, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 6,24 - 6,31 (m, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 6,33 (dd, J = 5,37, 1,46 Hz, 1 H) 6,44 - 6,53 (m, 2 H) 6,70 (t, J = 1,83 Hz, 1 H) 6,90 - 6,94 (m, 2 H) 6,94 - 6,98 (m, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H) 7,83 (dd, J = 5,31, 0,43 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 386,1986 encontrado 386,1991.

- 30 Actuando de una manera análoga, se obtuvieron los siguientes intermedios:

**4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-amina**

rendimiento de 77%.

- 35 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,03 - 1,10 (m, 3 H) 3,09 - 3,21 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 5,04 (s, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 6,27 (t, J = 5,43 Hz, 1 H) 6,32 (d, J = 1,46 Hz, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 6,47 (dt, J = 8,88, 1,30 Hz, 1 H) 6,49 - 6,52 (m, 1 H) 6,70 (t, J = 1,89 Hz, 1 H) 6,90 - 7,00 (m, 3 H) 7,24 - 7,35 (m, 2 H) 7,82 (dd, J = 5,13, 0,73 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H).  
HRMS(ESI): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 400,2132 encontrado 400,2141.

**N'-{4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-N,N-dimetiletano-1,2-diamina**

rendimiento de 74%.

HRMS(ESI): calc. para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 443,2554 encontrado 443,2555.

40 **4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-N-(2-metoxietil)piridin-2-amina**

rendimiento de 54%.

- 45 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3,15-3,21 (m, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,37-3,42 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 5,04 (s a, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 6,32 (dd, J = 5,37, 1,22 Hz, 1 H) 6,34-6,41 (m, 2 H) 6,47 (dt, J = 7,60, 1,14 Hz, 1 H) 6,50 (ddd, J = 7,96, 2,23, 0,92 Hz, 1 H) 6,70 (t, J = 1,77 Hz, 1 H) 6,90 - 6,99 (m, 3 H) 7,28 - 7,32 (m, 2 H) 7,81 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H).



HRMS(ESI): calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 430,2238 encontrado 430,2242.

### Método G

#### Etapa e

#### 1-(3-{1-(4-metoxibencil)-4-[2-(metilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

- 5 Se disolvieron 250 mg (0,65 mmol) de 4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-amina en 10 ml de dimetilformamida seca y se añadieron 92 µl de fenilisocianato de p-trifluorometilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso y se extrajo con diclorometano. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>; de 9/1 a 8/2), dando 234 mg (63%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,69 (d, J = 4,88 Hz, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 5,30 (s, 2 H) 6,31 (s, 1 H) 6,29 - 6,35 (m, 2 H) 6,94 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,00 (dt, J = 7,75, 1,25 Hz, 1 H) 7,26 (m, J = 8,79 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,58 - 7,69 (m, 4 H) 7,87 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 573,2221 encontrado 573,2216.

- 15 Actuando de una manera análoga, se obtuvieron las siguientes ureas:

#### 1-(3-[4-[2-(etilamino)piridin-4-il]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]fenil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

rendimiento de 58%.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,06 (t, J = 7,14 Hz, 3 H) 3,09 - 3,21 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 5,30 (s, 2 H) 6,28 - 6,35 (m, 3 H) 6,91 - 6,96 (m, 2 H) 6,97 - 7,03 (m, 1 H) 7,26 (t, J = 7,87 Hz, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 7,58 - 7,68 (m, 4 H) 7,82 - 7,87 (m, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 587,2377 encontrado 587,2374.

#### 1-{3-[4-(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}piridin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]fenil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

rendimiento de 50%

- 25 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,16-2,23 (m, 6H) 2,41-2,53 (m, 2 H) 3,21-3,37 (m, 2H) 3,74 (s, 3 H) 5,30 (s, 2 H) 6,27 (s a, 1 H) 6,35 (dd, J = 5,31, 1,28 Hz, 1 H) 6,37 (s, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 2 H) 6,96 - 7,01 (m, 1 H) 7,26 (t, J = 7,87 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,48 - 7,52 (m, 1 H) 7,52 - 7,54 (m, 2 H) 7,58 - 7,67 (m, 4 H) 7,86 (d, J = 5,13 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 630,2799 encontrado 630,2822.

### 30 Método M

#### Etapa a

- 35 Se disolvieron 1-(3-[4-[2-(metilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il]fenil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea 200 mg (0,35 mmol) de 1-(3-{1-(4-metoxibencil)-4-[2-(metilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea con 10 ml de ácido trifluoroacético y la solución se agitó a 70 °C durante 6 horas. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó de nuevo, proporcionando, después de trituración con éter dietílico, 100 mg (63%) del compuesto del título.

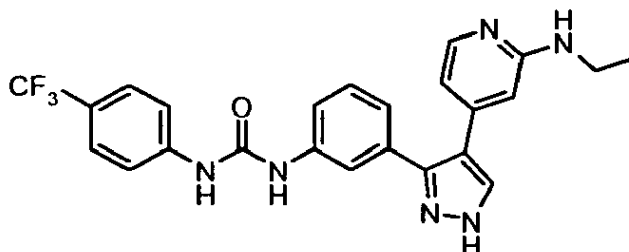
- 40 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (mezcla de tautómeros) δ = 13,13 y 13,26 (2s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 7,77 y 8,04 (2s a, 1 H), 7,86 (d, J = 5,37 Hz, 1H), 7,61-7,66 (m, 4H), 7,43-7,58 (3 m, 3 H) 7,28 (m, 1H), 6,21-6,42 (m, 3H), 2,68 (d, J = 4,88 Hz, 3H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 453,1645 encontrado 453,1638.

Actuando de una manera análoga, se obtuvieron los siguientes compuestos:

**1-(3-{4-[2-(etilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea**

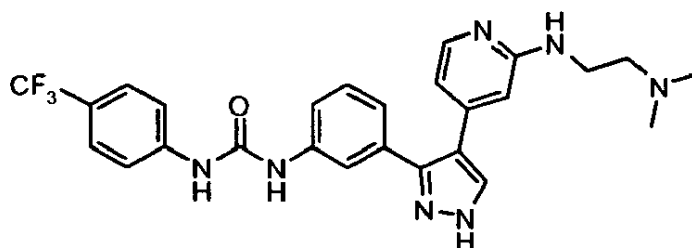
[(I)E, X = CH; R1, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R2 = etilamino; Y = H; R7 = 4-trifluorometilfenilo]



- 5  $^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,06 (t, J = 7,08 Hz, 3H) 3,15 (dc, J = 7,08,12,69 Hz, 2 H) 6,30 (t, J = 4,64 Hz, 1 H) 6,33 - 6,38 (m, 2 H), 7,03-7,08 (m, 1 H) 7,25-7,42 (m, 1 H) 7,44-7,59 (2m, 2H) 7,56-7,69 (m, 4H), 7,83-7,88 (m, 1H), 7,75 y 8,03 (2s a, 1 H) 8,91 y 8,82 (2s a, 1 H) 9,11 y 9,05 (2 s a, 1 H) 13,13 y 13,26 (2s a, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 467,1802 encontrado 467,1808.**1-{3-[4-(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea**

- 10 [(I)E, X = CH; R1, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R2 = (2-dimetilamino)etilamino; Y = H; R7 = 4-trifluorometilfenilo]

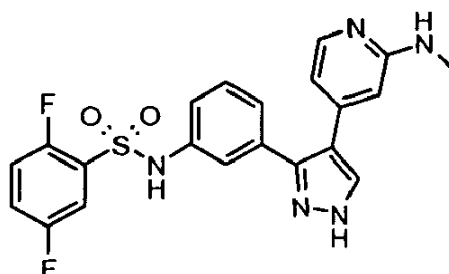


- $^1\text{H}$  RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (señales seleccionadas) (mezcla de tautómeros)  $\delta$  = 2,12 (s, 6H), 2,34 (t, J = 6,71, 2H), 3,22 (c, J = 6,23 Hz, 2H), 6,16 (t, J = 5,37, 1 H), 6,37 (dd, J = 5,25, 1,22, 1 H), 6,39-6,45 (s a., 1 H), 7,04 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,59-7,67 (m, 4H), 7,86 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 13,25 y 13,12 (2 s a., 1 H).

- 15 HRMS(ESI): calc. para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 510,2224 encontrado 510,2226.

**Ejemplo 30****2,5-difluoro-N-(3-{4-[2-(metilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)bencenosulfonamida**

[(I)C, X = CH; R1, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R2 = metilamino; R7' = 2,5-difluorofenilo]



- 20 **Método G**

**Etapas c****2,5-difluoro-N-(3-(1-(4-metoxibencil)-4-[2-(metilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)bencenosulfonamida**

Se disolvieron 250 mg (0,65 mmol) de 4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-amina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 29) en 10 ml de piridina seca y se añadieron 87  $\mu\text{l}$  de cloruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió en

- 25

hidrogenocarbonato sódico acuoso y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. Después, el residuo se disolvió con éter dietílico, dando 300 mg del compuesto del título (82%).

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,66 (d, J = 4,88 Hz, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 5,27 (s, 2 H) 6,19 (dd, J = 5,25, 1,34 Hz, 1 H) 6,21 (s, 1 H) 6,30 (m, J = 3,30 Hz, 1 H) 6,90 - 6,97 (m, 2 H) 7,03-7,10 (m, 2 H) 7,19-7,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,44-7,60 (m, 3 H) 7,81 (d, J = 5,25, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 10,78 (s a, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S[M+H]<sup>+</sup>+562,1719 encontrado 562,1727.

Actuando de una manera análoga también se obtuvo la siguiente sulfonamida intermedia:

**2,5-difluoro-N-{3-[1-(4-metoxibencil)4-{2-[(2-metoxietil)amino]piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil]bencenosulfonamida**

10 Rendimiento de 86%

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3,23 (s, 3 H) 3,27-3,42 (m, 4 H), 3,74 (s, 3 H) 5,27 (s, 2 H) 6,16 (dd, J = 5,31, 1,40 Hz, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 6,34 - 6,40 (m, 1 H) 6,91 - 6,95 (m, 2 H) 7,02 - 7,10 (m, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 7,23 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,29 - 7,33 (m, 2 H) 7,45 - 7,58 (m, 3 H) 7,79 (d, J = 5,49 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 10,77 (s, 1 H).  
HRMS(ESI): calc. para C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S[M+H]<sup>+</sup>+ 606,1981 encontrado 606,1988.

15 **Método M**

**Etapa a**

**2,5-difluoro-N-(3-{4-[2-(metilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)bencenosulfonamida**

Se disolvieron 300 mg (0,53 mmol) de 2,5-difluoro-N-(3-{1-(4-metoxibencil)-4-[2-(metilamino)-piridin-4-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)bencenosulfonamida en 10 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se calentó a 70 °C en agitación durante 4 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío, el residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó finalmente por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>; de 9/1 a 8/2), dando 47 mg (20%) del compuesto del título.

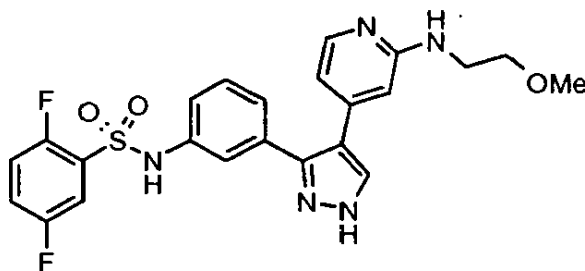
<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (mezcla de tautómeros) δ = 13,14 y 13,25 (2s a, 1H), 10,78 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (m, 1 H) 7,44-7,60 (m, 3 H) 7,05-7,39 (varios m, 4H), 6,26-6,30 (m, 3H), 2,66 (d, J = 4,88 Hz, 3H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S[M+H]<sup>+</sup>+ 442,1144 encontrado 442,1156.

Actuando de una manera análoga también se obtuvo la siguiente sulfonamida:

**2,5-Difluoro-N-[3-(4-(2-[(2-metoxietil)amino]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil]bencenosulfonamida**

**[(I)C, X = CH; R1, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R2 = (2-metoxi)etilamino; R7' = 2,5-difluorofenilo]**



30

Rendimiento de 33%

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (señales seleccionadas) δ = 13,14 y 13,25 (2s, 1H), 10,78 (s a, 1H), 7,0-8,0 (varios m, 8H), 3,33 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).

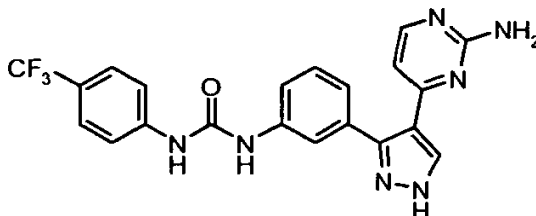
HRMS(ESI): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S[M+H]<sup>+</sup>+ 486,1406 encontrado 486,1396.

35

**Ejemplo 31**

**1-{3-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-[4-(trifluorometil)-fenil]urea (Comp. n°31)**

**[(I)E, X = N; R1, R3, R4, R5, R6 = H; m = 0; R2 = NH2; Y = H; R7 = 4-trifluorometilfenilo]**

**5 Método C****Etapas i****3-(3-nitrofenil)-4-[(trimetilsilil)etnil]-1H-pirazol**

Se disolvieron 415 mg (1,32 mmol) de 4-yodo-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 27), en 15 ml de tetrahidrofurano seco y se añadieron consecutivamente 494  $\mu$ l (3,42 mmol) de trietilamina, 80 mg (0,106 mmol) de dicloruro de paladio (II)-bis(trifenilfosfina), 26 mg (0,166 mmol) de yoduro cuproso y 406  $\mu$ l (2,9 mmol) de trimetilsililacetileno en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a reflujo en agitación durante 4 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, proporcionando, después de trituración con éter diisopropílico, 300 mg (80%) del compuesto del título, que se emplearon para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

**Etapas j****4-Etnil-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol**

Se suspendieron 300 mg (1,05 mmol) de 3-(3-nitrofenil)-4-[(trimetilsilil)etnil]-1H-pirazol en 60 ml de metanol, se añadieron 120 mg (2,1 mmol) de fluoruro potásico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de este periodo, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con agua. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El producto en bruto final se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> 9/1), dando 150 mg (67%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 4,37 (s, 1 H) 7,78 (t, J = 7,93 Hz, 1 H) 8,24 (d, J = 8,30 Hz, 1 H) 8,26-8,29 (m, 1H) 8,47 (d, J = 8,06 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 13,50 (s a, 1 H). MS(ESI)(-) 212 m/z [M-H].

**Etapas l****1-[3-(3-Nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]etanona**

A una solución de 350 mg (1,6 mmol) de 4-etnil-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol en una mezcla de 50 ml de dioxano y 0,5 ml (28 mmol) de agua, se le añadieron 0,5 ml (6,5 mmol) de ácido trifluoroacético. La reacción se calentó a 100 °C en agitación durante 2 horas. El disolvente orgánico se retiró al vacío a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad, proporcionando, después de trituración con éter dietílico, 251 mg (68%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 2,47 (s, 3 H) 7,70 (t, J = 7,93 Hz, 1 H) 8,22 (t, J = 7,14 Hz, 2 H) 8,64 (s a, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 13,67 (s a, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 232,0717 encontrado 232,0719.

**Protección de pirazol:****1-[1-(4-Metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]etanona**

Se disolvieron 320 mg (1,39 mmol) de 1-[3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]etanona con 15 ml de dimetilformamida seca y 540 mg (1,66 mmol) de carbonato de cesio y se añadieron 189  $\mu$ l (1,39 mmol) de cloruro de p-metoxibencilo. La mezcla de reacción se mantuvo a 70 °C en agitación durante 8 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El producto en bruto final se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo; de 4/1 a 3/2), dando 470 mg (97%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,44 (s, 3 H) 3,74 (s a., 3 H) 5,34 - 5,37 (m, 2 H) 6,91 - 6,97 (m, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,69 (t, J = 8,06 Hz, 1 H) 8,14 - 8,19 (m, 1 H) 8,23 (ddd, J = 8,21, 2,41, 1,10 Hz, 1 H) 8,58 - 8,60 (m, 1 H) 8,80 (s, 1H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> 352,1292 encontrado 352,1308.

## 5 Método C

### Etapa m

#### (2E)-3-(dimetilamino)-1-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-en-1-ona

Se disolvieron 460 mg (1,3 mmol) de 1-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-etanona en 25 ml de tetrahidrofurano seco y se añadieron 15 ml de dimetilformamida di-terc-butilacetal (62 mmol) a la solución resultante. La reacción se calentó a 70 °C en agitación durante 6 horas. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó finalmente sobre sulfato sódico y se evaporó, dando 500 mg (96%) del compuesto del título en forma de un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,65-3,12 (m, 6H) 3,73 (s, 3 H) 5,32 (s, 2 H) 5,47 (d, J = 12,33 Hz, 1 H) 6,89 - 6,97 (m, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,58 (d, J = 12,45 Hz, 1 H) 7,64 (t, J = 8,06 Hz, 1 H) 8,15 - 8,23 (m, 2 H) 8,50 (s, 1 H) 8,67 - 8,71 (m, 1 H). HRMS(ESI): calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> 407,1714 encontrado 407,1724.

### Etapa n

#### 4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina

Se disolvieron 450 mg (1,1 mmol) de (2E)-3-(dimetilamino)-1-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]prop-2-en-1-ona en 10 ml de dimetilformamida seca y se añadieron 1,2 g (6,66 mmol) de carbonato de guanidina y 910 mg (6,66 mmol) de carbonato potásico. Después de 16 horas a 120 °C, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con agua. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El producto en bruto final se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> 9/1), dando 300 mg (68%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3,74 (s, 3 H) 5,36 (s, 2 H) 6,42 (s, 2 H) 6,52 (d, J = 5,13 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,34 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,68 (t, J = 8,06 Hz, 1 H) 8,07 (ddd, J = 7,81, 1,59, 1,10 Hz, 1 H) 8,13 (d, J = 5,13 Hz, 1 H) 8,21 (ddd, J = 8,24, 2,38, 0,98 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,49 (t, J = 1,89 Hz, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 403,1513 encontrado 403,1509.

## Método G

### Etapa a

#### 4-(3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina

Se disolvieron 1,6 g (3,98 mmol) de 4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-amina en una mezcla de 100 ml de dioxano y se añadieron sucesivamente 30 ml de agua y 2,12 g (40 mmol) de cloruro de amonio y 1,05 g (16 mmol) de cinc metálico. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 horas. Después, la suspensión se filtró a través de un lecho de sílice y el filtrado se evaporó. El residuo se repartió entre diclorometano e hidrogenocarbonato sódico acuoso, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó de nuevo, dando 1 g (67%) del compuesto del título.

HRMS(ESI): calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 373,1772 encontrado 373,1771.

### Etapa e

#### 1-{3-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

Se disolvió 1 g (2,7 mmol) de 4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-amina en 290 ml de dimetilformamida seca y se añadieron 386 µl de fenilisocianato de p-trifluorometilo. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso y se extrajo con diclorometano. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>; de 9/1 a 8/2), proporcionando 800 mg (53%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3,74 (s, 3 H) 5,32 (s, 2 H) 6,31 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 6,42 - 6,47 (m, 2 H) 6,93 - 6,96 (m, 2 H) 7,10 (dt, J = 7,69, 0,92 Hz, 1 H) 7,32 - 7,36 (m, 2 H) 7,60 - 7,68 (m, 4 H) 8,04 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 560,2017 encontrado 560,2004.

**Método M****Etapa a****1-{3-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-[4-(trifluorometil)-fenil]urea**

5 Se disolvieron 800 mg (1,4 mmol) de 1-{3-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea en 20 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El producto se purificó finalmente por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- CH<sub>3</sub>OH; de 99/1 a 95/5), dando 450 mg (73%) del compuesto del título.

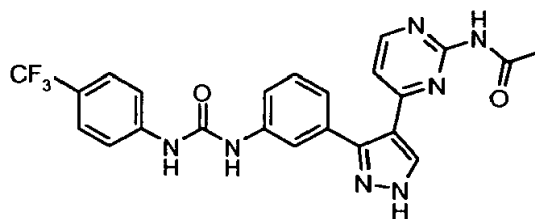
10 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 6,39 (d, J = 5,13 Hz, 1H) 6,45 (s a, 2H), 7,15 (d, J = 7,57 Hz, 1H) 7,27-7,70 (varios m, 7H), 7,96 y 8,18 (2s, 1H, tautómeros), 8,05 (d, J = 5,25 Hz, 1H) 8,90 (2s, 1H, tautómeros) 9,10 (2s, 1H, tautómeros), 13,23 y 13,33 (2s, 1 H tautómeros).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 440,1441 encontrado 440,1436.

**Ejemplo 32**

15 **N-(4-{3-[3-({[4-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)acetamida**

(Comp. n°32) [(I)Z, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; m = 0; A = NHCONH; R<sub>7</sub> = 4-trifluorometilfenilo; R<sub>16</sub> = metil]

**Método L****Etapa d**

20 Se disolvieron 144 mg (0,33 mmol) de 1-{3-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea en 10 ml de tetrahidrofurano seco y se añadieron consecutivamente 226 μl (1,32 mmol) de N,N-diisopropil-N-etilamina y 94 μl de cloruro de acetilo. Después de 8 horas a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. El residuo se disolvió de nuevo con 10 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, el disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-etanol 9/1), dando 79 mg (50%) del compuesto del título.

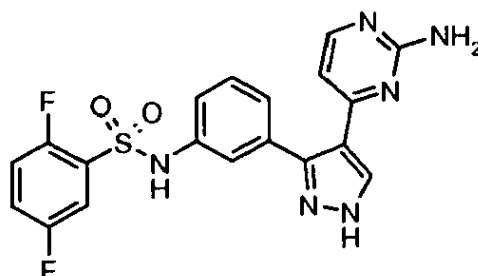
25 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,13 (s, 3 H) 6,95 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,60 - 7,67 (m, 7 H) 8,21 (2s, 1H, tautómeros) 8,44 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 8,91 (2s, 1H, tautómeros) 9,10 (2s, 1 H, tautómeros) 10,26 (s, 1 H) 13,39 - 13,40 (2s, 1 H, tautómeros).

30 HRMS(ESI): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 482,1547 encontrado 482,1540.

**Ejemplo 33**

**N-{3-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-2,5-difluorobenceno-sulfonamida (Comp. n° 34)**

[(I)A, X = N; R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>; A = -NHSO<sub>2</sub>-; R<sub>7</sub> = 2,5-difluorofenilo]



**Método G****Etapa c****N-(3-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida**

5 Se disolvieron 175 mg (0,47 mmol) de 4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-amina con 10 ml de piridina seca y se añadieron 63 µl de cloruro 2,5-difluorobenzensulfonilo con agitación. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>; de 9/1 a 8/2), dando 80 mg (31%) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3,74 (s, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 6,12 (d, J = 5,13 Hz, 1 H) 6,45 (s, 2 H) 6,90 - 6,97 (m, 2 H) 7,12-7,19 (m, 2H) 7,24 - 7,35 (m, 4 H) 7,47-7,60 (m, 3H) 7,97 (d, J = 5,13 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 10,79 (s, 1 H). HRMS(ESI): calc. para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 549,1515 encontrado 549,1520.

**Método M****Etapa a****15 N-{3-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}-2,5-difluorobenceno-sulfonamida**

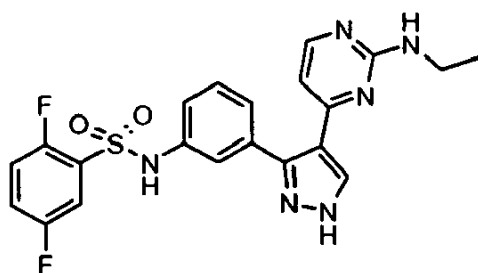
Se disolvieron 80 mg (0,14 mmol) de N-{3-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida en 5 ml de ácido trifluoroacético y la solución resultante se calentó a 70 °C en agitación durante 2 horas. el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, dando, después de trituración con éter dietílico, 10 mg (17%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 6,19 (s a, 1 H) 6,43 (s a, 2 H) 7,10-8,18 (varios m, 9H), 10,79 y 10,92 (2s, 1H, tautómeros), 13,24 y 13,30 (2s, 1H, tautómeros).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 429,0940 encontrado 429,0945.

**Ejemplo 34****25 N-(3-[4-[2-(etilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-3-il]fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida (Comp. n°55)**

(I)A, X = N; R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; R<sub>2</sub> = etilamino; A = -NHSO<sub>2</sub>-; R<sub>7</sub> = 2,5-difluorofenilo]

**Método C****Etapa o****30 1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol**

Se disolvió 1 g (2,3 mmol) de 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 27) en 20 ml de tolueno seco y se añadieron sucesivamente 3,18 ml de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (23 mmol), 20 mg (0,08 mmol) de complejo cloruro de paladio (II) diacetónitrilo, 80 mg (0,005 mmol) de S-Phos (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo) y 774 µl (5,7 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se sometió a irradiación en un vial cerrado herméticamente a 90 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de sílice y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se recogió con diclorometano, se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de paladio y se evaporó de nuevo. El producto en bruto final se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> 1%), proporcionando 800 mg (80%) del compuesto del título, se cristalizó en éter dietílico.

40 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,28 (s, 12 H) 3,73 (s, 3 H) 5,33 (s, 2 H) 6,75 - 7,05 (m, 2 H) 7,26 - 7,36 (m, 2 H) 7,67 (t, J = 7,99 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,17 (ddd, J = 8,24, 2,38, 0,98 Hz, 1 H) 8,25 - 8,37 (m, 1 H) 8,91 (t, J = 1,95

Hz, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 435,2075 encontrado 435,2066.

#### Etapa p

##### 4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfanil)-pirimidina

- 5 Se disolvieron 2,6 g (6 mmol) de 1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en una mezcla de 520 ml de dioxano y 130 ml de agua en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron consecutivamente 709  $\mu$ l (6 mmol) de 2-metilthio-4-cloro-pirimidina, 3,9 g (12 mmol) de carbonato de cesio y 650 mg (0,6 mmol) de tetrakis paladio a la solución de reacción con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas, después se filtró a través de un lecho de sílice y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El producto en bruto final se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo; de 9/1 a 4/1), dando 2,3 g (88%) del compuesto del título.

- 10 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 2,16 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 5,35 (s, 2 H) 6,87 - 6,96 (m, 2 H) 7,18 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,66 (t, J = 8,06 Hz, 1 H) 7,94 (dt, J = 7,99, 1,13 Hz, 1 H) 8,21 (ddd, J = 8,24, 2,38, 1,10 Hz, 1 H) 8,31 (t, J = 1,83 Hz, 1 H) 8,47 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 434,1282 encontrado 434,1278.

#### Método F

##### Etapa a

##### 4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfonil)-pirimidina

- 20 Se disolvieron 2,3 g (5 mmol) de 4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfanil)pirimidina con 50 ml de diclorometano seco y se añadieron 2,24 g (10 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico a 77% a la solución resultante. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 horas con agitación, después se diluyó con el mismo disolvente y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter diisopropílico y se recogió por filtración, dando 2,2 g (95%) del compuesto del título.

25 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 3,05 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 5,38 (s, 2 H) 6,86 - 7,03 (m, 2 H) 7,24 - 7,44 (m, 2 H) 7,66 (t, J = 8,00 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 5,37 Hz, 1 H) 7,89 - 8,06 (m, 1 H) 8,23 (ddd, J = 8,24, 2,38, 1,10 Hz, 1 H) 8,31 (t, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 5,37 Hz, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 466,1180 encontrado 466,1168.

#### 30 Método F

##### Etapa b

##### N-etil-4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina

- 35 Se disolvieron 450 mg (0,97 mmol) de 4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfonil)pirimidina en una mezcla de 10 ml de dioxano y 5 ml de etilamina a 70% en agua. La solución resultante se sometió a irradiación de microondas en un vial cerrado herméticamente a 140 °C durante 45 minutos. Después, el disolvente se retiró y el residuo se repartió entre diclorometano e hidrogenocarbonato sódico acuoso. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 391 mg (94%) del compuesto del título por trituración con éter dietílico.

- 40 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0,77 - 1,05 (m, 3 H) 2,83 - 3,18 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 5,35 (s, 2 H) 6,60 (s a, 1 H) 6,86 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 6,91 - 6,98 (m, 2 H) 7,30 - 7,38 (m, 2 H) 7,67 (t, J = 8,06 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 7,69 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 5,00 Hz, 1 H) 8,21 (ddd, J = 8,21, 2,41, 0,98 Hz, 1 H) 8,39 (s a, 1 H) 8,46 (s a, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 431,1826 encontrado 431,1811.

Actuando de una manera análoga, se obtuvo el siguiente intermedio:

##### 4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2-amina

- 45 (Se realizó radiación de microondas a 130 °C durante 1 h. Rendimiento: 81%)

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,19-1,95 (varios m, 4H) 2,05-2,82 (varios m, 7H) 3,21-3,69 (m, 1H) 3,74 (s, 3 H) 5,35 (s, 2 H) 6,65 (s a, 1 H) 6,86 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 6,91 - 6,97 (m, 2 H) 7,31 - 7,39 (m, 2 H) 7,68 (t, J = 8,06 Hz, 1 H) 7,99 (s a, 1 H) 8,19 (d, J = 5,13 Hz, 1 H) 8,22 (ddd, J = 8,18, 2,26, 1,04 Hz, 1 H) 8,33 (s a, 1 H) 8,45 (s a, 1 H).



HRMS(ESI): calc. para C27H29N7O3 [M+H]<sup>+</sup> 500,2405 encontrado 500,2387.

## Método G

### Etapa a

#### 4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-N-etilpirimidin-2-amina

- 5 Se disolvieron 391 mg (0,91 mmol) de N-etil-4-[1-(4-metoxibencil)-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina en una mezcla de 20 ml de dioxano y 4 ml de agua. Después, se añadieron 239 mg (3,64 mmol) de cinc metálico y 485 mg (9,1 mmol) de cloruro de amonio a la solución de reacción. La reacción se realizó a 100 °C en agitación durante 5 horas. Después, la suspensión se filtró a través de un lecho de sílice y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano e hidrogenocarbonato sódico acuoso y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y
- 10 se concentró para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>; de 9/1 a 7/3), proporcionando 340 mg (93%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,08 (t, J = 7,14 Hz, 3 H) 3,20 - 3,29 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 5,08 (s a, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 6,31 (d, J = 5,13 Hz, 1 H) 6,51 - 6,58 (m, 2 H) 6,70 (t, J = 1,65 Hz, 1 H) 6,87 (t, J = 5,74 Hz, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 2 H) 7,01 (t, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 8,03 (d, J = 5,13 Hz, 1 H) 8,21 (s a, 1 H).

- 15 HRMS(ESI): calc. para C23H24N6O [M+H]<sup>+</sup> 401,2085 encontrado 401,2093.

Actuando de una manera análoga, se obtuvo el siguiente intermedio:

#### 4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-N-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2-amina

- Rendimiento: 82% <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,39-1,53 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,88-2,06 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,68-2,76 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 1 H), 3,74 (s, 3H), 5,07 (s a, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,34 (s a, 1 H), 6,68-6,80 (m, 4H), 6,93-6,96 (m, 2H), 7,00 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,09-8,19 (s a, 1H).
- 20

HRMS(ESI): calc. para C27H31N7O [M+H]<sup>+</sup> 470,2663 encontrado 470,2668.

### Etapa c

#### N-(3-{4-[2-(etilamino)pirimidin-4-il]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida

- 25 Se disolvieron 340 mg (0,85 mmol) de 4-[3-(3-aminofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-N-etilpirimidin-2-amina en 10 ml de piridina seca y se añadieron 114 µl (0,85 mmol) de cloruro de 2,5-difluorobenzensulfonilo. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó finalmente sobre sulfato sódico y se evaporó, dando 450 mg (91%) del compuesto del título.

- 30 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,98 (s a, 3 H) 3,10 (s a, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 5,30 (s, 2 H) 6,24 (s a, 1 H) 6,86 (t, J = 5,37 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 8,54 Hz, 2 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,23-7,28 (m, 2H) 7,32 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,45 - 7,61 (m, 3 H) 8,02 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 8,27 (s a, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

HRMS(ESI): calc. para C29H26F2N6O3S [M+H]<sup>+</sup> 577,1828 encontrado 577,1821.

Actuando de una manera análoga, se obtuvo el siguiente intermedio:

- 35 **2,5-difluoro-N-{3-[1-(4-metoxibencil)-4-{3-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil}-1H-pirazol-3-il]fenil}bencenosulfonamida**

Rendimiento: 89%

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,36-1,50 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 2H), 1,90-2,08 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,65-2,73 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,40 (s a, 1H), 6,79 (s a, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,47-7,60 (m, 3H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1 H), 10,79 (s, 1H).

- 40 HRMS(ESI): calc. para C33H33F2N7O3S [M+H]<sup>+</sup> 646,2407 encontrado 646,2419.

## Método M

### Etapa a

#### N-(3-{4-[2-(etilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-3-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida

- 45 Se disolvieron 450 mg (0,78 mmol) de N-(3-{4-[2-(etilamino)pirimidin-4-il]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida en 10 ml de ácido trifluoroacético y la solución resultante se calentó a 70 °C en agitación durante 4 horas. Después de este periodo, el disolvente se evaporó y el residuo se recogió con

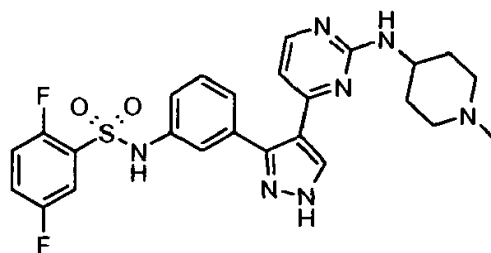
diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó de nuevo. El producto en bruto se purificó finalmente por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>; de 9/1 a 8/2), dando 80 mg (22%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,02 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 3,15 (c, J = 5,80 Hz, 2H), 6,35 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 6,49 (s a, 1 H), 7,08-7,39 (m, 5H), 7,39-7,54 (2m, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,10 (m, 1 H), 10,53 (s a, 1 H), 13,04 (s a, 1H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>21</sub> H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 457,1253 encontrado 457,1250.

Actuando de una manera análoga, se obtuvo el siguiente compuesto:

**2,5-difluoro-N-[3-(4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il)fenil]bencenosulfonamida [(I)A, X = N; R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = H; R<sub>2</sub> = (1-metilpiperidin-4-il)amino; A = -NHSO<sub>2</sub>-; R<sub>7</sub> = 2,5-difluorofenilo]**



10

Rendimiento: 26%

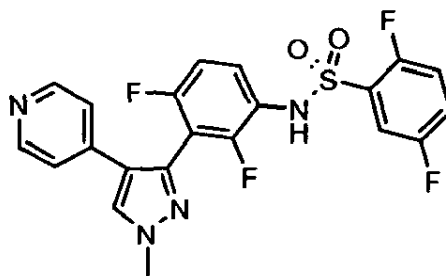
<sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 2,25 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 6,40 (s a, 1H), 6,79 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,05-7,29 (m, 4H), 7,38-7,64 (m, 3H), 8,04 (m, 2H), 10,47 (s a, 1H), 13,22 (s a, 1H).

HRMS(ESI): calc. para C<sub>21</sub> H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 526,1831 encontrado 526,1834.

### 15 **Ejemplo 35**

**N-[3-(1-Metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (Comp. n°52)**

**[(I)C, X = CH; R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> = F; m = 0; R<sub>7</sub>' = 2,5-difluorofenilo]**



**Preparación de 2-bromo-1,3-difluoro-4-nitrobenceno [(35), G = NO<sub>2</sub>; L' = Br; R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> = F; R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H]**

20 A una solución enfriada con hielo en agitación de 1,3-difluoro-2-bromobenceno (1,74 g, 9,0 mmol) en ácido sulfúrico a 96% (2 ml), se le añadió lentamente una mezcla de ácido sulfúrico a 96% (0,6 ml) y ácido nítrico fumante (0,6 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 55 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se vertió sobre hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (1,7 g, 80%).

25 HPLC (254 nm): Rt: 6,26 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,1 (m, 1 H), 7,1 (m, 1 H).

**Preparación de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol**

**[(21), PG<sub>3</sub> = tetrahidro-2H-piran-2-ilo; M = 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo]**

30 A una solución enfriada (-78 °C) en agitación de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (preparada como se describe en la bibliografía: J. Med. Chem. 2004, 47, 2995-3008 y JOC 2008, 73, 4309-4312) (11,8 g, 78 mmol) en THF anhidro (200 ml), se le añadió lentamente n-BuLi 2,5 M en n-hexano (40 ml, 100 mmol), manteniendo T < -70 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después se añadió gota a gota borato de triisopropilo (23 ml, 100

mmol), manteniendo  $T < -70$  °C. Después de la adición, la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente en aproximadamente 2 h, después, se añadió una solución de 2,3-dimetil-2,3-butandiol (12,5 g, 105 mmol) en THF anhidro (30 ml), seguido después de 10 min de ácido acético glacial (6 ml, 100 mmol). El precipitado gelatinoso incoloro se filtró sobre un lecho espeso de celite y se lavó vigorosamente con éter etílico. EL filtrado se concentró para producir un aceite incoloro que se cristalizó después de la adición de n-heptano. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo cristalino incoloro (14,7 g, 53%).

HPLC (254 nm): Rt: 5,81 min.

$^1\text{H-RMN}$  (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7,55 (s, 1 H) 6,7 (s, 1 H) 5,75 (m, 1 H) 4,05 (m, 1 H) 3,7 (m, 1 H) 2,5 (m, 1 H) 1,85 - 2,2 (m, 2 H) 1,4 - 1,75 (m, 3 H) 1,2 (s, 12 H).

10 ESI (+) MS: m/z 279 (MH+).

### Método C

#### Etapa q

#### 5-(2,6-Difluoro-3-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

15 A una solución de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,2 g, 1,04 mmol) en dimetoxietano (30 ml), se le añadió 2-bromo-1,3-difluoro-4-nitrobenceno (2,38 g, 10 mmol) en dimetoxietano (20 ml) y la mezcla se insufló con nitrógeno durante 10 min. A la solución, se le añadió 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4 g, 15 mmol) en dimetoxietano (30 ml) y la mezcla se insufló con nitrógeno durante 2 min, después, se añadió una solución 2 M de carbonato sódico (40 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió y la fase orgánica se concentró para dar un aceite. Mediante la adición de éter dietílico se obtuvo un precipitado, se retiró por filtración y se descartó. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/acetato de etilo 20:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite (1,27 g, 40%). HPLC (254 nm): Rt: 4,38 min.

$^1\text{H-RMN}$  (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,4 (m, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 6,6 (s, 1 H) 5,2 (m, 1 H) 3,7 (m, 1 H) 3,3 (m, 1 H) 2,2 (m, 1 H) 1,9 (m, 2 H) 1,6 (m, 1 H) 1,4 (m, 2 H). ESI (+) MS: m/z 310 (MH+).

25 Etapa r

#### 4-bromo-5-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

30 Una solución de 5-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (1,23 g, 4 mmol) y N-bromosuccinimida (1,25 g, 7 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se obtuvo 4-bromo-5-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol en bruto.

HPLC (254 nm): Rt: 7,08 min.

$^1\text{H-RMN}$  (401 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,5 (m, 1 H) 7,9 (s, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 5,25 (m, 1 H) 3,7 (m, 1 H) 3,4 (m, 1 H) 2,2 (m, 1 H) 1,9 (m, 2 H) 1,6 (m, 1 H) 1,4 (m, 2 H).

ESI (+) MS: m/z 390 (MH+).

35 Etapa s

#### 4-Bromo-5-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1H-pirazol

40 El producto en bruto se disolvió en ácido clorhídrico 1,25 M en metanol (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió y el producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar un aceite. Después de la adición de una mezcla 1:1 de éter diisopropílico y éter de petróleo, el compuesto deseado se cristalizó en forma de un sólido blanquecino (0,67 g, 55% dos etapas).

HPLC (254 nm): Rt: 3,97 min.

$^1\text{H RMN}$  (401 MHz, DMSO- $d_6$ , hidrocloreuro)  $\delta$  = 7,51 - 7,59 (m, 1 H) 8,19 (s a, 1 H) 8,35 - 8,48 (m, 1 H) 13,78 (s a, 1 H).

45 ESI (+) MS: m/z 303 (MH-).

**Etapa d****4-Bromo-3-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1-metil-1H-pirazol**

5 A una mezcla de 4-bromo-5-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1H-pirazol (0,88 g, 2,9 mmol) y yoduro de metilo (2 ml, 32 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (0,32 g, 1 mmol) en hidróxido sódico 7 N (20 ml) y la mezcla se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 3 h. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/éter de petróleo 2:1). El compuesto del título, mezcla de dos regioisómeros, se obtuvo en forma de un sólido ceroso (0,53 g, 57%).

HPLC (254 nm): Rt: 4,42 min.

10 ESI (+) MS: m/z 319 (MH+).

**Preparación de N-[3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluorofenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida**

15 Una mezcla de 4-bromo-3-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1-metil-1H-pirazol y su regioisómero 4-bromo-5-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1-metil-1H-pirazol (0,35 g, 1,1 mmol), polvo de cinc (0,39 g, 6 mmol) y cloruro de amonio (0,6 g, 11 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se sometieron a reflujo con buena agitación durante 3 h. Después de refrigeración, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se recogió con diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. La mezcla en bruto de 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoroanilina y su regioisómero 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-difluoroanilina se obtuvo en forma de un sólido de color parduzco (0,33 g, 95%).

HPLC (254 nm): Rt: 3,49 min y 3,81 min.

20 ESI (+) MS: m/z 290 (MH+).

25 A una solución enfriada con hielo de una mezcla de 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoroanilina y su regioisómero 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,4-difluoroanilina en piridina anhidra (3 ml), se le añadió cloruro de 2,5-difluorosulfonilo (0,23 g, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió más cantidad de cloruro de sulfonilo (0,14 g, 0,7 mmol) y, después de 2 h de agitación, se añadió diclorometano y la solución se lavó dos veces con ácido clorhídrico 2 N, con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se cristalizó en éter dietílico y el compuesto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,35 g, 68%).

HPLC (254 nm): Rt: 4,59 min.

30 <sup>1</sup>H RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3,88 (s, 3 H) 7,16 (t, J = 8,61 Hz, 1 H) 7,40 (td, J = 8,94, 5,92 Hz, 1 H) 7,44 - 7,61 (m, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 10,68 (s a, 1 H).

ESI (+) MS: m/z 466 (MH+).

**Etapa h****N-[3-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida**

35 A una solución de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,12 g, 0,1 mmol) en dimetoxietano (3 ml), se le añadió N-[3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida (0,14 g, 0,3 mmol) en dimetoxietano (3 ml) y la mezcla se insufló con nitrógeno durante 5 min. Una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,13 g, 0,63 mmol) en dimetoxietano (3 ml) se añadió y la mezcla se insufló con nitrógeno durante 10 min, después, se añadió una solución 2 M de carbonato sódico (2,5 ml) y la mezcla se calentó a 110 °C en una cavidad de microondas durante 3 h. La mezcla se enfrió y la fase orgánica se concentró. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/acetato de etilo 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 36%).

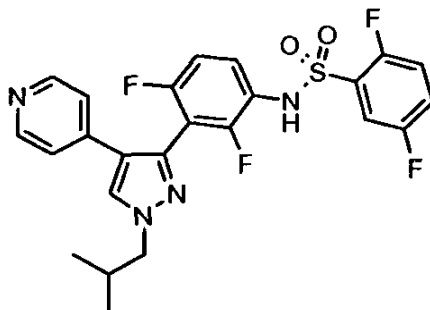
HPLC (254 nm): Rt: 5,33 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,68 (s a, NH) 8,22 - 8,51 (m, 3 H), 7,51 - 7,59 (m, 1 H) 7,37 - 7,49 (m, 3 H), 7,20 (td, J = 8,85, 1,46 Hz, 1 H), 6,92 - 7,01 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H).

45 HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 463,0847, encontrado 463,0851.

**Ejemplo 36**

**N-[3-(1-i-butil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (Comp. n°56)**  
 [(I)C, X = CH; R1 = isobutilo; R2, R4, R5 = H; R3, R6 = F; m = 0; R7' = 2,5-difluorofenilo]

**5 Método C****Etapas s y d****N-{3-[4-bromo-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida**

Se sometieron a reflujo 4-bromo-5-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 35) (0,53 g, 1,38 mmol), cinc en polvo (0,52 g, 8 mmol) y cloruro de armonio (0,8 g, 15 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (5 ml) con agitación vigorosa durante 1,5 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se recogió con diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. A la 3-[4-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-2,4-difluoroanilina en bruto, disuelta en tolueno (10 ml) y piridina anhidra (2 ml), se le añadió cloruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo (0,64 g, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron diclorometano y agua y la capa orgánica se lavó dos veces con ácido clorhídrico 0,5 N, con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se aisló N-{3-[4-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]-2,4-difluorofenil}-N-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-2,5-difluorobenceno sulfonamida en bruto en forma de una espuma oleosa de color amarillo con rendimiento cuantitativo.

20 HPLC (254 nm): Rt: 6,07 min.

ESI (+) MS: m/z 712 (MH+).

El producto sin procesar se disolvió en ácido clorhídrico 1,25 M en metanol (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la retirada del disolvente, se obtuvo N-[3-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluorofenil]-N-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida en bruto (cuant.).

25 HPLC (254 nm): Rt: 5,24 min.

ESI (+) MS: m/z 628 (MH+).

Al residuo, disuelto en diclorometano (10 ml), se le añadieron bromuro de isobutilo (1 ml, 9 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,16 g, 0,5 mmol) en hidróxido sódico 7 N (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de 2 h, únicamente N-[3-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluorofenil]-2,5-difluorobenceno-sulfonamida estaba presente. Después de la adición de más cantidad de bromuro de isobutilo (3 ml, 27 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,45 g, 1,4 mmol) y después de 18 h de agitación adicional, la reacción se completó. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano). En primer lugar, se aisló el regioisómero N-{3-[4-bromo-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida (0,065 g, 0,13 mmol) después, el producto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,12 g, 0,2 mmol, 15% cuatro etapas).

HPLC (254 nm): Rt: 5,29 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,67 (s, NH) 8,12 (s, 1 H), 7,57 - 7,64 (m, 1 H)

40 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,47 (td, J = 5,19, 2,69 Hz, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H), 7,21 (td, J = 8,94, 1,40 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 7,20 Hz, 2 H), 2,09 (m, 1 H), 0,83 (d, J = 6,59 Hz, 6 H).

HRMS (ESI) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 506,0156, encontrado 506,0161.

**Etapa h****N-[3-(1-i-butil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida**

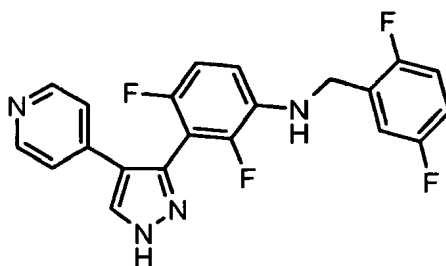
5 A una solución de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,035 g, 0,03 mmol) en dimetoxietano (1 ml), se le añadió N-[3-[4-bromo-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluorofenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida (0,09 g, 0,18 mmol) en dimetoxietano (1 ml) y la mezcla se insufló con nitrógeno durante 5 min. Una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,08 g, 0,4 mmol) en dimetoxietano (1 ml) se añadió, y la mezcla se insufló con nitrógeno durante 10 min, después, se añadió una solución 2 M de carbonato sódico (1 ml) y la mezcla se calentó a 110 °C en una cavidad de microondas durante 1 h. Se añadió más cantidad de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,012 g, 0,01 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,016 g, 0,08 mmol) y el proceso se reanudó durante 10 0,5 h. La mezcla se enfrió y la fase orgánica se concentró. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/metanol 30:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,025 g, 28%).

HPLC (254 nm): Rt: 4,62 min.

15 <sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,66 (s a, NH) 8,43 (s, 1 H), 8,35 - 8,41 (m, 2 H), 7,51 - 7,59 (m, 1 H) 7,39 - 7,50 (m, 3 H) 7,14 - 7,27 (m, 1 H), 6,96 - 7,03 (m, 2 H) 4,00 (d, J = 7,20 Hz, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 0,88 (d, J = 6,71 Hz, 6 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 505,1316, encontrado 505,1305.

**Ejemplo 37**

**(2,5-Difluoro-bencil)-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amina [(I), X = CH; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> = F; m = 0; A = -NHCH<sub>2</sub>-; R<sub>7</sub> = 2,5-difluorofenilo]**



20 Se disolvió dibencil-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 22)(150 mg, 0,551 mmol) en una mezcla 1:1:1 de metanol, ácido acético y agua (18 ml). Después, se añadió 2,5-difluorobenzaldehído recién destilado (0,180 ml, 1,653 mmol, 3 equiv.), seguido de cianoborohidruro sódico (2,424 mmol, 4,4 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, ésta se vertió en agua, se basificó a pH 10 mediante la adición de una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH 96:4) para dar 124 mg (85%) de (2,5-difluoro-bencil)-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amina, un sólido de color blanco.

30 HPLC (254 nm): Rt: 5,75 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,51 (s, 1 H), 8,46-8,49 y 8,13-8,15 (2 m, 1 H, 2 tautómeros), 8,38-8,44 (m, 2 H), 7,19-7,30 (m, 2 H), 7,10-7,19 (m, 3 H), 6,91-7,07 (m, 1 H), 6,65-6,81 (m, 1 H), 6,11 y 6,28 (2t, 1 H, 2 tautómeros), 4,37-4,43 (m, 1 H).

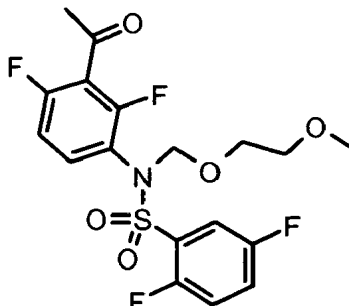
HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 399,1228, encontrado 399,1236.

35

40

**Preparación de****N-(3-Acetil-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-N-(2-metoxietoximetil)-bencenosulfonamida**

[[1), R4, R5 = H; R3, R6 = F; G = N-(metoxietoximetil)-(2,5-difluorobencenosulfonilamino)]]

**5 N-(3-acetil-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida**

Se disolvió 1-(2,6-difluoro-3-nitro-fenil)-etanona (*J.Het.Chem.* 1987, 24, 1509) (3,8 g, 18,9 mmol) en acetato de etilo (40 ml). Se añadió Pd/C a 5% (1,2 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (2 atm) en un aparato Parr durante 8 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite y el filtrado se evaporó a sequedad. La 1-(3-amino-2,6-difluoro-fenil)-etanona en bruto se disolvió inmediatamente en piridina seca (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno, después, se añadió gota a gota 2,5-cloruro de difluorobencenosulfonilo (2,55 ml, 18,9 mmol, 1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se recogió con DCM (100 ml) y se lavó con cloruro de amonio acuoso semisaturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se trató con una mezcla 1:1 de éter dietílico/n-hexano y se agitó hasta que se obtuvo un sólido. El sólido se filtró y se secó al vacío a 45 °C durante 2 horas para dar 5,4 g de N-(3-acetil-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida en forma de un polvo de color naranja brillante (82% en dos etapas).

HPLC (254 nm): Rt: 5,79 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,75 (s a, 1 H), 7,39-7,72 (m, 4 H), 7,20 (td, J = 1,6, 9,2 Hz, 1 H), 2,48 (t, J = 1,6 Hz, 3 H).**20 N-(3-Acetil-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-N-(2-metoxi-etoximetil)-bencenosulfonamida**

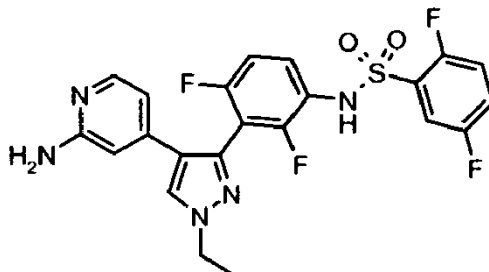
Se disolvió N-(3-acetil-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (2,88 g, 8,293 mmol) en DCM seco (75 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió DIPEA (1,55 ml, 9,12 mmol, 1,1 equiv.), seguido de cloruro de 2-metoxietoximetilo (0,98 ml, 9,12 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo 7:3) para dar 2,25 g (62%) de N-(3-acetil-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-N-(2-metoxi-etoximetil)-benceno-sulfonamida en forma de un aceite de color amarillo.

HPLC (254 nm): Rt: 6,38 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,65 - 7,73 (m, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,29 (td, J = 1,5, 9,2 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,65 - 3,70 (m, 2 H), 3,40 - 3,45 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>5</sub>F [M+H]<sup>+</sup> : 453,1120, encontrado: 453,1104

**Ejemplo 38**

**N-[3-[4-(2-Amino-piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida**  
 (Comp. n°68) [(I)U, R1, R4, R5 = H; R3, R6 = F; m = 2; A = -NHSO<sub>2</sub>-; R7 = 2,5-difluorofenilo]

5 **Método C****Etapas a y b**

**N-[2,4-Difluoro-3-(1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxietoxi-metil)-bencenosulfonamida**  
 [(23), R4, R5 = H; R3, R6 = F; G = N-(metoxi-etoximetil)-(2,5-difluorobencenosulfonilamino)]

Se disolvió N-(3-acetil-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-N-(2-metoxi-etoximetil)-benceno-sulfonamida (1,7 g, 3,91 mmol) en tolueno seco (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió N,N-dimetilformamidadimetilacetil (2,1 ml, 15,64 mmol, 4 equiv.), la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Después, el disolvente se evaporó a sequedad. La enaminona intermedia en bruto se mantuvo a alto vacío durante 2 horas y después se disolvió en etanol absoluto (26 ml). Se añadió hidrazina monohidrato (0,57 ml, 11,7 mmol, 3 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Después, se concentró a presión reducida, se recogió con DCM y se lavó con agua y salmuera. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (95:5 de DCM/MeOH) para dar 1,27 g de N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxietoxi-metil)-bencenosulfonamida en forma de un sólido amorfo de color amarillo.

HPLC (254 nm): Rt: 5,89 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,22 (s a, 1 H), 7,87 (s a, 1 H), 7,51 - 7,74 (m, 3 H), 7,30 - 7,39 (m, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,15 - 7,27 (m, 1 H), 6,43 (s a, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,64 - 3,80 (m, 2 H), 3,40 - 3,49 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H). HRMS (ESI) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F [M+H]<sup>+</sup>: 460,0949, encontrado: 460,0949

**Método C****Etapa c**

**N-[3-(4-Bromo-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxi-etoximetil)-benceno-sulfonamida**  
 [(25), R4, R5 = H; R3, R6 = F; Hal = Br; G = N-(metoxietoximetil)-(2,5-difluorobenceno-sulfonilamino)]

Se disolvió N-[2,4-difluoro-3-(1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxietoxi-metil)-bencenosulfonamida (1,27 g, 2,76 mmol) en DCM seco (10 ml). Después, se añadió N-bromosuccinimida (737 mg, 4,14 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHSO<sub>3</sub> acuoso a 10% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. La N-[3-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxietoximetil)-bencenosulfonamida se aisló de la mezcla en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 95:5), obteniendo 584 mg (39%) de un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,61 (s a, 1 H), 8,14 (s a, 1 H), 7,46 - 7,73 (m, 4 H), 7,25 - 7,39 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,68 - 3,75 (m, 2 H), 3,40 - 3,49 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H).

35 **Etapa d**

**N-[3-(4-Bromo-1-etil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxi-etoximetil)-bencenosulfonamida** [(26), R1, R4, R5 = H; R3, R6 = F; m = 2; Hal = Br; G = N-(metoxietoximetil)-(2,5difluorobencenosulfonilamino)]

Se disolvió N-[3-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxi-etoximetil)-bencenosulfonamida (584 mg, 1,085 mmol) en DCM (5 ml). Se añadió hidróxido sódico a 32% (5 ml) seguido de yoduro de etilo (0,13 ml, 1,628 mmol, 1,5 equiv.) y TBAB (58 mg, 0,18 mmol, 0,17 equiv.) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y



salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. Los dos regioisómeros de etil pirazol se separaron por cromatografía sobre gel de sílice (7:3 de n-hexano/acetato de etilo): Se obtuvieron 308 mg (50% de rendimiento) del regioisómero deseado, N-[3-(4-bromo-1-etil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxi-etoximetil)-bencenosulfonamida, junto con 160 mg (26% de rendimiento) del regioisómero menor N-[3-(4-bromo-2-etil-2H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxi-etoximetil)-bencenosulfonamida.

HPLC (254 nm): Rt: 6,92 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,15 (s, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,30 (td, J = 1,4, 8,9 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,18 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,67 - 3,73 (m, 2 H), 3,41 - 3,47 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

10 HRMS (ESI) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 566,0367, encontrado: 566,0354

#### Etapa h

**N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxi-etoximetil)bencenosulfonamida [(II), X = CH; R1, R2, R4, R5 = H; R3, R6 = F; m = 2; G = N-(metoxietoximetil)-2,5-difluorobenceno-sulfonilamino]**

15 En un vial adecuado para irradiación con microondas N-[3-(4-Bromo-1-etil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxi-etoximetil)-bencenosulfonamida (288 mg, 0,509 mmol) se disolvió en dimetoxietano (4,5 ml) y se burbujeó Ar a través de la solución durante 5 minutos. Se añadió agua (0,5 ml), seguido de pinacol éster del ácido 4-piridilborónico (209 mg, 1,018 mmol, 2 equiv.), carbonato de cesio (497 mg, 1,527 mmol, 3 equiv.) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (42 mg, 0,051 mmol, 0,1 equiv.). El vial se cerró herméticamente y se irradió en el orno microondas a 100 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con acetato de etilo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 97:3) para dar 247 mg (86% de rendimiento) de N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxi-etoximetil)-bencenosulfonamida en forma de un sólido blanquecino.

HPLC (254 nm): Rt: 6,14 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,47 (s, 1 H), 8,39 - 8,42 (m, 2 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,45 - 7,55 (m, 3 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,01 - 7,07 (m, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,23 (c, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,62 - 3,68 (m, 2 H), 3,36 - 3,42 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 1,45 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

30 HRMS (ESI) calc. para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 565,1527, encontrado: 565,1506

#### Método E

##### Etapas a, c, d

**N-[3-[4-(2-Amino-piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida**

**[(I) U, R1, R4, R5 = H; R3, R6 = F; m = 2; A = -NHSO<sub>2</sub>-; R7 = 2,5-difluorofenilo]**

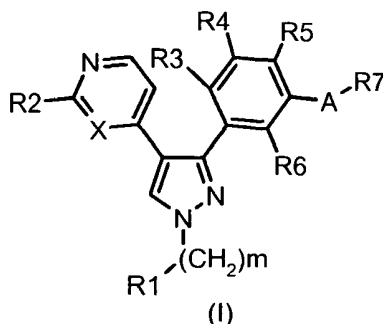
35 Se disolvió N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-N-(2-metoxi-etoximetil)-bencenosulfonamida (123 mg, 0,217 mmol) en DCM seco, se añadió mCPBA (75 mg, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se hizo una adición adicional de mCPBA (50 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. Después, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El intermedio N-óxido en bruto (130 mg) se disolvió en trifluorometilbenceno seco (1,5 ml), la solución se enfrió a 0 °C y se añadió t-butilamina (0,118 ml, 1,12 mmol, 5 equiv.). Después, se añadió en porciones anhídrido de tosilo (150 mg, 0,448 mmol, 2 equiv.). Después de 1 h agitando a 0 °C, se hicieron adiciones adicionales de t-butilamina (0,03 ml, 1,25 equiv.) y anhídrido de tosilo (40 mg, 0,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos más. Después, se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió con DCM y agua. La fase acuosa se neutralizó con NaOH ac. a 32% y se extrajo 3 veces con DCM. Las fase orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (95:5 de DCM/MeOH) para dar 46 mg de N-[3-[4-(2-amino-piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanco.

50 HPLC (254 nm): Rt: 5,19 min.

<sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,87 - 11,05 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 7,33 - 7,50 (m, 3 H), 7,06 - 7,21 (m, 1 H), 6,25 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 6,02 (dd, J = 1,3, 5,3 Hz, 1 H), 5,85 (s a, 2 H), 4,19 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 m es un número entero de 0 a 6;

R1 es hidrógeno, triclorometilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, OH, OR8, NR9R10,

NR21COR22, COOH, COOR11, CONR12R13, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo, en la que:

10 cada uno de R8 y R11 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

15 R9, R10, R12 y R13 son iguales o diferentes, siendo cada uno independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R9 y R10 así como R12 y R13 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH;

20 R21 y R22 son iguales o diferentes, siendo cada uno independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o tomados junto con los átomos a los que están unidos, R21 y R22 pueden formar un heterociclilo opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH;

X es -CH o N;

R2 es hidrógeno, halógeno, NR14R15, SR23 o SO<sub>2</sub>R23, en los que:

25 R14 y R15 son independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo o heteroarilo; o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R14 y R15 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH; o R14 es hidrógeno y R15 es COR16,

en la que:

30 R16 es OR17, NR18R19 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo, en los que:

R17 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

35 cada uno de R18 y R19 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R18 y R19 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH;

40 R23 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo,

cada R3, R4, R5 y R6 es independientemente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, triclorometilo, ciano, OR20 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en la que:

5 R20 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);

10 A es -CON(Y), -CON(Y)O-, -CON(Y)N(Y)-, -CON(Y)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(Y)-, -SO<sub>2</sub>N(Y)O-, -SO<sub>2</sub>N(Y)N(Y)-, -SO<sub>2</sub>N(Y)CO-, -SO<sub>2</sub>N(Y)CON(Y)-, -SO<sub>2</sub>N(Y)SO<sub>2</sub>-, -N(Y)CO-, -N(Y)SO<sub>2</sub>-, -N(Y)CON(Y)-, -N(Y)CSN(Y)-, -N(Y)CON(Y)N(Y)-, -N(Y)COO-, -N(Y)CON(Y)SO<sub>2</sub>-, -N(Y)SO<sub>2</sub>N(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)-, -C(R'R'')CSN(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)O-, -C(R'R'')CON(Y)N(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)SO<sub>2</sub>-, -C(R'R'')SO<sub>2</sub>N(Y)-, -C(R'R'')SO<sub>2</sub>N(Y)O-, -C(R'R'')SO<sub>2</sub>N(Y)N(Y)-, -C(R'R'')SO<sub>2</sub>N(Y)CO-, -C(R'R'')SO<sub>2</sub>N(Y)SO<sub>2</sub>-, -C(R'R'')N(Y)CO-, -C(R'R'')N(Y)SO<sub>2</sub>-, -C(R'R'')N(Y)CON(Y)-, -C(R'R'')N(Y)CSN(Y)-, -C(R'R'')N(Y)COO-, -C(R'R'')N(Y)SO<sub>2</sub>N(Y)- o -N(Y)C(R'R'')-, donde:

Y es hidrógeno o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

15 y R' y R'' son independientemente hidrógeno o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente, o tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, R' y R'' pueden formar un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido;

R7 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueniilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, en la que:

20 m es un número entero de 0 a 2;

3. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en las reivindicaciones 1 ó 2, en la que:

A es -CON(Y), -CON(Y)O-, -CON(Y)N(Y)-, -CON(Y)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(Y)-, -N(Y)CO-, -N(Y)SO<sub>2</sub>-, -N(Y)CON(Y)-, -N(Y)CSN(Y)-, -N(Y)COO-, -C(R''R''')CON(Y)-, -C(R''R''')N(Y)CO-, -C(R''R''')N(Y)CON(Y)-,

en la que:

25 Y, R'' y R''' son como se han definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 3, en la que:

R1 es hidrógeno, triclorometilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, OH, OR8, NR9R10, CONR12R13 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, alqueniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueniilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo, en los que:

30 R8, R9, R10, R12 y R13 son como se han definido en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 4, en la que:

R1 es hidrógeno, triclorometilo, trifluorometilo, halógeno y ciano.

6. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 3, en la que:

R2 es hidrógeno o NR14R15, en el que:

35 R14 y R15 son independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo o heteroarilo.

7. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 3, en la que:

cada R3, R4, R5 y R6 es independientemente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, triclorometilo o ciano.

8. Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 3, en la que:

40 R7 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueniilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo.

9. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 8, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)- urea,

- 2,5-difluoro-N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida,  
 N-(4-cloro-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida,  
 N-(4-terc-butil-fenil)-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzamida,  
 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[1-(2-fluoro-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil}-urea,  
 5 [3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-sulfónico,  
 [3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-3-sulfónico,  
 1-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-p-tolil-urea,  
 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea,  
 1-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,  
 10 1-[3-(1-Cianometil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,  
 1-{3-[4-(2-amino-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,  
 1-{3-[1-(2-fluoro-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,  
 1-{3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,  
 1-[3-(1-piperidin-4-il-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,  
 15 N-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida,  
 N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-acetamida,  
 N-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 [2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-3-sulfónico,  
 [2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-sulfónico,  
 20 [2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico,  
 1-(4-terc-butil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea,  
 1-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea,  
 1-[2-fluoro-5-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,  
 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-3-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea,  
 25 [2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico,  
 [2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico,  
 N-[2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida,  
 [2,4-difluoro-3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclohexanesulfónico,  
 1-[3-(4-pirimidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,  
 30 1-{3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,  
 N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-acetamida,  
 2,5-difluoro-N-[3-(4-pirimidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida,  
 N-[3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 N-(4-{3-[3-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-acetamida,  
 35 N-[2,4-difluoro-3-(4-pirimidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 N-(4-{3-[3-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-2,6-difluoro-fenil]-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-acetamida,

- N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-propionamida,  
 N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-isobutiramida,  
 [4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,  
 2-[3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida,  
 5 4-hidroxi-N-[4-(3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-butiramida,  
 N-(4-{3-[3-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-piridin-2-il)-acetamida,  
 N-(4-{3-[3-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-2,6-difluoro-fenil]-1H-pirazol-4-il}-piridin-2-il)-acetamida,  
 3-(4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida,  
 éster etílico del ácido 4-piridin-4-il-3-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazol-1-carboxílico  
 10 1-[3-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,  
 1-[3-(1-butil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,  
 1-[3-(1-Isobutil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,  
 N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 N-[2,4-difluoro-3-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 15 N-[2,4-difluoro-3-[4-(2-metilamino-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 N-[3-[4-(2-etilamino-piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 N-[3-[4-(2-etilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 N-[2,4-difluoro-3-(1-isobutil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida,  
 20 N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida,  
 N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-4-fluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 N-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 N-[3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 N-[2,4-difluoro-3-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 25 N-[2,4-difluoro-3-[1-(2-morpholin-4-il-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 N-(2,4-difluoro-3-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-fenil)-2,5-difluoro-  
 bencenosulfonamida,  
 N-[3-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida,  
 (2,5-difluoro-bencil)-[3-(1-etil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-amina,  
 30 4-{3-[3-(2,5-difluoro-benciloxi)-2,6-difluoro-fenil]-1-etil-1H-pirazol-4-il}-piridina y  
 N-[3-[4-(2-Amino-piridin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida.

10. Un método *in vitro* para inhibir la actividad de la familia RAF que comprende poner en contacto dicho receptor con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 1.

35 11 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una cantidad farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 que adicionalmente comprende uno o más agentes quimioterapéuticos.

13 Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

como se define en la reivindicación 1, o composiciones farmacéuticas de los mismos como se define en la reivindicación 11 y uno o más agente quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso en terapia contra el cáncer simultáneo, individual o secuencial del uso en terapia anticancerosa.

5 14 Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, para su uso como un medicamento.

15 Un compuesto de fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para su uso en un método para el tratamiento del cáncer.