

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 219**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/435	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61K 31/495	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 495/04	(2006.01)	
C07D 487/04	(2006.01)	
C07D 403/12	(2006.01)	
C07D 409/14	(2006.01)	
C07D 413/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2006** **E 06751834 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012** **EP 1881976**

54 Título: **Derivados de amida sustituida como inhibidores de proteína cinasa**

30 Prioridad:

27.04.2005 US 675805 P

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

20.02.2013

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CALIFORNIA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**KIM, TAE-SEONG;
BAUER, DAVID;
BELLON, STEVEN;
BOEZIO, ALESSANDRO;
BOOKER, SHON;
CHOQUETTE, DEBORAH;
D'AMICO, DERIN;
D'ANGELO, NOEL;
DOMINGUEZ, CELIA;
FELLOWS, INGRID M.;
GERMAIN, JULIE;
GRACEFFA, RUSSEL;
HARMANGE, JEAN-CRISTOPHE;
HIRAI, SATOKO;
LA, DANIEL;
LEE, MATTHEW;
LIU, LONGBIN;
NORMAL, MARK H.;
POTHASHMAN, MICHELE;
ROVETO, PHILIP;
XI, NING;
SIEGMUND, AARON C. y
YANG, KEVIN**

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 2 396 219 T3

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 219**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2006 E 06751834 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **17.10.2012 EP 1881976**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 396 219 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de amida sustituida como inhibidores de proteína cinasa

Campo de la invención

Esta invención está en el campo de agentes farmacéuticos y se refiere específicamente a compuestos, composiciones que pueden usarse en métodos para tratar el cáncer.

Antecedentes de la invención

Las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas que desempeñan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. Una lista parcial de tales cinasas incluye abl, Akt, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de tales cinasas se ha convertido en una importante diana terapéutica.

Se sabe que determinadas enfermedades están asociadas con angiogénesis desregulada, por ejemplo neovascularización ocular, tal como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o postrasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias).

En el centro de la red que regula el crecimiento y la diferenciación del sistema vascular y sus componentes, durante tanto el desarrollo embrionario como el crecimiento normal, y en un amplio número de anomalías patológicas y enfermedades, se encuentra el factor angiogénico conocido como "factor de crecimiento endotelial vascular" (VEGF; originalmente denominado "factor de permeabilidad vascular", VPF), junto con sus receptores celulares (véase G. Breier *et al.*, Trends in Cell Biology, 6:454-456 (1996)).

VEGF es una glicoproteína de 46 kDa dimérica, con enlaces disulfuro, relacionada con el "factor de crecimiento derivado de las plaquetas" (PDGF); se produce por líneas celulares normales y líneas celulares tumorales; es un mitógeno específico de células endoteliales; muestra actividad angiogénica en sistemas de prueba *in vivo* (por ejemplo córnea de conejo); es quimiotáctico para células endoteliales y monocitos; e induce activadores de plasminógeno en células endoteliales, que participan en la degradación proteolítica de la matriz extracelular durante la formación de capilares. Se conocen varias isoformas de VEGF, que muestran actividad biológica comparable, pero se diferencian en el tipo de células que las secretan y en su capacidad de unión a heparina. Además, hay otros miembros de la familia de VEGF, tales como "factor de crecimiento de placenta" (PIGF) y VEGF-C.

Los receptores de VEGF (VEGFR) son tirosina cinasas receptoras transmembrana. Se caracterizan por un dominio extracelular con siete dominios de tipo inmunoglobulina y un dominio tirosina cinasa intracelular. Se conocen diversos tipos de receptor de VEGF, por ejemplo VEGFR-1 (también conocido como flt-1), VEGFR-2 (también conocido como KDR) y VEGFR-3.

Un gran número de tumores humanos, especialmente gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de VEGF y sus receptores. Esto ha conducido a la hipótesis de que el VEGF liberado por células tumorales estimula el crecimiento de capilares sanguíneos y la proliferación del endotelio tumoral de una manera paracrina y, a través de un suministro de sangre mejorado, acelera el crecimiento tumoral. La expresión de VEGF aumentada podría explicar la aparición de edema cerebral en pacientes con glioma. En estudios en los que se inhibió la expresión de VEGF o la actividad de VEGF, se muestran pruebas directas del papel de VEGF como factor de angiogénesis tumoral *in vivo*. Esto se logró con anticuerpos anti-VEGF, con mutantes de VEGFR-2 dominantes negativos, que inhibieron la transducción de señales, y con técnicas de ARN de VEGF antisentido. Todos los enfoques condujeron a una reducción en el crecimiento de líneas celulares de glioma u otras líneas celulares tumorales *in vivo* como resultado de la inhibición de la angiogénesis tumoral.

Se considera la angiogénesis como un prerequisite absoluto para los tumores que crecen más allá de un diámetro de aproximadamente 1-2 mm; hasta este límite, pueden suministrarse oxígeno y nutrientes a las células tumorales mediante difusión. Por tanto, todos los tumores, independientemente de su origen y de su causa, dependen de la angiogénesis para su crecimiento tras haber alcanzado un determinado tamaño.

Tres mecanismos principales desempeñan un papel importante en la actividad de inhibidores de la angiogénesis contra tumores: 1) inhibición del crecimiento de vasos, especialmente capilares, al interior de tumores en reposo avasculares, con el resultado de que no hay crecimiento tumoral neto debido al equilibrio que se alcanza entre muerte y proliferación celular; 2) prevención de la migración de células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo hacia y desde los tumores; y 3) inhibición de la proliferación de células endoteliales, evitando por tanto el

efecto estimulante del crecimiento paracrino ejercido sobre el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente revisten los vasos. Véase R. Connell y J. Beebe, Exp. Opin. Ther. Patents, 11:77-114 (2001).

Los VEGF son únicos en cuanto a que son los únicos factores de crecimiento angiogénicos de los que se sabe que contribuyen a la hiperpermeabilidad vascular y a la formación de edema. De hecho, la hiperpermeabilidad vascular y el edema que están asociados con la expresión o administración de muchos otros factores de crecimiento parecen estar mediados por la producción de VEGF.

Las citocinas inflamatorias estimulan la producción de VEGF. La hipoxia da como resultado una notable regulación por incremento de VEGF en numerosos tejidos, por tanto situaciones que suponen infarto, oclusión, isquemia, anemia o insuficiencia circulatoria provocan normalmente respuestas mediadas por VEGF/VPF. La hiperpermeabilidad vascular, el edema asociado, el intercambio transendotelial alterado y la extravasación macromolecular, que con frecuencia va acompañada por diapedesis, pueden dar como resultado una deposición de matriz excesiva, proliferación estromal aberrante, fibrosis, etc. Por tanto, la hiperpermeabilidad mediada por VEGF puede contribuir significativamente a trastornos con estas características etiológicas. Como tales, los reguladores de la angiogénesis se han convertido en una importante diana terapéutica.

El receptor del factor de crecimiento de hepatocitos ("c-Met") es una tirosina cinasa receptora única que se ha mostrado que se sobreexpresa en una variedad de tumores malignos. c-Met comprende normalmente, en su forma nativa, una proteína tirosina cinasa que abarca la membrana heterodimérica (una cadena α de 50 kDa y una cadena β de 145 kDa unidas con enlaces disulfuro) de 190 kDa (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84:6379-6383 (1987)). c-Met se expresa principalmente en células epiteliales y la estimulación de c-Met conduce a dispersión, angiogénesis, proliferación y metástasis. (Véase Cytokine and Growth Factor Reviews, 13:41-59 (2002)).

El ligando para c-Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (también conocido como factor de dispersión, HGF y SF). HGF es una proteína heterodimérica secretada por células de origen mesodérmico (Nature, 327:239-242 (1987); J. Cell Biol., 111:2097-2108 (1990)).

Se han descrito diversas actividades biológicas para HGF a través de la interacción con c-met (Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the c-Met Receptor, Goldberg and Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 67-79 (1993)). El efecto biológico de HGF/SF puede depender en parte de la célula diana. HGF induce un espectro de actividades biológicas en células epiteliales, incluyendo mitogénesis, estimulación de motilidad celular y promoción de invasión de la matriz (Biochem. Biophys. Res. Comm., 122:1450-1459 (1984); Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88:415-419 (1991)). Estimula la motilidad e invasividad de células de carcinoma, habiéndose implicado la primera en la migración de células requerida para la metástasis. HGF también puede actuar como "factor de dispersión", una actividad que promueve la disociación de células endoteliales vasculares y epiteliales (Nature, 327:239-242 (1987); J. Cell Biol., 111:2097-2108 (1990); EMBO J., 10:2867-2878 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:649-653 (1993)). Por tanto, se piensa que HGF es importante en la invasión tumoral (Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the C-Met Receptor, Goldberg and Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 131-165 (1993)).

HGF y c-Met se expresan a niveles anómalamente altos en una gran variedad de tumores sólidos. Se han observado altos niveles de HGF y/o c-Met en tumores de hígado, mama, páncreas, pulmón, riñón, vejiga, ovario, cerebro, próstata, vesícula biliar y mieloma además de muchos otros. El papel de HGF/c-Met en la metástasis se ha investigado en ratones usando líneas celulares transformadas con HGF/c-Met (J. Mol. Med., 74:505-513 (1996)). También se ha sugerido que la sobreexpresión del oncogén de c-Met desempeña un papel en la patogénesis y la progresión de tumores de tiroides derivados de epitelio folicular (Oncogene, 7:2549-2553 (1992)). HGF es un morfogén (Development, 110:1271-1284 (1990); Cell, 66:697-711 (1991)) y un potente factor angiogénico (J. Cell Biol., 119:629-641 (1992)).

Un reciente trabajo sobre la relación entre la inhibición de la angiogénesis y la supresión o reversión de la progresión tumoral muestra grandes promesas en el tratamiento del cáncer (Nature, 390:404-407 (1997)), especialmente el uso de múltiples inhibidores de la angiogénesis en comparación con el efecto de un único inhibidor. La angiogénesis puede estimularse mediante HGF, así como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF).

La angiogénesis, el proceso de crear nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura existente, y la arteriogenesis, la remodelación de pequeños vasos para dar vasos de conductos mayores, son ambos aspectos fisiológicamente importantes del crecimiento vascular en tejidos adultos. Estos procesos de crecimiento vascular se requieren para procesos beneficiosos tales como reparación tisular, cicatrización de heridas, recuperación de isquemia tisular y ciclo menstrual. También se requieren para el desarrollo de estados patológicos tales como el crecimiento de neoplasias, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, determinadas formas de degeneración macular y determinadas patologías inflamatorias. La inhibición del crecimiento vascular en estos contextos también ha mostrado efectos beneficiosos en modelos animales preclínicos. Por ejemplo, la inhibición de la angiogénesis bloqueando el factor de crecimiento endotelial vascular o su receptor ha dado como resultado la inhibición del crecimiento tumoral y retinopatía. Además, el desarrollo de tejido *pannus* patológico en artritis reumatoide implica angiogénesis y podría bloquearse mediante inhibidores de la angiogénesis.

La capacidad para estimular el crecimiento vascular tiene utilidad potencial para el tratamiento de patologías inducidas por isquemia tales como infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular. La creación de nuevos vasos y/o la expansión de pequeños vasos en tejidos isquémicos previenen la muerte del tejido isquémico e induce la reparación tisular. Se sabe que determinadas enfermedades están asociadas con angiogénesis desregulada, por ejemplo neovascularización ocular, tal como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o postrasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias). También puede mediar el tratamiento de la malaria y enfermedades víricas relacionadas mediante HGF y cMet.

También se han observado niveles elevados de HGF y c-Met en entornos no oncológicos, tales como hipertensión, infarto de miocardio y artritis reumatoide. Se ha observado que los niveles de HGF aumentan en el plasma de pacientes con insuficiencia hepática (Gohda *et al.*, citado anteriormente) y en el plasma (Hepatol., 13:734-750 (1991)) o el suero (J. Biochem., 109:8-13 (1991)) de animales con daño hepático inducido experimentalmente. También se ha mostrado que HGF es un mitógeno para determinados tipos de células, incluyendo melanocitos, células tubulares renales, queratinocitos, determinadas células endoteliales y células de origen epitelial (Biochem. Biophys. Res. Commun., 176:45-51 (1991); Biochem. Biophys. Res. Commun., 174:831-838 (1991); Biochem., 30:9768-9780 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:415-419 (1991)). Se ha postulado que tanto HGF como el protooncogén de c-Met desempeñan un papel en relaciones de la microglia con lesiones del SNC (Oncogene, 8:219-222 (1993)).

Las células de CCE metastásicas sobreexpresan c-Met y tienen tumorigénesis y metástasis potenciadas *in vivo* [G. Gong *et al.*, Oncogene, 23:6199-6208 (2004)]. Se requiere c-Met para la supervivencia de células tumorales [N. Shinomiya *et al.*, Cancer Research, 64:7962-7970 (2004)]. Para una revisión general, véase C. Birchmeier *et al.*, Nature Reviews/Molecular Biology 4:915-925 (2003).

En vista del papel de HGF y/o c-Met en la potenciación o promoción de tales enfermedades o estados patológicos, sería útil tener un medio de reducción o inhibición sustancial de uno o más de los efectos biológicos de HGF y su receptor. Por tanto, un compuesto que reduzca el efecto de HGF sería un compuesto útil. Los compuestos de la presente invención no se han descrito anteriormente como inhibidores de la angiogénesis tal como para el tratamiento del cáncer.

La solicitud de patente japonesa de Kirin JP11158149, publicada el 28 de noviembre de 1997, describe compuestos de fenilo sustituido. La publicación de Kirin WO 00/43366 describe compuestos de fenilo sustituido. La publicación de Kirin WO 03/000660 describe compuestos de fenilo sustituido. Se describen quinolinas sustituidas en la patente estadounidense n.º 6.143.764. El documento WO 02/32872 describe quinolinas sustituidas. La solicitud de patente WO 00/47212 describe derivados de quinazolina sustituida. La solicitud de patente WO 98/37079 describe compuestos N-heterocíclicos sustituidos. Kubo *et al.*, Biorg. Med. Chem., 11:5117-33 (2003) describen derivados de fenoxiquinolona. La solicitud de patente WO 04/46133, publicada el 3 de junio 2004, describe amino-heterociclos para tratar el dolor. La solicitud de patente WO 03/004472, publicada el 16 de enero de 2003, describe pirazin-2-carboxamidas. El documento JP63145272, publicado el 17 de junio de 1988, describe 4,5-dihidro-6-(fenil 4-sustituido)-3(2H)-piridazinonas. Kamel, *et al.*, Egyptian J. of Pharm. Sci., 38:61-69 (1997) describen fenoxiquinolinas 4-sustituidas. La solicitud de patente WO 04/18430, publicada el 4 de marzo de 2004, describe derivados de quinolina. La solicitud de patente WO 02/32872, publicada el 25 de abril de 2002, describe derivados de urea. La solicitud de patente WO 04/37784, publicada el 6 de mayo de 2004, describe pirrolidonas sustituidas. La solicitud de patente WO 00/50405 publicada el 31 de agosto de 2000, describe quinolin-6-carboxamidas. La solicitud de patente WO 04/083235, publicada el 30 de septiembre de 2004, describe compuestos aromáticos de azaheterociclilo.

Los compuestos de la presente invención no se han descrito como inhibidores de c-Met tal como para el tratamiento del cáncer.

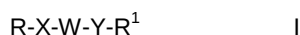
El documento EP1411046 da a conocer derivados de quinolina y quinazolina, que son estructuralmente distintos de los compuestos de la presente invención con respecto a R¹ de la presente invención y que se notifica que tienen actividad antitumoral.

El documento WO2005/005389 da a conocer derivados de malonamida que se notifica que actúan como inhibidores de Raf cinasa.

El documento EP1415987 describe compuestos de anillo aromático estructuralmente nitrogenados que se notifica que actúan como inhibidores de la angiogénesis.

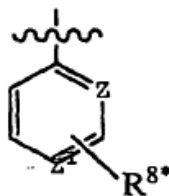
Descripción de la invención

Una clase de compuestos útiles en el tratamiento del cáncer y la angiogénesis se define por la fórmula I



enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos y N-óxidos de los mismos en los que

R es



Z se selecciona de N o CR⁷;

5 Z¹ se selecciona de N o CR⁷;

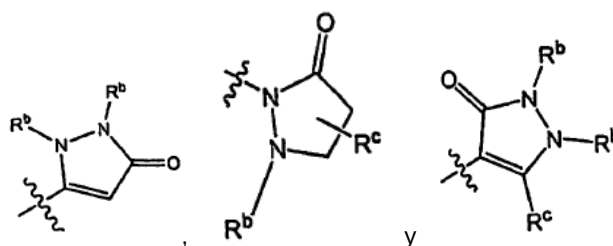
W se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido, piridilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, piridazinilo sustituido o no sustituido y pirazinilo sustituido o no sustituido;

X es O;

Y se selecciona de -NR^aC(=O)-(CR³R⁴)_p-, -NR^aC(=S)-(CR³R⁴)_p-;

10 R^a se selecciona de H, alquilo, heterociclilo, arilo, alquenilo y alquinilo;

R¹ se selecciona de



15 en los que R^b se selecciona independientemente en cada caso de H, arilalquilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, bencilo, alquil C₁₋₃-arilo, alquil C₁₋₃-heteroarilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoximetilo, -alquilo (C₁₋₆), 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-2-propilo, 1-(1-hidroxiciclopropil)metilo, etilaminometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piridilo, tienilo, fenilo, 1-naftilo, nitrilo, -C(=O)OR^{5a}, -C(=O)NR^{5a}R^a y -C(=O)R^{5a};

en los que R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro e hidroxilo;

20 R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, arilo, heterociclilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alternativamente R³ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3-6 miembros;

R⁵ se selecciona independientemente en cada caso de H, alquilo, haloalquilo, heterocicilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo;

25 R^{5a} se selecciona independientemente en cada caso de H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo aminoalquilo, heterocicilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo;

R⁷ se selecciona de H, halo, ciano y alquilo;

R^{8*} es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de H, -OC(=O)NR^aR⁵, -NR^aC(=O)OR⁵, -NR^aC(=O)-R⁵,

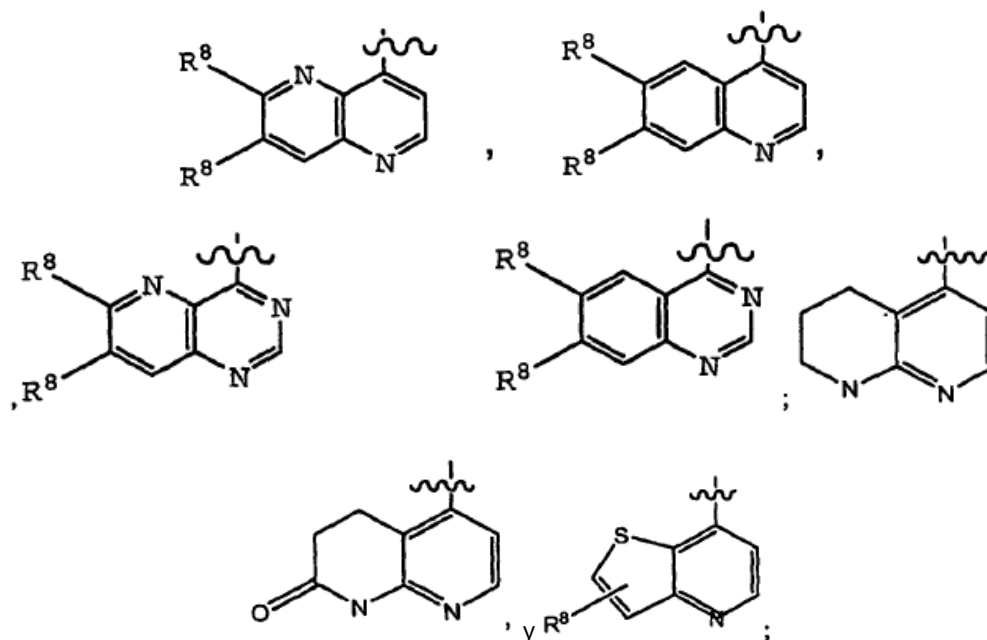
p es 0, 1, 2 ó 3; y

30 en los que cada resto alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y alcóxido de cualquier R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R^{8*} y R^a está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos seleccionados independientemente en cada caso de halo, oxo, -NR^aR⁵, -OR^{5a}, -CO₂R⁵, -C(=O)R⁵, alquilamino (C₁-C₆), -NH-N=NH, alquilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilamino (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alquilamino (C₁-C₆), fenilo, heterociclo, heteroarilo, -(CR³R⁴)_palquil-S(=O)-alquilo y -(CR³R⁴)_palquil-S(O)₂-alquilo, en los que cada alquenilo

anterior es un radical lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y en los que cada alquínilo anterior es un radical lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono.

También se dan a conocer compuestos en los que R se selecciona de

5



10

R⁸ se selecciona independientemente de H, ciano, hidroxilo, -C(=O)NR^aR^{5a}, heterociclilo de 5-6 miembros, -NR^aC(=O)-R^{5a}, R^{5a}R^aN-O₂S-, R^{5a}O₂SR^aN-, R^{5a}R^aN-, alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino (C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, alcoxi-alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, heterociclil-alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halo-alcoxilo C₁₋₆, alquilamino (C₁₋₆)-alcoxilo C₁₋₆, aril-alcoxilo C₁₋₆, heterociclil de 5-6 miembros-alcoxilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alcoxilo C₁₋₆, heterociclil de 5-6 miembros(hidroxi-alcoxilo C₁₋₆), cicloalquil C₃₋₆-(hidroxi-alcoxilo C₁₋₆), fenil(hidroxi-alcoxilo C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alcoxilo C₁₋₆, feniloxi-alcoxilo C₁₋₆, heterocicliloxi de 5-6 miembros-alcoxilo C₁₋₆, cicloalquiloxi(C₃₋₆)-alcoxilo C₁₋₆, feniloxilo, heterocicliloxilo de 5-6 miembros y cicloalquiloxilo C₃₋₆;

15

R^a se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-6 miembros, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₆, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquínilo C₂₋₆; y

R^{5a} se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, fenilo, heterociclilo de 5-6 miembros, alquenilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20

La descripción también se refiere a compuestos en los que

R⁸ se selecciona independientemente de H, ciano, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilamino (C₁₋₃)-alcoxilo C₁₋₃, heterociclil de 5-6 miembros-alcoxilo C₁₋₃, cicloalquil C₄₋₆-alcoxilo C₁₋₃, heterociclil de 5-6 miembros(hidroxi-alcoxilo) C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₆-(hidroxi-alcoxilo) C₁₋₃, alcoxi(C₁₋₂)-alcoxilo C₁₋₃, feniloxi-alcoxilo C₁₋₃, heterocicliloxi de 5-6 miembros-alcoxilo C₁₋₃, cicloalquiloxi-alcoxilo C₁₋₃, heterocicliloxilo de 5-6 miembros y cicloalquiloxilo C₃₋₆; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25

La descripción también se refiere a compuestos en los que

R⁸ se selecciona independientemente de H, metilo, ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, metoxilo, dimetilaminopropoxilo, 3-(morfolin-4-il)etoxilo, 3-(pirrolidin-1-il)propoxilo, 2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(piperidin-4-il)propoxilo, dimetilaminoetoxilo y dietilaminoetoxilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30

La invención también se refiere a compuestos en los que

R se selecciona de 6,7-dimetoxi-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(dimetilaminopropoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(morfolin-4-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6-metoxi-7-(3-(piperidin-4-il)propoxi)-4-quinolinilo, 6,7-dimetoxi-4-quinazolinilo y 6-metoxi-7-(dimetilaminopropoxi)-4-quinazolinilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

35

La invención también se refiere a compuestos en los que

W se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido, piridilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, piridazinilo sustituido o no sustituido y pirazinilo sustituido o no sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 La invención también se refiere a compuestos en los que

W es fenilo sustituido o no sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos en los que

W es piridilo sustituido o no sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos en los que

10 X es O; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos en los que

Y se selecciona de -NHC(=O)- , $\text{-NHC(=O)-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$, $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$ y $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_p\text{C(=O)-}$; y en los que

p es 0 ó 1; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos en los que

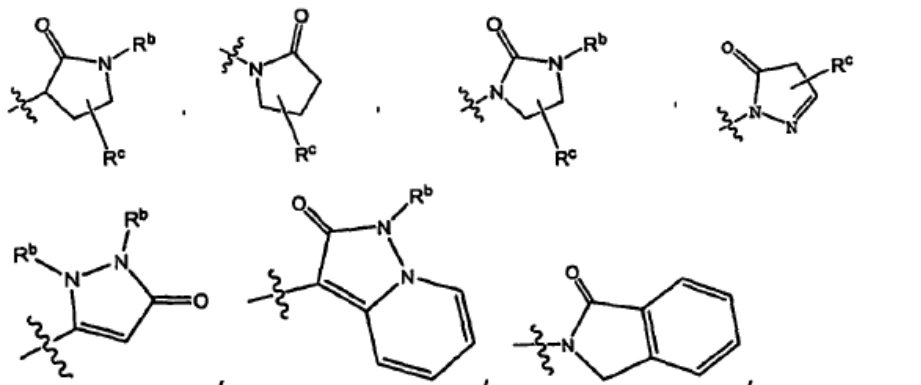
15 Y es -NHC(=O)- ; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos en los que

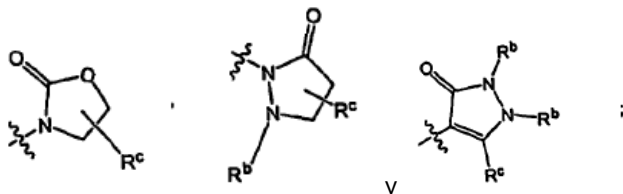
p es 1; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

R^1 se selecciona de



20



R^b se selecciona independientemente en cada caso de H, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y $R^a R^{5a} N$ -alquilo C_{1-3} ;

25

R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a} R^a N$ -, $R^{5a} R^a N$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente

sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ; y

R^{5a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , $R^bC(=O)-$, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} ; o en los que

dos sustituyentes R^c adyacentes, dos sustituyentes R^b adyacentes o R^c junto con un R^b adyacente forman juntos un anillo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

R^b se selecciona de H, bencilo opcionalmente sustituido, alquil C_{1-3} -arilo, alquil C_{1-3} -heteroarilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoximetilo, -alquilo (C_{1-6}), 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropilo, 1-(1-hidroxiciclopropil)metilo, etilaminometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piridilo, tienilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-naftilo, nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$ y $-C(=O)R^{5a}$,

R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a}R^aN-$, $R^{5a}R^aN$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

en los que

R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

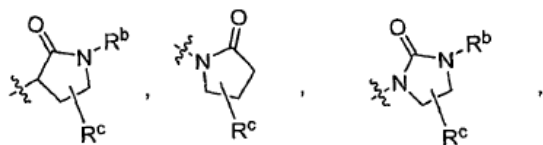
R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que

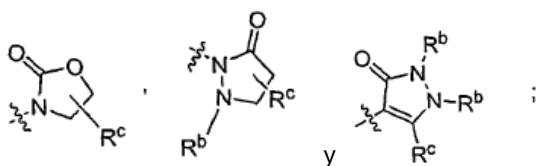
R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c , dos sustituyentes R^b o R^c junto con R^b forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

R^1 se selecciona de





R^b se selecciona independientemente en cada caso de H, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y $R^a R^{5a} N$ -alquilo C_{1-3} ;

R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a} R^a N$ -, $R^{5a} R^a N$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiommetilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a} R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ; y

R^{5a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , $R^c C(=O)-$, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} ; o en los que

dos sustituyentes R^c adyacentes, dos sustituyentes R^b adyacentes o R^c junto con un R^b adyacente forman juntos un anillo condensado opcionalmente sustituido; o en los que dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

R^b se selecciona de H, bencilo opcionalmente sustituido, alquil C_{1-3} -arilo, alquil C_{1-3} -heteroarilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoximetilo, -alquilo (C_{1-6}), 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropilo, 1-(1-hidroxiciclopropil)metilo, etilaminometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piridilo, tienilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-naftilo, nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a} R^a$ y $-C(=O)R^{5a}$;

R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a} R^a N$ -, $R^{5a} R^a N$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiommetilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a} R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

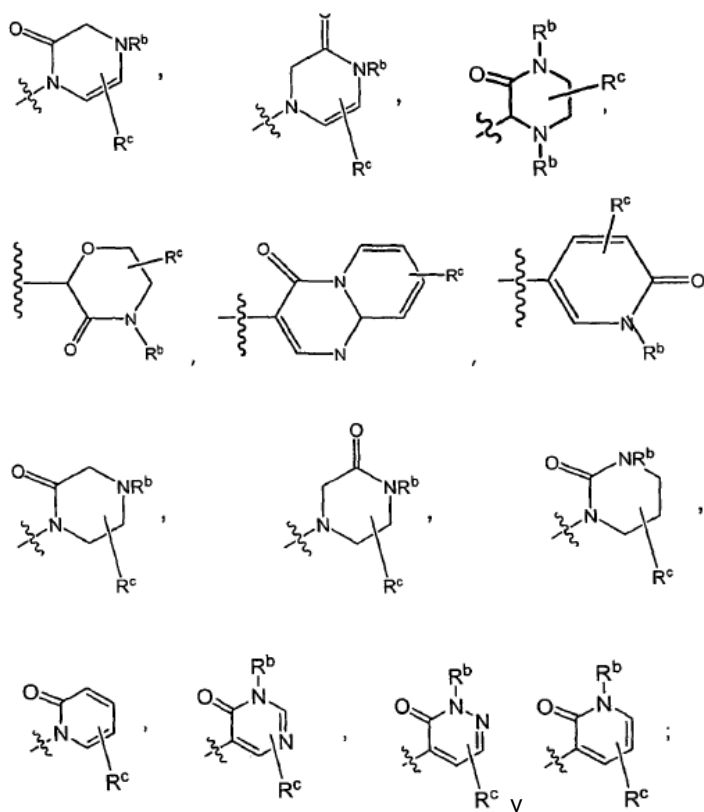
R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que

R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; o en los que dos sustituyentes R^c , dos sustituyentes R^b o R^c junto con R^b forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

R^1 se selecciona de



R^b se selecciona independientemente en cada caso de H, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y $R^a R^{5a} N$ -alquilo C_{1-3} ;

R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a} R^a N$ -, $R^{5a} R^a N$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ; y

R^{5a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , $R^c C(=O)-$, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} ; o en los que

dos sustituyentes R^c adyacentes, dos sustituyentes R^b adyacentes o R^c junto con un R^b adyacente forman juntos un anillo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

R^b se selecciona de H, bencilo opcionalmente sustituido, alquil C_{1-3} -arilo, alquil C_{1-3} -heteroarilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoximetilo, -alquilo (C_{1-6}), 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropilo, 1-(1-hidroxiciclopropil)metilo, etilaminometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piridilo, tienilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-naftilo, nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$ y $-C(=O)R^{5a}$;

R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a} R^a N$ -, $R^{5a} R^a N$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo

- opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

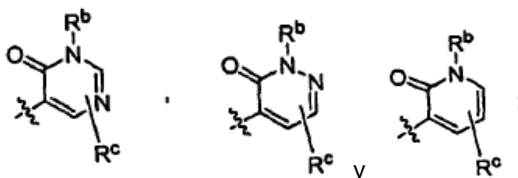
R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; o en los que

- 10 dos sustituyentes R^c , dos sustituyentes R^b o R^c junto con R^b forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

- 15 R^1 se selecciona de



en los que

- 20 R^b se selecciona independientemente en cada caso de H, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y $R^aR^{5a}N$ -alquilo C_{1-3} ;

- 25 R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a}R^aN$ -, $R^{5a}R^aN$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

- 30 R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ; y

- 35 R^{5a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , $R^aC(=O)-$, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} ; o en los que

dos sustituyentes R^c adyacentes, dos sustituyentes R^b adyacentes o R^c junto con un R^b adyacente forman juntos un anillo condensado opcionalmente sustituido; o en los que dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

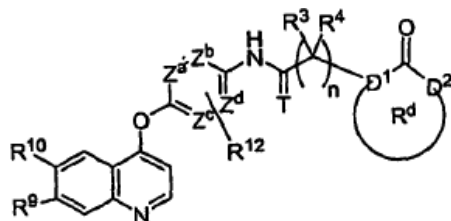
- 40 R^b se selecciona de H, bencilo opcionalmente sustituido, alquil C_{1-3} -arilo, alquil C_{1-3} -heteroarilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoximetilo, -alquilo (C_{1-6}), 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-2-propilo, 1-(1-hidroxibencilo)metilo, etilaminometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piridilo, tienilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-naftilo, nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$ y $-C(=O)R^{5a}$;

- 45 R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a}R^aN$ -, $R^{5a}R^aN$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

miembros-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C₆₋₁₀, nitrilo, -C(=O)OR^{5a}, -C(=O)NR^{5a}R^a, -C(=O)R^{5a} y heteroarilo opcionalmente sustituido

- 5 R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; o en los que dos sustituyentes R^c, dos sustituyentes R^b o R^c junto con R^b forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula II



II

10

en la que

T es O o S;

- 15 R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₂, fenilo, heterociclilo de 5-6 miembros, fenil-alquilo C₁₋₂, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₂; alternatively R³ y R⁴, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido;

- 20 R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente de H, ciano, hidroxilo, -C(=O)NR^aR^{5a}, heterociclilo de 5-6 miembros, -NR^aC(=O)-R^{5a}, R^{5a}R^aN-O₂S-, R^{5a}O₂SR^aN-, R^{5a}R^aN-, alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, aril-alquilo C₁₋₆, heterociclil-alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halo-alcoxilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, aril-alcoxilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-6 miembros, -alcoxilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alcoxilo C₁₋₆, heterociclil de 5-6 miembros-(hidroxi-alcoxilo C₁₋₆), cicloalquil C₃₋₆-(hidroxi-alcoxilo C₁₋₆), fenil-(hidroxi-alcoxilo C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, feniloxi-alcoxilo C₁₋₆, heterocicliloxi de 5-6 miembros-alcoxilo C₁₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₆-alcoxilo C₁₋₆, feniloxilo, heterocicliloxilo de 5-6 miembros y cicloalquiloxilo C₃₋₆; cada uno de Z^a, Z^b, Z^c y Z^d se selecciona independientemente de N o CH; siempre que no más de 2 de Z^a, Z^b, Z^c y Z^d sean N;

n es 0, 1, 2 ó 3;

- 25 D¹ se selecciona de N o CR¹¹;

D² se selecciona de NR¹³, O o CHR¹¹; siempre que o bien D¹ es N o bien D² es NR¹³;

el anillo R^d que incluye $\text{D}^1\text{C}(=\text{O})\text{D}^2$ forma un resto heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente benzocondensado opcionalmente sustituido,

- 30 R¹¹ se selecciona de H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, -NH₂, -OR¹², alcocarbonilo, -CO₂H, -CONR³R^{5a}, alquilamino (C₁-C₃), dialquilamino (C₁-C₆), hidroxialquilamino (C₁-C₃), alquilamino (C₁-C₃)-alquilamino (C₁-C₃), alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, fenil-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y cicloalquilo C₃₋₆;

- 35 R^a se selecciona de H, alquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo y alquinilo;

R^{5a} se selecciona de H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo;

R¹² se selecciona de H, halo, alquilo C₁₋₂ y metoxilo;

- 40 R¹³ se selecciona de H, alquilo, haloalquilo, fenilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo, fenilo o naftilo opcionalmente sustituido, heterociclilo y cicloalquilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

La invención también se refiere a compuestos en los que

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, ciano, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} -alcoxilo C_{1-3} , heterociclil de 5-6 miembros-alcoxilo C_{1-3} , cicloalquil C_{4-6} -alcoxilo C_{1-3} , heterociclil de 5-6 miembros-(hidroxialcoxilo) C_{1-3} , cicloalquil C_{3-6} -(hidroxialcoxilo) C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} -alcoxilo C_{1-3} , feniloxi-alcoxilo C_{1-3} , heterociclioxi de 5-6 miembros-alcoxilo C_{1-3} , cicloalquiloxi-alcoxilo C_{1-3} , heterociclioxilo de 5-6 miembros y cicloalquilo C_{3-6} ; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

R^9 se selecciona independientemente de H, metilo, ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, metoxilo, dimetilaminopropoxilo, 3-(morfolin-4-il)etoxilo, 3-(pirrolidin-1-il)propoxilo, 2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)propoxilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 3-(piperidin-4-il)propoxilo, dimetilaminoetoxilo y dietilaminoetoxilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

R^{10} es metoxilo; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

Z^a es CH; en los que Z^b es CH; en los que Z^c es CF; y en los que Z^d es CH; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

Z^a es N;

Z^a es CH;

Z^c es CH;

Z^d es CH; y

R^{12} es H; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

Z^a es CH;

Z^b es N;

Z^c es CH;

Z^d es CH; y

R^{12} es H; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

Z^a es CH;

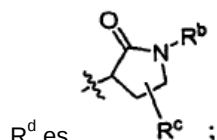
Z^b es N;

Z^c es CH;

Z^d es N; y

R^{12} es H; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que



R^b se selecciona independientemente en cada caso de H, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterocicilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y $R^a R^{5a} N$ -alquilo C_{1-3} ;

- R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a}R^aN-$, $R^{5a}R^aN$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido
- R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ; y
- R^{5a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} ; o en los que
- dos sustituyentes R^c adyacentes, dos sustituyentes R^b adyacentes o R^c junto con un R^b adyacente forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro opcionalmente sustituido;

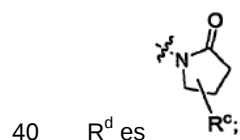
junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

- R^b se selecciona de H, bencilo opcionalmente sustituido, alquil C_{1-3} -arilo, alquil C_{1-3} -heteroarilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoximetilo, -alquilo (C_{1-6}), 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropilo, 1-(1-hidroxiciclopropil)metilo, etilaminometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piridilo, tienilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-naftilo, nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$ y $-C(=O)R^{5a}$;
- R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a}R^aN-$, $R^{5a}R^aN$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido
- R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; o
- dos sustituyentes R^c , dos sustituyentes R^b o R^c junto con R^b forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos en los que



en los que

- R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a}R^aN-$, $R^{5a}R^aN$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido
- R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente

sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆; y

R^{5a} se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, R^aC(=O)-, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆; o en los que

dos sustituyentes R^c adyacentes, dos sustituyentes R^b adyacentes o R^c junto con un R^b adyacente forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro opcionalmente sustituido;

junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 La descripción también se refiere a compuestos en los que

R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, R^{5a}R^aN-, R^{5a}R^aN-alquilo C₁₋₃, metoximetilo, metoxietilo, metiltiometo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C₆₋₁₀, nitrilo, -C(=O)OR^{5a}, -C(=O)NR^{5a}R^a, -C(=O)R^{5a} y heteroarilo opcionalmente sustituido

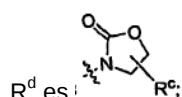
R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C₆₋₁₀, nitrilo, -C(=O)OR^{5a}, -C(=O)NR^{5a}R^a, -C(=O)R^{5a} y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; o

dos sustituyentes R^c, dos sustituyentes R^b o R^c junto con R^b forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;

junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que



R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, R^{5a}R^aN-, R^{5a}R^aN-alquilo C₁₋₃, metoximetilo, metoxietilo, metiltiometo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C₆₋₁₀, nitrilo, -C(=O)OR^{5a}, -C(=O)NR^{5a}R^a, -C(=O)R^{5a} y heteroarilo opcionalmente sustituido

R^a se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆; y

R^{5a} se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, R^aC(=O)-, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆; o en los que

dos sustituyentes R^c adyacentes, dos sustituyentes R^b adyacentes o R^c junto con un R^b adyacente forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro opcionalmente sustituido;

junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

- 5 R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a}R^aN-$, $R^{5a}R^aN$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

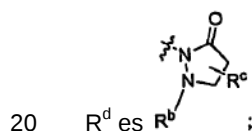
- 10 R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; o

- 15 dos sustituyentes R^c , dos sustituyentes R^b o R^c junto con R^b forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;

junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que



R^b se selecciona independientemente en cada caso de H, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y $R^aR^{5a}N$ -alquilo C_{1-3} ;

- 25 R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a}R^aN-$, $R^{5a}R^aN$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

- 35 R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ; y

R^{5a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , $R^cC(=O)-$, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} ; o en los que

- 40 dos sustituyentes R^c adyacentes, dos sustituyentes R^b adyacentes o R^c junto con un R^b adyacente forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro opcionalmente sustituido;

junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

- 45 R^b se selecciona de H, bencilo opcionalmente sustituido, alquil C_{1-3} -arilo, alquil C_{1-3} -heteroarilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoximetilo, -alquilo (C_{1-6}), 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropilo, 1-(1-hidroxiciclopropil)metilo, etilaminometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piridilo, tienilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-naftilo, nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$ y $-C(=O)R^{5a}$;

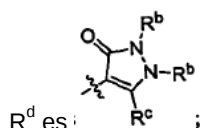
R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a}R^aN$ -, $R^{5a}R^aN$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, y;

5 R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y

R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; o en los que dos sustituyentes R^c , dos sustituyentes R^b o R^c junto con R^b forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

10 dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que



15 R^b se selecciona independientemente en cada caso de H, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y $R^aR^{5a}N$ -alquilo C_{1-3} ;

20 R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a}R^aN$ -, $R^{5a}R^aN$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

25

R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ; y

30 R^{5a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , $R^aC(=O)-$, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} ; o en los que

dos sustituyentes R^c adyacentes, dos sustituyentes R^b adyacentes o R^c junto con un R^b adyacente forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro opcionalmente sustituido;

35 junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

40 R^b se selecciona de H, bencilo opcionalmente sustituido, alquil C_{1-3} -arilo, alquil C_{1-3} -heteroarilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoximetilo, -alquilo (C_{1-6}), 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-2-propilo, 1-(1-hidroxipropil)metilo, etilaminometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piridilo, tienilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-naftilo, nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$ y $-C(=O)R^{5a}$;

45 R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a}R^aN$ -, $R^{5a}R^aN$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiometo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a}R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

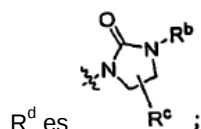
R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se

selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; o en los que

- 5 dos sustituyentes R^c, dos sustituyentes R^b o R^c junto con R^b forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que



- 10 R^b se selecciona independientemente en cada caso de H, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y R^aR^{5a}N-alquilo C₁₋₃;

- 15 R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, R^{5a}R^aN-, R^{5a}R^aN-alquilo C₁₋₃, metoximetilo, metoxietilo, metiltiometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros
20 opcionalmente sustituido; arilo C₆₋₁₀, nitrilo, -C(=O)OR^{5a}, -C(=O)NR^{5a}R^a, -C(=O)R^{5a} y heteroarilo opcionalmente sustituido

R^a se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆; y

- 25 R^{5a} se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, R^aC(=O)-, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆; o en los que

dos sustituyentes R^c adyacentes, dos sustituyentes R^b adyacentes o R^c junto con un R^b adyacente forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

- 30 dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro opcionalmente sustituido;

junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

- 35 R^b se selecciona de H, bencilo opcionalmente sustituido, alquil C₁₋₃-arilo, alquil C₁₋₃-heteroarilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoximetilo, -alquilo (C₁₋₆), 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropilo, 1-(1-hidroxiciclopropil)metilo, etilaminometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piridilo, tienilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-naftilo, nitrilo, -C(=O)OR^{5a}, -C(=O)NR^{5a}R^a y -C(=O)R^{5a};

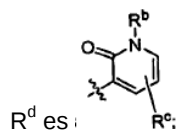
- 40 R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, R^{5a}R^aN-, R^{5a}R^aN-alquilo C₁₋₃, metoximetilo, metoxietilo, metiltiometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros
45 opcionalmente sustituido; o en los que

- 45 dos sustituyentes R^c, dos sustituyentes R^b o R^c junto con R^b forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro de 3-6 miembros opcionalmente sustituido;

junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que



R^b se selecciona independientemente en cada caso de H, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y $R^a R^{5a} N$ -alquilo C_{1-3} ;

R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a} R^a N$ -, $R^{5a} R^a N$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiommetilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a} R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ; y

R^{5a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , $R^a C(=O)-$, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} ; o en los que

dos sustituyentes R^c adyacentes, dos sustituyentes R^b adyacentes o R^c junto con un R^b adyacente forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro opcionalmente sustituido;

junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

R^b se selecciona de H, bencilo opcionalmente sustituido, alquil C_{1-3} -arilo, alquil C_{1-3} -heteroarilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoximetilo, -alquilo (C_{1-6}), 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxipropilo, 1-(1-hidroxiciclopropil)metilo, etilaminometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piridilo, tienilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-naftilo, nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a} R^a$ y $-C(=O)R^{5a}$;

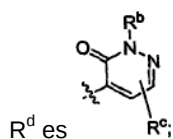
R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, $R^{5a} R^a N$ -, $R^{5a} R^a N$ -alquilo C_{1-3} , metoximetilo, metoxietilo, metiltiommetilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C_{6-10} , nitrilo, $-C(=O)OR^{5a}$, $-C(=O)NR^{5a} R^a$, $-C(=O)R^{5a}$ y heteroarilo opcionalmente sustituido

R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; o en los que

dos sustituyentes R^c , dos sustituyentes R^b o R^c junto con R^b forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que

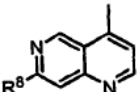
dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que



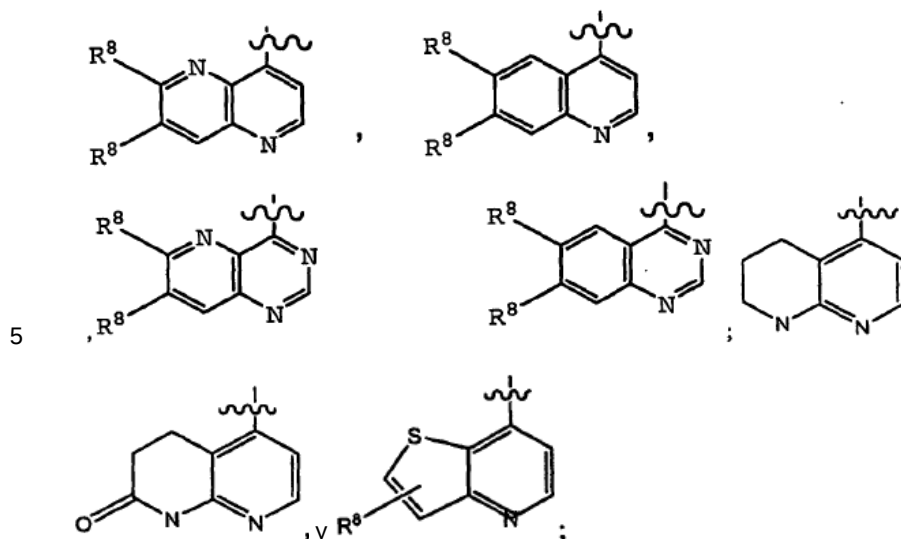
- 5 R^b se selecciona independientemente en cada caso de H, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y R^aR^{5a}N-alquilo C₁₋₃;
- 10 R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, R^{5a}R^aN-, R^{5a}R^aN-alquilo C₁₋₃, metoximetilo, metoxietilo, metiltiometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; arilo C₆₋₁₀, nitrilo, -C(=O)OR^{5a}, -C(=O)NR^{5a}R^a, -C(=O)R^{5a} y heteroarilo opcionalmente sustituido
- 15 R^a se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆; y
- 20 R^{5a} se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, R^aC(=O)-, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆; o en los que
- dos sustituyentes R^c adyacentes, dos sustituyentes R^b adyacentes o R^c junto con un R^b adyacente forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que
- dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro opcionalmente sustituido;
- junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- La descripción también se refiere a compuestos en los que
- 25 R^b se selecciona de H, bencilo opcionalmente sustituido, alquil C₁₋₃-arilo, alquil C₁₋₃-heteroarilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoximetilo, -alquilo (C₁₋₆), 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-2-propilo, 1-(1-hidroxipropil)metilo, etilaminometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piridilo, tienilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-naftilo, nitrilo, -C(=O)OR^{5a}, -C(=O)NR^{5a}R^a y -C(=O)R^{5a};
- 30 R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro, hidroxilo, R^{5a}R^aN-, R^{5a}R^aN-alquilo C₁₋₃, metoximetilo, metoxietilo, metiltiometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido y bencilo opcionalmente sustituido; en los que R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros
- 35 opcionalmente sustituido; arilo C₆₋₁₀, nitrilo, -C(=O)OR^{5a}, -C(=O)NR^{5a}R^a, -C(=O)R^{5a} y heteroarilo opcionalmente sustituido
- 40 R^a se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo y fenilmetilo; y en los que R^{5a} se selecciona de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, fenilmetilo, heterociclil de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; o en los que
- dos sustituyentes R^c, dos sustituyentes R^b o R^c junto con R^b forman juntos un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido; o en los que
- dos sustituyentes R^c forman juntos un anillo espiro de 3-6 miembros opcionalmente sustituido; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.
- 45 La invención también se refiere a compuestos en los que
- n es 0 ó 1; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes;
- T es O; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes; y
- R³ y R⁴ son ambos H; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La descripción también se refiere a compuestos en los que

R es  : junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

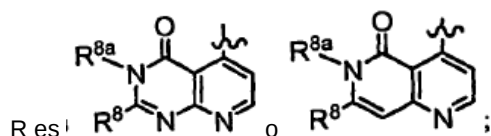
La descripción también se refiere a compuestos

R es



R^{8a} es alquilo C₁₋₃ o H; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos en los que



R^{8a} es alquilo C₁₋₃ o H; junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

La invención también se refiere a compuestos y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos seleccionados de

N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;

15 N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-((etil(metil)amino)metil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;

20 N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-((dimetilamino)metil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;

5-(aminometil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;

(4-((3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)carbamoil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de terc-butilo;

25 N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-

- carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 5-((etil(metil)amino)metil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 2-bencil-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 2-bencil-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 (S)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-(1-feniletil)-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-(1-feniletil)-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-1-metil-5-(5-metil-3-isoxazolil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-metil-5-(5-metil-3-isoxazolil)-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-metil-5-(5-metil-3-isoxazolil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-5-(2-pirazinil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(2-pirazinil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 35 N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(2-pirazinil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-1-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 40 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N,1,5-trimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 2-(3-clorofenil)-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 2-(3-clorofenil)-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 45 N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-p-tolil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;

- N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-p-tolil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 2-(3-clorofenil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-p-tolil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 2-(2-clorofenil)-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 2-(2-clorofenil)-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 2-(2-clorofenil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 2-(3-clorofenil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(6-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-3-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(2-cloro-4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 2-bencil-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 2-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-1-(2-oxobutil)-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-1-(3-metil-2-oxobutil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (R)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxbutil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-((2R,3R)-3-hidroxbutan-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-((2R,3R)-3-hidroxbutan-2-il)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 (S)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (R)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 35 (R)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-1-((3-metil-2-oxooxazolidin-5-il)metil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 40 N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(3-cloro-2-hidroxi-3-propil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-

- carboxamida;
- 1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-1-(oxazolidin-5-ilmetil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 (S)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(3-amino-2-hidroxi-3-propil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (R)-1-(2-hidroxi-3-propil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 1-(3-(dimetilamino)-2-hidroxi-3-propil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (R)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-propil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 (R)-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-3-propil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(2-hidroxi-3-propil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 (R)-2-(3-clorofenil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-propil)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (R)-2-(3-clorofenil)-1-(2-hidroxi-3-propil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 35 (R)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-3-propil)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-(1-oxo-7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-hidroxi-3-propil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 40 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-(7-hidroxi-3-propil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(4-(6-etil-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,2-dimetil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 45 N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dimetil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;

- N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,2-dimetil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 (R)-1-(2-hidroxiopropil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-metil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 (R)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxiopropil)-2-metil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 (S)-N-(3-fluoro-4-(6-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxiopropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 1-(2-aminoetil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(2-aminoetil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-1-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-bencil-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5-metil-1-(2-(metiloxi)etil)-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-1-(2-(metiloxi)etil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(2-hidroxietil)-5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-((2R)-2-fluoropropil)-5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 (S)-1-(2-(dimetilamino)propil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-(2-(1-pirrolidinil)etil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 1-((2S)-2-fluoropropil)-5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-((2S)-2-fluoropropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-((2S)-2-(acetilamino)propil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 35 1-((2S)-2-aminopropil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-((2S)-2-azidopropil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 40 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-(2-hidroxietil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-((2R)-2-hidroxiopropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 45 N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-((2S)-2-hidroxiopropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;

- 5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-1-(2-metilpropil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-1-(2-oxopropil)-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-(2-idroxiopropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-(2-idroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-1-(2-metil-2-propen-1-il)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-((2S)-2-idroxiopropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-1-(2-oxopropil)-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-metil-1-(2-metil-2-propen-1-il)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-(2-propen-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-1-oxido-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-(2-propen-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluoro-N-(5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzamida;
- 4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-N-((1,2-dimetil-5-oxo-3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)metil)-3-fluorobenzamida;
- 4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-N-(2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzamida;
- 4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-N-((2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)metil)-3-fluorobenzamida;
- 1-bencil-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;
- 35 4-((5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-ilamino)metil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona;
- N-(3-fluoro-4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-(2-idroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-((2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)fenil)-1-(2-idroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 40 N-(3-fluoro-4-((2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)fenil)-1-((2R)-2-idroxiopropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)-1-(2-idroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 45 N-(3-fluoro-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-1-(2-idroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;

- (6-((4-(((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)carbonil)amino)fenil)oxi)-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo;
- N-(4-(2-(azetidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)-N-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(2-(1-metilpiperazin-4-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 N-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- N-(4-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)-N,N-dimetiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- 15 7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- N-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)-N-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- 20 7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)-N-(2-metoxietil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- N-(4-(2-(azetidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-ciclopropil-7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- 25 7-(2-fluoro-4-(5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(6-(pirrolidin-1-carboxamido)pirimidin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 N-(3-fluoro-4-(6-(pirrolidin-1-carboxamido)pirimidin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(6-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il)morfolin-4-carboxamida;
- N-(6-(2-fluoro-4-(5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)pirimidin-4-il)morfolin-4-carboxamida;
- 35 N-(6-(2-fluoro-4-(5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxamida;
- N-(6-(2-fluoro-4-(5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)pirimidin-4-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
- 40 (R)-N-(4-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamido)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (R)-N-(4-(6-aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-propil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 45 N-(4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida;
- (R)-N-(4-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-

- 1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida;
- N-(4-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida;
- 10 5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)metil)fenil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(4-(hidroxi(7-metoxiquinolin-4-il)metil)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1,5-dimetil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-pirimidinil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)sulfinil)fenil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5-metil-N-(3-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)propil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5-metil-N-(trans-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)ciclohexil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5-metil-N-(cis-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)ciclohexil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-N-(trans-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)ciclohexil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)amino)fenil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-pirimidinil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)amino)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-4-((7-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)carbonil)-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)amino)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-hidroxi-2-(1-oxoisindolin-2-il)propanamida;
- N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-(1-oxoisindolin-2-il)acetamida;
- N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1,5-difenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-6-oxo-1-(fenilmetil)-1,1',2',3',6,6'-hexahidro-3,4'-bipiridin-5-carboxamida;
- 35 N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-6-oxo-1-(fenilmetil)-1,6-dihidro-3,3'-bipiridin-5-carboxamida;
- N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-6'-oxo-1'-(fenilmetil)-1',6'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida;
- N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-2-oxo-1-(fenilmetil)-5-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida;
- N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-2-oxo-1-(fenilmetil)-5-(2-pirazinil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida;
- N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-5-metil-2-oxo-1-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida;
- 40 N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-bromo-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida;
- N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-

- piridincarboxamida;
- N-(3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-oxo-5-fenil-1-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida;
- 5 5-(((5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)amino)carbonil)-6-oxo-1-(fenilmetil)-1,3',6,6'-tetrahidro-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;
- N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-(fenilmetil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida;
- N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-5-(1H-pirazol-4-il)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida;
- 1-bencil-5-bromo-N-(2-cloro-4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-5-(pirazin-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-5-(pirazin-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 5-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 4-(5-((5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)carbamoil)-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;
- 5-bromo-N-(2-cloro-4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 20 N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-4-(fenilamino)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(metilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(dimetilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 4-(2-metoxietilamino)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-4-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-ciclopentil-6-oxo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida;
- 30 1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(dimetilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-4-(fenilamino)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-4-(piridin-4-ilamino)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 40 1-ciclopentil-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-6-oxo-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida;

6-((dietilamino)metil)-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida;

6-((dimetilamino)metil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida;

5 N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-6-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida;

N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-6-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida;

2-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-6-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida;

N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida;

N-(2-cloro-4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-6-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida;

10 (R)-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-6-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida;

3-bencil-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida;

N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-3-fenil-tetrahidropirimidin-1(2H)-carboxamida;

15 N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-3-oxo-4-fenilmorfolin-2-carboxamida;

N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida; y

N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-3-oxo-4-fenilmorfolin-2-carboxamida.

La invención se describe adicionalmente en las reivindicaciones adjuntas.

Indicaciones

20 Los compuestos de la presente invención serían útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la angiogénesis. Los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora de cinasa, tal como actividad inhibidora de VEGFR/KDR y/o c-Met. Los compuestos de la invención son útiles en la terapia como agentes antineoplásicos o para minimizar efectos perjudiciales de VEGF y/o HGF.

25 Los compuestos de la invención serían útiles para el tratamiento de la neoplasia incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo, pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfóide (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 mielóide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma y otros sarcomas, por ejemplo de tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi).

35 Preferiblemente, los compuestos son útiles para el tratamiento de neoplasia seleccionada de cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama.

40 Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo neovascularización tras lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia del cristalino; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema y estados de hiperpermeabilidad vascular.

45 Los compuestos de la invención son útiles en la terapia de enfermedades proliferativas. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente de manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades inflamatorias reumatoideas, especialmente poliartritis crónica incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil o artropatía psoriásica; síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumor, derrames turbios, colagenosis, tales como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, escleroderma sistémica o colagenosis mixta; artritis

postinfecciosa (en la que no puede encontrarse ningún organismo patógeno vivo en o dentro de la parte afectada del cuerpo), espondiloartritis seronegativa, tal como espondilitis anquilosante; vasculitis, sarcoidosis o artrosis; o además cualquier combinación de las mismas. Un ejemplo de un trastorno relacionado con la inflamación es (una) inflamación sinovial, por ejemplo, sinovitis, incluyendo cualquiera de las formas particulares de sinovitis, en particular

5 sinovitis bursal y sinovitis purulenta, siempre que no sea inducida por cristales. Tal inflamación sinovial puede, por ejemplo, ser consecuencia de, o estar asociada con, enfermedad, por ejemplo artritis, por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide o artritis deformante. La presente invención puede aplicarse además al tratamiento sistémico de la inflamación, por ejemplo estados o enfermedades inflamatorias, de las articulaciones o el aparato locomotor en la

10 región de las inserciones tendinosas y vainas tendinosas. Tal inflamación puede, por ejemplo, ser consecuencia de, o estar asociada con, enfermedad o además (en un sentido más amplio de la invención) con intervención quirúrgica, incluyendo en particular estados tales como endopatía de inserción, síndrome miofascial y tendomiosis. La presente invención puede aplicarse además especialmente al tratamiento de la inflamación, por ejemplo estado o enfermedad inflamatoria, de tejidos conjuntivos incluyendo dermatomiositis y miositis.

Estos compuestos pueden usarse como principios activos contra estados patológicos tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis de miocardio, síntomas secundarios coronarios y cerebrales, angiogénesis de extremidad isquémica, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera péptica de *Helicobacter*, fracturas, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como las

15 asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular. Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como principios activos contra tumores sólidos, ascitis malignas, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia tiroidea (especialmente enfermedad de Grave) y quistes (tales como hipervascularidad estromal de ovarios, característica de síndrome de poliquistosis ovárica (síndrome de Stein-Leventhal)) ya que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.

Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como principios activos contra quemaduras, enfermedad pulmonar crónica, accidente cerebrovascular, pólipos, anafilaxis, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema cerebral asociado con tumor cerebral, edema pulmonar o cerebral inducido por hipoxia o traumatismo por gran altitud, edema ocular y macular, ascitis y otras enfermedades en las que la hiperpermeabilidad vascular, derrames, exudados, extravasación de proteínas o edema son una manifestación de la

25 enfermedad. Los compuestos también serán útiles para tratar trastornos en los que la extravasación de proteínas conduce a la deposición de fibrina y matriz extracelular, promoviendo la proliferación estromal (por ejemplo fibrosis, cirrosis y síndrome del túnel carpiano).

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de úlceras incluyendo úlceras bacterianas, fúngicas, de Mooren y colitis ulcerosa.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados en los que se produce angiogénesis, edema o deposición estromal no deseadas en infecciones virales tales como herpes simple, herpes

35 Zoster, SIDA, sarcoma de Kaposi, infecciones por protozoos y toxoplasmosis, tras traumatismo, radiación, accidente cerebrovascular, endometriosis, síndrome de hiperestimulación ovárica, lupus sistémico, sarcoidosis, sinovitis, enfermedad de Crohn, anemia drepanocítica, enfermedad de Lyme, pengifoide, enfermedad de Paget, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, inflamación crónica, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma y enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática. Los compuestos también son útiles en la reducción de la grasa subcutánea y para el tratamiento de la obesidad.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados oculares tales como edema ocular y macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveítis, vitritis, miopía, foveas papilares, desprendimiento de retina crónico, complicaciones tras tratamiento con láser, glaucoma, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Eales además de retinopatía y degeneración macular.

45

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados cardiovasculares tales como aterosclerosis, reestenosis, arteriosclerosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con el cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rabdomiosarcomas, neuroblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemia y linfoma, derrames pericárdicos o pleurales inducidos por tumor y ascitis malignas.

50

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados diabéticos tales como retinopatía diabética y microangiopatía.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en la reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto.

55

Los compuestos de la presente invención también son útiles en la reducción de la metástasis de un tumor en un sujeto.

Los compuestos de esta invención también pueden actuar como inhibidores de otras proteína cinasas, por ejemplo tie-2, lck, src, fgf, c-Met, ron, ckit y ret y por tanto ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteína cinasas.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Tal como se usan en el presente documento, los compuestos de la presente invención incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales y similares, debe interpretarse que también significa un único compuesto, sal y similar.

Definiciones

La "angiogénesis" se define como cualquier alteración de un lecho vascular existente o la formación de nueva vasculatura, lo que beneficia la perfusión tisular. Esto incluye la formación de nuevos vasos creando células endoteliales a partir de vasos sanguíneos existentes o remodelando vasos existentes para alterar el tamaño, madurez, dirección o propiedades de flujo para mejorar la perfusión sanguínea del tejido.

Tal como se usa en el presente documento, "HGF" se refiere a factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión. Esto incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión purificado, fragmentos de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, fragmentos químicamente sintetizados de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, derivados o versiones mutadas de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y proteínas de fusión que comprenden factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y otra proteína. "HGF" tal como se usa en el presente documento también incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión aislado de especies distintas de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento "c-Met" se refiere al receptor para HGF. Esto incluye receptor purificado, fragmentos de receptor, fragmentos químicamente sintetizados de receptor, derivados o versiones mutadas de receptor y proteínas de fusión que comprenden el receptor y otra proteína. "c-Met" tal como se usa en el presente documento también incluye el receptor de HGF aislado de una especie distinta de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento, "HGF" se refiere a factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión. Esto incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión purificado, fragmentos de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, fragmentos químicamente sintetizados de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, derivados o versiones mutadas de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y proteínas de fusión que comprenden factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y otra proteína. "HGF" tal como se usa en el presente documento también incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión aislado de especies distintas de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento "c-Met" se refiere al receptor para HGF. Esto incluye receptor purificado, fragmentos de receptor, fragmentos químicamente sintetizados de receptor, derivados o versiones mutadas de receptor y proteínas de fusión que comprenden el receptor y otra proteína. "c-Met" tal como se usa en el presente documento también incluye el receptor de HGF aislado de una especie distinta de seres humanos.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y "HGF" se refieren a un factor de crecimiento que tiene normalmente una estructura con seis dominios (de tipo dedo, Kringle 1, Kringle 2, Kringle 3, Kringle 4 y dominios de serina proteasa). Los fragmentos de HGF constituyen HGF con menos dominios y las variantes de HGF pueden tener algunos de los dominios de HGF repetidos; ambos se incluyen si todavía conservan su respectiva capacidad para unirse a un receptor de HGF. Los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y "HGF" incluyen factor de crecimiento de hepatocitos de seres humanos ("huHGF") y cualquier especie de mamífero no humano y en particular HGF de rata. Los términos tal como se usan en el presente documento incluyen forma madura, pre-forma, pre-pro-forma y pro-forma, purificadas a partir de una fuente natural, sintetizadas químicamente o producidas de manera recombinante. HGF humano se codifica por la secuencia de ADNc publicada por Miyazawa *et al.* (1989), citado anteriormente, o Nakamura *et al.* (1989), citado anteriormente. Las secuencias notificadas por Miyazawa *et al.* y Nakamura *et al.* se diferencian en 14 aminoácidos. El motivo para las diferencias no está completamente claro; polimorfismo o artefactos de clonación se encuentran entre las posibilidades. Ambas secuencias quedan específicamente abarcadas por los términos anteriores. Se entenderá que existen variaciones alélicas naturales y pueden producirse entre individuos, tal como se demuestran mediante diferencias de uno o más aminoácido en la secuencia de aminoácidos de cada individuo. Los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y "HGF" incluyen específicamente el delta 5 huHGF tal como se da a conocer por Seki *et al.*, citado anteriormente.

Los términos "receptor de HGF" y "c-Met" cuando se usan en el presente documento se refieren a un receptor celular para HGF, que incluye normalmente un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, así como variantes y fragmentos del mismo que conservan la capacidad de unirse a HGF. Los términos "receptor de HGF" y "c-Met" incluyen la molécula de polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos nativa, de longitud

- completa, codificada por el gen conocido de manera diversa como p190.sup.MET. La presente definición abarca específicamente formas solubles del receptor de HGF y receptor de HGF de fuentes naturales, producido sintéticamente *in vitro* u obtenido mediante manipulación genética incluyendo métodos de tecnología de ADN recombinante. Las variantes o fragmentos de receptor de HGF comparten preferiblemente al menos
- 5 aproximadamente el 65% de homología de secuencia y más preferiblemente al menos aproximadamente el 75% de homología de secuencia con cualquier dominio de la secuencia de aminoácidos de c-Met humana publicada en Rodrigues *et al.*, Mol. Cell. Biol., 11:2962-2970 (1991); Park *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., 84:6379-6383 (1987); o Ponzetto *et al.*, Oncogene, 6:553-559 (1991).
- 10 Los términos “agonista” y “agonístico” cuando se usan en el presente documento se refieren a o describen una molécula que puede inducir, promover o potenciar sustancialmente, de manera directa o indirecta, la actividad biológica de HGF o la activación del receptor de HGF.
- 15 Los términos “cáncer” y “canceroso” cuando se usan en el presente documento se refieren a o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por un crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello. Aunque el término “cáncer” tal como se usa en el presente documento no se limita a ninguna forma específica de la enfermedad, se cree que los métodos de la invención serán particularmente eficaces para cánceres que se encuentran acompañados por niveles aumentados de HGF o expresión de c-Met en el mamífero.
- 20 Los términos “tratar”, “tratamiento” y “terapia” tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva.
- El término “mamífero” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier mamífero clasificado como mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización preferida de la invención, el mamífero es un ser humano.
- 25 Dado que se observan niveles elevados de c-Met y HGF en la hipertensión, arteriosclerosis, infarto de miocardio y artritis reumatoide, ligandos de ácido nucleico servirán como agentes terapéuticos útiles para esas enfermedades.
- El término “tratamiento” incluye tratamiento terapéutico así como tratamiento profiláctico (o bien prevenir totalmente la aparición de trastornos o bien retrasar la aparición de un estadio evidente de manera preclínica de trastornos en individuos).
- 30 Un “derivado farmacéuticamente aceptable” indica cualquier sal, éster de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto que tras la administración a un paciente puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, o un metabolito o residuo del mismo, caracterizado por la capacidad para inhibir la angiogénesis.
- 35 Se pretende que el término “terapéuticamente eficaz” califique la cantidad de cada agente que logrará el objetivo de mejora de la intensidad del trastorno y la frecuencia de incidencia a lo largo del tratamiento de cada agente en sí mismo, al tiempo que evita efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas. Por ejemplo, agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento de células en proliferación rápida asociado con el neoplasma, o provocan una regresión del neoplasma.
- 40 El término “H” indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede unirse, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.
- 45 Cuando se usa el término “alquilo”, o bien solo o bien dentro de otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilamino”, abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquilo más preferidos son radicales “alquilo inferior” que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. Se prefieren incluso más radicales alquilo inferior que tienen uno o dos átomos de carbono. El término “alquilenilo” abarca radicales alquilo divalentes de puente tales como metilenilo y etilenilo. El término “alquilo inferior sustituido con R²” no incluye un resto acetal.
- 50 El término “alquenilo” abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquenilo más preferidos son radicales “alquenilo inferior” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los radicales alquenilo inferior más preferidos son radicales que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos “alquenilo” y “alquenilo inferior” abarcan radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente orientaciones “E” y “Z”.
- 55 El término “alquinilo” indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquinilo más preferidos incluyen

radicales “alquinilo inferior” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquinilo inferior que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen propargilo, butinilo y similares.

El término “halo” significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 El término “haloalquilo” abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono del alquilo está sustituido con halo tal como se definió anteriormente. Se abarcan específicamente radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, para un ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de radicales halo diferentes. “Haloalquilo inferior” abarca
10 radicales que tienen 1-6 átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales haloalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Perfluoroalquilo” significa radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de fluoro. Los ejemplos incluyen
15 trifluorometilo y pentafluoroetilo.

- El término “hidroxialquilo” abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Radicales hidroxialquilo más preferidos son radicales “hidroxialquilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo,
20 hidroxibutilo e hidroxihexilo. Se prefieren incluso más radicales hidroxialquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono.

- El término “alcoxilo” abarca radicales lineales o ramificados que contienen oxilo que tienen cada uno partes de alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Radicales alcoxilo más preferidos son radicales “alcoxilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo,
25 propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Se prefieren incluso más radicales alcoxilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alcoxilo pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más átomos de halo, tales como fluoro, cloro o bromo, para proporcionar radicales “haloalcoxilo”. Se prefieren incluso más radicales haloalcoxilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

- 30 El término “arilo”, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de una manera condensada. El término “arilo” abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. Arilo más preferido es fenilo. Dicho grupo “arilo” puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior. Fenilo sustituido con $-O-CH_2-O-$ forma el sustituyente de arilo benzodioxolilo.

- 35 El término “heterociclilo” abarca radicales de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente saturados e insaturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. No incluye anillos que contienen partes de $-O-O-$, $-O-S-$ o $-S-S-$. Dicho grupo “heterociclilo” puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcoxilo inferior, amino y alquilamino inferior.

- 40 Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los
45 ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

- Los ejemplos de radicales heterocíclicos insaturados, también denominados radicales “heteroarilo”, incluyen grupo heteromonociclilo de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo
50 heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término heterociclilo también abarca radicales en los que radicales heterocíclicos están condensados con radicales arilo: grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo,

- indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Los radicales heterocíclicos preferidos incluyen radicales de cinco a diez miembros condensados o no condensados. Los ejemplos más preferidos de radicales heteroarilo incluyen quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo y pirazinilo. Otros radicales heteroarilo preferidos son heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, seleccionado de tienilo, furilo, pirrolilo, indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piperidinilo y pirazinilo.

Los ejemplos particulares de heteroarilo que no contiene nitrógeno incluyen piranilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotienilo y similares.

- Los ejemplos particulares de heterociclilo parcialmente saturado y saturado incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-azafluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo, y similares.

El término "sulfonilo", ya se use solo o unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales divalentes $\text{-SO}_2\text{-}$.

Los términos "sulfamilo", "aminosulfonilo" y "sulfonamidilo", indican un radical sulfonilo sustituido con un radical amina, formando una sulfonamida ($\text{-SO}_2\text{NH}_2$).

- El término "alquilaminosulfonilo" incluye "N-alquilaminosulfonilo" en el que radicales sulfamilo están independientemente sustituidos con uno o dos radical(es) alquilo. Radicales alquilaminosulfonilo más preferidos son radicales "alquilaminosulfonilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilaminosulfonilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilaminosulfonilo inferior incluyen N-metilaminosulfonilo y N-etilaminosulfonilo.

- Los términos "carboxi" o "carboxilo", ya se usen solos o con otros términos, tales como "carboxialquilo", indican $\text{-CO}_2\text{H}$.

El término "carbonilo", ya se use solo o con otros términos, tales como "aminocarbonilo", indica -(C=O)- .

El término "aminocarbonilo" indica un grupo amida de fórmula -C(=O)NH_2 .

- Los términos "N-alquilaminocarbonilo" y "N,N-dialquilaminocarbonilo" indican radicales aminocarbonilo independientemente sustituidos con uno o dos radicales alquilo, respectivamente. Se prefiere más "alquilaminocarbonilo inferior" que tiene radicales alquilo inferior tal como se describió anteriormente unidos a un radical aminocarbonilo.

Los términos "N-arilaminocarbonilo" y "N-alquil-N-arilaminocarbonilo" indican radicales aminocarbonilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, o un radical alquilo y uno arilo.

- Los términos "heterociclilalquilenilo" y "heterociclilalquilo" abarcan radicales alquilo sustituidos con heterociclo. Radicales heterociclilalquilo más preferidos son radicales "heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros" que tienen partes de alquilo de uno a seis átomos de carbono y un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Se prefieren incluso más radicales heteroarilalquilenilo inferior que tienen partes de alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales tales como piridilmetilo y tienilmetilo.

- El término "aralquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con arilo. Radicales aralquilo preferibles son radicales "aralquilo inferior" que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefiere incluso más "fenilalquilenilo" unido a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. El arilo en dicho aralquilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo, haloalquilo y haloalcoxilo.

- El término "alquiltio" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Se prefieren incluso más radicales alquiltio inferior, radicales que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de "alquiltio" es metiltio, $(\text{CH}_3\text{S-})$.

El término "haloalquiltio" abarca radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Se prefieren incluso más radicales haloalquiltio inferior que tienen de uno a

tres átomos de carbono. Un ejemplo de “haloalquiltio” es trifluorometiltio.

El término “alquilamino” abarca “N-alquilamino” y “N,N-dialquilamino” en los que grupos amino están independientemente sustituidos con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Radicales alquilamino más preferidos son radicales “alquilamino inferior” que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Se prefieren incluso más radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

El término “arilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tales como N-fenilamino. Los radicales arilamino pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte de anillo de arilo del radical.

El término “heteroarilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilo, tales como N-tienilamino. Los radicales “heteroarilamino” pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte de anillo de heteroarilo del radical.

El término “aralquilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales aralquilo. Se prefieren más radicales fenil-alquilamino C₁-C₃, tales como N-bencilamino. Los radicales aralquilamino pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte de anillo de arilo.

Los términos “N-alquil-N-arilamino” y “N-aralquil-N-alquilamino” indican grupos amino, que se han sustituido independientemente con un radical aralquilo y uno alquilo, o un radical arilo y uno alquilo, respectivamente, en un grupo amino.

El término “aminoalquilo” abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. Radicales aminoalquilo más preferidos son radicales “aminoalquilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo. Se prefieren incluso más radicales aminoalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término “alquilaminoalquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalquilo más preferidos son radicales “alquilaminoalquilo inferior” que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilaminoalquilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalquilo adecuados pueden estar mono o disustituidos con alquilo, tales como N-metilaminometilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietilaminometilo y similares.

El término “alquilaminoalcoxilo” abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalcoxilo más preferidos son radicales “alquilaminoalcoxilo inferior” que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilaminoalcoxilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalcoxilo adecuados pueden estar mono o disustituidos con alquilo, tales como N-metilaminoetoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo, N,N-dietilaminoetoxilo y similares.

El término “alquilaminoalcoxialcoxilo” abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilaminoalcoxilo. Radicales alquilaminoalcoxialcoxilo más preferidos son radicales “alquilaminoalcoxialcoxilo inferior” que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren incluso más radicales alquilaminoalcoxialcoxilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalcoxialcoxilo adecuados pueden estar mono o disustituidos con alquilo, tales como N-metilaminometoxietoxilo, N-metilaminoetoxietoxilo, N,N-dimetilaminoetoxietoxilo, N,N-dietilaminometoxietoxilo y similares.

El término “carboxialquilo” abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales carboxilo. Radicales carboxialquilo más preferidos son radicales “carboxialquilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono y un radical carboxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen carboximetilo, carboxipropilo y similares. Se prefieren incluso más radicales carboxialquilo inferior que tienen de uno a tres grupos CH₂.

El término “halosulfonilo” abarca radicales sulfonilo sustituidos con un radical halógeno. Los ejemplos de tales radicales halosulfonilo incluyen clorosulfonilo y fluorosulfonilo.

El término “ariltio” abarca radicales arilo de seis a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de “ariltio” es feniltio.

El término “aralquiltio” abarca radicales aralquilo tal como se describió anteriormente, unidos a un átomo de azufre divalente. Se prefieren más radicales fenil-alquiltio C₁-C₃. Un ejemplo de “aralquiltio” es benciltio.

El término “ariloxilo” abarca radicales arilo opcionalmente sustituidos, tal como se definió anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de tales radicales incluyen fenoxilo.

El término “aralcoxilo” abarca radicales aralquilo que contienen oxilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales aralcoxilo más preferidos son radicales “aralcoxilo inferior” que tiene radicales fenilo

opcionalmente sustituidos unidos a radicales alcóxido inferior tal como se describió anteriormente.

El término "heteroariloxido" abarca radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos, tal como se definió anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno.

- 5 El término "heteroarilalcóxido" abarca radicales heteroarilalquilo que contienen oxido unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales heteroarilalcóxido más preferidos son radicales "heteroarilalcóxido inferior" que tienen radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos unidos a radicales alcóxido inferior tal como se describió anteriormente.

El término "cicloalquilo" incluye grupos carbocíclicos saturados. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen anillos C₃-C₆. Compuestos más preferidos incluyen, ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

- 10 El término "cicloalquilalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Radicales cicloalquilalquilo preferibles son radicales "cicloalquilalquilo inferior" que tienen radicales cicloalquilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Se prefiere incluso más "cicloalquilalquilo de 5-6 miembros" unido a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen cicloheximetilo. El cicloalquilo en dichos radicales puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcóxido e hidróxido.

- 15 El término "cicloalqueno" incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono incluyendo compuestos de "cicloalquidieno". Los grupos cicloalqueno preferidos incluyen anillos C₃-C₆. Compuestos más preferidos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclopentadieno, ciclohexenilo y cicloheptadieno.

Se pretende que el término "que comprende" sea abierto, incluyendo el componente indicado pero sin excluir otros elementos.

- 20 El término "fórmulas I-II" incluye cualquier subfórmula.

Los compuestos de la invención están dotados de actividad inhibidora de cinasa, tal como actividad inhibidora de KDR y/o c-Met.

- 25 La presente invención también comprende el uso de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o bien a corto plazo o bien de manera crónica de un estado patológico mediado por angiogénesis, incluyendo los descritos anteriormente. Los compuestos de la presente invención son útiles en la fabricación de un medicamento anticancerígeno. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la fabricación de un medicamento para atenuar o prevenir trastornos mediante la inhibición de KDR y/o c-Met.

- 30 La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-II en asociación con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también comprende un método de tratamiento de trastornos relacionados con la angiogénesis en un sujeto que tiene o es propenso a padecer tal trastorno, comprendiendo el método tratar al sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-II.

35 Combinaciones

- 40 Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

- 45 Se pretende que el término "co-terapia" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, abarque la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica y también se pretende que abarque la co-administración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una proporción fija de estos principios activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede realizarse junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de la neoplasia, tales como con terapia por radiación o con agentes citostáticos o citotóxicos.

- 50 Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación no es apropiada. La invención no se limita en cuanto a la secuencia de administración; pueden administrarse

compuestos de la invención antes de, simultáneamente con o después de la administración del agente anticancerígeno o citotóxico conocido.

Actualmente, el tratamiento convencional de tumores primarios consiste en escisión quirúrgica seguido o bien por radiación o bien por quimioterapia administrada i.v. El régimen de quimioterapia típico consiste en agentes alquilantes de ADN, agentes intercalantes de ADN, inhibidores de CDK o venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis máxima tolerada y por tanto toxicidades limitadoras de la dosis incluyen normalmente náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del cabello, neutropenia y similares.

Hay grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarán para el tratamiento de la neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se dividen en diversas categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, y una categoría de agentes diversos.

Una primera familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo antimetabolito/inhibidores de timidilato sintasa. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos antimetabolito adecuados del, pero sin limitarse al, grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentil-citosina, fosfato-estearato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropil-pirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norespermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC Asahi Chemical, TAC-788 Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de tirosina cinasa, UFT de Taiho y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados del, pero sin limitarse al, grupo que consiste en 254-S de Shionogi, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestabucilo, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(Myrr)2 de Sumimoto, difenilespiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, ITI E09, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoin, hepsulfam, ifosfamida, ioplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados del, pero sin limitarse al, grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, ansinomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azino-micina A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina 1, C-1027 de Taiho, caliqueamicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina A1, esperamicina A1b, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kazusamicina, kesarirrodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoenactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatino, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-I de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricrozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia diversa de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interactúan con tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados del, pero sin limitarse al, grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52

de Kyorin, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, Angiostat, anquinomicina, anti-neoplastón A10, anti-neoplastón A2, anti-neoplastón A3, anti-neoplastón A5, anti-neoplastón AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, bacarina, batracilina, benflurón, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, boro 10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemes, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clancfenur, claviridenona, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracan, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemnina B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Pharmar, DM-75 de Toyo Pharmar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTc de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolano NMF-5N, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxurea, ICRF-187 de BTG, ilmofofina, isoglutamina, isotretinoina, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuka, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucoregulina, lonidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilnilinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitoquidona mopidamol, motretinida, MST-16 Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, ocreotida, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, estipoldiona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecán, topostina, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, ukrain, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanóidos y YM-534 de Yamanouchi.

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en co-terapias con otros agentes anti-neoplásicos, tales como acemanano, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANKER, aneastim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, octofosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, desloreline, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxiluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenac, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoina, edelfosina, edrecolomab, efloornitina, emitefur, epirubicina, epoyetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab, zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, fetoproteína alfa fetal humana, ácido ibandronico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina 1 beta, iobenguano, irinotecan, isogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuporelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con apareamiento erróneo, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína estimulante de la eritropoyesis novedosa, ocreotida NSC 631570, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidronico, pegaspargasa, peg-interferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, anticuerpo policlonal de conejo anti-timocitos, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) leixidronam, sargamostim, sizofirán, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio 89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina, estimulámero, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquna, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetán, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina 2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 y Fc MAb (Medarex), AcM 105AD7 idiopático (CRC Technology), AcM CEA idiopático (Trilex),

- AcM de LYM-1-yodo 131 (Techniclone), AcM polimórfico de mucina epitelial-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafina gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatina, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etil-etiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (New York University), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncosilato de melanoma (New York Medical College), vacuna de lisados de células de melanoma viral (Royal Newcastle Hospital), o valsopodar.
- Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en co-terapias con inhibidores de VEGFR incluyendo
- N-(4-clorofenil)-4-(4-piridinilmetil)-1-ftalazinamina;
- 4-[4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metil-2-piridincarboxamida;
- N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 3-[(4-bromo-2,6-difluorofenil)metoxi]-5-[[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]carbonil]amino]-4-isotiazolcarboxamida;
- N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metil-4-piperidinil)metoxi]-4-quinazolinamina;
- éster 3-[5,6,7,13-tetrahidro-9-[(1-metiletoxi)metil]-5-oxo-12H-indeno[2,1-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-12-il]propílico de N,N-dimetil-glicina;
- N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidincarboxamida;
- N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5-[[[2-(metilsulfonil)etil] amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina;
- 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinazolinamina;
- N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina;
- N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 2-(((4-fluorofenil)metil)amino)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- N-[3-(azetidil-3-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-2-(4-fluoro-bencilamino)-nicotinamida;
- 6-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- N-(3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-5-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(3-((3-azetidilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(3-(4-piperidiniloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((3-(3-piridinil)etil)amino)-3-piridincarboxamida;
- N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;
- 2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- N-[1-(2-dimetilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;
- 2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
- N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

N-[4-(terc-butil)-3-(3-piperidilpropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida;

N-[5-(terc-butil)isoxazol-3-il] [2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida; y

N-[4-(terc-butil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida.

- 5 Otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente pueden usarse en terapia de combinación: documentos US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

- 10 En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente anti-angiogénico. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, composiciones químicas preparadas sintéticamente *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionúclidos y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o
- 15 enzima) y así promover la muerte celular o detener el crecimiento celular.

- Los ejemplos de agentes anti-tumorales incluyen HERCEPTINTM (trastuzumab), que puede usarse para tratar cáncer de mama y otras formas de cáncer y RITUXANTM (rituximab), ZEVALINTM (ibritumomab tiuxetán) y LYMPHOCIDETM (epraruzumab), que pueden usarse para tratar linfoma no Hodgkin y otras formas de cáncer, GLEEVEACTM que puede usarse para tratar leucemia mieloide crónica y tumores estromales gastrointestinales y BEXXARTM (yodo 131
- 20 tositumomab) que puede usarse para el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

- Los ejemplos de agentes anti-angiogénicos incluyen ERBITUXTM (IMC-C225), agentes inhibidores de KDR (receptor de dominio cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de los mismos) tales
- 25 como AVASTINTM o VEGF-TRAPTM y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo) tales como ABX-EGF (panitumumab), IRESSATM (gefitinib), TARCEVATM (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek) y agentes
- 30 inhibidores anti-Tie2 cinasa (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente e inhiben la actividad de factores de crecimiento, tales como antagonistas de factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión) y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen
- 35 específicamente a su receptor "c-met".

- Otros agentes anti-angiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti *et al.*, publicación estadounidense n.º 2003/0162712; patente estadounidense n.º 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos de unión específica o regiones de unión a antígeno, o antagonistas de receptor de TWEAK soluble; véase, Wiley, patente estadounidense n.º 6.727.225), dominio de distintegrina de ADAM para antagonizar la unión
- 40 de integrina a sus ligandos (Fanslow *et al.*, publicación estadounidense n.º 2002/0042368), anticuerpos anti-receptor de eph y/o anti-efrina de unión específica o regiones de unión a antígeno (patentes estadounidenses n.ºs 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 y miembros de las familias de patentes de las mismas) y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos de unión específica o regiones de unión a antígeno) así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ligandos de PDGF-BB y agentes
- 45 inhibidores de cinasa de PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos).

- Los agentes anti-angiogénicos/anti-tumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, USA); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasódico, (Gilead Sciences, EE.UU.); Alphastatin, (BioActa, R.U.); M-PGA, (Celgene, EE.UU., documento US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., documento US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortave, (Alcon, EE.UU.); AcM alfa-D148, (Amgen, EE.UU.); CEP-7055, (Cephalon, EE.UU.); AcM anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); Angiocidin, (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson &
- 50 Johnson, EE.UU.); fragmento E de fibrinógeno, (BioActa, R.U.); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, R.U.); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236, (Pfizer, EE.UU.); ABT-567, (Abbott, EE.UU.); metastatina, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspina, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE.UU.); Benefin, (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93,
- 55

(Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor de plaquetas 4, (RepliGen, EE.UU., documento EP 407122); antagonista de factor de crecimiento endotelial vascular, (Boreau, Dinamarca); terapia contra el cáncer, (University of South Carolina, EE.UU.); bevacizumab (pINN), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE.UU.); XL 784, (Exelixis, EE.UU.); XL 647, (Exelixis, EE.UU.); AcM, alfa5beta3 integrina, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, R.U.); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE.UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF, (Regeneron, EE.UU.); antiangiogénico derivado de BPI y rBPI 21, (XOMA, EE.UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengitida (pINN), (Merck KGaA, German; Munich Technical University, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); endostatina, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ATN 161, (Attenuon, EE.UU.); angioestatina, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); 2-metoxiestradiol, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, R.U.); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, R.U.); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, R.U.); AZD 2171, (AstraZeneca, R.U.); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta de factor tisular, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorizol, (Yonsei University, Corea del Sur); vacuna génica, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); SPV5,2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (University of California at San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProIX, EE.UU.); metastatina, (EntreMed, EE.UU.); troponina I, (Harvard University, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXIGENE, EE.UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, R.U.); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, R.U.); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Harvard University, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador de plasminógeno de urocinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (pINN), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores de HIF-1alfa, (Xenova, R.U.); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); angiocidina, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, R.U.); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034, (GlaxoSmithKline, R.U.); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); anginex, (Maastricht University, Países Bajos y Minnesota University, EE.UU.); ABT 510, (Abbott, EE.UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, (National Institute on Aging, EE.UU.); SU 11248, (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Boston Childrens Hospital, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); AcM, KDR, (ImClone Systems, EE.UU.); AcM, alfa5beta1, (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de cinasa de KDR, (Celltech Group, R.U. y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116, (South Florida University, EE.UU. y Yale University, EE.UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4, (Arizona State University, EE.UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Harvard University, EE.UU., Takeda, Japón y TAP, EE.UU.); AG 13925, (Agouron, EE.UU.); tetratiomolibdato, (University of Michigan, EE.UU.); GCS 100, (Wayne State University, EE.UU.); CV 247, (Ivy Medical, R.U.); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); AcM, factor de crecimiento de endotelio vascular, (Xenova, R.U.); irsogladina (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); escualamina (pINN), (Genaera, EE.UU.); RPI 4610, (Sirna, EE.UU.); terapia contra el cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Emory University, EE.UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de VE-caderina-2, (ImClone Systems, EE.UU.); vasostatina, (National Institutes of Health, EE.UU.); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); tumstatina, (Beth Israel Hospital, EE.UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular), (Merck & Co, EE.UU.); ligandos de Tie-2, (Regeneron, EE.UU.); e inhibidor de trombospondina 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE.UU.).

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en co-terapias con otros agentes antineoplásicos, tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de cinasa incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de proteasas de metalmatriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, AINE o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

La presente invención comprende procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula I-II.

También se incluyen en la familia de compuestos de fórmula I-II las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales usadas comúnmente para formar sales de metal alcalino y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula I-II a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Pueden seleccionarse ácidos orgánicos apropiados a partir de clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-

- 5 hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluensulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalensulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiociánico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula I-II incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas, incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil-piperidina, histidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil-morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del correspondiente compuesto de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiado con el compuesto de fórmula I-II. Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de fórmula I-II también puede formar sales internas.

15 Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse según los siguientes procedimientos de los esquemas 1-10, en los que los sustituyentes son tal como se definen para las formulas I-II, anteriormente, excepto cuando se indique lo contrario.

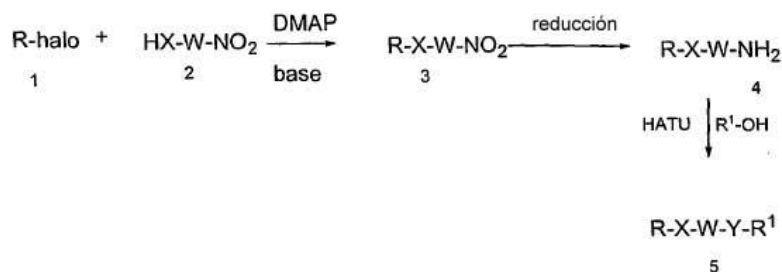
Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva:

20	HOAc	-	ácido acético
	MeCN, CH ₃ CN	-	acetonitrilo
	NH ₃	-	amoníaco
	NH ₄ Cl	-	cloruro de amonio
	Ar	-	argón
25	HBTA	-	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
	Pd ₂ (dba) ₃	-	bis(dibencilidenacetona)paladio
	BINAP	-	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
30	TEAC	-	carbonato de bis(tetra-etilamonio)
	BBr ₃	-	tribromuro de boro
	BSA	-	albúmina sérica bovina
	Br ₂	-	bromo
	BOC	-	butiloxicarbonilo
35	Cs ₂ CO ₃	-	carbonato de cesio
	CHCl ₃	-	cloroformo
	CDCl ₃	-	cloroformo deuterado
	Cu	-	cobre
	CuI	-	yoduro de cobre (I)
40	Et ₂ O	-	dietil éter
	DBU	-	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DIBAL	-	hidruro de diisobutilaluminio
	DIAD	-	azodicarboxilato de diisopropilo

	DIEA	-	diisopropiletilamina
	DMF	-	dimetilformamida
	DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
	DMSO	-	dimetilsulfóxido
5	EDC, EDCI	-	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	dppa	-	difenilfosforil-azida
	EtOAc	-	acetato de etilo
	FBS	-	suero bovino fetal
	g	-	gramo
10	h	-	hora
	HBr	-	ácido bromhídrico
	HCl	-	ácido clorhídrico
	HOBt	-	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	H ₂	-	hidrógeno
15	H ₂ O ₂	-	peróxido de hidrógeno
	Fe	-	hierro
	LiHMDS	-	bis(trimetilsilil)-amida de litio
	LDA	-	diisopropilamida de litio
	MCPBA	-	ácido meta-cloroperbenzoico
20	MgSO ₄	-	sulfato de magnesio
	MeOH, CH ₃ OH	-	metanol
	MeI	-	yoduro de metilo
	CH ₂ Cl ₂ , DCM	-	cloruro de metileno
	NMP	-	N-metilpirrolidinona
25	ML, ml	-	mililitro
	N ₂	-	nitrógeno
	Pd/C	-	paladio sobre carbono
	Pd(OAc) ₂	-	acetato de paladio
	Pd(OH) ₂	-	hidróxido de paladio
30	Pd(PPh ₃) ₄	-	tetrakis-trifenilfosfina de paladio
	Pd(dppf)Cl ₂	-	cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio
	PBS	-	solución salina tamponada con fosfato
	POCl ₃	-	oxicloruro fosforoso
	K ₂ CO ₃	-	carbonato de potasio
35	KOH	-	hidróxido de potasio
	TA	-	temperatura ambiente
	NaHCO ₃	-	bicarbonato de sodio

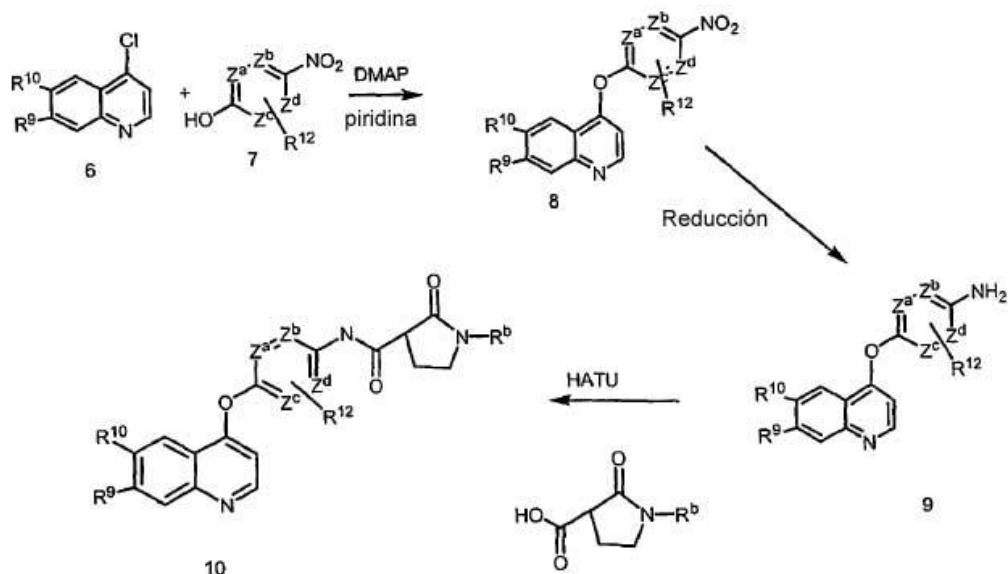
	NaBH ₄	-	borohidruro de sodio
	NaBH ₃ CN	-	cianoborohidruro de sodio
	NaOtBu	-	terc-butóxido de sodio
	NaOH	-	hidróxido de sodio
5	NaClO ₂	-	clorito de sodio
	NaCl	-	cloruro de sodio
	NaHPO ₄	-	bifosfato de sodio
	NaH	-	hidruro de sodio
	NaI	-	yoduro de sodio
10	Na ₂ SO ₄	-	sulfato de sodio
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	THF	-	tetrahidrofurano
	Et ₃ N, TEA	-	triethylamina
	TFA	-	ácido trifluoroacético
15	P(t-bu) ₃	-	tri(terc-butil)fosfina
	H ₂ O	-	agua

Esquema 1



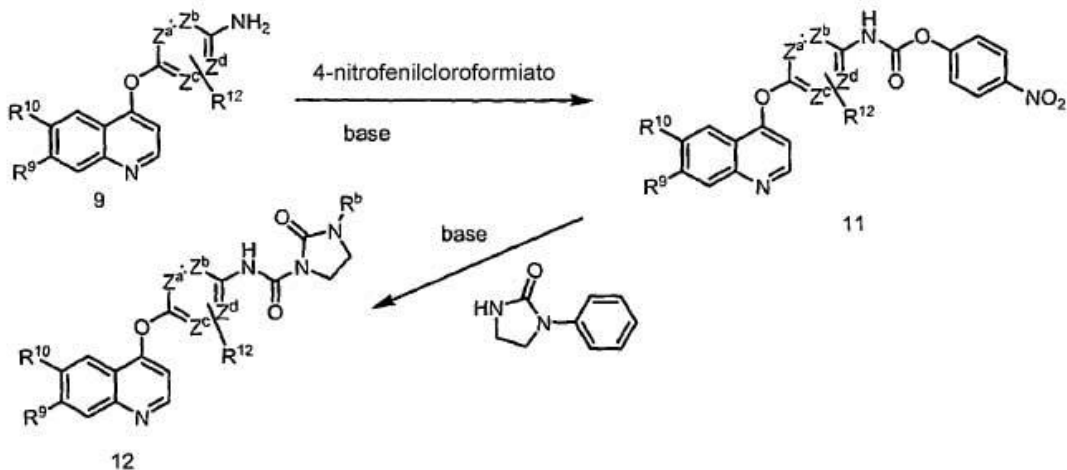
- 20 Pueden prepararse compuestos sustituidos 5, en los que Y es -NH-C(=O)-, mediante el procedimiento expuesto en el esquema 1. Se condensa el anillo sustituido con halo R-halo 1, con un alcohol 2 (en el que X es O), se calienta, preferiblemente en presencia de un catalizador tal como DMAP, disolvente tal como dioxano y base, tal como piridina, para formar el éter 3. Preferiblemente se calienta la reacción por encima de TA, más preferiblemente por encima de 75°C, incluso más preferiblemente a aproximadamente 110°C. Se reduce el compuesto nitro 3 para dar la amina 4 tal como mediante tratamiento con Fe, HCl y un alcohol tal como MeOH, en un disolvente apropiado tal como THF. Se acopla la amina 4 con un derivado de ácido carboxílico R¹-OH, tal como un anhídrido o ácido carboxílico, en presencia de un agente de acoplamiento tal como HATU, o con PyBOP y base tal como DIEA, para dar los compuestos 5 deseados.
- 25

Esquema 2



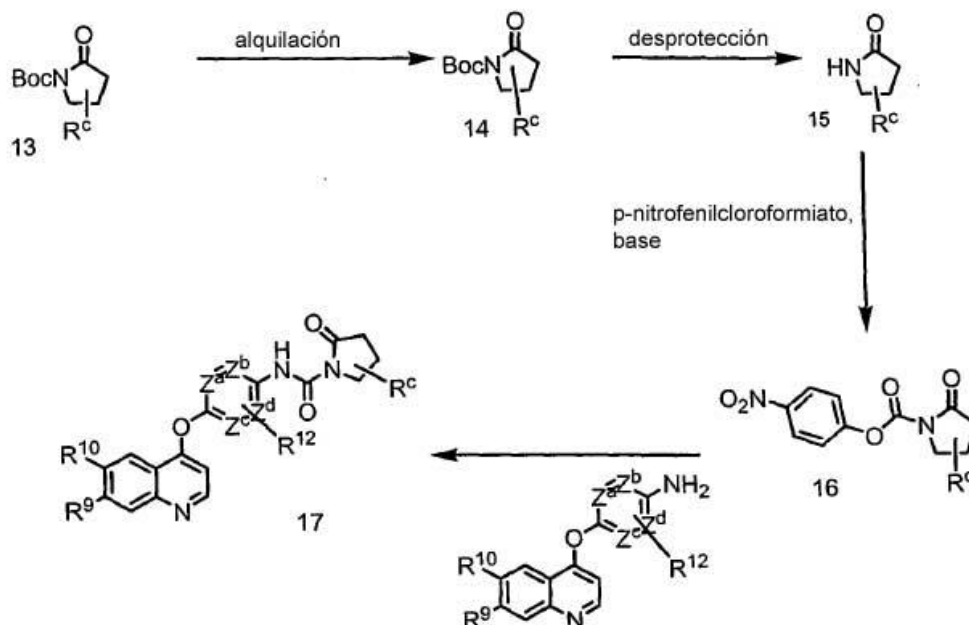
Alternativamente, pueden prepararse compuestos de la invención en los que X es O y R¹ es 2-oxopirrolilo mediante el método descrito en el esquema 2. Se condensa el derivado de quinolina sustituido con halo 6, con alcohol 7, se calienta, preferiblemente en presencia de un catalizador tal como DMAP, disolvente tal como dioxano y base, tal como piridina para formar el éter 8. Preferiblemente se calienta la reacción por encima de TA, más preferiblemente por encima de 75°C, incluso más preferiblemente a aproximadamente 110°C. Se reduce el compuesto nitro 8 para dar la amina 9 tal como mediante tratamiento con Fe, HCl y un alcohol tal como MeOH, en un disolvente apropiado tal como THF. Se acopla la amina 9 con un ácido carboxílico, en presencia de un agente de acoplamiento tal como HATU para dar los compuestos 10 deseados.

Esquema 3



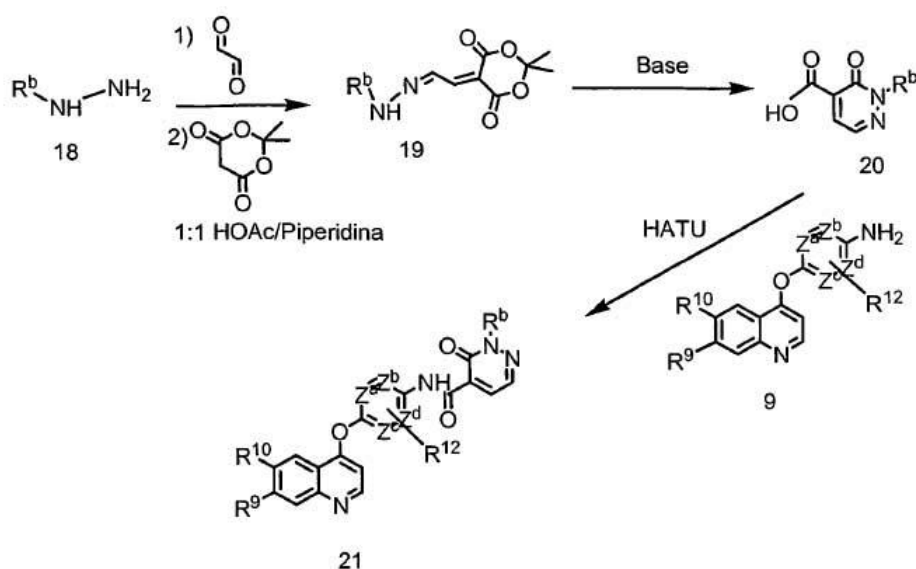
Alternativamente, pueden prepararse compuestos de la invención en los que R¹ es 2-oxoimidazolilo mediante el método descrito en el esquema 3. Puede activarse la amina 9 tal como con un cloroformiato para formar el carbamato 11. Se trata la imidazolidin-2-ona sustituida con base, tal como NaH, en un disolvente apropiado tal como DMF y se añade al carbamato 11 para proporcionar los compuestos 12 deseados.

Esquema 4



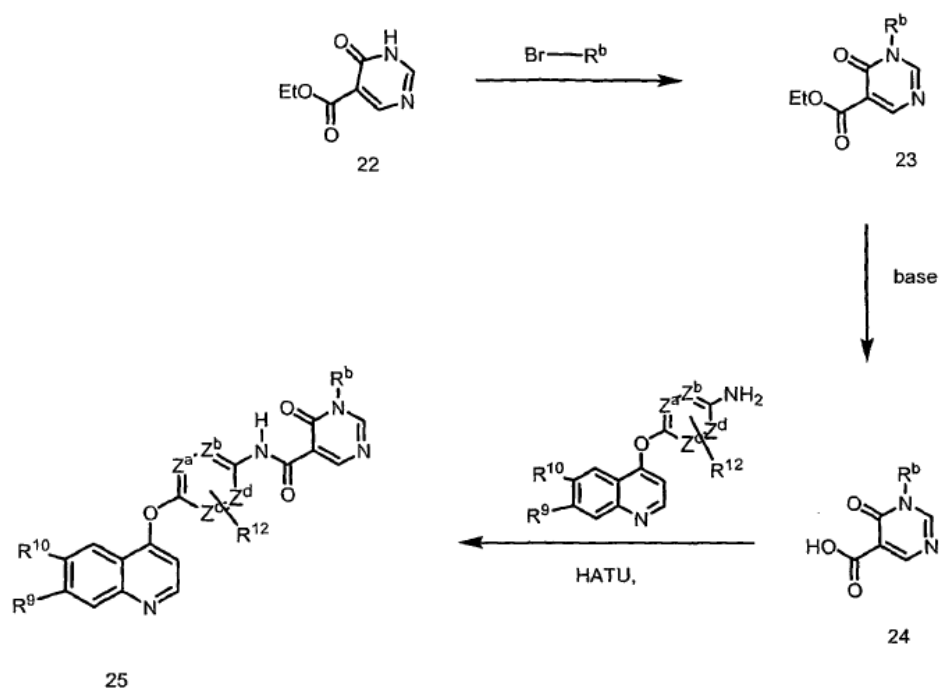
Pueden prepararse compuestos de la invención en los que R^1 es 2-oxopirrolilo mediante el método descrito en el esquema 4. Se alquila la 2-oxopirrolidina N-prottegida 13 tal como mediante tratamiento con base, por ejemplo LDA, en un disolvente adecuado tal como THF, seguido por adición de un compuesto con un grupo saliente apropiado, tal como un sustituyente halo. La temperatura de reacción está preferiblemente por debajo de TA, preferiblemente a aproximadamente 0°C . Tras la desprotección, tal como mediante tratamiento con TFA, cuando la amina está protegida con un grupo BOC, se trata la amina libre 15 con un cloroformiato en presencia de base, tal como TEA, para formar el éster activo 16. El tratamiento del éster 16 con una amina da las amidas 17 deseadas.

Esquema 5



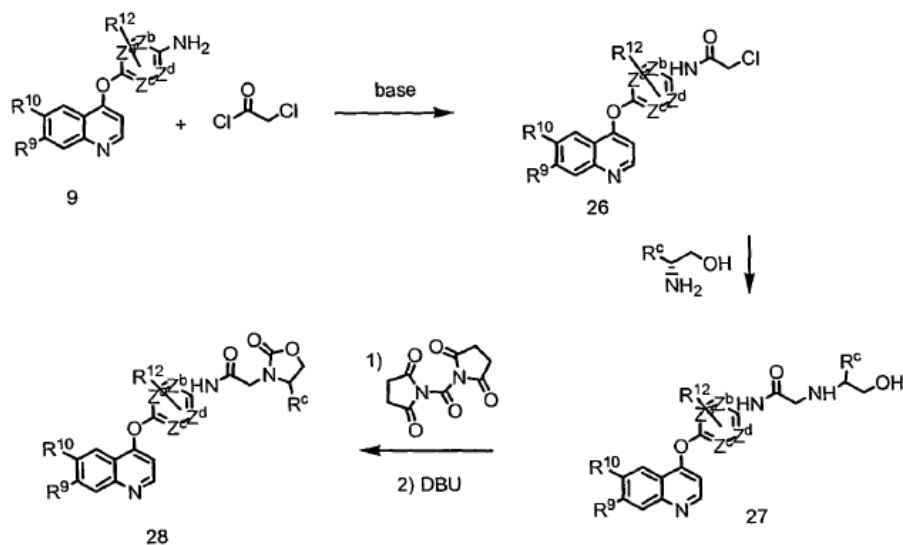
Pueden prepararse piridazinas sustituidas 21 de la invención mediante el método descrito en el esquema 5. Se hacen reaccionar hidrazinas 18 con oxalaldehído, después con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona seguido por ácido, tal como ácido acético, y piperidinas, para formar el diaza-butadien-4-ilideno 19. La ciclación, tal como mediante tratamiento con base, por ejemplo metóxido de sodio, da el ácido piridazina-carboxílico 20. Se calienta la reacción a una temperatura por encima de TA, preferiblemente aproximadamente a reflujo. La formación de las amidas 21 deseadas a partir de la piridazina 20 se realiza mediante el procedimiento de acoplamiento descrito anteriormente, o con PyBOP y base tal como DIEA.

Esquema 6



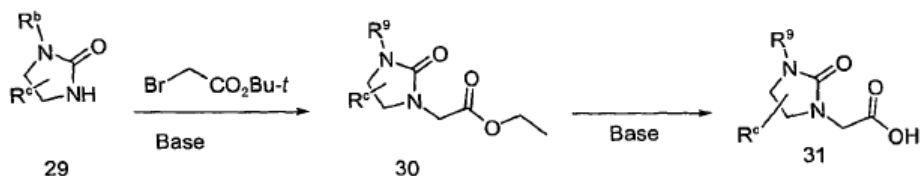
Pueden prepararse pirimidinas sustituidas 25 de la invención mediante el método descrito en el esquema 6. La alquilación del éster de oxo-1,6-dihidropirimidina 22, tal como mediante reacción con el haluro apropiado en presencia de base, por ejemplo K₂CO₃ y un disolvente tal como DMF, proporcionó las pirimidinas sustituidas 23. La desesterificación de 23, tal como mediante tratamiento con base, por ejemplo NaOH, proporciona el ácido carboxílico 24, que puede acoplarse mediante los métodos descritos anteriormente para proporcionar las amidas 25.

Esquema 7



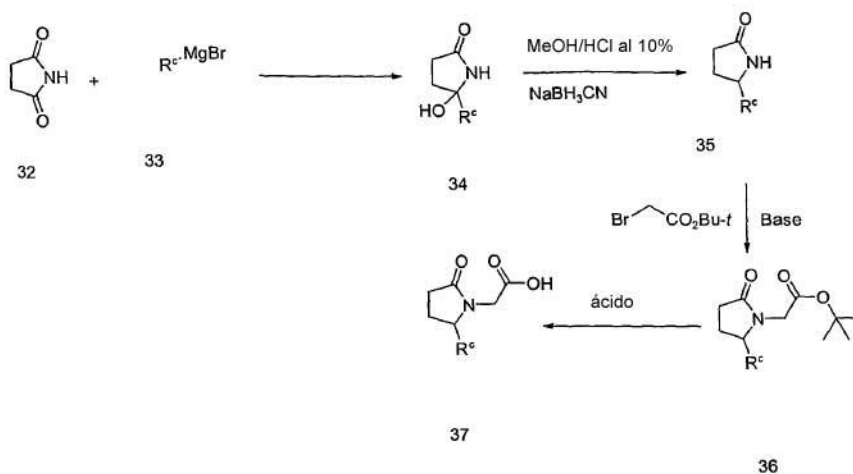
Pueden prepararse oxazolidin-acetamidas sustituidas 28 de la invención mediante el método descrito en el esquema 7. El tratamiento de la amina 9 con un compuesto de acetilo activado, por ejemplo cloruro de cloroacetilo, tal como en presencia de base, por ejemplo NaHCO₃, proporciona la cloroacetamida 26. Se mantiene la reacción a una temperatura por debajo de TA, preferiblemente a aproximadamente 0°C. El tratamiento de la acetamida 26 con un amino-alcohol, a una temperatura por encima de TA, preferiblemente por encima de 50°C, más preferiblemente a aproximadamente 80°C, proporciona la acetamida sustituida 27. La ciclación de la acetamida 27, tal como mediante tratamiento con 1-(2,5-dioxopirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-2,5-diona y DBU, da las oxazolidin-acetamidas 28 deseadas.

Esquema 8



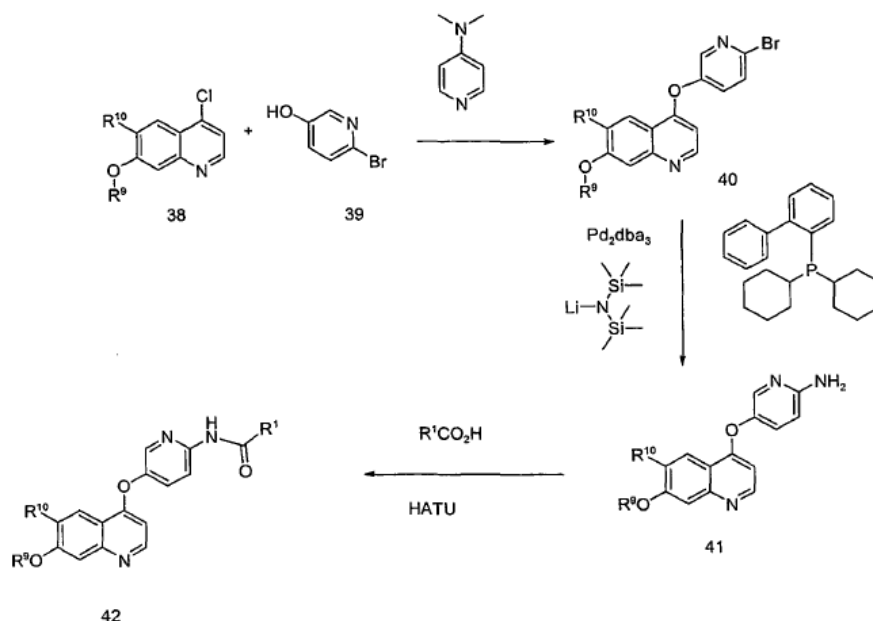
Pueden prepararse ácidos imidazolidinacéticos 31 de la invención mediante el método descrito en el esquema 8. La alquilación de la imidazolidina 29, tal como mediante tratamiento con base, por ejemplo NaH, seguido por adición del éster de ácido haloacético apropiado proporciona la imidazolidina sustituida 30 deseada. La desesterificación de 30, tal como mediante tratamiento con base, por ejemplo NaOH, proporciona el ácido acético 31 deseado, que puede acoplarse con una amina para proporcionar las acetamidas de la invención.

Esquema 9



De manera similar, pueden prepararse ácidos pirrolilacéticos 37 de la invención mediante el método descrito en el esquema 9. Hidroxi-pirroles sustituidos 34, formados tal como mediante reacciones de Grignard con pirrolidin-2,5-diona y bromuros de magnesio sustituidos, se reducen, tal como con NaBH₃CN y ácido, por ejemplo HCl, para proporcionar las pirrolidonas 35. La alquilación de la pirrolidona, tal como con tratamiento con base, por ejemplo NaH, seguido por adición de 2-haloacetatos, proporciona los acetatos de pirrolidinilo 36 deseados. La desesterificación de 36, tal como mediante tratamiento con ácido, por ejemplo HCl, proporciona el ácido pirrolidinilacético 37 deseado que puede tratarse con una amina tal como se describió anteriormente para proporcionar las acetamidas de la invención.

Esquema 10



Alternativamente, pueden prepararse compuestos de la invención en los que W es piridilo mediante el método descrito en el esquema 10. Se condensa el derivado de quinolina sustituido con halo 38, con alcohol 39, preferiblemente en presencia de un catalizador tal como DMAP, disolvente tal como dioxano y base, tal como piridina para formar el éter 40. Preferiblemente se calienta la reacción por encima de TA, más preferiblemente por encima de aproximadamente 75°C, incluso más preferiblemente a aproximadamente 105°C. Se convierte el compuesto de halo 40 en la amina 41 tal como mediante tratamiento con LiHMDS, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo y un catalizador de paladio, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Preferiblemente se calienta la reacción por encima de TA, más preferiblemente a aproximadamente 65°C. Se acopla la amina 41 con un ácido carboxílico, en presencia de un agente de acoplamiento tal como HBTU, para dar los compuestos 42 deseados.

Los compuestos de partida definidos en los esquemas 1-10 también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protegida si es necesario y/o en forma de sales, siempre que esté presente un grupo de formación de sal y la reacción en forma de sal sea posible. Si se desea, puede convertirse un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I o un N-óxido del mismo; puede convertirse un compuesto de fórmula I en una sal; puede convertirse una sal de un compuesto de fórmula I en el compuesto libre u otra sal; y/o puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de fórmula I en los isómeros individuales.

Pueden obtenerse N-óxidos de una manera conocida haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con peróxido de hidrógeno, oxona o un perácido, por ejemplo mCPBA, en un disolvente inerte, por ejemplo CH_2Cl_2 , o una mezcla de H_2O y un alcohol tal como MeOH o EtOH, a una temperatura de entre aproximadamente -10-35°C, tal como aproximadamente 0°C-TA.

Si uno o más de otros grupos funcionales, por ejemplo carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, están protegidos o necesitan protegerse en un compuesto de fórmula I o en la preparación de compuestos de fórmula I, porque no deben participar en la reacción, son grupos tal como se usan habitualmente en la síntesis de compuestos peptídicos y también de cefalosporinas y penicilinas, tales como derivados de ácido nucleico y azúcares.

Los grupos protectores pueden estar ya presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales afectados frente a reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis y reacciones similares. Una característica de los grupos protectores es que se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias no deseadas, a la eliminación, normalmente mediante solvolisis, reducción, fotólisis o también mediante actividad enzimática, por ejemplo en condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista conoce, o puede establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y a continuación en el presente documento.

La protección de tales grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de eliminación se describen por ejemplo en trabajos de referencia convencionales, tales como J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York (1973), en T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York (1981), en "The Peptides", volumen 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, Londres y Nueva Cork (1981), en "Methoden der Organischen Chemie"

(Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach and Basel (1982) y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de hidratos de carbono: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

- 5 En las etapas de procedimiento adicionales, llevadas a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deben participar en la reacción pueden estar presentes en forma no protegida o pueden protegerse por ejemplo mediante uno o más de los grupos protectores mencionados anteriormente en "grupos protectores". Entonces los grupos protectores se eliminan total o parcialmente según uno de los métodos descritos en esa parte.
- 10 Pueden prepararse sales de un compuesto de fórmula I con un grupo de formación de sal de una manera conocida en sí misma. Por tanto, pueden obtenerse sales de adición de ácido de compuestos de fórmula I mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. También puede convertirse una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo, un dihalogenuro de un compuesto de fórmula I) en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo, un monohalogenuro); esto puede realizarse calentando hasta
- 15 obtener una masa fundida, o por ejemplo calentando un sólido a alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de desde 130 hasta 170°C, expulsándose una molécula del ácido por molécula de un compuesto de fórmula I.

Habitualmente pueden convertirse sales en compuestos libres, por ejemplo tratando con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino o hidróxidos de metal alcalino, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

- 20 Todas las etapas de procedimiento descritas en el presente documento pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas, preferiblemente en las mencionadas específicamente, en ausencia o habitualmente en presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente los que son inertes frente a los reactivos usados y que pueden disolver los mismos, en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos, por ejemplo en
- 25 forma de H^+ , dependiendo del tipo de reacción y/o reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en el intervalo de desde aproximadamente -100°C hasta aproximadamente 190°C, preferiblemente desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo a de aproximadamente -80°C a aproximadamente 60°C, a TA, a de aproximadamente -20°C a aproximadamente 40°C o al punto de ebullición del disolvente usado, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado a presión, y/o en una
- 30 atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o nitrógeno.

Puede haber sales presentes en todos los compuestos de partida y productos transitorios, si contienen grupos de formación de sal. También puede haber sales presentes durante la reacción de tales compuestos, siempre que la reacción no se vea alterada por las mismas.

- 35 En determinados casos, normalmente en procesos de hidrogenación, es posible lograr reacciones estereoselectivas, permitiendo por ejemplo una recuperación más fácil de isómeros individuales.

- 40 Los disolventes de los que pueden seleccionarse que son adecuados para la reacción en cuestión incluyen por ejemplo H_2O , ésteres, normalmente alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, EtOAc, éteres, normalmente éteres alifáticos, por ejemplo, Et_2O , o éteres cíclicos, por ejemplo, THF, hidrocarburos aromáticos líquidos, normalmente benceno o tolueno, alcoholes, normalmente MeOH, EtOH o 1-propanol, IPOH, nitrilos, normalmente CH_3CN , hidrocarburos halogenados, normalmente CH_2Cl_2 , amidas ácidas, normalmente DMF, bases, normalmente bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina, ácidos carboxílicos, normalmente ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH, anhídridos de ácido carboxílico, normalmente anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, normalmente ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo, disoluciones acuosas, a menos que
- 45 se mencione lo contrario en la descripción del procedimiento. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en el procesamiento, por ejemplo en cromatografía.

- 50 La invención también se refiere a las formas del procedimiento en las que se parte de un compuesto que puede obtenerse en cualquier fase como producto transitorio y se llevan a cabo las etapas que faltan, o se detiene el procedimiento en cualquier fase, o se forma un material de partida en las condiciones de reacción, o se usa dicho material de partida en forma de una sal o derivado reactivo, o se produce un compuesto que puede obtenerse mediante el procedimiento según la invención y se procesa dicho compuesto *in situ*. En la realización preferida, se parte de los materiales de partida que conducen a los compuestos descritos anteriormente como preferidos.

Los compuestos de fórmula I, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el disolvente usado para la cristalización (presente como solvatos).

- 55 Nuevos materiales de partida y/o productos intermedios, así como procedimientos para la preparación de los mismos, también son objeto de esta invención. En la realización preferida, se usan tales materiales de partida y condiciones de reacción seleccionadas de modo que se permite obtener los compuestos preferidos.

Los materiales de partida de la invención se conocen, están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse de manera análoga a, o según, métodos que se conocen en la técnica.

En la preparación de materiales de partida, si es necesario, deben protegerse grupos funcionales existentes que no participan en la reacción. Grupos protectores preferidos, su introducción y su eliminación se describen anteriormente o en los ejemplos.

Todos los materiales de partida restantes se conocen, pueden prepararse según procedimientos conocidos o pueden obtenerse comercialmente; en particular, pueden prepararse usando procedimientos tal como se describen en los ejemplos.

Los compuestos de la presente invención pueden presentar, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con una base o un ácido ópticamente activo. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico, y después la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas de esas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse mediante medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación y después hidrolizarse para proporcionar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención también pueden obtenerse usando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto producirse como racematos y mezclas racémicas, mezclas escalémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas de tales formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, por ejemplo, tal como se ilustra a continuación:



La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos también pueden producirse en formas isoméricas con doble enlace en cis o trans, o E o Z. Todas estas formas isoméricas de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

Pueden unirse sustituyentes en restos de anillo (por ejemplo, fenilo, tienilo, etc.) a átomos específicos, mediante lo cual se pretende que se fijen a ese átomo, o pueden dibujarse sin estar unidos a ningún átomo específico, mediante lo cual se pretende que estén unidos a cualquier átomo disponible que no esté ya sustituido con un átomo distinto de H (hidrógeno).

Los compuestos de esta invención pueden contener sistemas de anillos heterocíclicos unidos a otro sistema de anillos. Tales sistemas de anillos heterocíclicos pueden unirse a través de un átomo de carbono o un heteroátomo en el sistema de anillos.

Alternativamente, un compuesto de cualquiera de las fórmulas representadas en el presente documento puede sintetizarse según cualquiera de los procedimientos expuestos en el presente documento. En los procedimientos expuestos en el presente documento, las etapas pueden realizarse en un orden alterno o pueden ir precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales según sea necesario. Los procedimientos pueden comprender además usar condiciones de reacción apropiadas, incluyendo disolventes inertes, reactivos adicionales, tales como bases (por ejemplo, LDA, DIEA, piridina, K_2CO_3 y similares), catalizadores y formas de sal de los anteriores. Los productos intermedios pueden aislarse o continuar *in situ*, con o sin purificación. En la técnica se conocen métodos de purificación e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (en fase líquida y de gas y

similares), extracción, destilación, trituración, HPLC en fase inversa y similares. En la técnica se conocen condiciones de reacción tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiente) y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción.

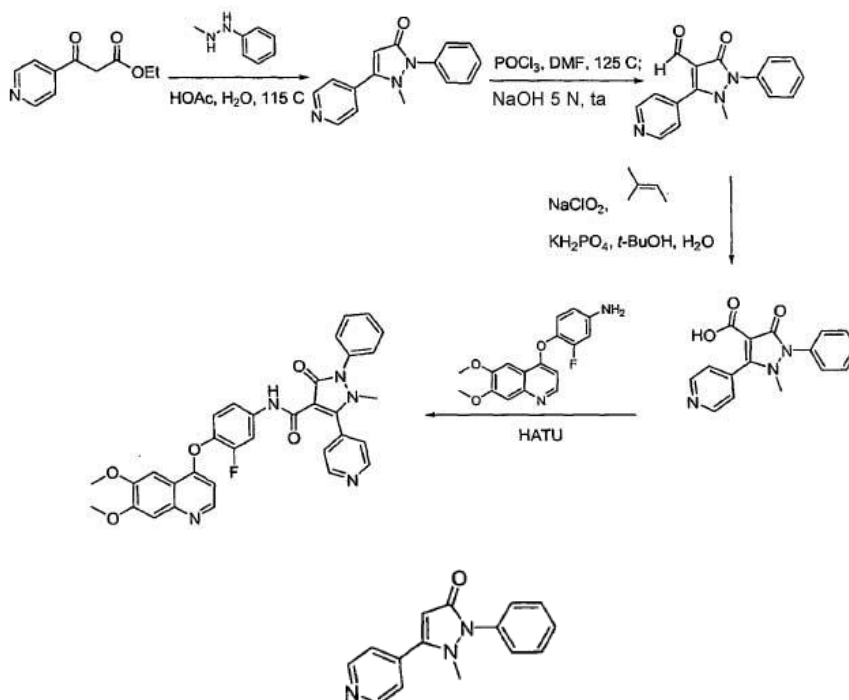
Tal como puede apreciar el experto en la técnica, no se pretende que los esquemas sintéticos anteriores comprendan una lista exhaustiva de todos los medios mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Métodos adicionales resultarán evidentes para los expertos habituales en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas sintéticas descritas anteriormente pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. En la técnica se conocen transformaciones de química sintética y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos inhibidores descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2ª edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlín Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, "Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis", 2ª edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons (1995).

Los compuestos de esta invención pueden modificarse añadiendo funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la técnica e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

Estas descripciones detalladas se encuentran dentro del alcance y sirven para mostrar a modo de ejemplo los procedimientos de síntesis general descritos anteriormente, que forman parte de la invención. Estas descripciones detalladas se presentan únicamente con fines ilustrativos y no se pretende que sean una limitación del alcance de la invención.

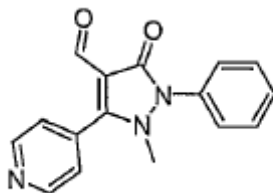
A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se obtuvieron disolventes anhidros tales como DMF, THF, CH_2Cl_2 y tolueno de Aldrich Chemical Company, EMD entre otros.

Ejemplo 1

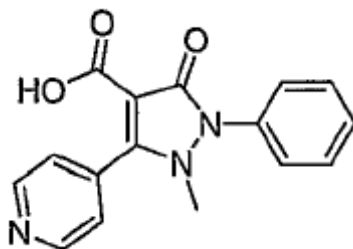


Etapa 1: 1-metil-2-fenil-5-(piridin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona. Se suspendieron isonicotinoilacetato de etilo (3,01 g, 16 mmol) y 1-metil-2-fenilhidrazina (2,03 g, 17 mmol) en agua (50 ml) y se añadió ácido acético glacial (1,35 ml, 23 mmol). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (115°C) y se agitó. Después de 4 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2

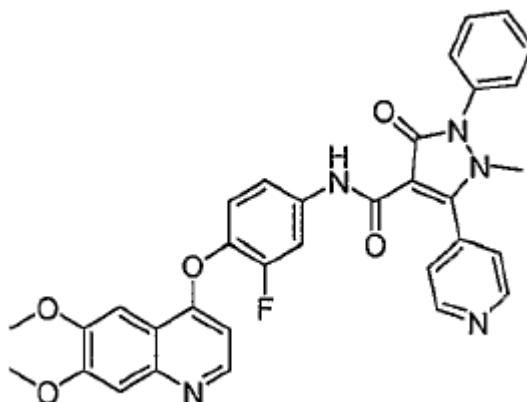
x 100 ml; 50 ml), DCM / MeOH 10:1 (110 ml) y de nuevo con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto sobre gel de sílice (DCM -> DCM / MeOH 20:1->10:1 -> DCM / amoniaco 2 N en MeOH 10:1-> 4:1). Se recogieron fracciones con producto, se concentraron y se purificaron de nuevo sobre gel de sílice usando DCM -> DCM / MeOH 20:1 -> DCM / amoniaco 2 N en MeOH 5:1). Se recogieron las fracciones con producto y se concentraron para dar 1-metil-2-fenil-5-(piridin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona (3,31 g, pureza del 70%, 9,2 mmol, 59%). EM (ESI ion pos.) m/z: 252 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₅H₁₃N₃O: 251.



Etapa 2. 1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carbaldehído. A un matraz de fondo redondo de 25 ml con barra de agitación se le añadió N,N-dimetilformamida (10,0 ml, 130 mmol). Se enfrió el matraz en un baño de agua con hielo y se añadió oxicloruro de fósforo (4,2 ml, 45 mmol). Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno. Después de 50 minutos, se transfirió, primero con una jeringa y después con pipeta, a una disolución de 1-metil-2-fenil-5-(piridin-4-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona (3,31 g, 13 mmol) en DMF (18 ml). Se colocó el matraz en un baño de aceite precalentado (120°C), se agitó durante 12 minutos y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se vertió la reacción en una disolución acuosa de NaOH 5 N (40 ml) y se diluyó en agua con hielo (~75 ml). Se añadieron más hielo y agua. Se extrajo la fase acuosa con cloroformo y se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Había DMF presente, así que se diluyó el material bruto con cloroformo y se lavó con agua. Se extrajeron las extracciones acuosas con cloroformo y se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto. EM (ESI ion pos.) m/z: 280 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₆H₁₃N₃O₂: 279. Se llevó el material a la siguiente etapa sin purificación adicional.

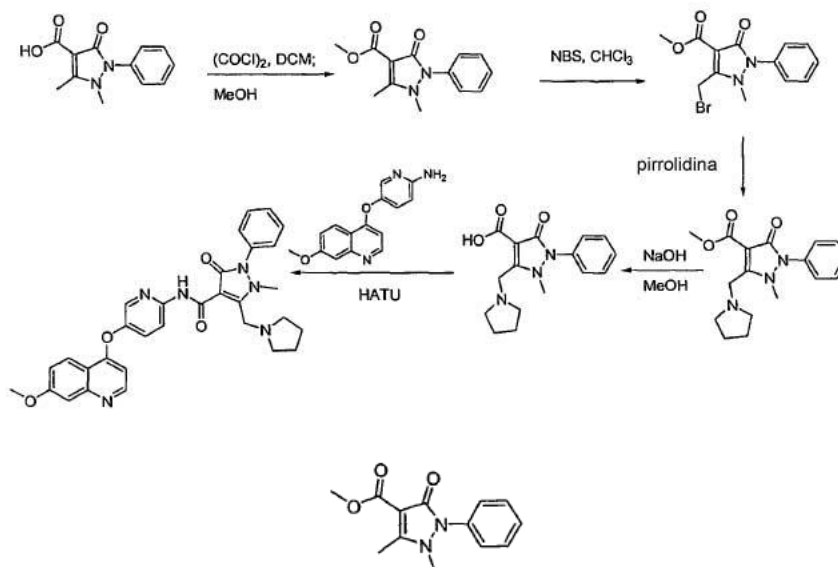


Etapa 3: ácido 1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico. Se disolvió 1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carbaldehído bruto en t-BuOH (~70 ml) y se añadió 2-metil-2-butenol (25 ml, 236 mmol), seguido por clorito de sodio (2,43 g, 27 mmol) en agua (30 ml) con un aclarado con ~5 ml de agua. Entonces se añadió fosfato de potasio monobásico (10,35 g, 76 mmol) como una suspensión en agua (~70 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de 9 horas, se vertió la reacción en agua (400 ml) y entonces se extrajo la fase acuosa de forma exhaustiva con EtOAc, DCM y DCM / MeOH 10:1 hasta que se hubo extraído la mayor parte del producto. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el ácido 1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico deseado (1,98 g, 6,7 mmol, rendimiento del 52% a lo largo de dos etapas). EM (ESI ion pos.) m/z: 296 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₆H₁₃N₃O₃: 295.



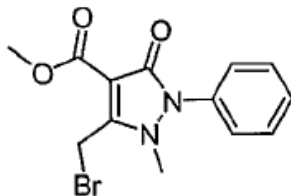
Etapa 4. N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. Se disolvieron 4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorobenzamina (628,9 mg, 2,001 mmol) y ácido 1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (520 mg, 1,76 mmol) (1,679 g de una disolución al ~30% en peso de ácido en DMF) en DCM (20 ml) y se añadió HATU (1,042 g, 2,740 mmol). Se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche y entonces se filtró. Se lavó el sólido filtrado con diclorometano y se concentró el filtrado y se purificó sobre gel de sílice (DCM->DCM / MeOH 50:1->25:1->10:1). Se recogieron las fracciones con producto, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (DCM / MeOH 30:1->20:1->10:1). Se recogieron las fracciones con producto, se concentraron y se purificaron de nuevo sobre gel de sílice (DCM / MeOH 25:1->20:1). Se recogieron las fracciones con producto puro y se concentraron para dar la N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida deseada (225,9 mg, 0,382 mmol, rendimiento del 22%). EM (ESI ion pos.) m/z: 592 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₂₆FN₅O₅: 591. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 10,96 (s, 1H), 8,88 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 8,48 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,65-7,47 (m, 8 H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 6 H), 3,20 (s, 3 H).

Ejemplo 2

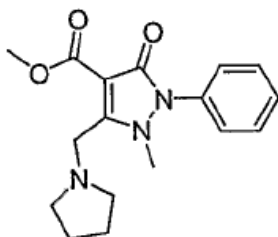


Etapa 1: 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo. Se disolvió ácido 2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (7,55 g, 33 mmol) en diclorometano (145 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (4,1 ml, 46 mmol) mediante una jeringa a lo largo de aproximadamente 10 minutos, dando como resultado burbujeo vigoroso. Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, se extinguió cuidadosamente la reacción con MeOH (100 ml). Se añadió el metanol lentamente al principio ya que se observó un violento desprendimiento de gas. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y entonces se repartió entre diclorometano (125 ml) y bicarbonato de sodio saturado (125 ml). Se añadieron más diclorometano y bicarbonato de sodio saturado, y se separaron las fases de la disolución bifásica homogénea. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 100 ml) y se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato

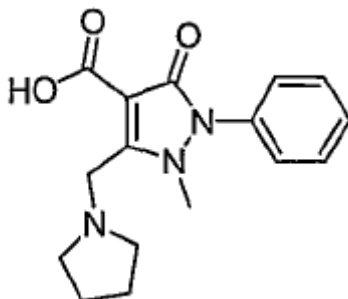
de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo deseado (7,82 g, pureza del 79% mediante HPLC, 25 mmol, rendimiento del 77%). EM (ESI ion pos) m/z: 247 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₃H₁₄N₂O₃: 246.



- 5 Etapa 2: 5-(bromometil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo. Se disolvió 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (7,82 g, 31,8 mmol) en CHCl₃ (150 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (6,91 g, 38,8 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente, y después de 1,5 horas, se añadió más NBS (6,23 g, 35,2 mmol). Después de otra hora de agitación, se filtró la reacción y se lavó el sólido con cloroformo. Se concentró el filtrado, se trató con diclorometano y se filtró de nuevo. Se concentró de nuevo el filtrado y se filtró a través de gel de sílice (~ 3 pulgadas, diclorometano / MeOH). Se recogieron las fracciones con producto, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (diclorometano / MeOH) para dar el 5-(bromometil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (4,11 g, pureza del 82%, 10,4 mmol, rendimiento del 33%). EM (ESI ion pos.) m/z: 325, 327 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₃H₁₃Br^{81,0}N₂O₃: 324. Masa exacta calculada para C₁₃H₁₃Br^{79,0}N₂O₃: 326.

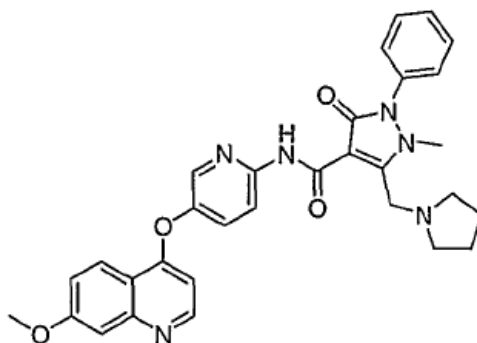


- 15 Etapa 3: 1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo. Se disolvió 5-(bromometil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,266 g, 3,9 mmol) en diclorometano (30 ml) y se añadió pirrolidina (0,40 ml, 4,8 mmol) mediante una jeringa. Se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 20 minutos se añadió más pirrolidina (0,090 ml, 1,1 mmol) y se continuó la agitación durante 3,5 horas. Se concentró la reacción y se purificó sobre gel de sílice (diclorometano, MeOH, amoníaco 2 N en MeOH) para dar el 1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo deseado (1,182 g, pureza del 70% en HPLC, 2,62 mmol, rendimiento del 67%). EM (ESI ion. pos.) m/z: 316 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₇H₂₁N₃O₃: 315.



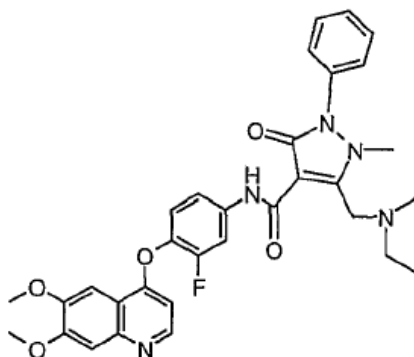
- 25 Etapa 4: ácido 1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico. Se disolvió 1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,182 g, 3,7 mmol) en MeOH (17 ml) y se añadieron hidróxido de sodio (4,2 ml, 1,0 M, 4,2 mmol) e hidróxido de sodio sólido (282 mg, 7,05 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, y entonces se agitó a 90°C durante 1 hora. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se trató con HCl ac. al 10% para reducir el pH hasta aproximadamente 2. Se concentró la reacción, se trató con diclorometano / MeOH 1:1 y se filtró. Se concentró el filtrado para dar el 1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo deseado (1,342 g, pureza del 77% mediante HPLC, 3,43 mmol, rendimiento del 93%). EM (ESI ion pos.) m/z: 302 (MH⁺).

Masa exacta calculada para $C_{16}H_{19}N_3O_3$: 301.



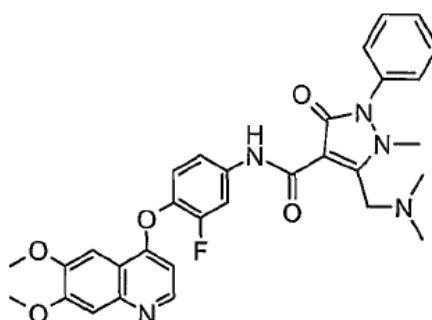
Etapa 5: N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. Se suspendieron 5-(7-metoxi-quinolin-4-iloxi)piridin-2-amina (549 mg, 2,05 mmol) y ácido 1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (696 mg, 2,31 mmol) en diclorometano (10 ml) y se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,70 ml, 4,0 mmol), DMF (0,5 ml) y más diclorometano (5 ml). Finalmente se añadió HATU (1,004 g, 2,641 mmol) y se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2,5 semanas se filtró la reacción y se lavó el sólido con DCM y MeOH. Se concentró el filtrado y se purificó sobre gel de sílice (~3 pulgadas, diclorometano, MeOH, amoníaco 2 N en MeOH) para dar la N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida deseada (90,6 mg, 0,165 mmol, 8%). EM (ESI ion pos.) m/z: 551 (MH⁺). Masa exacta calculada para $C_{31}H_{30}N_6O_4$: 550. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 11,44 (s, 1H), 8,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,30-8,21 (m, 2 H), 7,62-7,37 (m, 7 H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,73 (s, 4 H), 1,84 (s, 4 H).

Ejemplo 3



N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-((etil(metil)amino)metil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z 586 (MH⁺). Masa exacta calculada para $C_{32}H_{32}FN_5O_5$: 585. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 11,08 (s, 1 H), 8,49 (d, J=5,26 Hz, 1 H), 7,93 (d, =12,42 Hz, 1 H); 7,68 - 7,25 (m, 8 H), 7,18 (t, J=17,25 Hz, 1 H), 6,43 (d, =6,14 Hz, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,62 (q, J=7,16 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,14 (t, =7,09 Hz, 3 H).

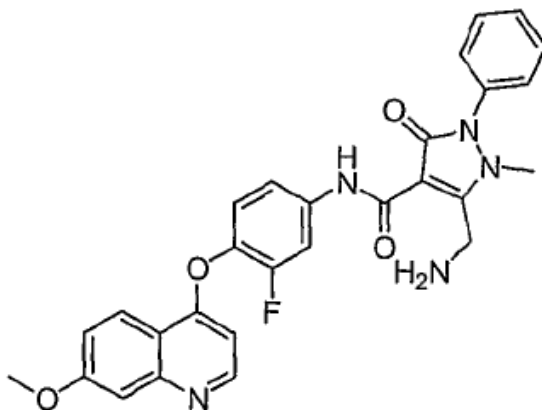
Ejemplo 4



N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-((dimetilamino)metil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z 572 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₀FN₅O₅ 571,6. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 11,06 (1 H, s), 8,49 (1 H, d, =5,3 Hz), 7,93 (1 H, d, =12,4 Hz), 7,66 - 7,28 (8 H, m), 7,18 (1 H, t, =8,8 Hz), 6,44 (2 H, d, =5,5 Hz), 4,16 (2 H, s), 4,11-3,99 (6 H, m), 3,56 (3 H, s), 2,41 (6 H, s).

5

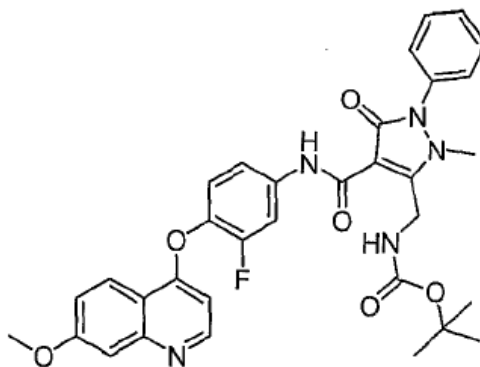
Ejemplo 5



5-(aminometil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 514 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₄FN₅O₄: 513. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 10,93 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 3 H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35-7,16 (m, 3H), 6,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,0 (s a, 3H).

10

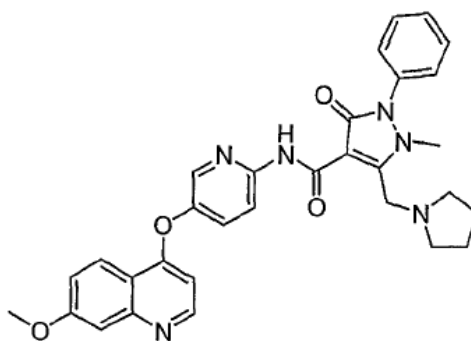
Ejemplo 6



(4-((3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)carbamoil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de terc-butilo: EM (ESI ion pos.) m/z: 614 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₃₂FN₅O₆: 613.

15

Ejemplo 7

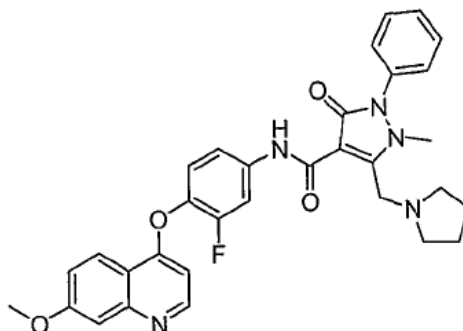


N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-

carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 551 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₀N₆O₄: 550. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 11,44 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,28-8,22 (m, 2H), 7,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,41 (dt, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 3H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,78 - 2,69 (m, 4H), 1,89 - 1,81 (m, 4H).

5

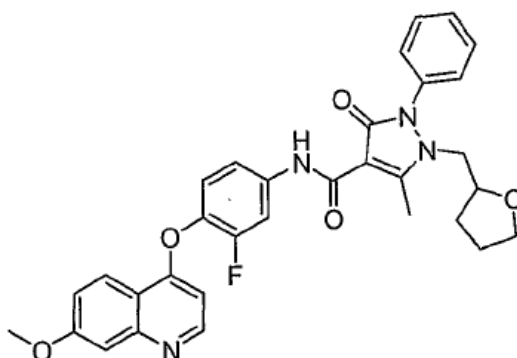
Ejemplo 8



N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 568 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₀FN₅O₄: 567. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 11,06 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 9,0 Hz, 3H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,75 - 2,70 (m, 4H), 1,86 - 1,81 (m, 4H).

10

Ejemplo 9

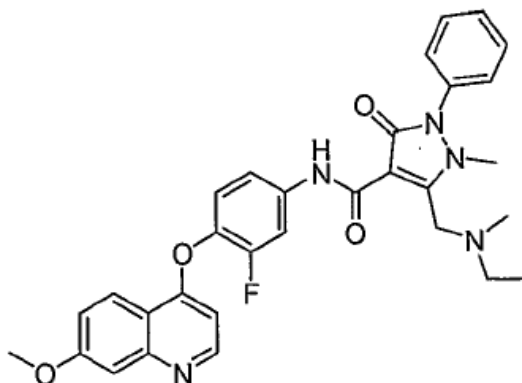


N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 569 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₉FN₄O₅: 568; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 10,94 (s, 1H), 8,76 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 3H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 15,0 Hz, 3,5 Hz, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,84 (quintuplete, J = 6,0 Hz, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 1H).

15

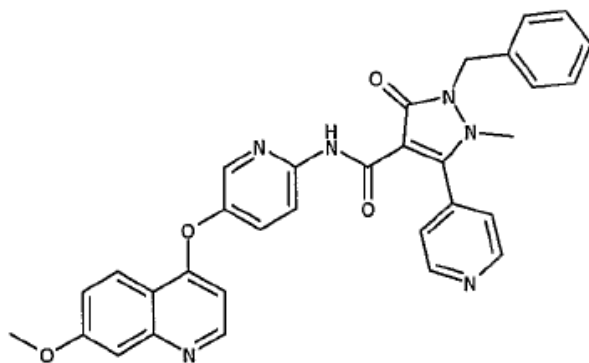
20

Ejemplo 10



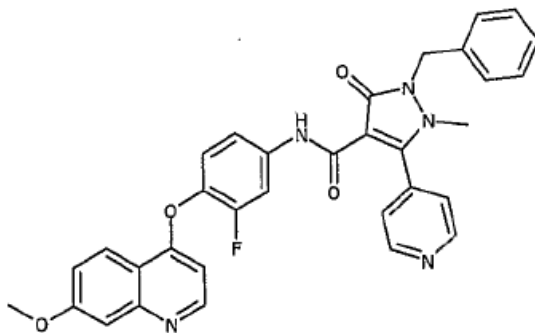
5-((etil(metil)amino)metil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 556 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₀FN₅O₄: 555. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 11,06 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 3H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,63 (cuadruplete, J = 7,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 11



2-bencil-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (ESI ion pos.) m/z 559 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₆N₆O₄ 558.

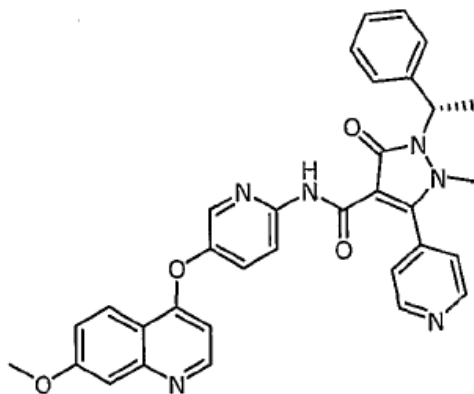
Ejemplo 12



2-bencil-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z 576 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₂₆FN₅O₄ 575.

15

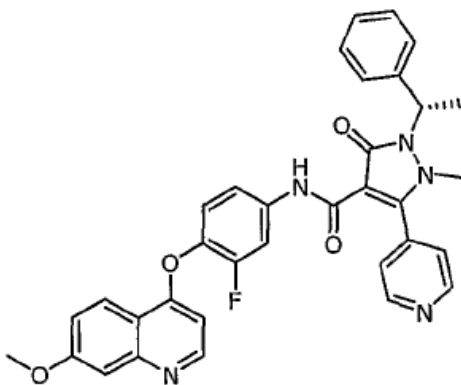
Ejemplo 13



(S)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-(1-feniletil)-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-

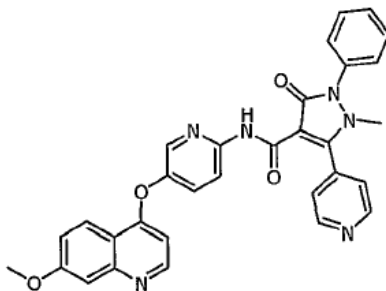
carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 573 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₂₈N₆O₄: 572. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 11,52 (s, 1H), 8,98 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 6H), 6,76 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,17 (cuadruplete, J = 8,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,02 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 14



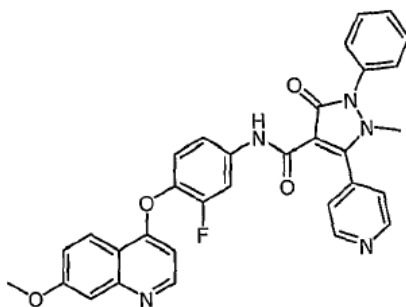
(S)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-(1-feniletil)-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 590 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₂₈FN₅O₄: 589.

Ejemplo 15



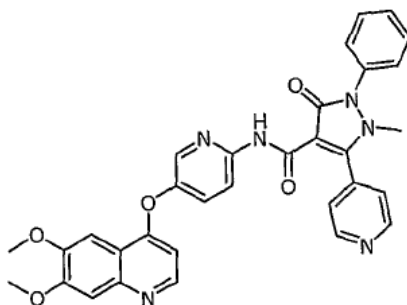
N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 545 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₄N₆O₄: 544.

Ejemplo 16



N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 562 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₄FN₅O₄: 561.

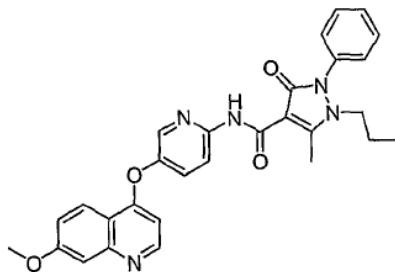
Ejemplo 17



N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 575 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₆N₆O₅: 574.

5

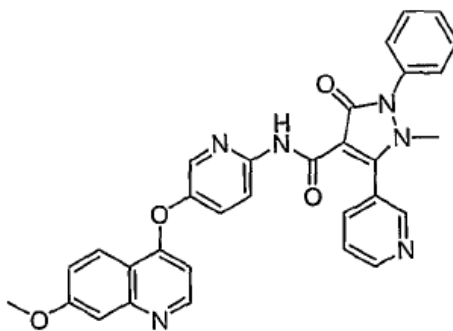
Ejemplo 18



N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 510 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₇N₅O₄: 509. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 0,81 (t, 3H), 1,54 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 6,45 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,41-7,52 (m, 6H), 8,30 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

10

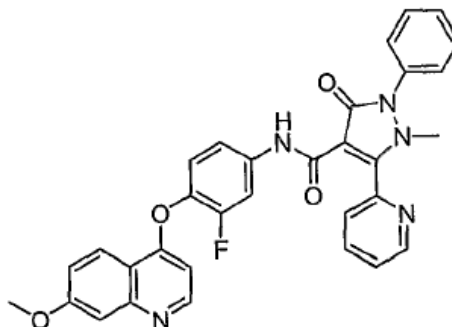
Ejemplo 19



N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 545 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₄N₆O₄: 544. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 3,42 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,37-4,49 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 6,34 (d, J=5,26 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=9,21, 2,48 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,28-7,50 (m, 7H), 8,15 (d, J=6,14 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,29 (d, J=9,06 Hz, 1H), 8,52 (d, J=5,26, 1H), 11,55 (s, 1H).

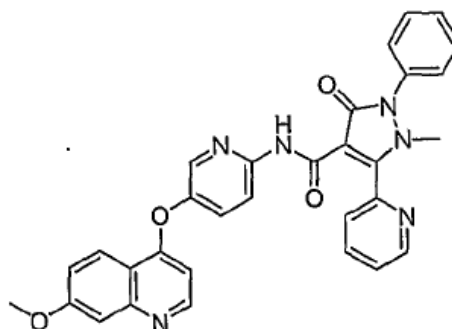
15

Ejemplo 20



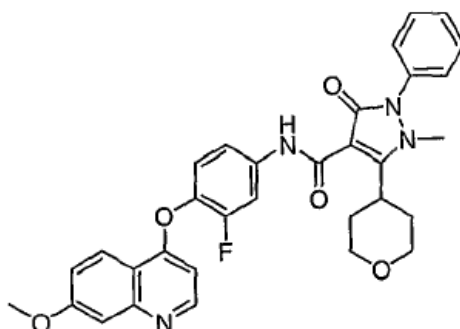
N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida:
 EM (ESI ion pos.) m/z: 562 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₄FN₅O₄: 561. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,80
 5 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,39 (d, J=5,12 Hz, 1H), 7,11-7,32 (m, 4H), 7,40-7,64 (m, 6H), 7,79-8,01 (m, 3H),
 8,25 (d, J=9,21 Hz, 1H), 8,57 (d, J=5,26 Hz, 1H), 8,80 (d, J=4,53 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H).

Ejemplo 21



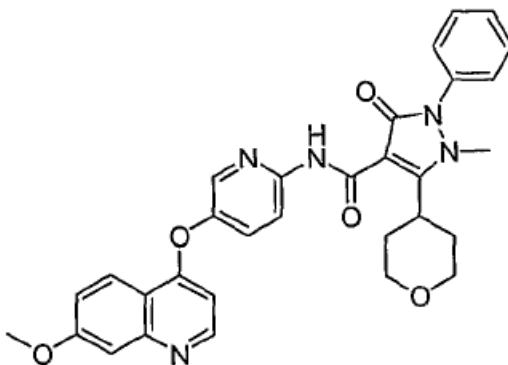
N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida:
 EM (ESI ion pos.) m/z: 545 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₄N₆O₄: 544. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 3,24
 10 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,32 (d, J=5,26 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=9,13, 2,41 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,31-7,53 (m, 7H), 7,80-
 7,90 (m, 2H), 8,10-8,23 (m, 3H), 8,50 (d, J=5,26 Hz, 1H), 8,72 (d, J=4,82 Hz, 1H), 11,39 (s, 1H).

Ejemplo 22



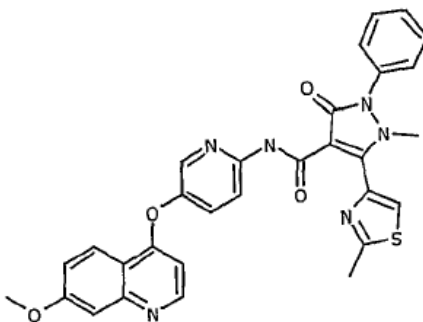
N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-
 carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 569 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₉FN₄O₅: 568. ¹H-RMN (300 MHz,
 CDCl₃): 1,83 (d, J=10,96 Hz, 2H), 2,33 (qd, J=12,57, 4,38 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,63 (t, J=11,03 Hz, 2H), 3,96 (s,
 15 3H), 4,15 (dd, J=11,40, 3,80 Hz, 2H), 4,47-4,60 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 6,40 (dd, J=5,19, 0,80 Hz, 1H), 7,14-7,42 (m,
 4H), 7,46-7,60 (m, 3H), 7,92 (dd, J=12,50, 2,27 Hz, 1H), 8,27 (d, J=9,21 Hz, 1H), 8,59 (d, J=5,26 Hz, 1H), 11,25 (s,
 20 1H).

Ejemplo 23



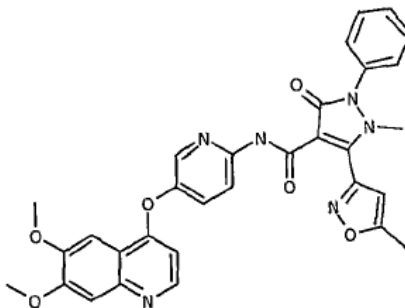
N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 552 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₉N₅O₅: 551. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,76 (d, J=10,67 Hz, 2H), 2,19-2,35 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,07 (dd, J=11,55, 3,80 Hz, 2H), 4,37-4,49 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 6,34 (d, J=5,26 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=9,21, 2,48 Hz, 1H), 7,28-7,50 (m, 5H), 8,15 (d, J=6,14 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,29 (d, J=9,06 Hz, 1H), 8,52 (d, J=5,26 Hz, 1H), 11,55 (s, 1H).

Ejemplo 24



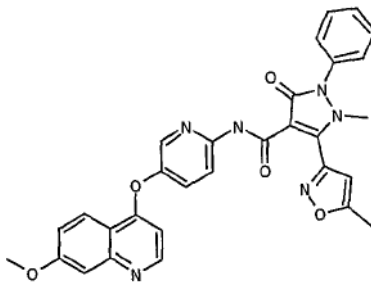
1-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 565 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₄N₆O₄S: 564. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,51 (s, 1 H), 8,62 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 8,32 - 8,36 (m, 2 H), 8,29 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J=9,16, 2,84 Hz, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 2 H), 7,53 - 7,60 (m, 3 H), 7,42 (d, J=2,40 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J=9,09, 2,40 Hz, 1 H), 6,53 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,28 - 3,33 (m, 3 H), 2,78 (s, 3 H):

Ejemplo 25



N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-1-metil-5-(5-metil-3-isoxazolil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 579 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₆N₆O₆: 578.

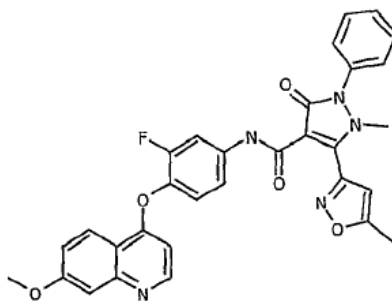
Ejemplo 26



1-metil-5-(5-metil-3-isoxazolil)-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 549 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₄N₆O₅: 548.

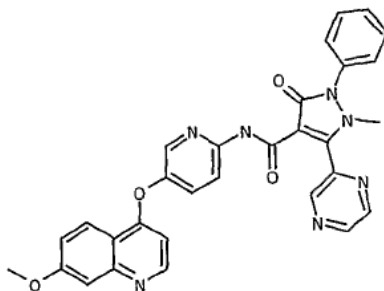
5

Ejemplo 27



N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-metil-5-(5-metil-3-isoxazolil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 566 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₄FN₅O₅: 565.

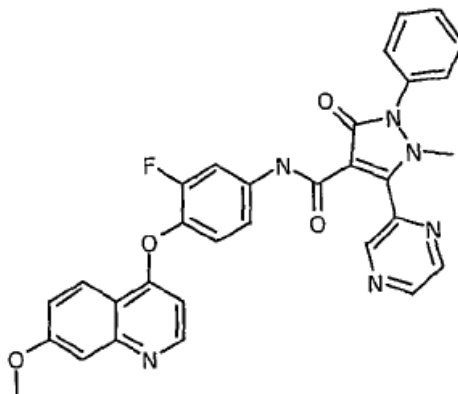
Ejemplo 28



10

1-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-5-(2-pirazinil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 546 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₃N₇O₄: 545.

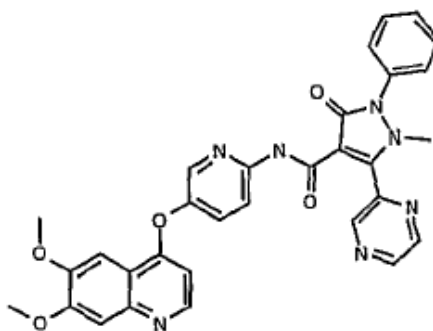
Ejemplo 29



N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(2-pirazinil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 563,2 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₃FN₆O₄: 562.

5

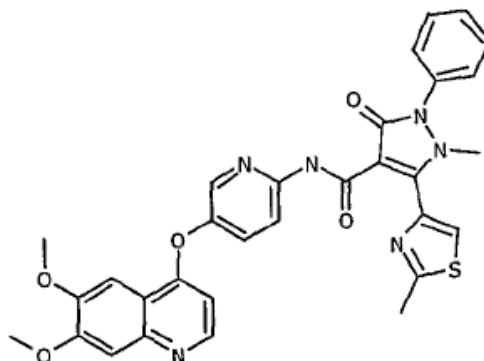
Ejemplo 30



N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-1-metil-3-oxo-2-fenil-5-(2-pirazinil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 576 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₅N₇O₅: 575. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,28 (s, 1 H), 9,11 (d, J=1,14 Hz, 1 H), 8,87 - 8,90 (m, 1 H), 8,85 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 8,48 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 8,34 (d, J=2,91 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J=8,97, 2,91 Hz, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 2 H), 7,57 - 7,63 (m, 3 H), 7,52 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 6,52 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 3,94 (d, J=5,31 Hz, 6 H), 3,30 (s, 3 H).

10

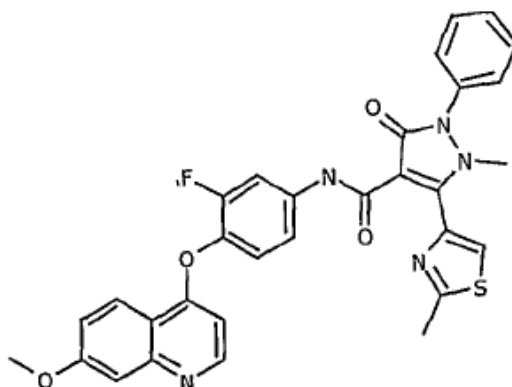
Ejemplo 31



N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-1-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 595 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₆N₆O₅S: 594.

15

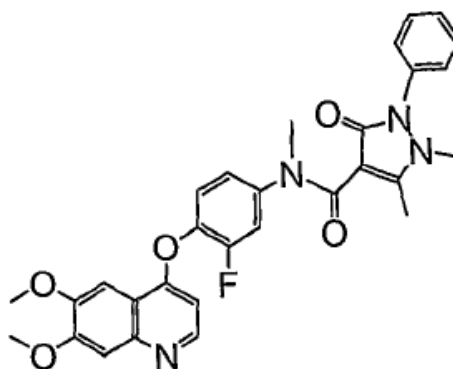
Ejemplo 32



N-(3-fluoro-4-((7-(4-metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-metil-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 582 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₄FN₅O₄S: 581.

5

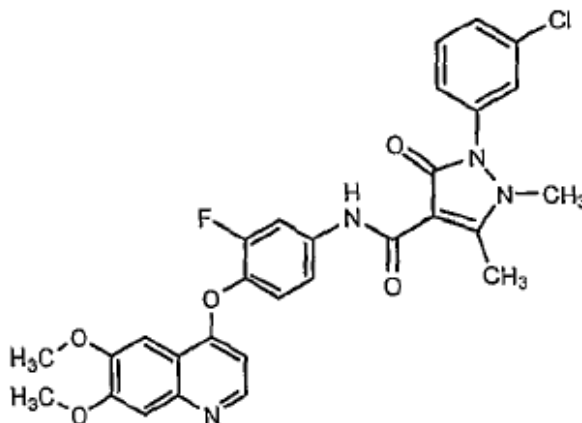
Ejemplo 33



N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N-1,5-trimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z 543 (MH⁺). Masa exacta calculada para: C₃₀H₂₇FN₄O₅ 543. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8,28 (1 H, d, 5,3 Hz), 7,56 (1 H, s), 7,33 - 7,53 (4 H, m), 7,24 - 7,10 (5 H, m), 6,26 (1 H, d, =5,4 Hz), 4,06 (6 H, s), 3,52 (3 H, s), 3,22 (3 H, s), 2,54 (3 H, s).

10

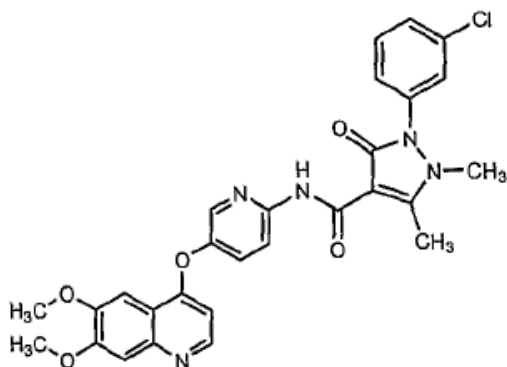
Ejemplo 34



2-(3-clorofenil)-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 563 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₄ClFN₄O₅: 562.

15

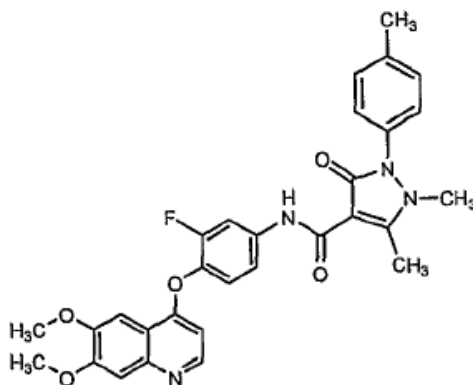
Ejemplo 35



2-(3-clorofenil)-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 546 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₄ClN₅O₅: 545.

5

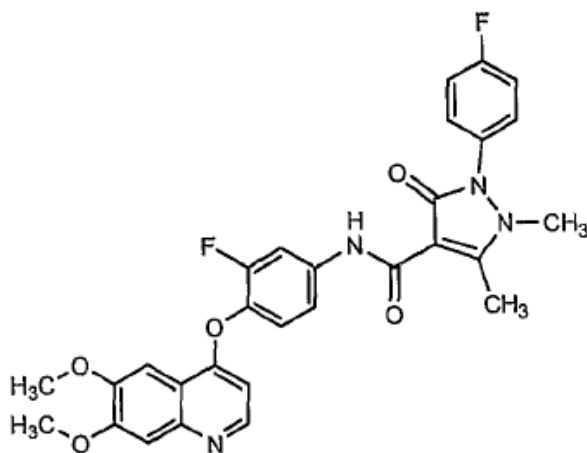
Ejemplo 36



N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-p-tolil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 543 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₇FN₄O₅: 542. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,00 (s, 1 H), 8,48 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J=13,20, 2,21 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,29 - 7,45 (m, 7 H), 6,47 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 3,95 (s, 6 H), 3,35 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

10

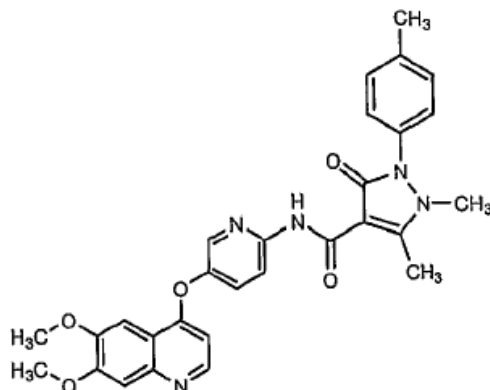
Ejemplo 37



N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 547 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₄F₂N₄O₅: 546. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,94 (s, 1 H), 8,48 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J=13,07, 2,34 Hz, 1 H), 7,32 - 7,55 (m, 8 H), 6,47 (d, J=5,05 Hz, 1 H), 3,95 (s, 6 H), 3,37 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H).

15

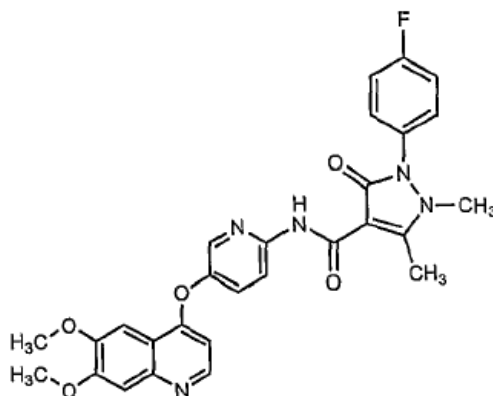
Ejemplo 38



N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-p-tolil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 526 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₇N₅O₅: 525.

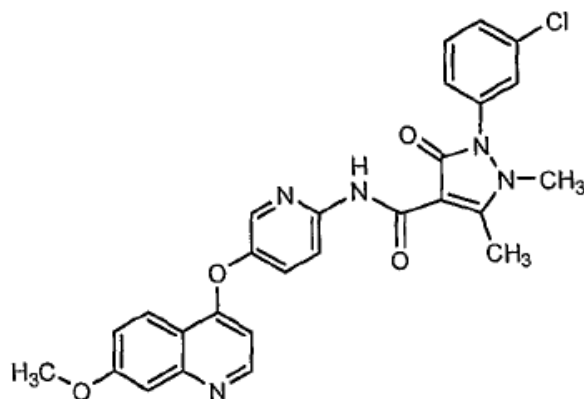
5

Ejemplo 39



N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 530 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₄FN₅O₅: 529.

Ejemplo 40

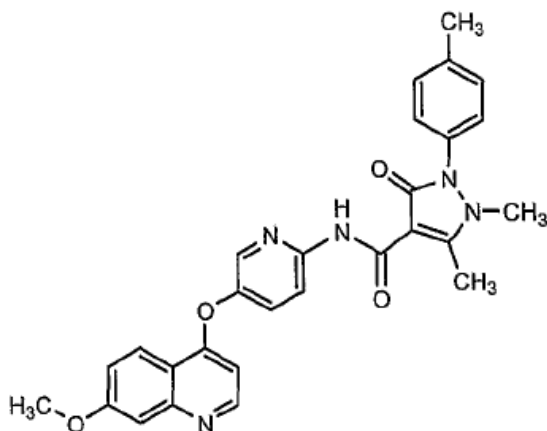


10

2-(3-clorofenil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 516 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₇H₂₂ClN₅O₄: 515. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,15 (s, 1 H), 8,62 (d, J=5,30 Hz, 1 H), 8,32 - 8,39 (m, 2 H), 8,22 (d, J=9,22 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J=8,97, 3,03 Hz, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 3 H), 7,41 - 7,46 (m, 2 H), 7,30 (dd, J=9,16, 2,59 Hz, 1 H), 6,54 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 2,73 (s, 3 H).

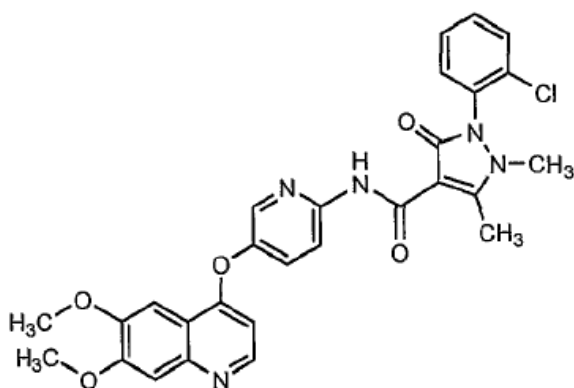
15

Ejemplo 41



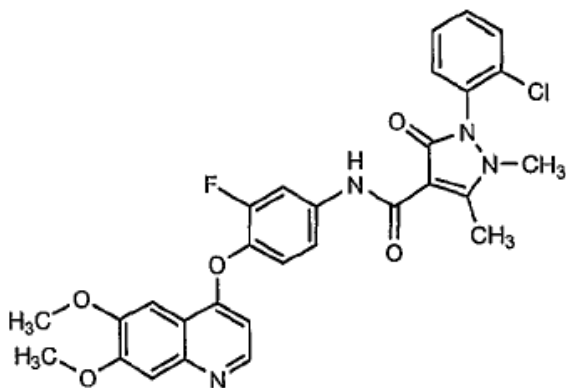
5 N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-p-tolil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 496 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₅N₅O₄: 495. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,29 (s, 1 H), 8,62 (d, J=4,93 Hz, 1 H), 8,30 - 8,40 (m, 2 H), 8,22 (d, J=9,22 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=9,60 Hz, 1 H), 7,26 - 7,46 (m, 6 H), 6,53 (d, J=4,93 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

Ejemplo 42



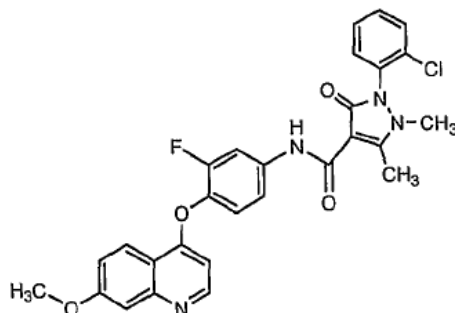
10 2-(2-clorofenil)-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 546 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₄ClN₅O₅: 545.

Ejemplo 43



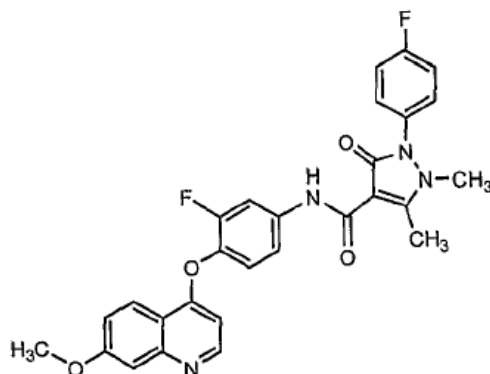
2-(2-clorofenil)-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 563 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₄ClFN₅O₅: 562.

Ejemplo 44



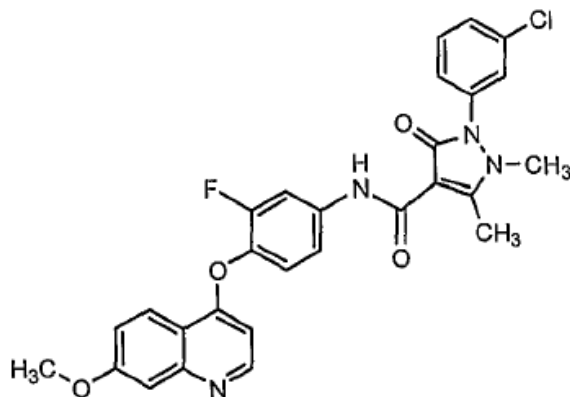
2-(2-clorofenil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida:
EM (ESI ion pos.) m/z: 533 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₂ClFN₄O₄: 532. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,88 (s, 1 H), 8,61 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 8,23 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=13,07, 1,71 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=7,71 Hz, 1 H), 7,55 - 7,72 (m, 3 H), 7,37 - 7,47 (m, 2 H), 7,26 - 7,38 (m, 2 H), 6,48 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H).

Ejemplo 45



10 N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida:
EM (ESI ion pos.) m/z: 517 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₂F₂N₄O₄: 516. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,95 (s, 1 H), 8,61 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 8,23 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=12,88, 1,89 Hz, 1 H), 7,27 - 7,57 (m, 8 H), 6,48 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H).

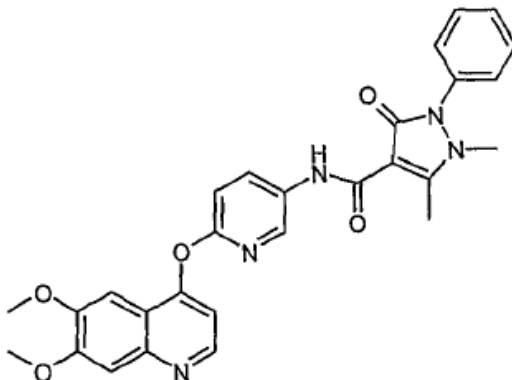
Ejemplo 46



15 2-(3-clorofenil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida:
EM (ESI ion pos.) m/z: 533 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₂ClFN₄O₄: 532. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,85 (s, 1 H), 8,62 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=13,01, 2,40 Hz, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 3

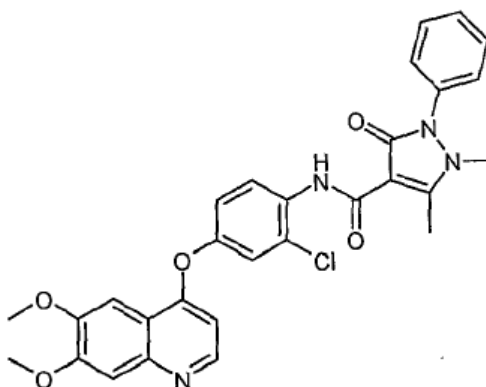
H), 7,29 - 7,47 (m, 5 H), 6,49 (d, J=5,05 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H).

Ejemplo 47



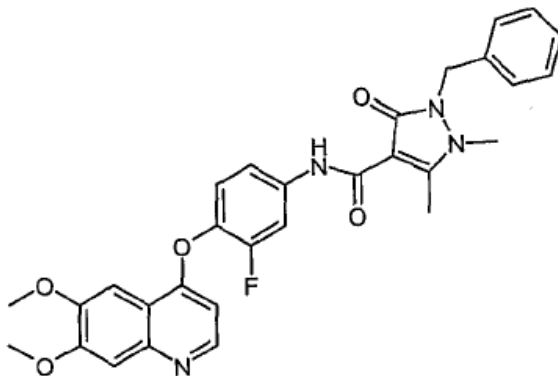
5 N-(6-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-3-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 512 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₅N₅O₅: 511 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,86 (s, 1 H), 8,56 (d, J=5,05 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J=2,9, 5,81 Hz, 1H), 7,7-7,38 (3m, 7 H), 7,31 (d, J=8,72 Hz, 1 H), 6,84 (d, J=5,18 Hz, 1H), 3,95 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H).

Ejemplo 48



10 N-(2-cloro-4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 545 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₅ClN₄O₅: 544 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 11,12 (s, 1 H), 8,70 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=5,37 Hz, 1H), 7,43 - 7,63 (m, 5 H), 7,38 (d, J=7,32 Hz, 2H), 7,11 (dd, J=9,28, 1,95 Hz, 1 H), 6,55 (d, J=3,91 Hz, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 3,48 (s, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 2,81 (s, 3 H)

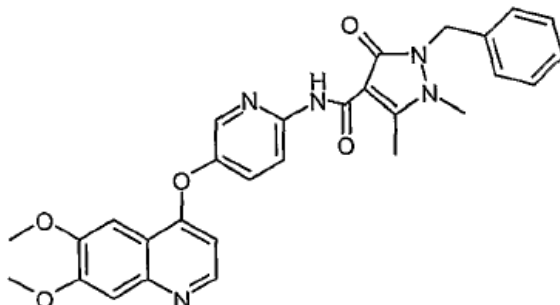
Ejemplo 49



15 2-bencil-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 543 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₇FN₄O₅: 542 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 10,98 (s,

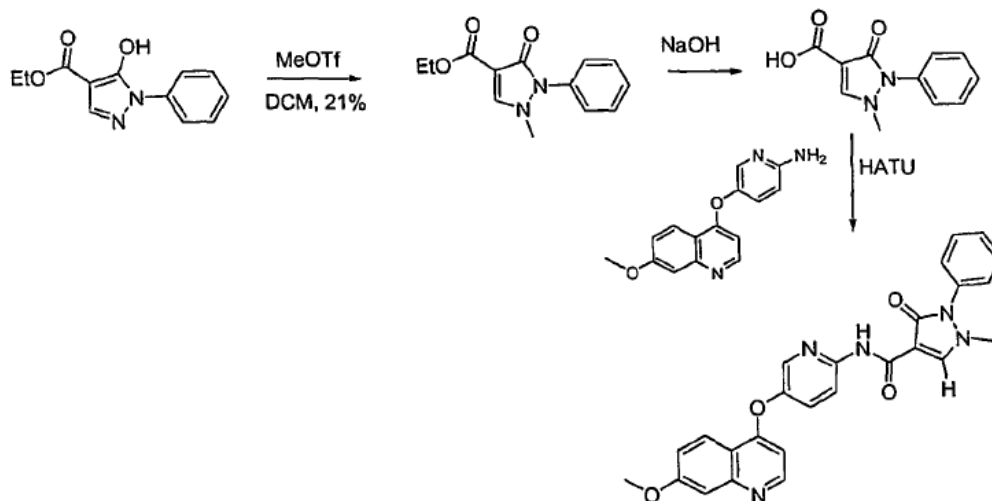
1 H), 8,50 (d, J=5,37 Hz, 1 H), 7,97 (d, J=12,70 Hz, 1H), 7,61 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,42 - 7,29 (m, 4 H), 7,24 - 7,15 (m, 3 H), 6,49 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,07 (s, 6 H), 3,40 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H)

Ejemplo 50



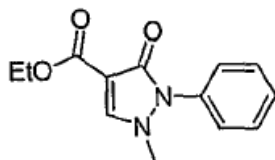
- 5 2-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 526 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₇N₅O₅: 525 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 11,43 (s, 1 H), 8,51 (d, J=5,37 Hz, 1H), 8,40 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,67 - 7,12 (m, 8 H), 6,53 - 6,44 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,40 (s, 6 H), 2,66 (s, 3 H)

Ejemplo 51



10

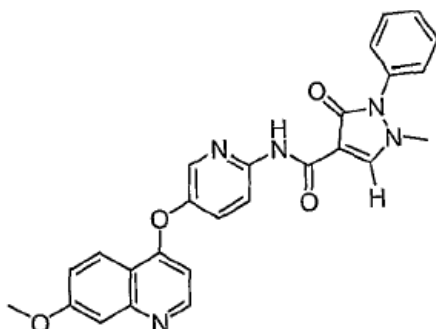
N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida.



15

Etapa 1: 1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. A una disolución de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1000 mg, 5,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de metilo (1200 mg, 7,3 mmol). Se agitó la disolución de color rojo a temperatura ambiente. Después de 14 horas, se repartió la mezcla entre diclorometano y NaHCO₃ (sat.). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó sobre sílice. Se trituro el producto en EtOAc-hexano-CHCl₃ para dar el producto puro como cristales (260 mg, 21%). Calculado para C₁₂H₁₂N₂O₃, 232,08; EM (ESI ion pos.) m/z: 233 (MH⁺). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 1,36 (t, J=7,04 Hz, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 4,32 (q, J=7,17 Hz, 2 H), 7,32 (d, J=7,43 Hz, 2 H), 7,42 (t, J=7,34 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=7,73 Hz, 2 H), 7,99 (s, 1 H).

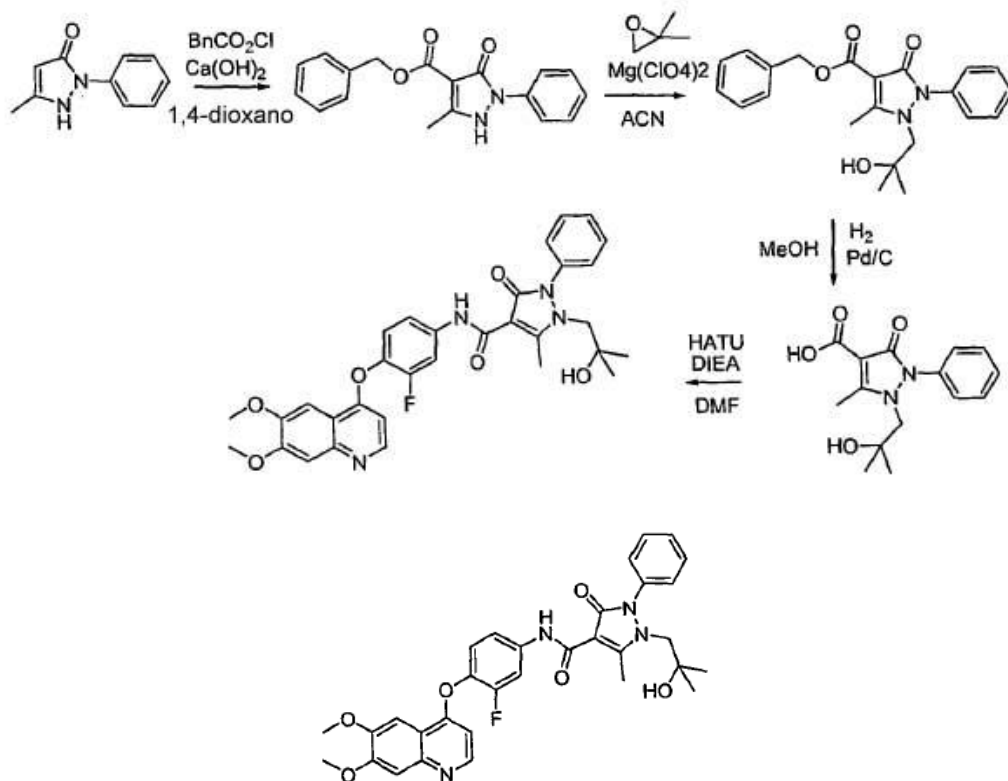
20



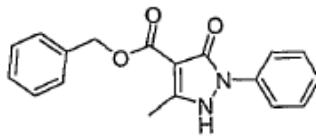
Etapa 2: N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. Se trató una disolución de 1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (260 mg, 1056 μmol) en MeOH con NaOH (1000 μl , 5000 μmol) en H_2O (3 ml). Se calentó la mezcla hasta 60°C durante 30 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Entonces se neutralizó la mezcla con HCl ac. (5 N, 1,1 ml) y se concentró hasta la sequedad. Se secó adicionalmente el residuo con destilación por azeótropo con tolueno (3 x 5 ml). Se mezcló el ácido carboxílico resultante con 5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-amina (282 mg, 1054 μmol), Et_3N (500 μl , 3587 μmol) y HATU (401 mg, 1054 μmol) en DMF (4 ml) - diclorometano (5 ml) y se agitó a 60°C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con EtOAc que contenía MeOH al 10% (30 ml) y se lavó con H_2O . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se concentró y se eluyó sobre sílice (1-10% de NH_3 2 N - MeOH en CHCl_3). Se purificó adicionalmente el producto en HPLC preparativa para proporcionar un polvo de color blanco (100 mg, 20%).

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$: 467,16; EM (ESI ion pos.) m/z: 468 (MH⁺). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 3,49 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H), 6,55 (d, J = 5,1, 1 H), 7,30 (dd, J = 2,0, 9,0, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,59 (s, 17 H), 7,50- 7,60 (m, 5 H), 7,84 (dd, J = 2,8, 9,2, 1H), 8,22 (d, J = 9,2, 1H), 8,34 - 8,38 (m, 2 H), 8,62 (d, J = 5,3, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H).

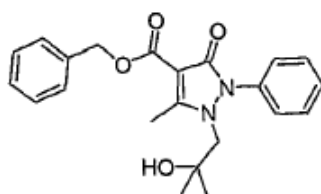
Ejemplo 52



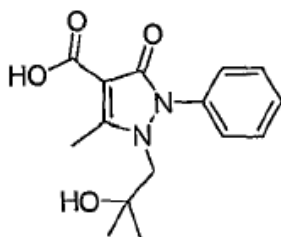
N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



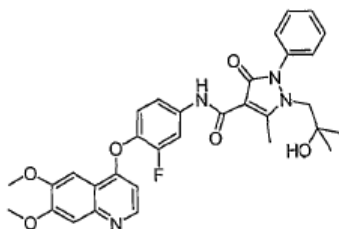
Etapa 1: 5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo. Se calentó hasta 50°C durante 20 min. una suspensión de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ol (10,0 g, 57 mmol) e hidróxido de calcio (8,5 g, 115 mmol) en 1,4-dioxano seco (100 ml). Se enfrió la suspensión hasta 10°C y se añadió cloroformiato de bencilo (8,2 ml, 57 mmol) en dioxano (10 ml). Se calentó el material resultante hasta 90°C durante 3 horas, se enfrió hasta 25°C y entonces se añadió HCl 1 M enfriado (0°C) (200 ml). Se agitó la mezcla a 25°C durante la noche. Se lavó un sólido recogido por filtración con EtOH frío (2 x 25 ml) y éter (50 ml), se secó a 80°C (baño de arena) y se expuso al aire durante 4 h para dar el compuesto del título (14,0 g, rendimiento del 79%) como un sólido de color blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 309 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₆N₂O₃ 308.



Etapa 2: 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo. A una suspensión en agitación de 5-hidroxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo (3380 mg, 11 mmol) en clorobenceno (30 ml) a 10°C bajo nitrógeno se le añadió trimetilaluminio (16 ml, 33 mmol, 2 M en tolueno). La temperatura interna alcanzó 27°C. A 25°C se añadió 1,2-epoxi-2-metilpropano (1000 mg, 16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a 25°C y entonces se diluyó con THF (500 ml). Se enfrió el material resultante hasta 10°C y se añadió sulfato de sodio decahidratado (2 g). Después de 1 h, se añadieron otros 2 g de sulfato de sodio decahidratado. Después de 2 h se filtró el gel a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc (3x 100 ml). Entonces se lavó el filtrado con una disolución de HCl 1 M ac. (50 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía sobre 120 g de sílice (30>90% de EtOAc / hex) para dar el compuesto del título (1,11 g, rendimiento del 27%) como un sólido amorfo. EM (ESI ion pos.) m/z: 381 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₂H₂₄N₂O₄ 380.

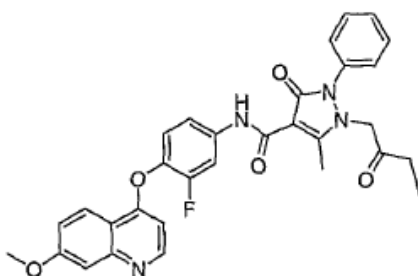


Etapa 3: ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico. Se purgó con argón durante 10 min. una disolución en agitación de 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo (300 mg, 789 µmol) en MeOH (10 ml). A esta disolución se le añadió Pd/C (40 mg) y se agitó la mezcla durante 3 h bajo un globo de hidrógeno. Se monitorizó la reacción mediante CL-EM. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (220 mg, rendimiento del 96,1%) como un sólido de color blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 291 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₅H₁₈N₂O₄: 290.



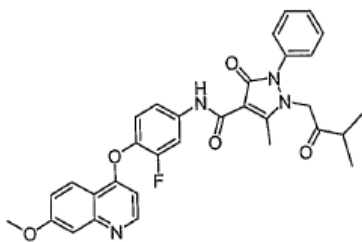
Etapa 4: N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. A una disolución en agitación de ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (104 mg, 358 μmol) y diisopropiletilamina (62 μl , 358 μmol) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (136 mg, 358 μmol) y se agitó a 37°C bajo nitrógeno durante 15 min. A ello se añadió 3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)bencenamina (98 mg, 344 μmol) y se agitó durante la noche a 37°C. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (10 ml) y se lavó con NaOH 1 M (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y después se secaron con MgSO_4 . Se eliminó la DMF residual sometiendo repetidamente a destilación por azeótropo con tolueno (4 x 5 ml) a presión reducida. Se purificó el residuo sobre 12 g de sílice (10>30% de NH_3 2 M al 6% en MeOH / DCM). Se liofilizó el material final a partir del 50% de ACN/agua para dar el compuesto del título (155 mg, rendimiento del 74%) como un sólido de color blanco esponjoso. EM (ESI ion pos.) m/z: 587 (MH⁺). Masa exacta calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_6$ 587. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,88 (1 H, s), 8,47 (1 H, d, J=5,3 Hz), 7,92 (1 H, dd, J=12,5, 2,0 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,54 (2 H, t, J=7,7 Hz), 7,40 - 7,49 (2 H, m), 7,30 (3 H, d, J=7,8 Hz), 7,17 (1 H, t, J=8,7 Hz), 6,45 (1 H, d, J=5,3 Hz), 4,06 (3 H, s), 4,05 (3 H, s), 3,88 (2 H, s), 2,89 (3 H, s), 2,01 (1 H, s), 1,15 (6 H, s)

Ejemplo 53



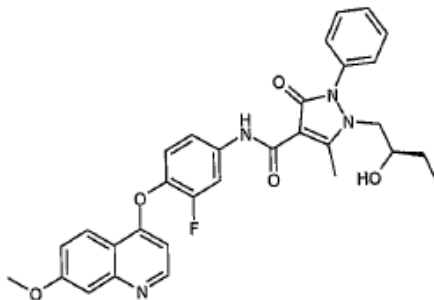
N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-1-(2-oxobutil)-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 555 (MH⁺). Masa exacta calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5$: 554. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,86 (1 H, s), 8,60 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,28 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,65 - 8,00 (2 H, m), 7,41 - 7,58 (4 H, m), 7,28 - 7,35 (3 H, m), 7,23 (1 H, dd, J=9,2, 2,3 Hz), 7,17 (1 H, t, J=8,7 Hz), 6,44 (1 H, d, J=5,3 Hz), 4,51 (2 H, s), 3,97 (3 H, s), 2,68 (3 H, s), 2,26 (2 H, q, J=7,2 Hz), 1,01 (3 H, t, J=7,2 Hz).

Ejemplo 54



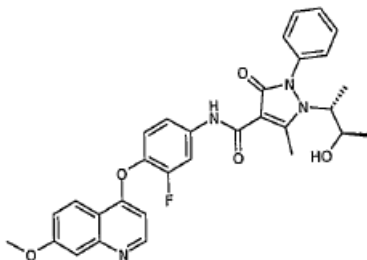
N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-1-(3-metil-2-oxobutil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 569 (MH⁺). Masa exacta calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_5$: 568. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,88 (1 H, s), 8,59 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,21 - 8,30 (2 H, m), 7,97 - 8,03 (1 H, m), 7,87 - 7,95 (2 H, m), 7,71 (1 H, t, J=7,4 Hz), 7,44 - 7,57 (3 H, m), 7,41 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,26 - 7,34 (3 H, m), 7,23 (1 H, dd, J=9,25, 2,3 Hz), 7,17 (1 H, t, J=8,7 Hz), 6,42 (1 H, d, J=5,3 Hz), 4,58 (2 H, s), 3,97 (3 H, s), 2,67 (3 H, s), 2,38 - 2,52 (1 H, m), 2,26 (3 H, s), 0,96 (6 H, d, J=6,8 Hz).

Ejemplo 55



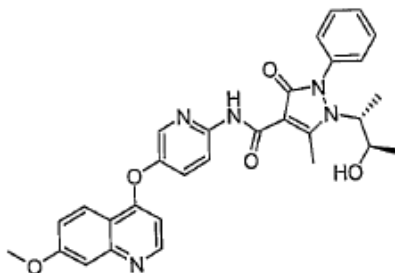
(R)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxibutil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 557 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₉FN₄O₅: 556. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,90 (1 H, s), 8,50 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,30 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,95 (1 H, dd, J=12,5, 2,0 Hz), 7,39 - 7,53 (3 H, m), 7,36 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,11 - 7,31 (6 H, m), 6,42 (3 H, d, J=5,3 Hz), 3,95 (3 H, s), 3,79 - 3,90 (1 H, m), 3,70 (1 H, dd, J=1,6 Hz), 3,56 - 3,66 (1 H, m), 2,85 (3 H, s), 1,60 - 1,82 (1 H, m), 1,27 - 1,43 (2 H, m), 0,83 (3 H, t, J=7,3 Hz)

Ejemplo 56



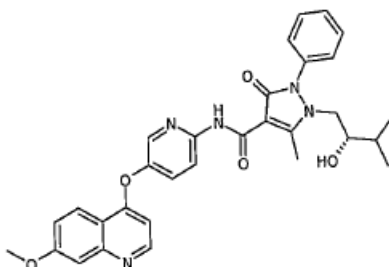
N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-((2R,3R)-3-hidroxibutan-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 557 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₉FN₄O₅: 556. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,94 (1 H, s), 8,54 (1 H, d, J=5,1 Hz), 8,27 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,90 (1 H, dd, J=12,3, 2,0 Hz), 7,43 - 7,57 (3 H, m), 7,37 - 7,40 (1 H, m), 7,31 (2 H, d, J=7,6 Hz), 7,25 - 7,28 (1 H, m), 7,23 (1 H, dd, J=9,2, 2,2 Hz), 7,16 (1 H, t, J=8,7 Hz), 6,40 (1 H, d, J=5,1 Hz), 3,77 - 4,05 (6 H, m), 2,89 (3 H, s), 1,63 - 1,91 (2 H, m), 1,50 (3 H, d, J=7,0 Hz), 1,11 (3 H, d, J=6,3 Hz)

Ejemplo 57



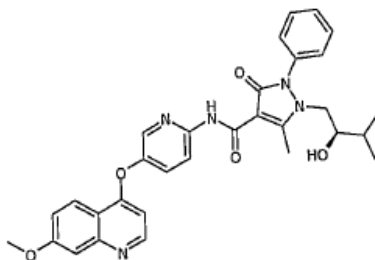
1-((2R,3R)-3-hidroxibutan-2-il)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 540 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₉N₅O₅: 539. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,30 (1 H, s), 8,59 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,36 (1 H, d, J=9,0 Hz), 8,21 - 8,26 (2 H, m), 7,43 - 7,56 (4 H, m), 7,41 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,30 - 7,35 (2 H, m), 7,23 (1 H, dd, J=9,2, 2,5 Hz), 6,42 (1 H, d, J=5,3 Hz), 3,97 - 4,05 (1 H, m), 3,97 (3 H, s), 3,84 - 3,93 (1 H, m), 3,49 (1 H, s), 2,90 (3 H, s), 1,50 (3 H, d, J=7,2 Hz), 1,12 (3 H, d, J=6,3 Hz)

Ejemplo 58



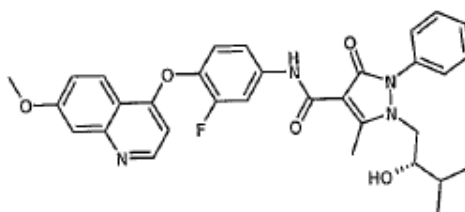
(S)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 554 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₁N₅O₅: 553. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,29 (1 H, s), 8,63 (1 H, d, J=5,1 Hz), 8,37 (1 H, d, J=9,0 Hz), 8,32 (1 H, d, J=2,9 Hz), 8,22 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,80 (1 H, dd, J=9,0, 2,9 Hz), 7,60 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,51 (1 H, t, J=7,3 Hz), 7,40 - 7,47 (3 H, m), 7,30 (1 H, dd, J=9,2, 2,5 Hz), 6,54 (1 H, d, J=5,3 Hz), 5,10 (1 H, d, J=5,9 Hz), 3,87 - 3,98 (4 H, m), 3,71 (1 H, d), 3,10 - 3,21 (1 H, m), 2,76 (3 H, s), 1,33 - 1,46 (1 H, m), 0,64 (3 H, d, J=6,8 Hz), 0,58 (3 H, d, J=6,8 Hz)

Ejemplo 59



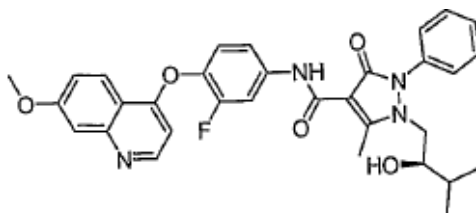
5 (R)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 554 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₁N₅O₅: 553. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,30 (1 H, s), 8,63 (1 H, d, J=5,1 Hz), 8,37 (1 H, d, J=9,0 Hz), 8,33 (1 H, d, J=2,7 Hz), 8,22 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,80 (1 H, dd, J=9,1, 2,8 Hz), 7,60 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,51 (1 H, t, J=7,3 Hz), 7,39 - 7,47 (3 H, m), 7,30 (1 H, dd, J=9,2, 2,5 Hz), 6,54 (1 H, d, J=5,1 Hz), 5,11 (1 H, d, J=5,9 Hz), 3,85 - 3,97 (4 H, m), 3,71 (2 H, s), 3,10 - 3,21 (2 H, m), 2,76 (3 H, s), 1,32 - 1,47 (1 H, m), 0,64 (3 H, d, J=6,7 Hz), 0,58 (3 H, d, J=6,8 Hz)

Ejemplo 60



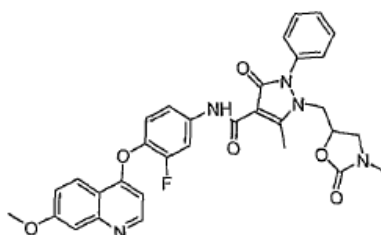
10 (S)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 571 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₁FN₄O₅: 570. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,93 (1 H, s), 8,47 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,31 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,89 - 8,03 (1 H, m), 7,39 - 7,50 (3 H, m), 7,34 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,19 - 7,31 (3 H, m), 7,08 (2 H, d, J=7,2 Hz), 6,45 (1 H, d, J=5,3 Hz), 3,95 (3 H, s), 3,86 (1 H, dd, J=14,9 Hz), 3,64 - 3,77 (1 H, m), 3,44 - 3,48 (4 H, m), 3,33 - 3,42 (1 H, m), 2,82 (9 H, s), 1,46 - 1,61 (3 H, m), 0,80 (3 H, d, J=6,7 Hz), 0,72 (3 H, d, J=6,8 Hz)

Ejemplo 61



20 (R)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 571 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₁FN₄O₅: 570. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 0,73 (d, J=6,85 Hz, 3 H), 0,81 (d, J=6,85 Hz, 3 H), 1,43 - 1,65 (m, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 3,39 - 3,45 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 7,05 (d, J=7,04 Hz, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 3 H), 7,34 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 3 H), 7,97 (dd, J=12,42, 1,66 Hz, 1 H), 8,31 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 8,47 (d, J=5,28 Hz, 1 H), 10,93 (s, 1 H)

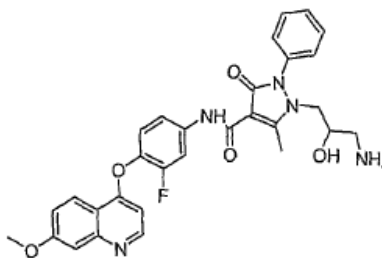
Ejemplo 62



25

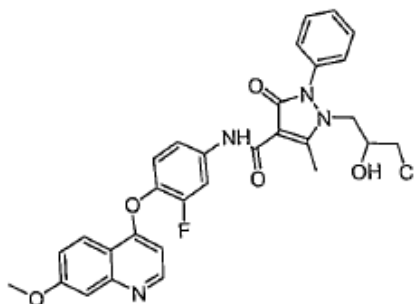
N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-1-((3-metil-2-oxooxazolidin-5-il)metil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 598 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₈FN₅O₆: 597. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,77 (1 H, s), 8,61 (1 H, d, J=5,7 Hz), 8,28 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,91 (1 H, dd, J=12,3, 2,2 Hz), 7,68 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,58 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,48 (1 H, t, J=7,5 Hz), 7,38 (2 H, d, J=7,4 Hz), 7,33 (1 H, d, J=8,8 Hz), 7,23 - 7,30 (1 H, m), 7,17 (1 H, t, J=8,6 Hz), 6,49 (1 H, d, J=5,5 Hz), 4,42 - 4,55 (1 H, m), 4,14 (1 H, dd, J=15,7, 8,4 Hz), 4,04 (3 H, s), 3,91 (1 H, dd, J=15,7, 3,3 Hz), 3,52 (1 H, t, J=8,9 Hz), 3,06 (1 H, dd, J=9,2, 5,9 Hz), 2,77 - 2,93 (6 H, m), 2,67 (4 H, s)

Ejemplo 63



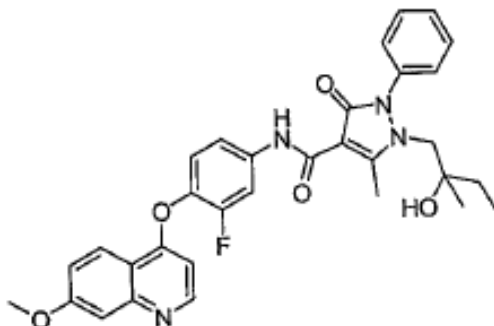
N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 609 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₀FN₅O₅: 608. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,00 (1 H, s), 8,62 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,23 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,59 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,26 - 7,54 (7 H, m), 6,49 (1 H, d, J=5,1 Hz), 5,15 (1 H, s), 3,79 - 4,00 (5 H, m), 3,35 - 3,59 (3 H, m), 2,75 (3 H, s), 2,29 (2 H, d, J=5,5 Hz), 2,07 (3 H, s), 0,99 - 1,16 (1 H, m)

Ejemplo 64



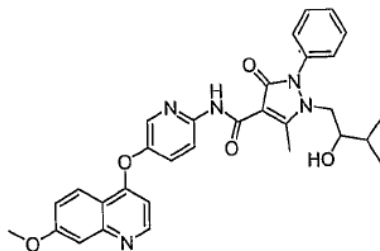
1-(3-cloro-2-hidroxipropil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 577 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₆ClFN₄O₅: 576

Ejemplo 65



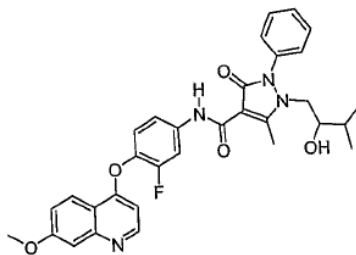
N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 571 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₁FN₄O₅: 570. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,90 (1 H, s), 8,63 (1 H, d, J=5,1 Hz), 8,24 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,99 (1 H, dd, J=13,0, 2,2 Hz), 7,64 (1 H, s), 7,59 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,51 (1 H, t, J=7,4 Hz), 7,41 - 7,47 (4 H, m), 7,36 - 7,41 (1 H, m), 7,32 (1 H, dd, J=9,1, 2,4 Hz), 6,50 (1 H, d, J=5,3 Hz), 4,55 - 4,65 (1 H, m), 4,30 (1 H, dd, J=16,0, 9,2 Hz), 4,02 (1 H, dd, J=15,9, 2,6 Hz), 3,95 (3 H, s), 3,43 (1 H, t, J=9,1 Hz), 3,07 (1 H, dd, J=9,4, 5,5 Hz), 2,76 (3 H, s)

Ejemplo 66



5 1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 554 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₁N₅O₅: 553. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,30 (1 H, s), 8,63 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,30 - 8,42 (2 H, m), 8,22 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,81 (1 H, dd, J=9,1, 2,8 Hz), 7,60 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,51 (1 H, t, J=7,3 Hz), 7,39 - 7,47 (3 H, m), 7,30 (1 H, dd, J=9,2, 2,5 Hz), 6,54 (1 H, d, J=5,3 Hz), 5,11 (1 H, d, J=5,7 Hz), 3,86 - 3,98 (4 H, m), 3,66 - 3,75 (1 H, m), 3,09 - 3,20 (1 H, m), 2,76 (3 H, s), 1,34 - 1,45 (1 H, m), 0,64 (3 H, d, J=6,7 Hz), 0,58 (3 H, d, J=6,7 Hz)

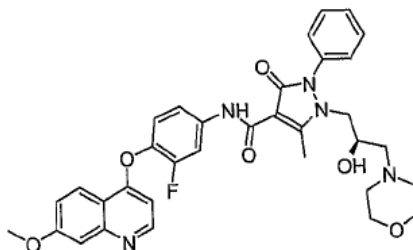
Ejemplo 67



10

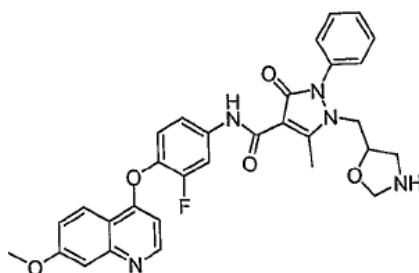
N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 571 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₁FN₄O₅: 570.

Ejemplo 68



15 N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 628 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₃₄FN₅O₆: 627.

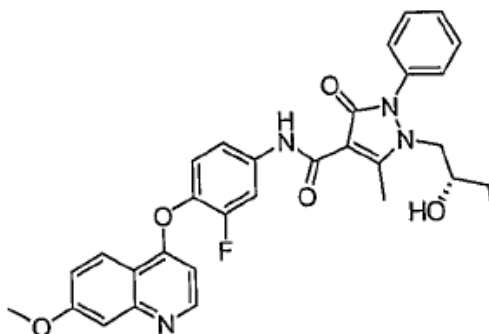
Ejemplo 69



N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-1-(oxazolidin-5-ilmetil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-

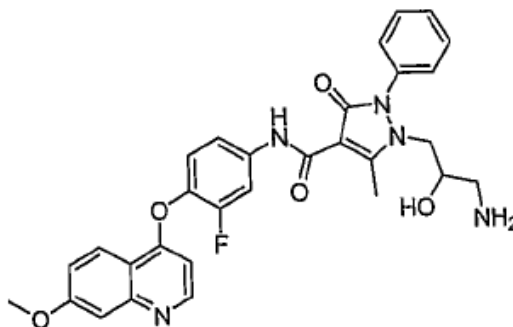
carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 584 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₆FN₅O₆: 583. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,30 (1 H, s), 8,63 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,30 - 8,42 (2 H, m), 8,22 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,81 (1 H, dd, J=9,1, 2,8 Hz), 7,60 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,51 (1 H, t, J=7,3 Hz), 7,39 - 7,47 (3 H, m), 7,30 (1 H, dd, J=9,2, 2,5 Hz), 6,54 (1 H, d, J=5,3 Hz), 5,11 (1 H, d, J=5,7 Hz), 3,86 - 3,98 (4 H, m), 3,66 - 3,75 (1 H, m), 3,09 - 3,20 (1 H, m), 2,76 (3 H, s), 1,34 - 1,45 (1 H, m), 0,64 (3 H, d, J=6,7 Hz), 0,58 (3 H, d, J=6,7 Hz)

Ejemplo 70



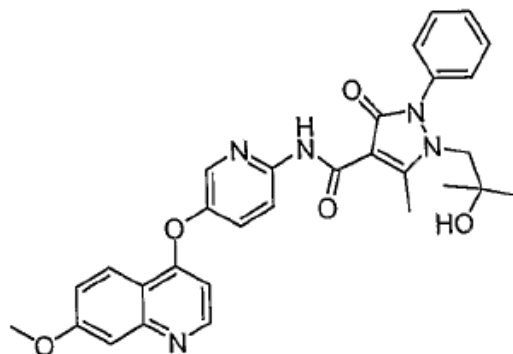
(S)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 557 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₉FN₄O₅: 556.

Ejemplo 71



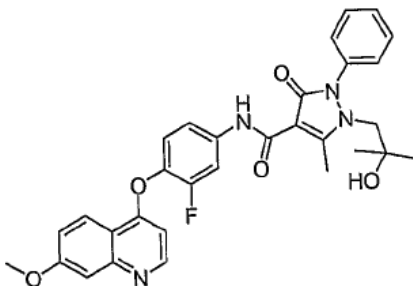
1-(3-amino-2-hidroxipropil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 558 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₈FN₅O₅: 557. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,93 (1 H, s), 8,55 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,16 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,92 (1 H, dd, J=12,9, 2,3 Hz), 7,51 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,43 (1 H, t, J=7,4 Hz), 7,32 - 7,38 (4 H, m), 7,21 - 7,31 (2 H, m), 6,42 (1 H, d, J=5,1 Hz), 5,05 (1 H, s), 3,81 - 3,90 (4 H, m), 3,69 - 3,77 (1 H, m), 2,67 - 2,72 (3 H, m), 2,23 - 2,31 (2 H, m)

Ejemplo 72



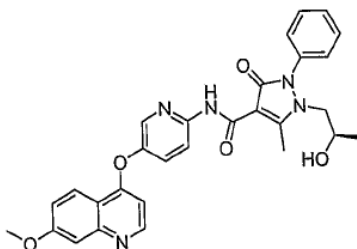
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 540 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₉N₅O₅: 539. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 11,23 (1 H, s), 8,58 (1 H, d, J=5,1 Hz), 8,37 (1 H, d, J=8,8 Hz), 8,20 - 8,27 (2 H, m), 7,50 (3 H, d, J=7,8 Hz), 7,38 - 7,44 (2 H, m), 7,26 - 7,34 (2 H, m), 7,23 (1 H, d, J=8,8 Hz), 6,43 (1 H, d, J=4,9 Hz), 3,97 (3 H, s), 3,88 (2 H, s), 2,88 (3 H, s), 2,51 (1 H, s), 1,14 (6 H, s)

Ejemplo 73



5 N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 557 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₉N₄O₅: 556. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,88 (1 H, s), 8,56 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,27 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,92 (1 H, dd, J=12,5, 2,0 Hz), 7,54 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,38 - 7,49 (2 H, m), 7,29 (3 H, d, J=8,0 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=9,2, 2,3 Hz), 7,17 (1 H, t, J=8,7 Hz), 6,42 (1 H, d, J=5,3 Hz), 3,97 (3 H, s), 3,88 (2 H, s), 2,89 (3 H, s), 1,82 (1 H, s), 1,15 (6 H, s)

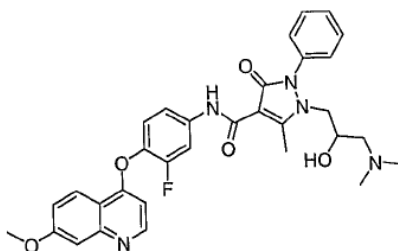
Ejemplo 74



10 (R)-1-(2-hidroxipropil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 526 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₇N₅O₅: 525. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 11,20 (1 H, s), 8,55 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,37 (1 H, d, J=9,0 Hz), 8,21 - 8,28 (2 H, m), 7,46 - 7,56 (3 H, m), 7,37 - 7,45 (2 H, m), 7,21 - 7,31 (4 H, m), 6,45 (1 H, d, J=5,3 Hz), 3,89 - 4,01 (4 H, m), 3,78 - 3,88 (1 H, m), 3,66 (1 H, dd, J=14,8, 2,2 Hz), 2,83 (3 H, s), 1,08 (3 H, d, J=6,1 Hz)

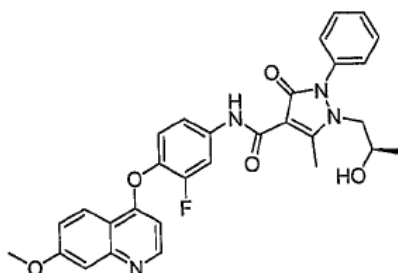
15

Ejemplo 75



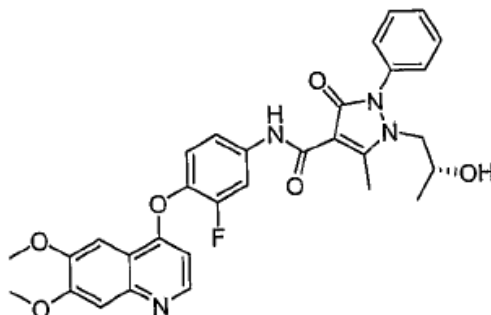
20 1-(3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 586 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₂N₅O₅: 585. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,88 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 8,23 - 8,33 (1 H, m), 7,85 - 7,97 (1 H, m), 7,11 - 7,61 (11 H, m), 6,37 - 6,46 (1 H, m), 3,97 (3 H, s), 3,79 (4 H, s), 3,48 (1 H, s), 2,87 (3 H, s), 2,11 - 2,20 (7 H, m), 1,92 - 2,02 (2 H, m).

Ejemplo 76



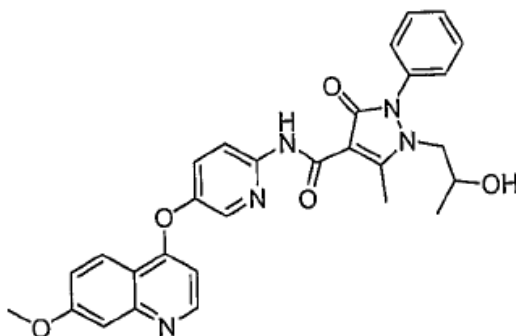
(R)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 543 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₇FN₄O₅: 542. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,89 (1 H, s), 8,48 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,29 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,95 (1 H, dd, J=12,4, 1,7 Hz), 7,38 - 7,51 (1 H, m), 7,35 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,17 - 7,29 (3 H, m), 7,14 (2 H, d, J=7,6 Hz), 6,42 (1 H, d, J=5,3 Hz), 3,97 - 4,08 (1 H, m), 3,95 (3 H, s), 3,78 - 3,92 (2 H, m), 3,64 (1 H, d, J=12,9 Hz), 2,84 (3 H, s), 1,17 - 1,27 (4 H, m), 1,09 (3 H, d, J=5,9 Hz).

Ejemplo 77



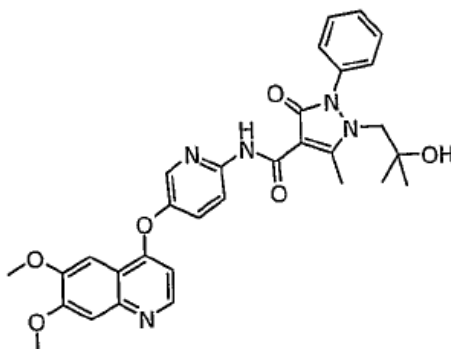
(R)-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 573 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₉FN₄O₆: 572. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,88 (1 H, s), 8,45 (1 H, d, J=5,5 Hz), 7,93 (1 H, dd, J=12,5, 2,3 Hz), 7,60 (1 H, s), 7,53 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,45 (1 H, t, J=7,4 Hz), 7,41 (1 H, s), 7,27 - 7,33 (3 H, m), 7,19 (1 H, t, J=8,6 Hz), 6,46 (1 H, d, J=5,3 Hz), 4,07 (3 H, s), 4,04 (3 H, s), 3,79 - 3,96 (2 H, m), 3,63 - 3,74 (1 H, m), 2,86 (3 H, s), 1,10 (3 H, d, J=6,1 Hz)

Ejemplo 78



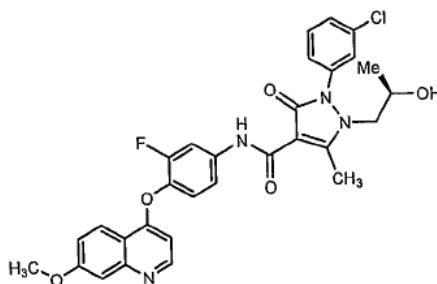
1-(2-hidroxipropil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 526 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₇N₅O₅: 525. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,27 (1 H, s), 8,62 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,36 (1 H, d, J=9,0 Hz), 8,32 (1 H, d, J=2,7 Hz), 8,22 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,80 (1 H, dd, J=9,0, 2,9 Hz), 7,59 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,51 (1 H, t, J=7,4 Hz), 7,39 - 7,45 (4 H, m), 7,30 (1 H, dd, J=9,1, 2,4 Hz), 6,54 (1 H, d, J=5,3 Hz), 5,08 (1 H, d, J=5,3 Hz), 3,94 (3 H, s), 3,88 (1 H, dd, J=15,2, 8,9 Hz), 3,55 - 3,69 (2 H, m), 2,77 (3 H, s)

Ejemplo 79



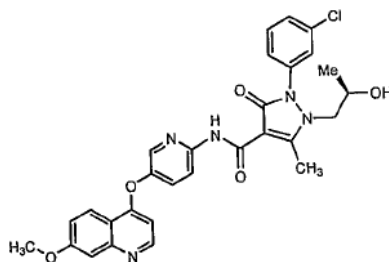
N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 570 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₁N₅O₆: 569. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,25 (s, 1 H), 8,49 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J=9,0, 3,0 Hz, 1 H), 7,66 - 7,29 (m, 7 H), 6,54 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 3,86 (s, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 0,96 (s, 6 H).

Ejemplo 80



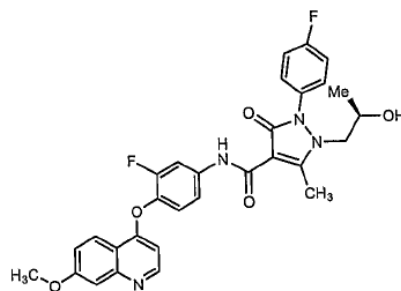
(R)-2-(3-clorofenil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 577 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₆ClFN₄O₅: 576.

Ejemplo 81



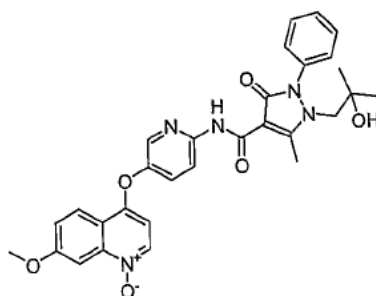
(R)-2-(3-clorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 560 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₆ClN₅O₅: 559.

Ejemplo 82



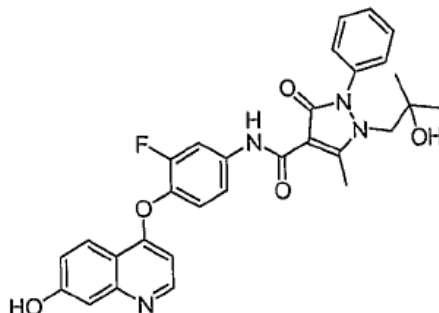
(R)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 561 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₆F₂N₄O₅: 560.

Ejemplo 83



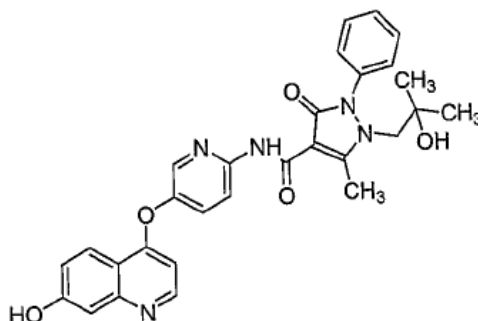
1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-(1-oxo-7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: Se agitó una mezcla de m-CPBA (151 mg, 675 μ mol) y 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (280 mg, 519 μ mol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió más m-CPBA (151 mg, 675 μ mol) y se agitó la mezcla durante 24 h. Se purificó la fracción del producto mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (25 mg, 8,7%). Calculado para $C_{30}H_{29}N_5O_6$, 555; EM (ESI ion pos.) m/z: 556 (MH⁺). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 11,3 (1H, s), 8,60 (1H, d, J 6,7), 8,42 (1H, d, J 9,0), 8,32 (1H, d, J 9,4), 8,23 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,54-7,50 (3H, m), 7,44-7,40 (2H, m), 7,30 (2H, m), 6,52 (1H, d, J 7,1), 4,06 (3H, s), 3,88 (2H, s), 2,87 (3H, s), 1,15 (6H, s).

Ejemplo 84



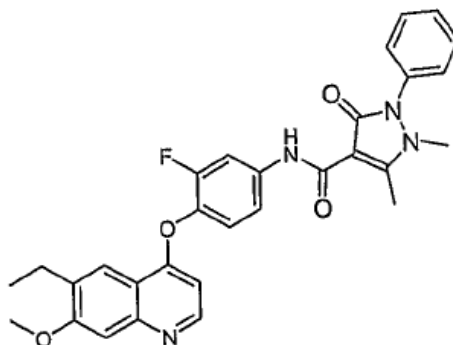
N-(3-fluoro-4-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: Calculado para $C_{30}H_{27}FN_4O_5$: 542; EM (ESI ion pos.) m/z: 543 (MH⁺). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,95 (1H, s, NH), 10,39 (1H, s, OH), 8,56 (1H, d, J 5,4), 8,18 (1H, d, J 7,2), 7,96 (1H, d, J 7,9), 7,58 - 7,22 (8H, m), 6,42 (1H, d, J 4,0), 5,75 (1H, s), 4,83 (1H, s, OH), 3,87 (2H, s, CH₂), 2,80 (3H, s), 0,96 (6H, s).

Ejemplo 85



1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(5-(7-hidroxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: Calculado para $C_{29}H_{27}N_5O_5$: 525; EM (ESI ion pos.) m/z: 526 (MH⁺).

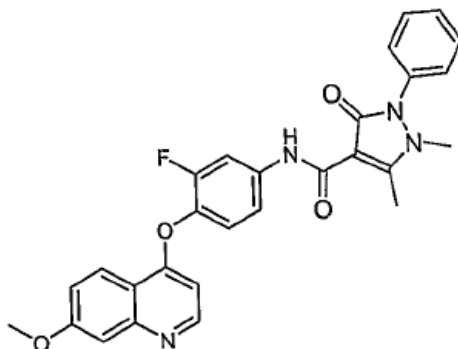
Ejemplo 86



N-(4-(6-etil-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: Calculado para $C_{30}H_{27}FN_4O_4$: 526; EM (ESI ion pos.) m/z: 527 (MH⁺). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 10,88 (1H), 8,54 (1H, d, J = 5,1), 8,09 (1H, s), 7,92 (1H, dd, J 2,0, 13,8), 7,57 (2H, t, J 7,5), 7,48 (1H, t, J 7,2), 7,37 (2H, m), 7,32 (1H,

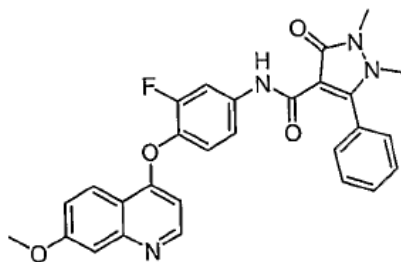
d), 7,17 (1H, t, J 8,8), 6,39 (1H, d, 4,9), 3,99 (3H, s), 3,38 (3H, s), 2,84 (2H, m) 2,81 (3H, s), 1,32 (3H, t, J 7,5).

Ejemplo 87



5 N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: Calculado para $C_{28}H_{23}FN_4O_4$: 498; EM (ESI ion pos.) m/z: 499 (MH⁺). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 10,88 (1H), 8,58 (1H, d, J = 5,7), 8,27 (1H, d, J = 9,2), 7,92 (1H, dd, J 2,1, 12,5), 7,57 (2H, t, J 7,8), 7,48 (1H, t, J 7,4), 7,41 (ds, J 2,4), 7,37 (2H, J 7,6), 7,29 (1H, d), 7,22 (1H, dd, J 2,4, 9,2), 7,17 (2H, t, J 8,6), 6,41 (1H, d, 5,3), 3,97 (3H, s), 3,38 (3H, s), 2,80 (3H, s).

Ejemplo 88

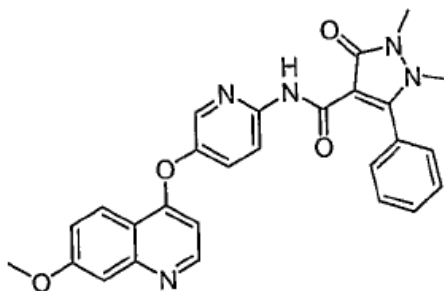


10 N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1,2-dimetil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: Se agitó una mezcla de HATU (458 mg, 1206 μmol), ácido 1,2-dimetil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (140 mg, 603 μmol), 3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)benzenamina (258 mg, 908 μmol) y trietilamina (254 μl, 1809 μmol) en DMF (2 ml) a 60°C durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaOH (1 N, 10 ml), H₂O (2x10 ml), NaHCO₃ (sat), NaCl (sat), y se secó sobre Na₂SO₄. Se purificó el residuo tras la concentración sobre gel de sílice y se trituró el producto con EtOAc-hexano (1:2) para proporcionar un sólido rosa (106 mg, 35%). Calculado para $C_{28}H_{23}FN_4O_4$: 498; EM (ESI ion pos.) m/z: 499 (MH⁺). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 11,04 (1H, s), 8,56 (1H, d, J 5,3), 7,88 (1H, d, J 14,7), 7,55-7,40 (5H, m), 7,47 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,22 (1H, d, J 9,1), 7,13 (1H, t, J 8,8), 6,36 (1H, d, J 5,3), 3,96 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,41 (3H, s).

15

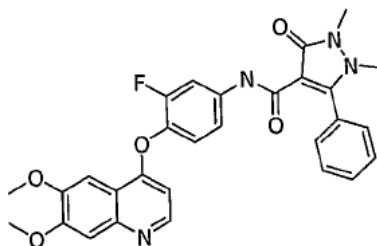
20

Ejemplo 89



25 N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2-dimetil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: Calculado para $C_{27}H_{23}N_5O_4$: 481; EM (ESI ion pos.) m/z: 482 (MH⁺). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 11,46 (1H, s), 8,58 (1H, d, J 5,3), 8,30 (1H, d, J 9,0), 8,25-8,21 (2H, m), 7,56-7,40 (7H), 7,22 (1H, dd, J 2,3, 9,0), 6,39 (1H, d, J 5,3), 3,97 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,40 (3H, s).

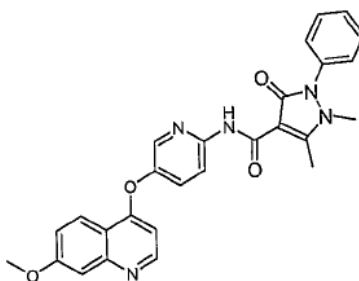
Ejemplo 90



N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,2-dimetil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida:

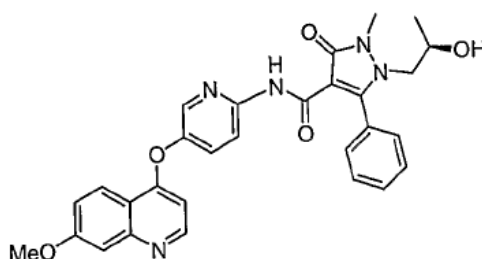
Calculado para $C_{27}H_{23}N_5O_4$: 528; EM (ESI ion pos.) m/z: 529(MH⁺). 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 11,05 (1H, s), 8,46 (1H, d, J 5,2), 7,88 (1H, dd, J 2,2, 12,5), 7,53-7,58 (4H, m), 7,47-7,49 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,32 (1H, d, 8), 7,14 (1H, t, J 8,7), 6,39 (1H, d, J 5,1), 4,05 (3H, s), 4,04 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,41 (3H, s).

Ejemplo 91



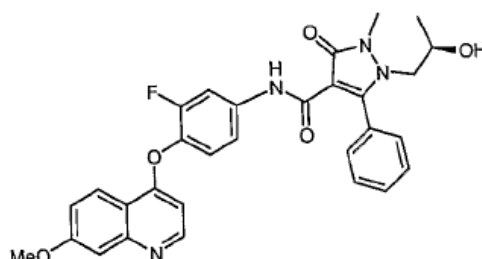
N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: Calculado para $C_{27}H_{23}N_5O_4$: 481; EM (ESI ion pos.) m/z: 482 (MH⁺). 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 11,27 (1H, s), 8,60 (1H, d, J 5,1), 8,38 (1H, d, J 9,0), 8,23 (2H, m), 7,53 (3H, m), 7,47 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,37 (2H, d, J 7,4), 7,23 (1H, dd, J 2,4, 9,7), 6,42 (1H, d, J 5,1), 3,97 (3H, s), 3,37 (3H, s), 2,80 (3H, s).

Ejemplo 92



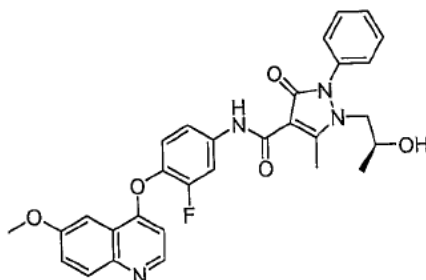
(R)-1-(2-hidroxipropil)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-metil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: Calculado para $C_{29}H_{27}N_5O_5$: 525; EM (ESI ion pos.) m/z: 526 (MH⁺). 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 11,28 (1H, s), 8,53 (1H, d, J 5,1), 8,24- 8,21 (3H, m), 7,49-7,39 (7H, m), 7,22 1H, d a, J 9,2), 6,38 (1H, d, J 5,1), 4,7 (1H, a), 3,96 (4H, s a), 3,75 (2H, m), 3,63 (3H, s), 1,04 (3H, d, J 6,3).

Ejemplo 93



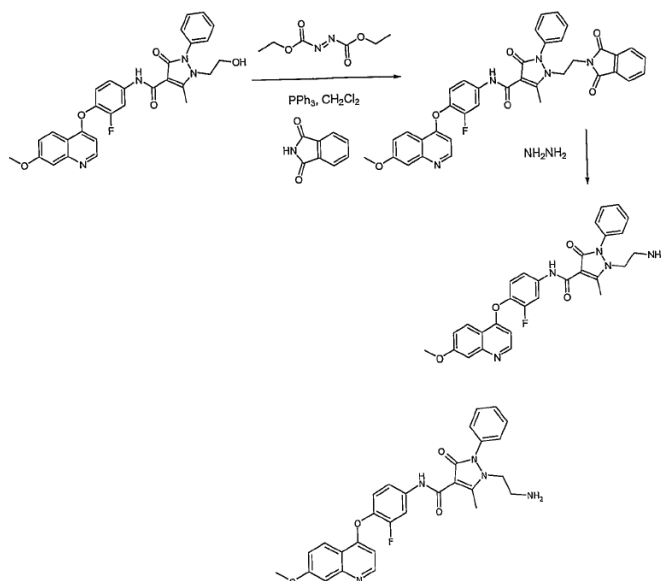
(R)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxiopropil)-2-metil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: Calculado para $C_{30}H_{27}FN_4O_5$: 542; EM (ESI ion pos.) m/z: 543 (MH⁺). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 11,05 (1H, s), 8,55 (1H, d, J 5,3), 8,26 (1H, d, J 9,2), 7,86 (1H, d, J 12,5), 7,53-7,45 (5H, m), 7,39 (1H, d, J 2,3), 7,32 (1H, d, J 9,7), 7,77 (1H, dd, J 9,2, 2,6), 7,14 (1H, t, J 8,8), 6,37 (1H, J 5,3), 3,96 (3H, s), 3,90 (1H, m), 3,76 (2H, d, J 6,0), 3,62 (3H, s), 1,94 (1H, d, J 4,3), 1,04 (3H, d, J 6,2).

Ejemplo 94

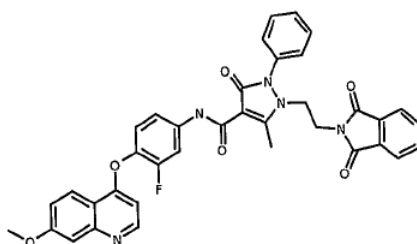


(S)-N-(3-fluoro-4-(6-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxiopropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 543 (MH⁺). Masa exacta calculada para $C_{30}H_{27}FN_4O_5$: 542. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,01 (d, J=5,85 Hz, 3H), 2,72-2,79 (m, 3H), 3,55 (d, J=12,28 Hz, 1H), 3,69-3,93 (m, 3H), 6,44 (d, J=4,53 Hz, 1H), 7,02 (d, J=6,72 Hz, 2H), 7,04 (s, 2H), 7,27-7,40 (m, 4H), 7,56 (d, J=2,78 Hz, 1H), 7,78-7,91 (m, 2H), 8,31 (d, J=5,26 Hz, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 95

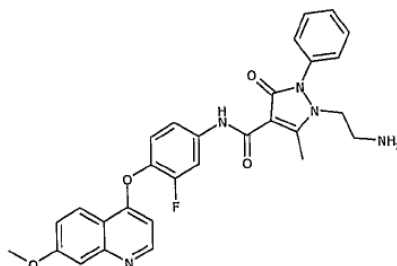


1-(2-aminoetil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapas 1: 1-(2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. A una disolución de N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxiopropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (0,20 g, 0,38 mmol) y ftalimida (0,11 g,

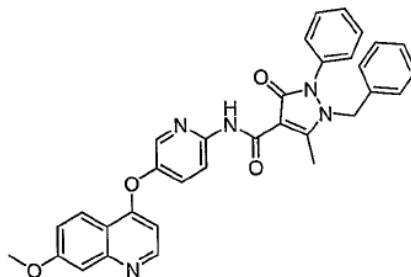
0,76 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 se le añadió trifenilfosfina (0,13 ml, 0,57 mmol), seguido por azodicarboxilato de dietilo (0,089 ml, 0,57 mmol) mediante una jeringa. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 horas. Se concentró a vacío la disolución resultante, y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (de EtOAc al 10% de MeOH / EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,22 g, rendimiento del 88%). EM (ESI ion pos.) m/z: 658 (MH⁺). Masa exacta calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_6$: 657. ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) 8,53 (1 H, d, J=5,5 Hz), 8,28 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,80 - 7,91 (5 H, m), 7,50 (1 H, s), 7,48 (2 H, d, J=3,0 Hz), 7,26 - 7,36 (6 H, m), 6,49 (1 H, dd, J=5,4, 1,0 Hz), 4,27 (2 H, t, J=5,5 Hz), 3,97 (3 H, s), 3,74 (2 H, t, J=5,5 Hz), 2,68 (3 H, s).



Etapa 2: 1-(2-aminoetil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. A una disolución de 1-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (0,20 g, 0,30 mmol) en $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ 1:1 se le añadió hidrazina (0,049 g, 1,5 mmol). Se calentó la reacción hasta 50°C durante 8 horas y entonces se enfrió hasta TA. Se diluyó la mezcla de reacción con 20 ml de disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y 60 ml de EtOAc. Se separó la fase orgánica y se lavó con 30 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se lavó el residuo con hexano al 20% en EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,13 g, rendimiento del 81%).

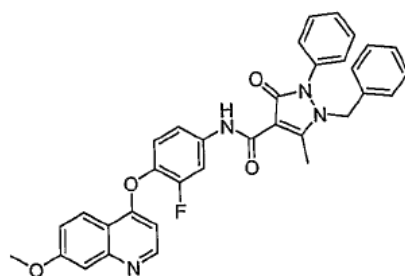
EM (ESI ion pos.) m/z: 528 (MH⁺). Masa exacta calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$: 527. ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) 8,54 (1 H, d, J=5,5 Hz), 8,30 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,93 - 7,97 (1 H, m), 7,54 - 7,66 (3 H, m), 7,44 - 7,51 (2 H, m), 7,27 - 7,38 (4 H, m), 6,50 (1 H, dd, J=5,5, 0,9 Hz), 3,92 - 4,02 (5 H, m), 2,83 (3 H, s), 2,68 (2 H, t, J=6,7 Hz).

Ejemplo 96



5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-1-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 558 (MH⁺). Masa exacta calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$: 557. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) 11,40 (1 H, s), 8,80 (1 H, d, J=6,4 Hz), 8,49 (1 H, d, J=9,2 Hz), 8,39 (1 H, d, J=9,4 Hz), 8,27 (1 H, d, J=2,6 Hz), 7,95 (1 H, d, J=2,1 Hz), 7,41 - 7,58 (5 H, m), 7,31 (1 H, d, J=2,3 Hz), 7,23 - 7,30 (4 H, m), 6,86 - 6,91 (1 H, m), 6,85 (1 H, s), 6,73 (1 H, d, J=6,6 Hz), 4,98 (2 H, s), 4,07 (3 H, s), 2,84 (3 H, s).

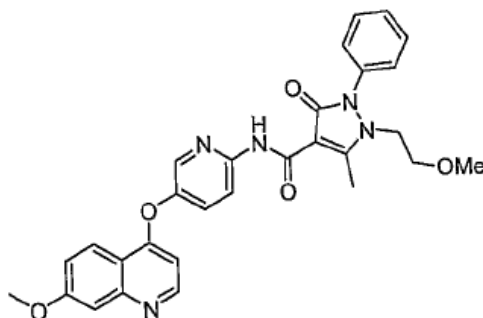
Ejemplo 97



1-bencil-N-(3-fluoro-4-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 575 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₂₇FN₄O₄: 574. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) 11,02 (1 H, s), 8,78 (1 H, s), 8,41 (1 H, d, J=9,4 Hz), 8,03 (1 H, dd, J=12,5, 1,8 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,20 - 7,54 (11 H, m), 6,80 - 6,91 (2 H, m), 6,75 (1 H, s), 4,99 (2 H, s), 4,06 (3 H, s), 2,85 (3 H, s).

5

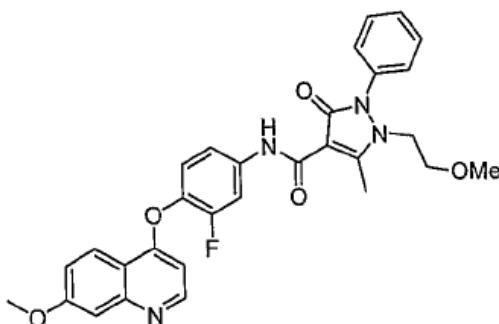
Ejemplo 98



5-metil-1-(2-(metiloxi)etil)-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 526 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₇N₅O₅: 525. ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) 8,81 (1 H, d, J=6,8 Hz), 8,46 - 8,59 (2 H, m), 8,34 (1 H, d, J=2,4 Hz), 7,84 (1 H, dd, J=9,2, 2,8 Hz), 7,43 - 7,64 (7 H, m), 7,00 (1 H, d, J=6,8 Hz), 4,06 - 4,15 (5 H, m), 3,25 - 3,40 (5 H, m), 2,82 (3 H, s).

10

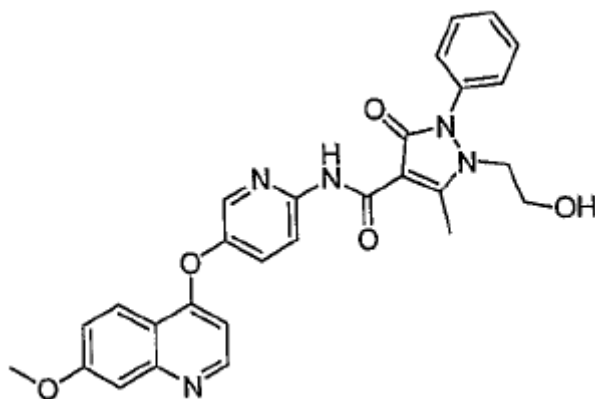
Ejemplo 99



N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-1-(2-(metiloxi)etil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 543 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₇FN₄O₅: 542. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) 10,90 (1 H, s), 8,59 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,27 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,93 (1 H, dd, J=12,5, 2,4 Hz), 7,52 - 7,59 (1 H, m), 7,14 - 7,48 (8 H, m), 6,41 (1 H, dd, J=5,3, 0,9 Hz), 3,94 - 4,02 (5 H, m), 3,34 (2 H, t, J=5,0 Hz), 3,25 (3 H, s), 2,83 (3 H, s).

15

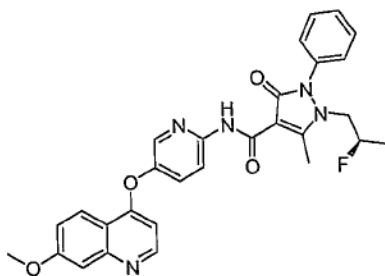
Ejemplo 100



20

1-(2-hidroxietil)-5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 512 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₅N₅O₅: 511. ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) 8,81 (1 H, d, J=6,8 Hz), 8,44 - 8,58 (2 H, m), 8,33 (1 H, s), 7,83 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,43 - 7,64 (7 H, m), 7,00 (1 H, d, J=6,6 Hz), 4,08 (3 H, s), 4,03 (2 H, t, J=4,4 Hz), 3,51 (2 H, t, J=4,3 Hz), 2,84 (3 H, s).

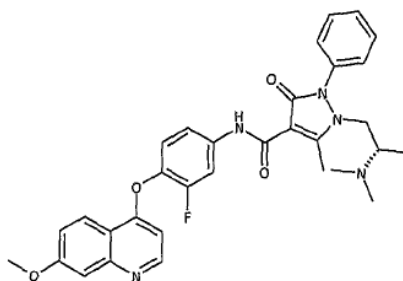
Ejemplo 101



1-((2R)-2-fluoropropil)-5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 528 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₆FN₅O₄: 527.

5

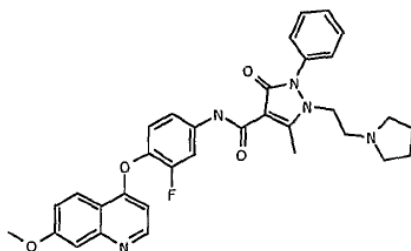
Ejemplo 102



(S)-1-(2-(dimetilamino)propil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 570 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₂FN₅O₄: 569. ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) 8,82 (1 H, d, J=6,6 Hz), 8,53 (1 H, d, J=9,2 Hz), 8,01 (1 H, dd, J=12,8, 2,3 Hz), 7,35 - 7,68 (9 H, m), 6,99 (1 H, dd, J=6,8, 0,9 Hz), 4,27 - 4,45 (2 H, m), 4,08 (3 H, s), 3,42 - 3,54 (1 H, m), 2,87 (3 H, s), 2,67 (6 H, s), 1,23 (3 H, d, J=6,8 Hz).

10

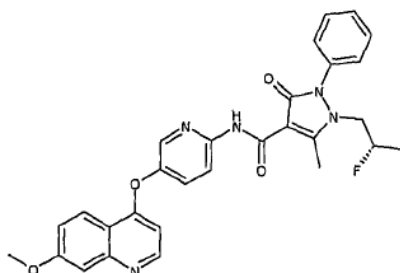
Ejemplo 103



N-(3-fluoro-4-(7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-(2-(1-pirrolidinil)etil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 582 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₃₂FN₅O₄: 581. ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) 8,82 (1 H, d, J=6,8 Hz), 8,55 (1 H, d, J=9,2 Hz), 8,02 (1 H, dd, J=12,7, 1,8 Hz), 7,37 - 7,68 (9 H, m), 7,00 (1 H, d, J=6,6 Hz), 4,27 - 4,38 (2 H, m), 4,09 (3 H, s), 3,21 - 3,34 (6 H, m), 2,87 (3 H, s), 2,01 (4H, m).

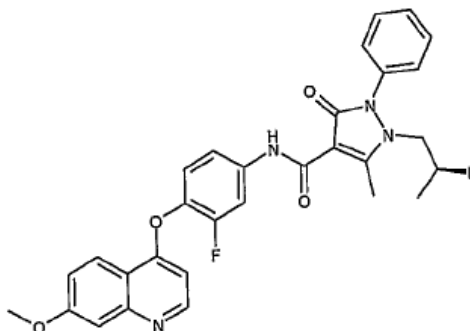
15

Ejemplo 104



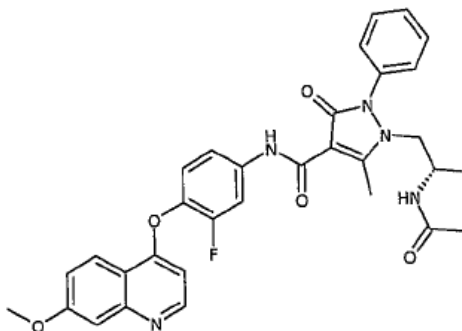
1-((2S)-2-fluoropropil)-5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 528 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₆FN₅O₄: 527. ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) 8,81 (1 H, d, J=6,8 Hz), 8,44 - 8,58 (2 H, m), 8,34 (1 H, d, J=2,6 Hz), 7,83 (1 H, dd, J=9,1, 2,9 Hz), 7,41 - 7,64 (7 H, m), 7,00 (1 H, d, J=6,8 Hz), 4,09 (3H, s), 3,88 - 4,12 (1 H, m), 3,35 (2 H, m), 2,77 - 2,85 (3 H, m), 1,13 - 1,33 (3 H, m).

Ejemplo 105



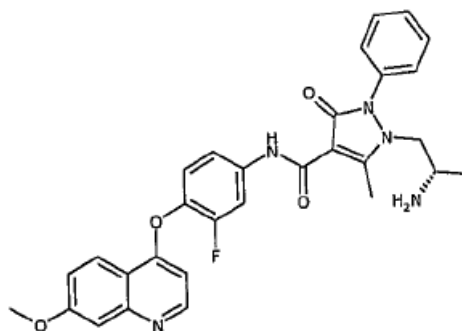
N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-((2S)-2-fluoropropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 545 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₆F₂N₄O₄: 544.

Ejemplo 106



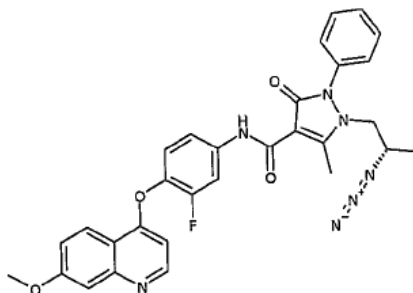
1-((2S)-2-(acetilamino)propil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 584 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₀FN₅O₅: 583. ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) 8,83 (1 H, d, J=6,6 Hz), 8,57 (1 H, d, J=9,4 Hz), 8,04 (1 H, dd, J=12,9, 1,8 Hz), 7,39 - 7,66 (9 H, m), 7,00 (1 H, dd, J=6,8, 1,1 Hz), 4,10 (3H, s), 3,83 - 4,11 (3 H, m), 2,80 (3 H, s), 1,84 (3 H, s), 0,98 (3 H, d, J=6,4 Hz).

Ejemplo 107



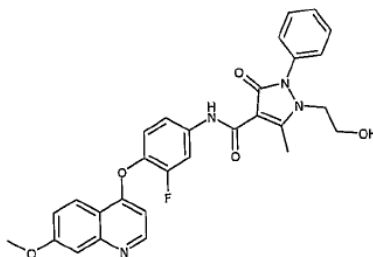
1-((2S)-2-aminopropil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 542 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₈FN₅O₄: 541. ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) 8,83 (1 H, d, J=6,8 Hz), 8,55 (1 H, d, J=9,2 Hz), 8,04 (1 H, dd, J=12,8, 1,7 Hz), 7,39 - 7,69 (9 H, m), 6,99 (1 H, dd, J=6,6, 0,9 Hz), 4,06 - 4,31 (2 H, m), 4,09 (3H, s), 3,28 - 3,41 (1 H, m), 2,86 (3 H, s), 1,14 (3 H, d, J=6,6 Hz).

Ejemplo 108



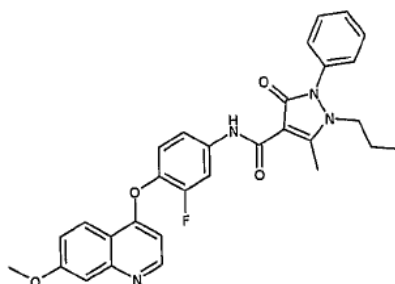
- 5 1-((2S)-2-azidopropil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 568 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₆FN₇O₄: 567. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) 10,84 (1 H, s), 8,59 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,27 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,92 (1 H, dd, J=12,6, 2,4 Hz), 7,53 - 7,60 (2 H, m), 7,14 - 7,50 (7 H, m), 6,41 (1 H, dd, J=5,3, 0,9 Hz), 3,96 (3 H, s), 3,56 - 3,84 (3 H, m), 2,85 (3 H, s), 1,15 (3 H, d, J=6,6 Hz).

Ejemplo 109



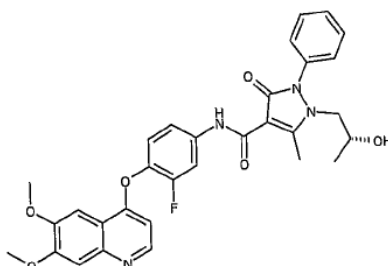
- 10 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-(2-hidroxietil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 529 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₅FN₄O₅: 528.

Ejemplo 110



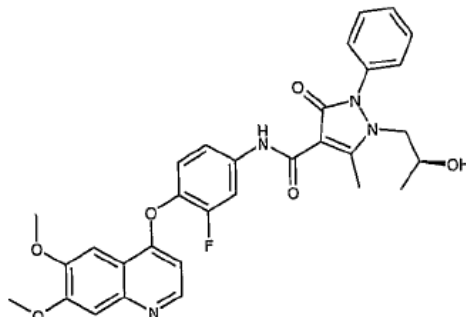
- 15 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 527 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₇FN₄O₄: 526. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,91 (1 H, s), 8,59 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,27 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,91 - 7,93 (2 H, d, J=2,0 Hz), 7,41 - 7,58 (4 H, m), 7,14 - 7,38 (4 H, m), 6,42 (1 H, d, J=5,3 Hz), 3,96 (3 H, s), 3,76 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,80 (3 H, s), 1,45 - 1,56 (2 H, m, J=7,4, 7,4, 7,4, 7,4, 7,4 Hz), 0,80 (3 H, t, J=7,4 Hz).

Ejemplo 111



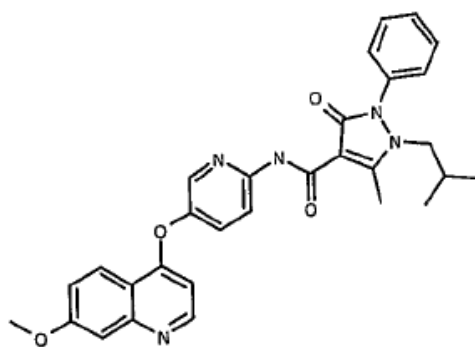
N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-((2R)-2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 573 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₉FN₄O₆: 572.

Ejemplo 112



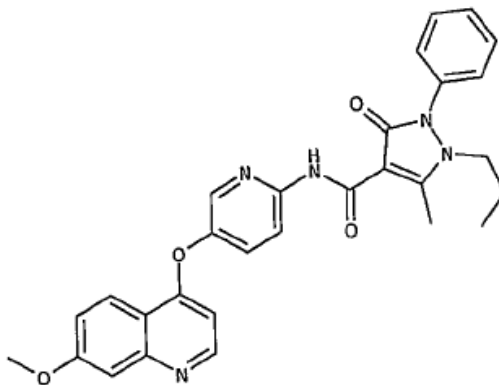
- 5 N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-((2S)-2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 573 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₉FN₄O₆: 572.

Ejemplo 113



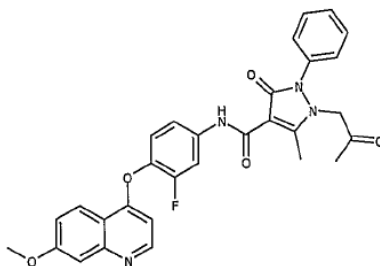
- 10 5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-1-(2-metilpropil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 524 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄: 523. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 11,28 (1 H, s), 8,60 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,37 (1 H, d, J=8,8 Hz), 8,24 (1 H, d, J=6,1 Hz), 8,23 (1 H, s), 7,41 - 7,56 (5 H, m), 7,35 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=9,2, 2,3 Hz), 6,43 (1 H, d, J=5,3 Hz), 3,97 (3 H, s), 3,64 (2 H, d, J=7,4 Hz), 2,81 (3 H, s), 1,84 (1 H, dt, J=13,8, 6,9 Hz), 0,77 (6 H, d, J=6,7 Hz).

Ejemplo 114



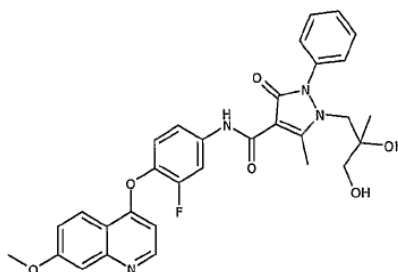
- 15 5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 510 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₇N₅O₄: 509. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 11,29 (1 H, s), 8,61 (1 H, d, J=5,5 Hz), 8,38 (1 H, d, J=9,0 Hz), 8,22 - 8,27 (2 H, m), 7,32 - 7,57 (7 H, m), 7,22 - 7,30 (1 H, m), 6,46 (1 H, d, J=5,5 Hz), 3,98 (3 H, s), 3,76 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,79 - 2,83 (3 H, m), 1,42 - 1,56 (2 H, m, J=7,4, 7,4, 7,4, 7,4 Hz), 0,70 - 0,86 (3 H, t, J=7,4 Hz).
- 20

Ejemplo 115



5 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-1-(2-oxopropil)-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 541 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₅FN₄O₅: 540. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) 10,86 (1 H, s), 8,60 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,28 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,92 (1 H, dd, J=12,5, 2,4 Hz), 7,41 - 7,59 (4 H, m), 7,14 - 7,33 (4 H, m), 6,42 (1 H, dd, J=5,3, 0,9 Hz), 4,52 (2 H, s), 3,97 (3 H, s), 2,63 - 2,72 (3 H, s), 2,04 - 2,10 (3 H, s)

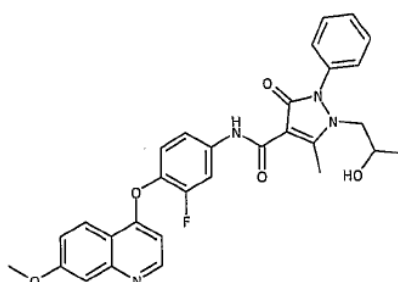
Ejemplo 116



10 1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 573 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₉FN₄O₆: 572. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 10,85 (1 H, s), 8,56 (1 H, d, J=5,3 Hz), 8,27 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,90 (1 H, dd, J=12,5, 1,6 Hz), 7,54 (2 H, t, J=7,7 Hz), 7,38 - 7,47 (2 H, m), 7,14 - 7,32 (5 H, m), 6,42 (1 H, d, J=5,3 Hz), 4,09 - 4,19 (1 H, m), 3,96 (3 H, s), 3,86 (1 H, d, J=15,7 Hz), 3,34 (2 H, s), 2,89 (3 H, s), 1,07 (3 H, s).

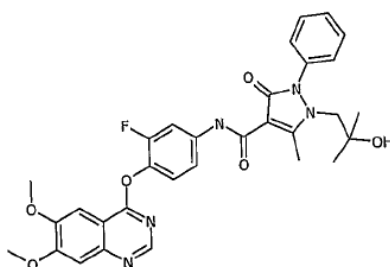
15

Ejemplo 117



N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-1-(2-hidroxiopropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 543 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₅FN₄O₅: 542.

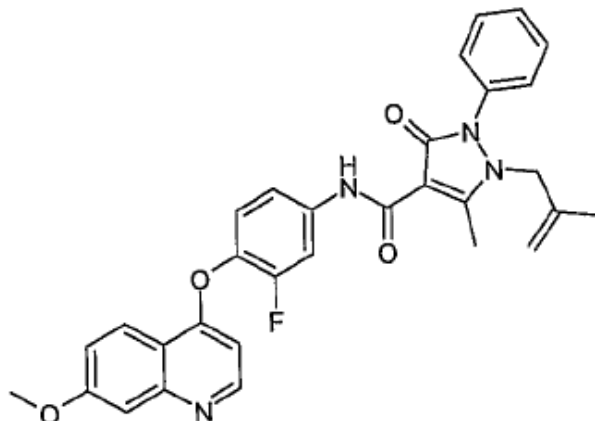
Ejemplo 118



20

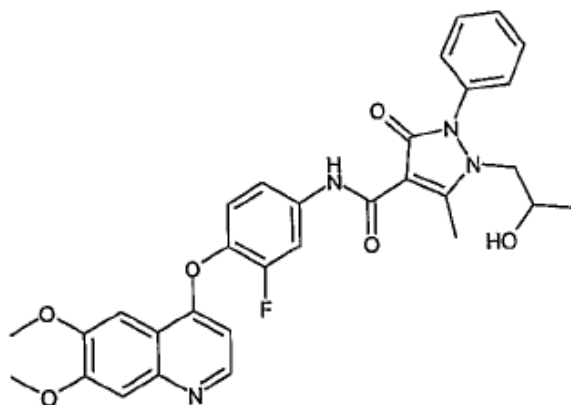
N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinazolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 588 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₀FN₅O₆: 587.

Ejemplo 119



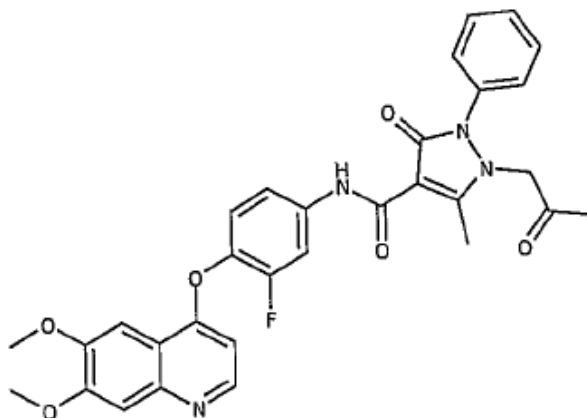
- 5 N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-5-metil-1-(2-metil-2-propen-1-il)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 539 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₇FN₄O₄: 538.

Ejemplo 120



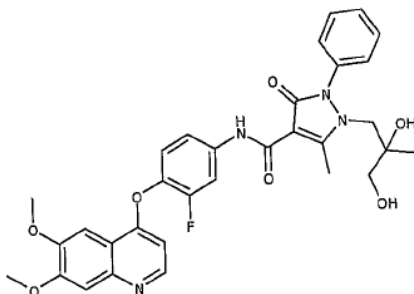
- 10 N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-((2S)-2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 573 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₉FN₄O₆: 572.

Ejemplo 121



N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-1-(2-oxopropil)-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 571 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₇FN₄O₆: 570.

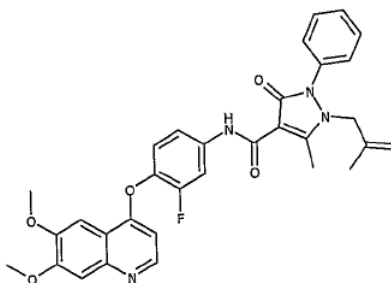
Ejemplo 122



N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 603 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₁FN₄O₇: 602.

5

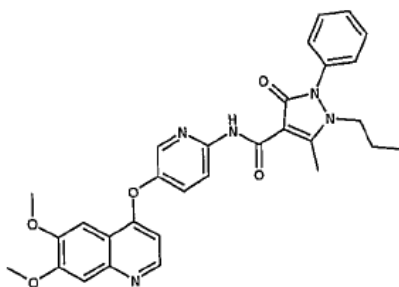
Ejemplo 123



N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-metil-1-(2-metil-2-propen-1-il)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 569 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₉FN₄O₅: 568. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH) 10,16 (2 H, s), 7,73 (2 H, d, J=5,7 Hz), 7,24 (2 H, s), 7,21 (1 H, d, J=1,6 Hz), 6,94 (2 H, s), 6,80 - 6,90 (8 H, m), 6,58 - 6,71 (13 H, m), 5,86 (2 H, d, J=5,5 Hz), 4,13 - 4,19 (17 H, m), 3,65 - 3,72 (8 H, m), 3,30 (15 H, d, J=1,8 Hz), 2,57 - 2,60 (6 H, m), 2,27 (1 H, s), 1,99 - 2,14 (13 H, m), 0,84 (8 H, s)

10

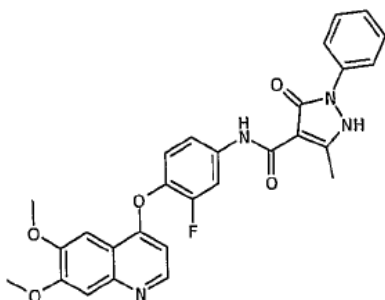
Ejemplo 124



N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 540 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₉FN₅O₅: 539.

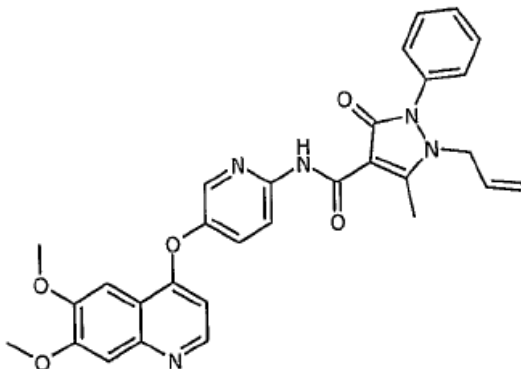
15

Ejemplo 125



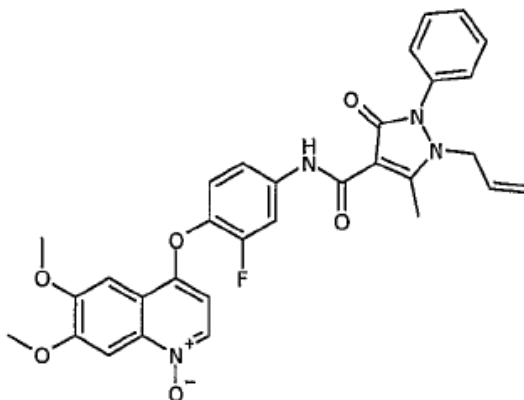
N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 515 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₃FN₄O₅: 514.

Ejemplo 126



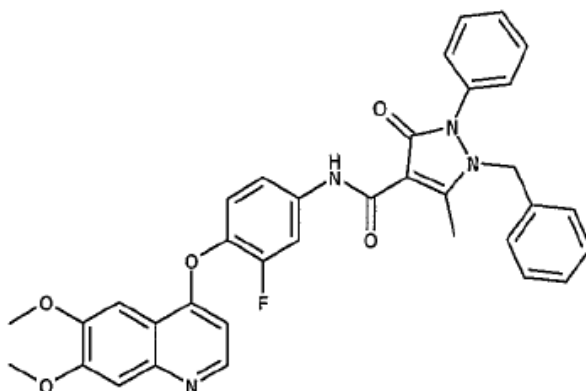
- 5 N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-(2-propen-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 538 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₇N₅O₅: 537.

Ejemplo 127



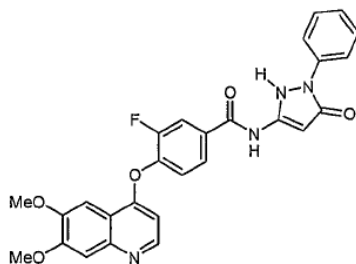
- 10 N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-1-oxido-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-(2-propen-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 571 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₇FN₄O₆: 570. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH) 8,36 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,90 - 7,97 (2 H, m), 7,68 (1 H, s), 7,53 - 7,62 (3 H, m), 7,42 (2 H, d, J=7,2 Hz), 7,30 - 7,37 (2 H, m), 6,59 (1 H, d, J=6,8 Hz), 5,69 (1 H, dd, J=11,2, 5,9 Hz), 5,21 (1 H, d, J=10,4 Hz), 4,93 (1 H, d, J=17,2 Hz), 4,48 (2 H, d, J=4,9 Hz), 4,01 - 4,11 (6 H, m), 2,77 (3 H, s).

Ejemplo 128



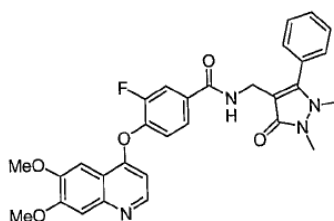
N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 605 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₅H₂₉FN₄O₅: 604.

Ejemplo 129



5 4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluoro-N-(5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzamida: Calculado para $C_{27}H_{21}FN_4O_5$: 500; EM (ESI ion pos.) m/z: 501 (MH⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,54 (1H, d, J 5,2), 7,88 (1H, dd, J 11,6, 1,6), 7,71 (1H, d, J 8,4), 7,59-7,54 (3H, m), 7,48 - 7,37 (4H, m), 7,13 (1H, t, J 7,3), 6,56 (1H, d, J 5,1), 3,96 (6H, s).

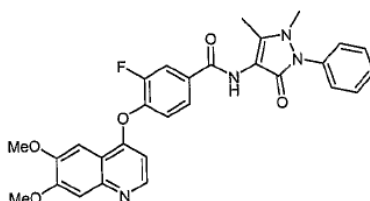
Ejemplo 130



10 4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-N-((1,2-dimetil-5-oxo-3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)metil)-3-fluorobenzamida: Calculado para $C_{30}H_{27}FN_4O_5$: 542; EM (ESI ion pos.) m/z: 543 (MH⁺)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,51 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J 1,8, 10,8), 7,71 (1H, d, J 8,3), 7,57- 7,48 (5H, m), 7,44 (1H, s), 7,28 (1H, t, J 8,0), 6,42 (1H, d, J 5,3), 4,46 (d, 2H, d, J 4,9), 4,06 (6H, s), 3,48 (3H, s), 3,14 (3H, s).

Ejemplo 131

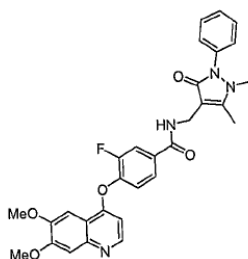


15 4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-N-(2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzamida: Calculado para $C_{29}H_{25}FN_4O_5$: 528; EM (ESI ion pos.) m/z: 529 (MH⁺).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 9,20 (1H, a), 8,56 (1H, d, J 5,3), 7,86 (1H, J), 7,76 (1H, d, J), 7,57 (1H, s), 7,50-7,44 (3H, m), 7,40 (2H, d, J 7,4), 7,34 (1H, t, J 7,2), 7,28 (1H, m), 6,56 (1H, d, J 4,9), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 3,12 (3H, s), 2,30 (3H, s).

20

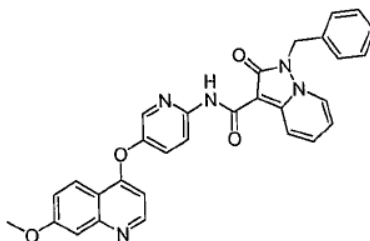
Ejemplo 132



4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-N-((2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)metil)-3-fluorobenzamida:

Calculado para $C_{30}H_{27}FN_4O_5$: 542; EM (ESI ion pos.) m/z: 543 (MH⁺). 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,49 (1H, d, J 5,3), 8,12 (1H, t, NH), 7,80 (1H, dd, J 1,7, 10,6), 7,67 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,48 (2H, t, J 8,0), 7,43 (1H, s), 7,38 (2H, d, J 7,6), 7,33 (1H, t, J 7,3), 7,25 (1H, m), 6,40 (1H, d, 5,3), 4,44 (2H, d, J 5,1), 4,05 (6H, s), 3,11 (3H, s), 2,38 (3H, s).

Ejemplo 133



5

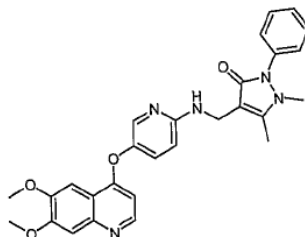
1-bencil-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida: Se agitó a 60°C durante 4 días una mezcla de HATU (760 mg, 2,0 mmol), ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico bruto (268 mg, 1,0 mmol), 5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-amina (220 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (2000 μ l, 14 mmol) en DMF (3 ml) más $CHCl_3$ (3 ml). Entonces se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y H_2O (5 ml). Se lavó la fase orgánica con NaOH (1 N), H_2O , $NaHCO_3$, y se secó sobre Na_2SO_4 . Se purificó el residuo orgánico sobre sílice y se purificó adicionalmente mediante trituración con EtOAc en éter (5%), dando como resultado un polvo de color verde claro. Calculado para $C_{30}H_{23}N_5O_4$: 517; EM (ESI ion pos.) m/z: 518.

10

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 10,96 (1H, s), 8,62 (1H, d, J 5,3), 8,48 (1H, d, J 9,0), 8,29-8,25 (2H, m), 7,73 (1H, d, J 6,8), 7,55-7,53 (1H, dd, J 2,7, 9,0), 7,48-7,43 (2H, m), 7,40-7,34 (3H, m), 7,29-7,23 (3H, m), 6,74 (1H, t, J 7,1), 6,46 (1H, d, J 5,3), 5,48 (2 H, s), 3,98 (3H, s).

15

Ejemplo 134

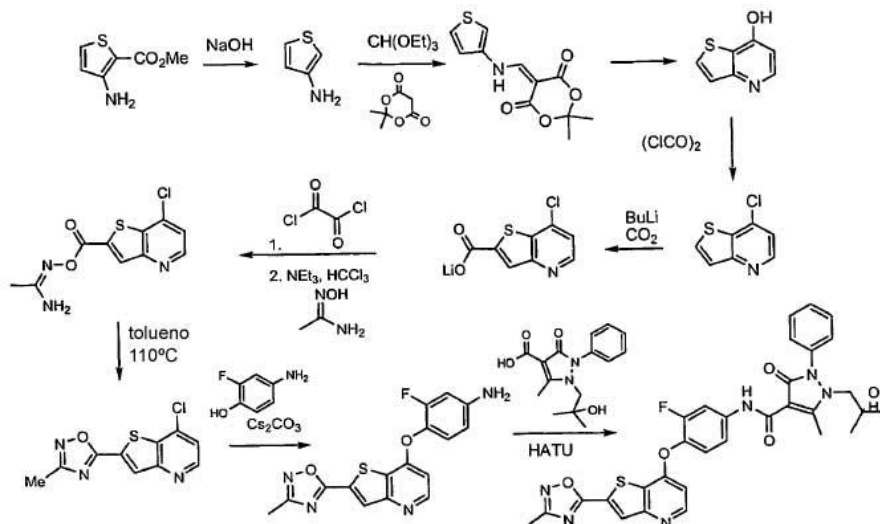


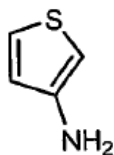
4-((5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-ilamino)metil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona

Calculado para $C_{28}H_{27}N_5O_4$: 497; EM (ESI ion pos.) m/z: 498. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,48 (1H, d, J 5,1), 8,06 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,47 (2H, t, J 7,2), 7,42 (3H, m), 7,33-7,22 (2H, m), 6,56 (1H, d, J 9,0), 6,43 (1H, d, J 5,3), 5,56 (1H, s, NH), 4,36 (2H, d, J 5,5, NCH₂), 4,06 (6H, d), 3,08 (3H, s), 2,36 (3H, s).

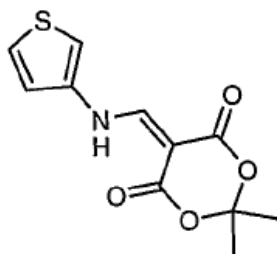
20

Ejemplo 135

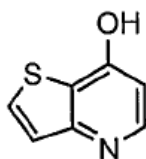




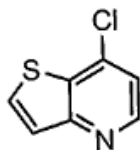
Etapa 1: tiofen-3-amina. Se cargó un matraz de 200 ml equipado con un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética con 3-aminotiofen-2-carboxilato de metilo (20,00 g, 127,2 mmol) y se suspendió en NaOH 2 N (140 ml, 2 equiv.), entonces se calentó hasta reflujo durante 4 h. Se retiró el matraz del baño de aceite y se sumergió en un baño de hielo / agua y se neutralizó hasta pH 5 mediante la adición de HCl conc. (aproximadamente 20 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2x100 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera saturada (100 ml) y entonces se secó sobre Na₂SO₄. Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite de color marrón. Se secó el aceite a vacío y se disolvió en 1-propanol (60 ml, 5 vol.) y se trató con ácido oxálico (11,1 g, 1,0 equiv). Se agitó la suspensión espesa resultante a 40°C (baño de aceite) durante 45 min., entonces se aisló el precipitado mediante filtración a vacío y se lavó con 1-propanol frío. Se secó a vacío el sólido de color marrón claro (6,9 g, rendimiento del 30%). Se aisló el producto probablemente como la sal de oxalato (rendimiento del 30%). Se usó el producto como tal en la siguiente etapa.



Etapa 2: 2,2-dimetil-5-((tiofen-3-ilamino)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona. Se cargó un matraz de fondo redondo, de 200 ml, equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo, con oxalato de 3-aminotiofeno (6,9 g, 36 mmol) y trietoximetano (61 ml, 365 mmol) bajo N₂. Después de agitar durante 15 min. se añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5,3 g, 36 mmol) en una porción a la suspensión espesa de color marrón claro y se calentó la mezcla hasta 85°C en un baño de aceite durante la noche. Al día siguiente se había formado un precipitado oscuro y se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Entonces se enfrió la mezcla en un baño de hielo, y se filtró la mezcla a vacío a través de papel. Se lavaron los sólidos de color marrón-rojo con MTBE, se secaron al aire, luego se secaron a vacío para dar 2,2-dimetil-5-((tiofen-3-ilamino)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona (6,73 g, rendimiento del 73%).

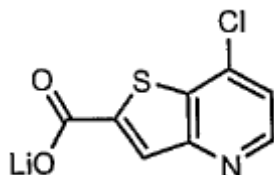


Etapa 3: tieno[3,2-b]piridin-7-ol. Se cargó un matraz de fondo redondo de 200 ml con 2,2-dimetil-5-((tiofen-3-ilamino)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona (6,73 g, 26,6 mmol) y difenil éter (25 ml) y se calentó hasta aproximadamente 200°C durante aproximadamente 30-45 min. y se dejó enfriar la mezcla hasta ta durante la noche. Se rascó la mezcla con una espátula y se diluyó con MTBE. Se filtró la mezcla a través de papel y se lavó con MTBE. Se secó el sólido de color marrón al aire para dar tieno[3,2-b]piridin-7-ol.

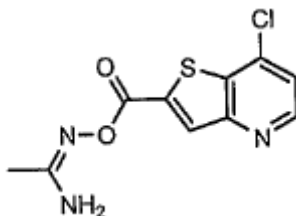


Etapa 4: 7-clorotieno[3,2-b]piridina. Se cargó un matraz de fondo redondo, de 2 l, de 3 bocas, equipado con un agitador superior mecánico, un embudo de adición de 250 ml y un termopar con adaptador para entrada de N₂, con tieno[3,2-b]piridin-7-ol (144 g, 952 mmol), cloroformo (700 ml) y N,N-dimetilformamida anhidra (100 ml, 1297 mmol). Se enfrió la mezcla heterogénea en un baño de hielo con agitación, entonces se añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (166 ml, 1905 mmol) a través del embudo de adición. Hacia el final de la adición, el carácter exotérmico había disminuido de modo que se añadió el reactivo restante más rápidamente, lo que dio como resultado un rápido

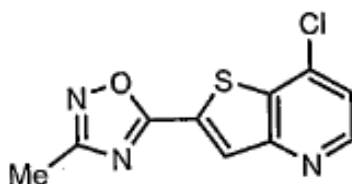
desprendimiento de gases y la expulsión de una parte del contenido fuera del recipiente. Tras completar la adición se dejó agitar la mezcla durante 2 h, momento en el cual el análisis de CL-EM indicó sólo una conversión del 10% al producto deseado (71556-13-A). Se retiró el baño de hielo, y se calentó la mezcla hasta reflujo con un manto térmico. La mezcla heterogénea se volvió rápidamente homogénea tras alcanzar la temperatura y la CL-EM indicó una conversión completa tras 1 h a reflujo (71556-13-B). Después de reposar a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana, se formó un sólido de color naranja a partir del sobrenadante de color marrón oscuro. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo, entonces se diluyó con MTBE (800 ml), dando como resultado la precipitación exotérmica de grandes cantidades de un sólido denso de color marrón-mostaza. Se aisló el sólido mediante filtración a vacío y se lavó con MTBE hasta que el filtrado fue incoloro, para dar el sólido y un filtrado turbio de color naranja brillante. Entonces se repartió cuidadosamente el producto sólido entre DCM (1 l) y NaHCO_3 ac. sat. (1 l). Se mezclaron las fases y se extrajo de nuevo la fase acuosa de color marrón claro con DCM (500 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada, entonces se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se añadió MTBE (500 ml), entonces se concentró en aproximadamente 200 ml, entonces se añadió hexano (500 ml) para formar un precipitado de color marrón oscuro. Se concentró adicionalmente la mezcla en 100 ml, entonces se enfrió en un baño de hielo. Entonces se filtró la mezcla y se lavó con hexano/MTBE (200 ml). Entonces se concentró el filtrado hasta la sequedad para dar el compuesto del título de como un aceite de color marrón claro que cristalizó para dar un sólido oleoso de color óxido oscuro (97,7 g, rendimiento del 60,5%).



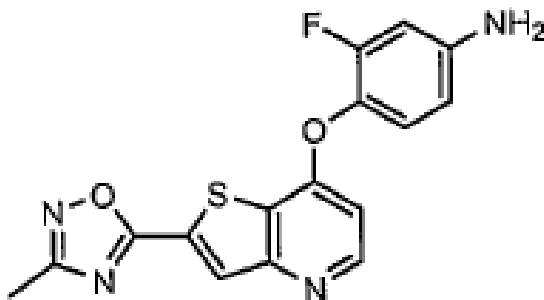
Etapa 5: 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de litio. Se enfrió hasta -78°C una disolución de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (40 g, 0,236 mol) en THF (400 ml), y se añadió gota a gota butil-litio (1,5 M en hexanos, 103,8 ml, 0,259 mol). Después de agitar durante 1 h se extinguió la mezcla con CO_2 gas con formación de precipitado. Se dejó calentar la mezcla hasta ta, se diluyó con Et_2O y se filtró lentamente. Se lavó la torta de filtrado con éter y se secó a vacío. Se disolvió la mezcla bruta en metanol y se agitó con carbón activado y se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró el volumen. Se trituró la disolución con éter y se recogió el sólido y se trituró adicionalmente con isopropanol para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI ion pos.) m/z: 214 (su forma ácida correspondiente). Masa exacta calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$: 214.



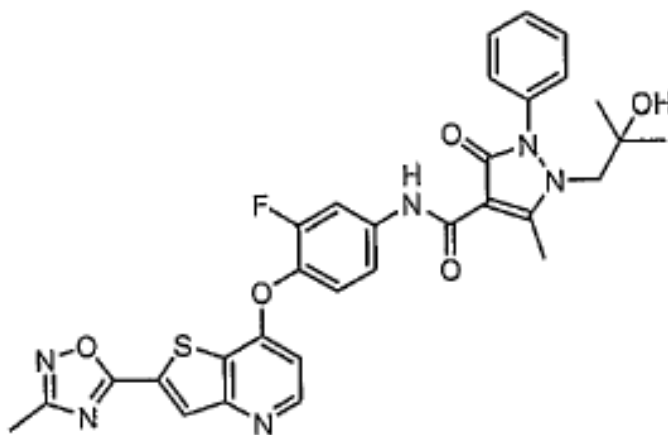
Etapa 6: (1Z)-N'-(((7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)carbonil)oxi)etanimidamida. Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de litio (0,500 g, 2,28 mmol), cloruro de metileno (15 ml) y 6 gotas de DMF. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,248 ml, 2,85 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, entonces se concentró a vacío para dar cloruro de 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carbonilo como un sólido de color marrón. Se suspendió este material en cloroformo (5 ml). Se agitaron N'-hidroxiacetamidina (0,186 g, 2,50 mmol), trietilamina (0,347 ml, 2,50 mmol) y cloroformo (15 ml) juntos en un matraz de 50 ml para formar una suspensión espesa, que se añadió lentamente a la suspensión de cloruro de 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carbonilo, entonces se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), NaHCO_3 ac. sat. (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se trituró el sólido de color marrón resultante con tolueno, y se recogió el precipitado para obtener el compuesto del título (0,282 g, rendimiento del 46%) como un sólido de color tostado.



Etapa 7: 7-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridina. Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml, con un condensador de reflujo, con (1Z)-N'-(((7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)carbonil)oxi)etanimidamida (0,282 g, 1,04 mmol) y tolueno (10 ml) y se calentó hasta 110°C y se agitó durante 18 horas. El análisis CL-EM indicó una mezcla del producto y ácido 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico. Se diluyó la reacción con cloroformo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml), NaHCO₃ ac. sat. (30 ml) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica en MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar 7-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridina (0,1128 g, rendimiento del 43%) como un sólido de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional.

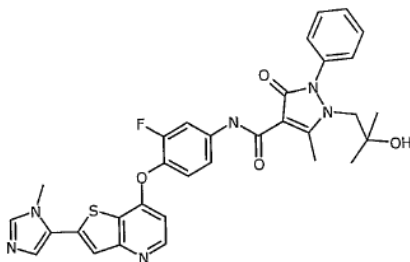


Etapa 8: 3-fluoro-4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)bencenammina. Se cargó un tubo sellado de 15 ml con 7-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridina (0,113 g, 0,449 mmol), 4-amino-2-fluorofenol (0,071 g, 0,56 mmol), carbonato de cesio (0,512 g, 1,57 mmol) y DMF (2,00 ml) y se selló. Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 18 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, entonces se diluyó con cloroformo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido de color negro. Se purificó el producto en cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 3% en cloruro de metileno, para dar 3-fluoro-4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)bencenammina (0,074 g, rendimiento del 48%) como un sólido de color amarillo.



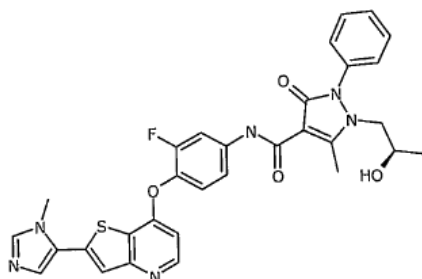
Etapa 9: N-(3-fluoro-4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. Se cargó un tubo sellado de 16 mm con 3-fluoro-4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)bencenammina (0,0740 g, 0,22 mmol), ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (0,094 g, 0,32 mmol), EDC (0,062 g, 0,32 mmol), HOBT (0,033 g, 0,22 mmol), base de Hunig (0,13 ml, 0,76 mmol) y DMF (1,00 ml), se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis de CL/EM indicó la presencia de 3-fluoro-4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)bencenammina restante, así que se añadió ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (0,031 g, 0,11 mmol) adicional y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 8 horas. Se dejó enfriar el matraz hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con cloroformo (25 ml), entonces se lavó con agua (25 ml), NaHCO₃ ac. sat. (25 ml) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite de color tostado. Se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 3% en cloruro de metileno. Se trituró el sólido de color amarillo aislado con EtOAc para dar N-(3-fluoro-4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (0,035 g, rendimiento del 26%). EM (ESI ion pos.) m/z: 615 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₈H₄₀ClN₆O₅: 614. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,00 (s, 1 H), 8,68 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,96 - 8,04 (m, 1 H), 7,43 - 7,60 (m, 4 H), 7,35 (d, J=8,21 Hz, 3 H), 6,89 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 0,96 (s, 6 H).

Ejemplo 136



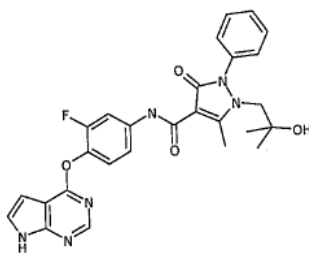
- 5 N-(3-fluoro-4-((2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 613 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₉FN₆O₄S: 612. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,97 (s, 1 H), 8,52 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=13,14, 2,15 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,56 (t, J=7,71 Hz, 2 H), 7,40 - 7,50 (m, 3 H), 7,35 (d, J=7,83 Hz, 3 H), 6,65 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,82 - 3,88 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 0,96 (s, 6 H).

Ejemplo 137



- 10 N-(3-fluoro-4-((2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)fenil)-1-((2R)-2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 599 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₇FN₆O₄S: 598.

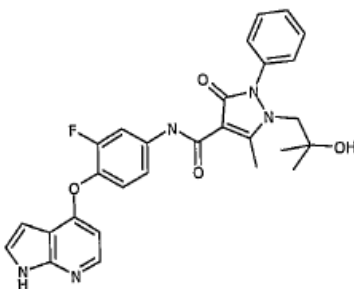
Ejemplo 138



- 15 N-(3-fluoro-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 517 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₇H₂₅FN₆O₄: 516. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 12,27 (s, 1 H), 10,91 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,88 (dd, J=12,88, 2,27 Hz, 1 H), 7,56 (t, J=7,77 Hz, 2 H), 7,50 (d, J=3,41 Hz, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 3 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 6,58 (d, J=3,41 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 0,96 (s, 6 H).

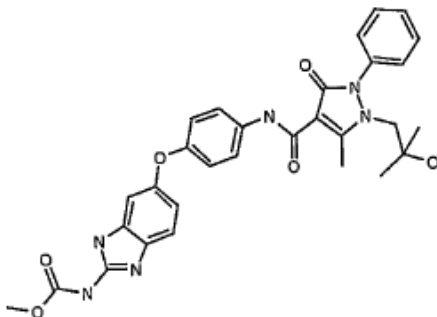
20

Ejemplo 139



N-(3-fluoro-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 516 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₆FN₅O₄: 515. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11,77 (s, 1 H), 10,92 (s, 1 H), 8,07 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 7,88 - 7,97 (m, 1 H), 7,56 (t, J=7,77 Hz, 2 H), 7,24 - 7,41 (m, 6 H), 6,37 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 0,96 (s, 6 H).

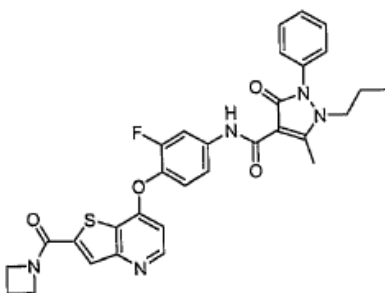
Ejemplo 140



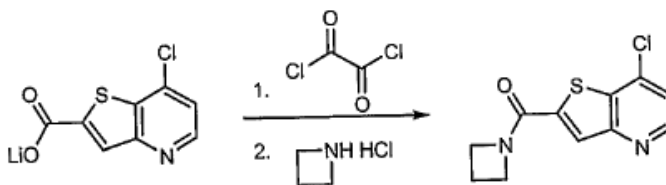
6-((4-(((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)carbonil)amino)fenil)oxi)-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo

- 10 EM (ESI ion pos.) m/z: 571 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₃₀N₆O₆: 570. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,66 (s, 1 H), 7,51 - 7,61 (m, 4 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 3 H), 7,01 (d, J=1,89 Hz, 1 H), 6,88 - 6,95 (m, 2 H), 6,79 (dd, J=8,53, 2,34 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 0,95 (s, 6 H).

Ejemplo 141

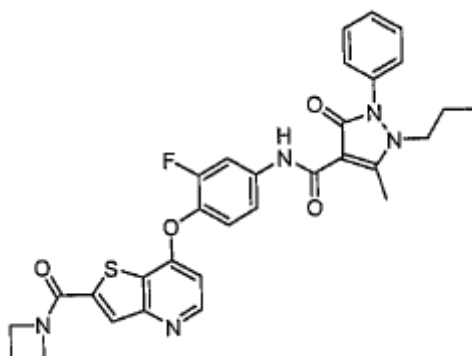


- 15 N-(4-(2-(azetidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



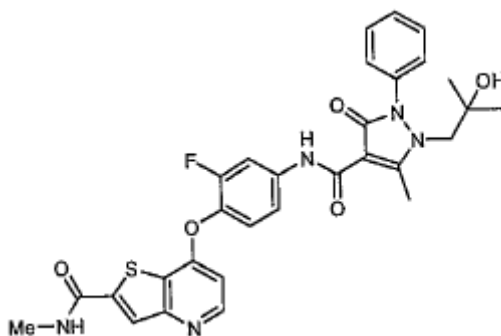
Azetidin-1-il(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)metanona

- Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de litio (0,500 g, 2,28 mmol), cloruro de metileno (15 ml) y 12 gotas de DMF. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,298 ml, 3,42 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró para dar un sólido de color tostado. Éste se disolvió de nuevo en cloruro de metileno (15 ml). Se añadió clorhidrato de azetidina (0,426 g, 4,55 mmol) en una porción y se añadió gota a gota base de Hunig (1,59 ml, 9,11 mmol). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante la noche, entonces se diluyó con cloruro de metileno (15 ml) y se lavó con agua (25 ml), NaHCO₃ sat. (25 ml) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar azetidin-1-il(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)metanona (0,58 g, rendimiento del 100%) como un sólido de color tostado.



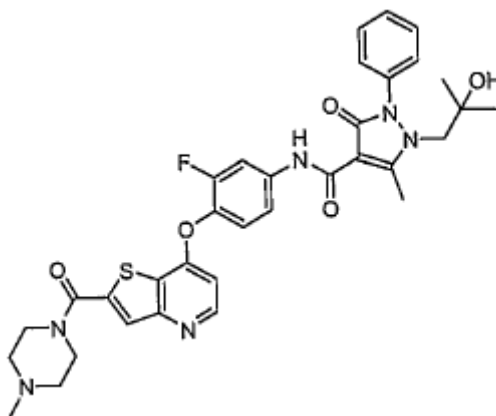
N-(4-(2-(azetidin-1-carbonil)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 586 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₈FN₅O₄S: 585. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,96 (s, 1 H), 8,60 (d, J=5,56 Hz, 1 H), 7,98 (d, J=14,53 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,60 (t, J=7,52 Hz, 2 H), 7,42 - 7,55 (m, 4 H), 7,35 (d, J=9,22 Hz, 1 H), 6,77 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 4,63 (t, J=7,20 Hz, 2 H), 4,12 (t, J=7,64 Hz, 2 H), 3,83 (t, J=7,33 Hz, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 2,31 - 2,40 (m, 2 H), 1,35 - 1,45 (m, 2 H), 0,69 (t, J=7,39 Hz, 3 H)

Ejemplo 142



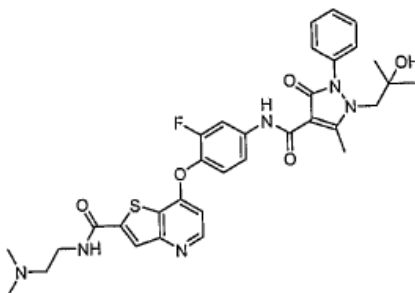
7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)-N-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 590 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₈FN₅O₅S: 589. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,99 (s, 1 H), 8,95 (d, J=4,80 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,99 (dd, J=13,14, 2,27 Hz, 1 H), 7,57 (t, J=7,83 Hz, 2 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,36 (d, J=7,58 Hz, 3 H), 6,76 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 2,85 (d, J=4,67 Hz, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 0,97 (s, 6 H).

Ejemplo 143



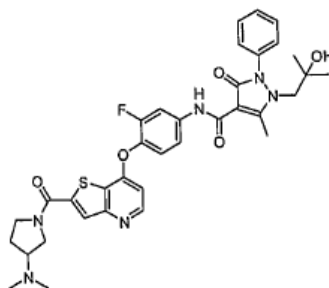
N-(3-fluoro-4-(2-(1-metilpiperazin-4-carbonil)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 659 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₃₅FN₆O₅S: 658. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,98 (s, 1 H), 8,59 (d, J=5,30 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J=13,07, 2,21 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,56 (t, J=7,71 Hz, 2 H), 7,42 - 7,51 (m, 2 H), 7,35 (d, J=7,45 Hz, 3 H), 6,76 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,67 (s a, 4 H), 2,79 (s, 3 H), 2,37 (s a, 4 H), 2,21 (s, 3 H), 0,96 (s, 6 H)

Ejemplo 144



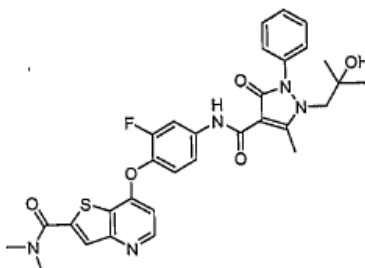
N-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 647 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₃₅FN₆O₅S: 646.

Ejemplo 145



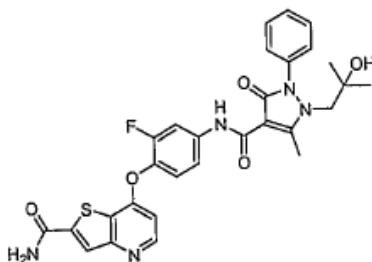
N-(4-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 673 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₅H₃₇FN₆O₅S: 672.

Ejemplo 146



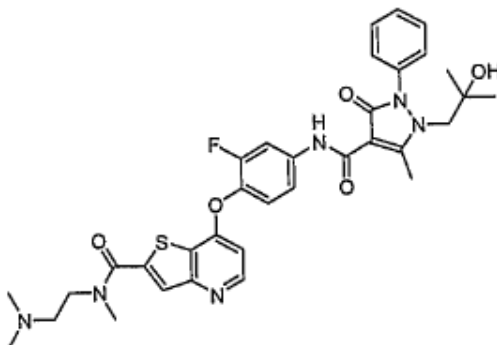
7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)-N,N-dimetiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 604 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₀FN₅O₅S: 603. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,98 (s, 1 H), 8,58 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J=13,07, 1,96 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,56 (t, J=7,71 Hz, 2 H), 7,43 - 7,51 (m, 2 H), 7,35 (d, J=8,08 Hz, 3 H), 6,76 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 2,79 (s, 3 H), 0,96 (s, 6 H).

Ejemplo 147



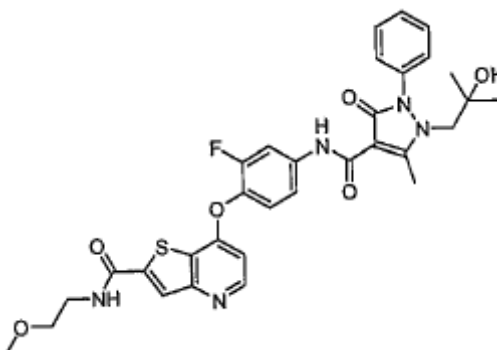
7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 576 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₆FN₅O₅S: 575.
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,98 (s, 1 H), 8,58 (d, J=5,30 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,56 (t, J=7,64 Hz, 2 H), 7,43 - 7,51 (m, 2 H), 7,35 (d, J=7,83 Hz, 3 H), 6,75 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 0,96 (s, 6 H).

Ejemplo 148



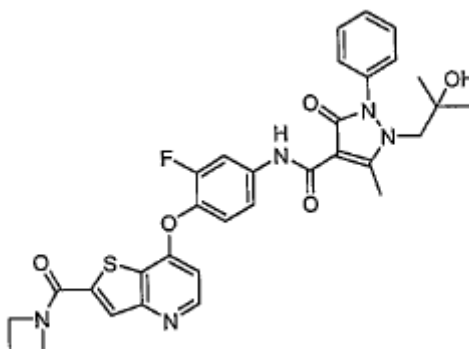
N-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)-N-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 661 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₃₇FN₆O₅S: 660.

Ejemplo 149



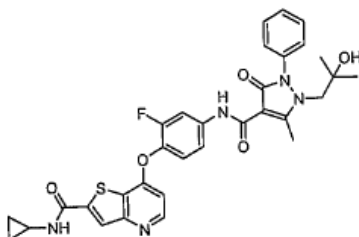
7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)-N-(2-metoxietil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 634 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₂FN₅O₆S: 633.

Ejemplo 150



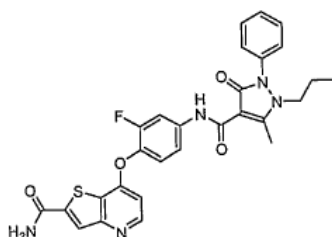
N-(4-(2-(azetidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 616 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₀FN₅O₅S: 615.

Ejemplo 151



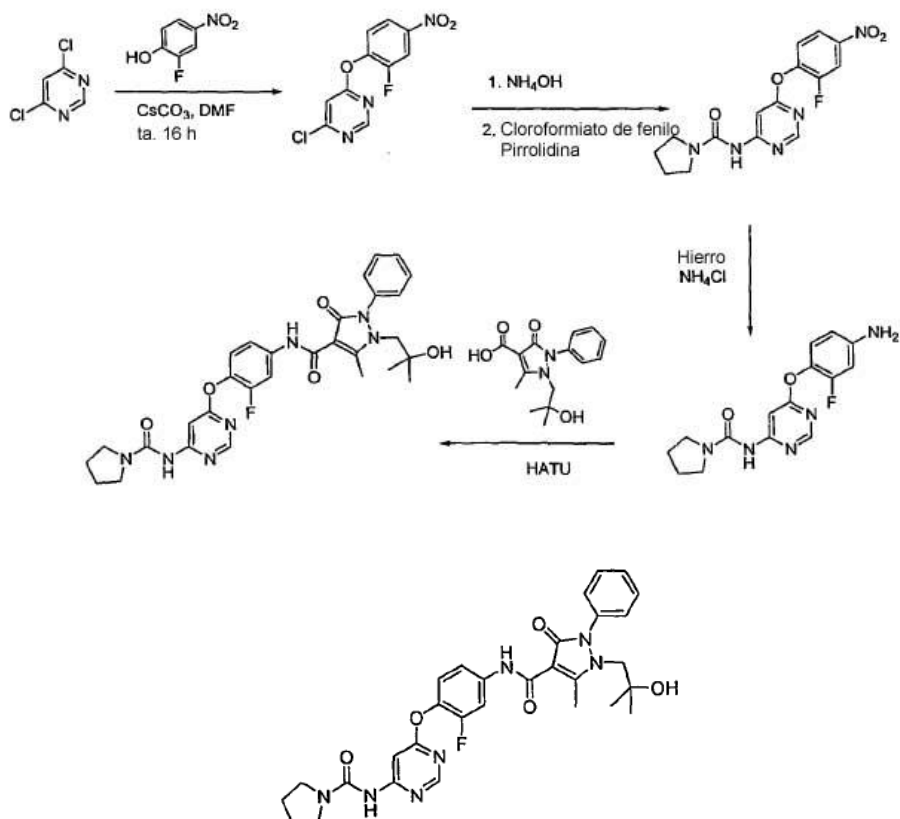
5 N-ciclopropil-7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 616 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₀FN₅O₅S: 615. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,98 (s, 1 H), 8,93 (d, J=4,04 Hz, 1 H), 8,57 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,94 - 8,01 (m, 2 H), 7,56 (t, J=7,83 Hz, 2 H), 7,43 - 7,50 (m, 2 H), 7,35 (d, J=7,83 Hz, 3 H), 6,75 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 0,96 (s, 6 H), 0,72 - 0,78 (m, 2 H), 0,60 - 0,66 (m, 2 H)

Ejemplo 152

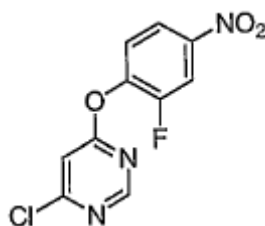


10 7-(2-fluoro-4-(5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 546 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₄FN₅O₄S: 545.

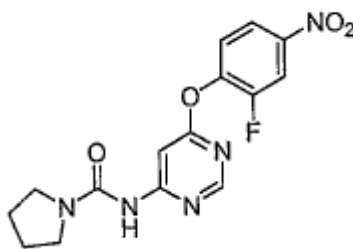
Ejemplo 153



N-(3-fluoro-4-(6-(pirrolidin-1-carboxamido)pirimidin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

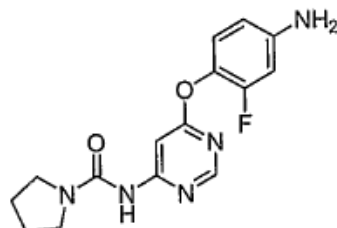


5 Etapa 1: 4-cloro-6-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)pirimidina. Se disolvió 6,6-dicloropirimidina (1,000 g, 7 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml, 7 mmol), entonces se añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (1 g, 7 mmol) a la mezcla. Entonces se añadió carbonato de cesio (2 g, 10 mmol) a la mezcla con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiental bajo nitrógeno durante la noche. Se monitorizó la evolución de la reacción mediante CL/EM, que confirmó que se completó. Entonces se agitó la mezcla diluida con agua durante 3 horas adicionales. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con hexanos. Se secó el sólido en un horno a presión reducida durante la noche para dar el producto deseado 4-cloro-6-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)pirimidina (1,500 g, 6 mmol, rendimiento del 83%) como un sólido de color amarillo. EM (ESI ion pos.) m/z: 270 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₀H₅ClFN₃O₃: 269. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,14 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,55 (s, 1H).

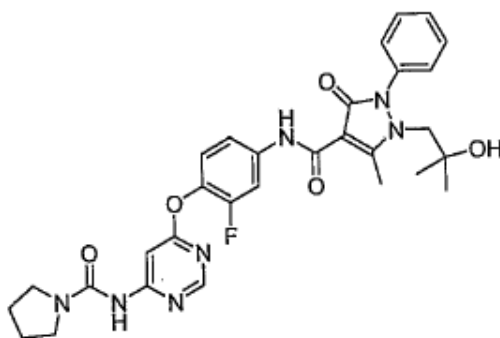


15 Etapa 2: N-(6-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)pirimidin-4-il)pirrolidin-1-carboxamida. Se mezcló 4-cloro-6-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)pirimidina (0,300 g, 1 mmol) con hidróxido de amonio (3 ml, 77 mmol) en un vial para microondas. Se tapó la mezcla resultante, y entonces se colocó en un microondas CEM durante 10 minutos a 90°C, mientras se suministraban 40 vatios de energía mediante Powermax. Se diluyó la mezcla con agua y se agitó durante 20 minutos adicionales. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con hexanos. Se secó el sólido en un horno a presión reducida durante la noche para dar el producto deseado 6-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)pirimidin-4-amina (0,120 g, 0,5 mmol, rendimiento del 43%) como un sólido de color amarillo, que se llevó a la siguiente etapa de la síntesis como material bruto.

25 Se disolvió 6-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)pirimidin-4-amina (0,550 g, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Entonces se añadió trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol) a la mezcla con agitación. Entonces se añadió lentamente cloroformiato de fenilo (0,55 ml, 4,4 mmol) a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Entonces se añadió pirrolidina (1,8 ml, 22 mmol) a la mezcla y se agitó la mezcla durante 30 minutos adicionales. Se diluyó la mezcla con cloruro de amonio saturado y diclorometano, y se agitó durante 10 minutos adicionales. Se recogió la fase orgánica mediante extracción con diclorometano (3x 10 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía (columna de gel de sílice con amino-propilo) en un gradiente del 1-5% de MeOH / diclorometano para dar un aceite. Se recrystalizó el aceite en diclorometano / hexanos para dar el producto deseado N-(6-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)pirimidin-4-il)pirrolidin-1-carboxamida (0,330 g, 0,95 mmol, rendimiento del 43%) como un sólido de color amarillo. EM (ESI ion pos.) m/z: 348 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₅H₁₄FN₅O₄: 347. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,94 (s, 4H), 3,37-3,49 (m, 4H), 5,23 (s, 1H), 7,09-7,21 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 7,99-8,09 (m, 2H), 8,25 (d, J=0,73 Hz, 1H).

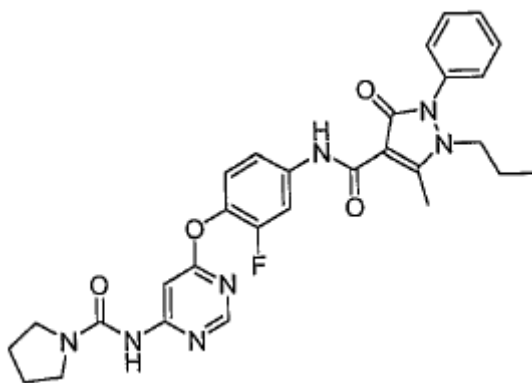


Etapa 3: N-(6-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il)pirrolidin-1-carboxamida. Se disolvió N-(6-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)pirimidin-4-il)pirrolidin-1-carboxamida (0,320 g, 0,921 mmol) en una mezcla de etanol / agua 3:1 (8 ml). Entonces se añadieron hierro (0,276 g, 4,95 mmol) y cloruro de amonio (0,0281 g, 0,525 mmol) a la mezcla con agitación. Se colocó la mezcla en un baño de aceite precalentado (80°C) durante 1 hora. Se retiró el baño de aceite para dejar enfriar la mezcla hasta temperatura ambiental. Se filtró la mezcla a través de un disco de filtro. Se aclaró el matraz con metanol (3x 10 ml) y se filtró a través de disco. Se concentró a vacío la disolución orgánica combinada. Entonces se añadió agua a la mezcla con agitación. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con hexanos. Se secó el sólido en un horno a presión reducida para dar el producto deseado N-(6-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il)pirrolidin-1-carboxamida (0,240 g, 0,756 mmol, rendimiento del 82%) como un sólido de color amarillo. EM (ESI ion pos.) m/z: 318 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₅H₁₆FN₅O₂: 317. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,91-2,05 (s, 4H), 3,41-3,54 (t, 4H), 6,41-6,52 (m, 2H), 6,92-7,01 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).



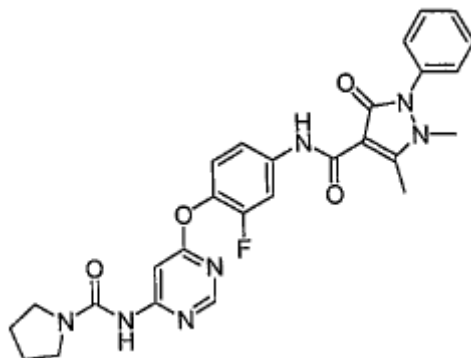
Etapa 4: N-(3-fluoro-4-(6-(pirrolidin-1-carboxamido)pirimidin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. Se disolvió ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (0,230 g, 0,792 mmol) en diclorometano (10 ml). Entonces se añadió DMF (0,5 ml) a la mezcla mientras se agitaba. Entonces se añadió N-(6-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il)pirrolidin-1-carboxamida (0,277 g, 0,871 mmol), junto con TEA (0,33 ml, 2,38 mmol) a la mezcla y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiental. Entonces se añadió HATU (0,301 g, 0,792 mmol) a la mezcla en una porción. Se dejó agitar la mezcla resultante bajo atmósfera inerte durante 3 horas. Se monitorizó la reacción mediante CL/EM, que confirmó que se completó. Se diluyó la mezcla con diclorometano y agua y con diclorometano / metanol 4:1 (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía (columna de gel de sílice de amino-propilo), en un gradiente del 1-5% de MeOH / diclorometano para dar un aceite. Se recrystalizó el aceite en diclorometano / hexanos para dar el producto deseado N-(3-fluoro-4-(6-(pirrolidin-1-carboxamido)pirimidin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (0,330 g, 0,56 mmol, rendimiento del 70%) como un sólido de color blanco. EM (ESI ion pos.) m/z: 590 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₃₂FN₇O₅: 589. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,05 (s, 6H), 1,91 (s, 4H), 2,21 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,40 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 7,01-7,22 (m, 4H), 7,31-7,48 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,79 (dd, J=12,42, 2,19 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 154



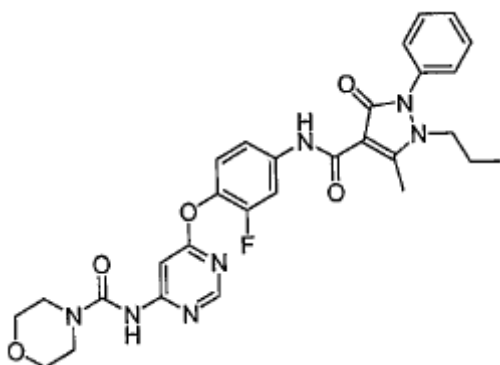
N-(3-fluoro-4-(6-(pirrolidin-1-carboxamido)pirimidin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 560 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₃₀FN₇O₄: 559. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 0,80 (t, J=7,38 Hz, 3H), 1,61 (s, 4H), 1,99 (s, 4H), 2,80 (s, 3H), 3,49 (s, 4H), 3,74 (t, J=7,16 Hz, 2H), 7,11 (t, J=8,55 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,37 (d, J=1,32 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,31 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,38 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (dd, J= 12,42, 2,34 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 155



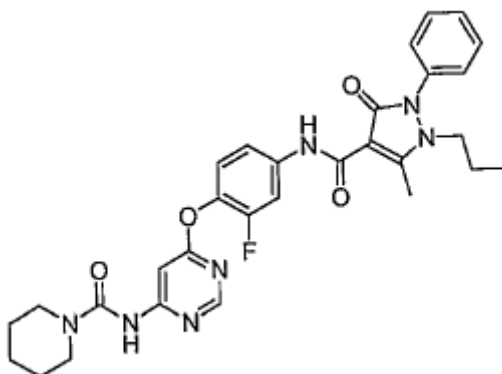
5 N-(6-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il)morfolino-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 532 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₇H₂₆FN₇O₄: 531. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,71 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,37-3,46 (m, 3H), 4,05 (q, J=7,06 Hz, 4H), 7,05 (d, J=8,48 Hz, 2H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,36-7,51 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 156



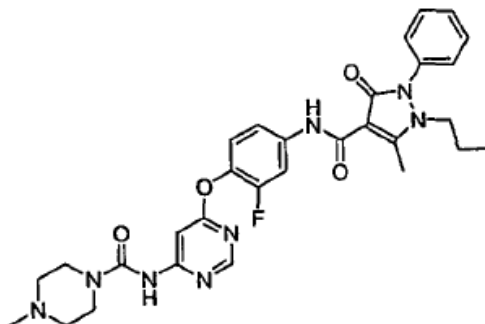
10 N-(6-(2-fluoro-4-(5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)pirimidin-4-il)morfolino-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 576 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₃₀FN₇O₅: 575. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 0,80 (s, 3H), 1,26 (s, 1H), 1,62 (s, 4H), 2,80 (s, 4H), 3,53 (s, 5H), 3,75 (s, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,55 (s, 5H), 7,84 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 157



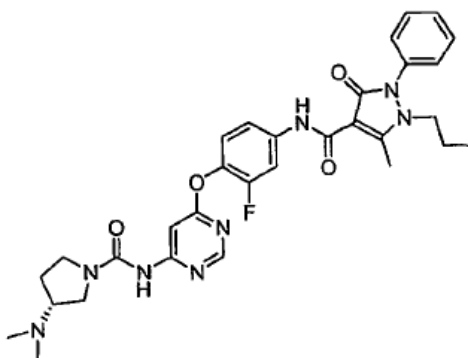
15 N-(6-(2-fluoro-4-(5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 574 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₃₂FN₇O₄: 573. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 0,80 (t, J=7,45 Hz, 3H), 1,38-1,59 (m, 2H), 1,65 (s, 8H), 2,80 (s, 3H), 3,49 (d, J= 5,26 Hz, 4H), 3,74 (t, J= 7,31, 2H), 7,11 (t, J=8,55 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,41-7,62 (m, 4H), 7,86 (dd, J=12,50, 2,27 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 158



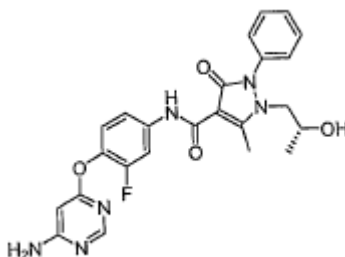
N-(6-(2-fluoro-4-(5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)pirimidin-4-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 589 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₃₃FN₈O₄: 588.
 5 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 0,79 (t, J=7,38 Hz, 3H), 1,43-1,56 (m, J=7,31 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,48 (s, 4H), 2,80 (s, 3H), 3,57 (s, 4H), 3,75 (t, J=7,31 Hz, 2H), 5,28-5,34 (m, 1H), 7,11 (t, J=8,55 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,32-7,62 (m, 3H), 7,86 (dd, J=12,42, 2,34 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 159



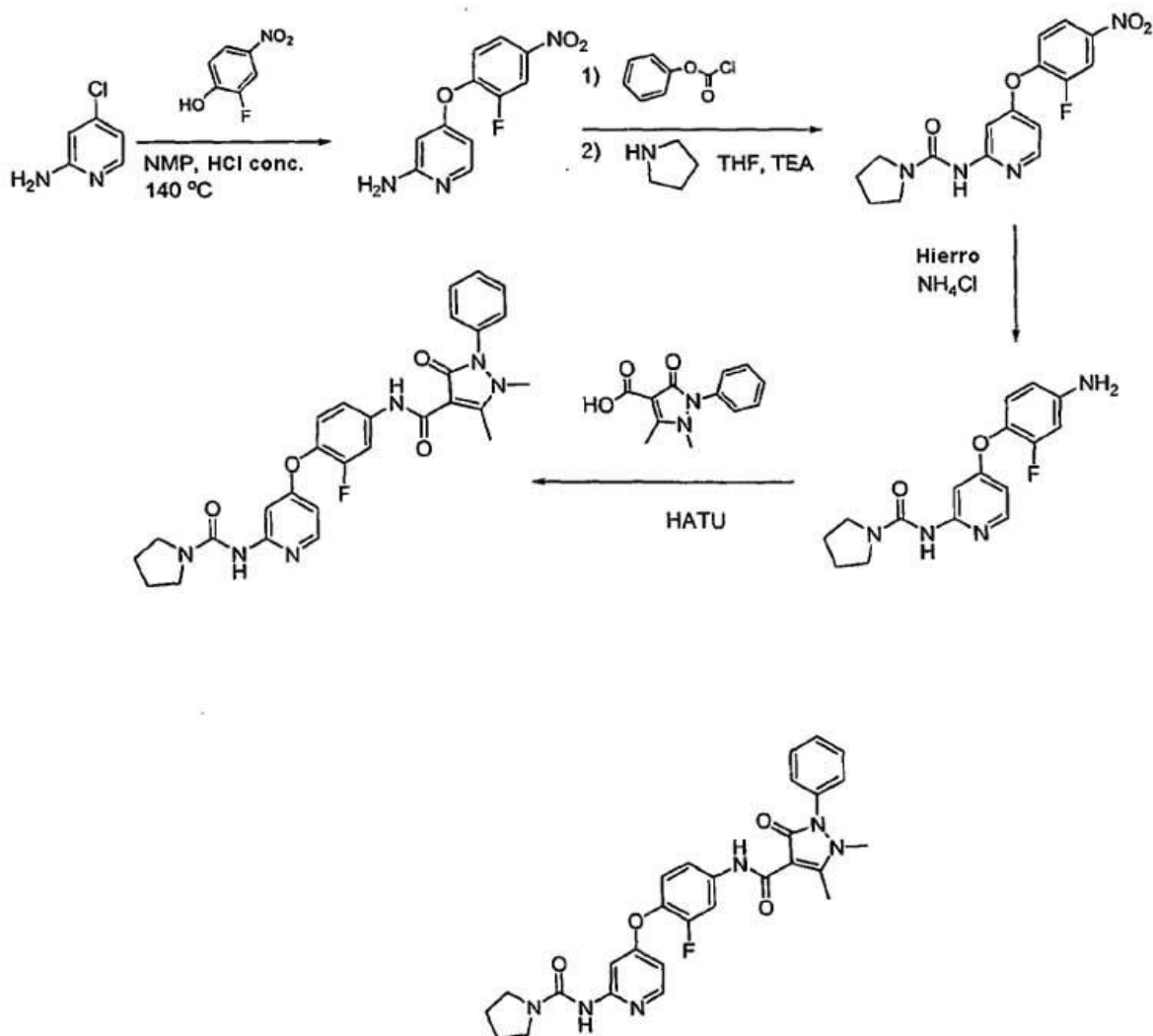
10 (R)-N-(4-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamido)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ion pos.) m/z: 603 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₅FN₈O₄: 602. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 0,79 (t, J=7,45 Hz, 3H), 1,43-1,56 (m, 2H), 2,25-2,32 (m, 6H), 2,79 (s, 4H), 3,24 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,62-3,80 (m, 4H), 5,30 (s, 1H), 7,11 (t, J=8,55, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,43-7,56 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 160

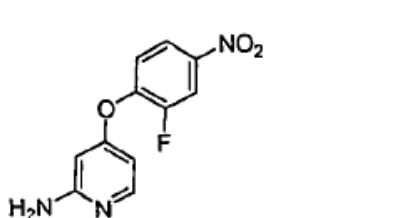


20 (R)-N-(4-(6-aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxiopropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 479 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₄H₂₃FN₆O₄: 478. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 0,98 (d, J=5,99 Hz, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,45-3,58 (m, 1H), 3,67-3,85 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,00-7,20 (m, 3H), 7,31-7,49 (m, 3H), 7,76 (dd, J=12,50, 2,12 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 161



N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxy)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

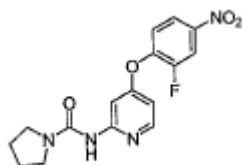


5

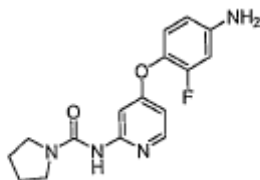
10

15

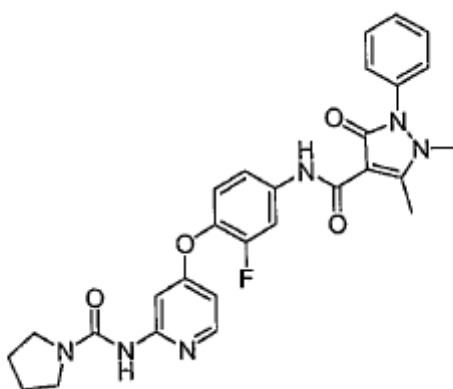
Etapa 1: 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina. Se añadió 4-cloropiridin-2-amina (0,500 g, 3,9 mmol) a un vial de microondas, junto con 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml, 10 mmol). Se agitó la mezcla hasta conseguir una mezcla homogénea, entonces se añadió 2-fluoro-4-nitrofenol (1,2 g, 7,8 mmol) a la mezcla. Tras 2 minutos de agitación, se añadió HCl conc. (4 gotas) a la mezcla. Se colocó el vial tapado en un microondas CEM durante 25 minutos a 140°C, mientras se suministraron 60 vatios de energía por medio de Powermax. Se transfirió la mezcla a un matraz de fondo redondo, y se añadió acetato de etilo caliente con agitación. Entonces se añadió gota a gota a la mezcla HCl conc. para formar la sal de HCl. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con hexanos para dar el producto deseado 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (0,480 g, 1,9 mmol, rendimiento del 50%) como un sólido de color beis. EM (ESI ión pos.) m/z: 250 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₁H₈ClFN₃O₃: 249. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 1,17 (t, J=7,31 Hz, 1H), 3,02 (m, 1H), 6,19 (d, J=2,19 Hz, 1H), 6,59 (dd, J=7,23, 2,41 Hz, 1H), 7,48-7,57 (m, 1H), 7,71-7,79 (m, 1H), 8,08-8,23 (m, 2H).



Etapa 2: N-(4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida. Se disolvió 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (0,150 g, 0,60 mmol) en THF (10 ml). Entonces se añadió trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol) a la mezcla mientras se agitaba. Entonces se añadió gota a gota cloroforniato de fenilo (0,15 ml, 1,2 mmol) a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Entonces se añadió pirrolidina (0,50 ml, 6,0 mmol) a la mezcla y se agitó otros 30 minutos. Se diluyó la mezcla con cloruro de amonio sat. (10 ml) y diclorometano (10 ml) y se agitó 10 minutos y se recogió mediante extracción con diclorometano (3 x 10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía (columna de gel de sílice de amino-propilo) en un gradiente del 1-5% de MeOH/diclorometano para dar el producto deseado N-(4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida (0,184 g, 0,53 mmol, rendimiento del 88%) como un aceite de color tostado. EM (ESI ión pos.) m/z: 347 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₆H₁₅FN₄O₄: 346. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,96 (s, 4H), 3,44 (t, J=6,65 Hz, 4H), 6,81-6,96 (m, 2H), 8,06-8,18 (m, 4H).

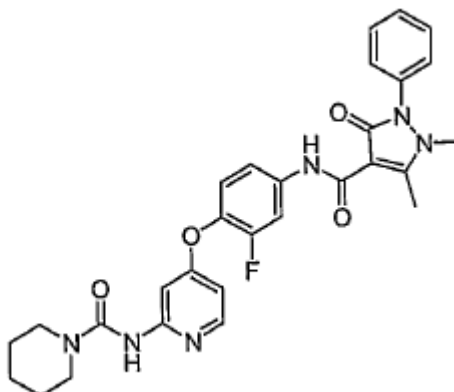


Etapa 3: N-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida. Se disolvió N-(4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida (0,180 g, 0,52 mmol) en una mezcla de etanol/agua 3:1 (4 ml) con agitación. Entonces se añadió a la mezcla hierro (0,160 g, 2,8 mmol) y cloruro de amonio (0,016 g, 0,30 mmol). Se colocó la mezcla en un baño de aceite precalentado (80°C) durante 1 hora. Se retiró el baño de aceite, y se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de un disco de filtro. Se enjuagó el matraz con etanol (3 x 10 ml), y se evaporó a vacío el filtrado combinado. Se diluyó el residuo con diclorometano y NaOH 1 N (2 ml). Se extrajeron los compuestos orgánicos con diclorometano (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a vacío, para dar el producto deseado N-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida (0,125 g, 0,4 mmol, rendimiento del 76%) como un aceite de color tostado. EM (ESI ión pos.) m/z: 317 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₆H₁₇FN₄O₂: 316. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,96 (s, 4H), 3,44 (s, 4H), 6,52 (d, J=3,07 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,01 (d, J=5,70 Hz, 1H).



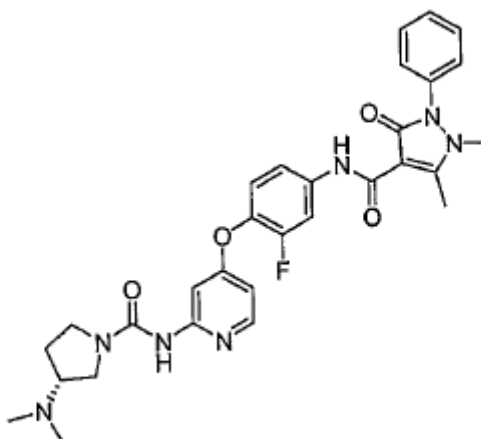
Etapa 4: N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito previamente. EM (ESI ión pos.) m/z: 531 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₇FN₆O₄: 530. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,70 (s, 1H), 1,88 (s, 4H), 2,69-2,75 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,37 (t, J=6,58 Hz, 4H), 6,41 (dd, J=5,70, 2,34, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (t, J=8,70, 1H), 7,17 (ddd, J=8,84, 2,34, 1,24 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,37-7,52 (m, 2H), 7,67 (d, J=2,34, 1H), 7,80 (dd, J=12,57, 2,34, 1H), 7,94 (d, J=5,85, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 162



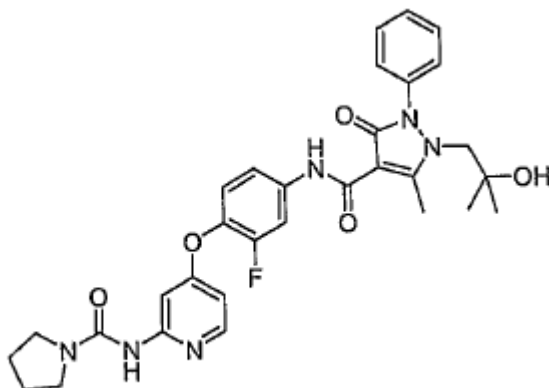
5 N-(4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 545 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₉FN₆O₄: 544. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,61 (s, 5H), 1,74 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,45 (d, J=5,46 Hz, 4H), 6,49 (td, J=6,36, 1,79 Hz, 1H), 7,09 (t, J=8,76 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,44-7,66 (m, 4H), 7,86 (dd, J=12,43, 2,26 Hz, 1H), 7,95-8,04 (m, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 163



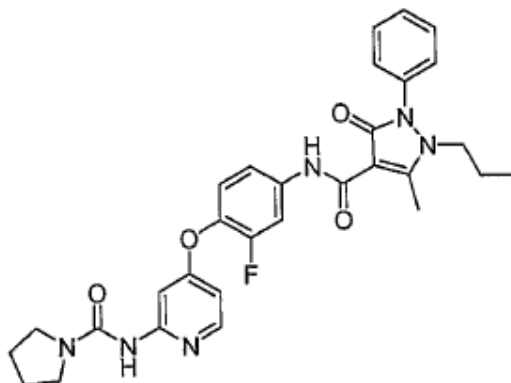
10 (R)-N-(4-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 574 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₃₂FN₇O₄: 573. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,62 (s, 5H), 2,27 (s, 5H), 2,79 (s, 3H), 3,20 (t, J=9,14 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,41 (dd, J=10,17, 3,20 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 6,49 (dd, J=5,84, 2,26 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,09 (t, J=8,76 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,44-7,59 (m, 1H), 7,72 (d, J=2,07 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=12,62, 2,26 Hz, 1H), 8,02 (d, J=5,84 Hz, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 164



5 N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-ilo)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 589 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₃FN₆O₅: 588. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,12 (s, 6H), 1,95 (s, 4H), 2,20 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,38-3,53 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,48 (dd, J=5,55, 2,05 Hz, 1H), 7,01-7,13 (m, 2H), 7,19-7,32 (m, 1H), 7,39-7,57 (m, 3H), 7,73 (d, J=2,05 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=12,50, 2,12 Hz, 1H), 8,00 (d, J=5,70 Hz, 1H), 10,82 (s, 1H).

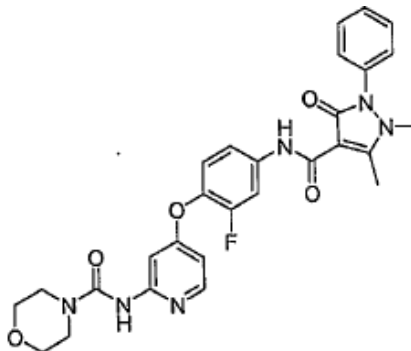
Ejemplo 165



10 N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-ilo)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 559 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₃₁FN₆O₄: 558. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 0,80 (t, J=7,45 Hz, 3H), 1,58 (s, 2H), 1,95 (s, 4H), 2,80 (s, 3H), 3,41-3,48 (m, 4H), 3,72-3,78 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,74 (d, J=2,19 Hz, 1H), 8,02 (d, J=5,85 Hz, 1H), 10,82 (s, 1H).

15

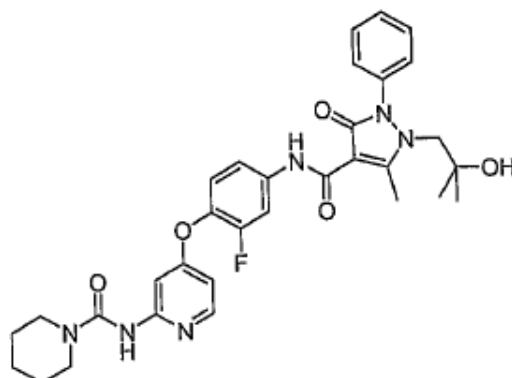
Ejemplo 166



20 N-(4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 547 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₇FN₆O₅: 546. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,79 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,43-3,52 (m, 4H), 3,66-3,76 (m, 4H), 6,51 (dd, J=5,85, 2,19 Hz, 1H), 7,09 (t, J=8,70 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,44-7,64 (m, 4H), 7,88 (dd, J=12,57, 2,48 Hz, 1H), 8,02 (d,

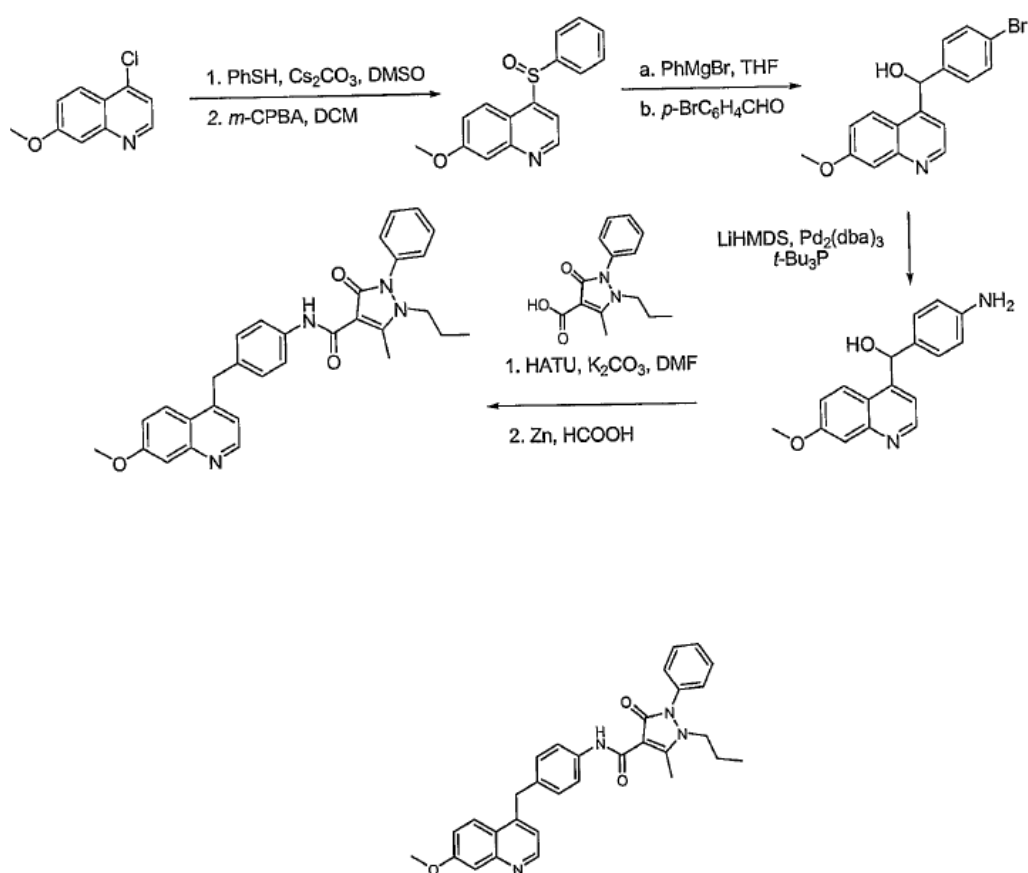
$J=5,70$ Hz, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 167



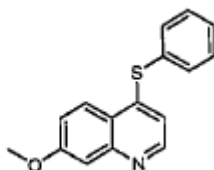
5 N-(4-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z : 603 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₅FN₆O₅: 602. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,12 (s, 6H), 1,61 (s, 6H), 2,28 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,44 (d, $J=4,97$ Hz, 4H), 3,86 (s, 2H), 5,30 (s, 1H), 6,46 (dd, $J=5,77$, 2,12 Hz, 1H), 7,08 (t, $J=8,70$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=1,02$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J=8,18$ Hz, 1H), 7,40-7,57 (m, 3H), 7,65 (d, $J=1,90$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=12,64$, 2,27 Hz, 1H), 8,00 (d, $J=5,85$ Hz, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 168

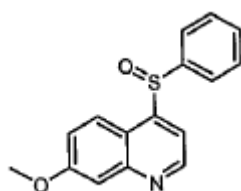


10

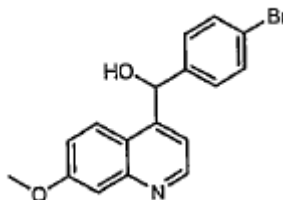
5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)metil)fenil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



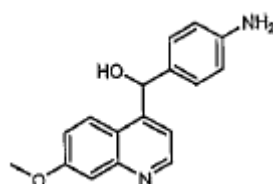
Etapa 1: 7-metoxi-4-(feniltio)quinolina. En un tubo sellado de 25 ml bajo N₂, se disolvieron 4-cloro-7-metoxiquinolona (1,00 g, 5,16 mmol), tiofenol (0,528 ml, 5,16 mmol) y carbonato de cesio (2,52 g, 7,75 mmol) en 5 ml de DMSO, entonces se calentó a 100°C. Tras 2 h, se purificó directamente la mezcla de reacción bruta mediante MPLC (ISCO, diclorometano:MeOH de 100:0 a 90:10) para proporcionar 7-metoxi-4-(feniltio)quinolina (1,32 g, rendimiento del 95,6%) como un sólido de color blanquecino. EM (ESI ión pos.) m/z: 268 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₆H₁₃NOS: 267. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,49 (d, J=4,93 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=9,22 Hz, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 2 H), 7,45 - 7,53 (m, 4 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 6,68 (d, J=4,93 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H).



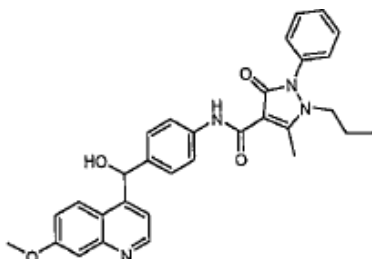
Etapa 2: 7-metoxi-4-(fenilsulfinil)quinolina. En un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo N₂, se disolvió 7-metoxi-4-(feniltio)quinolina (1,38 g, 5,16 mmol) en 50 ml de diclorometano entonces se enfrió hasta -78°C. Se añadió *m*-CPBA sólido (77%) (1,25 g, 7,23 mmol) en porciones a la reacción, y se calentó la mezcla lentamente a lo largo de 3 h hasta ta. Tras 3 h, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y entonces se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (sat.). Se extrajo la fase acuosa tres veces con diclorometano, y entonces se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla bruta mediante MPLC (ISCO. DCM:MeOH de 100:0 a 90:10) para proporcionar 7-metoxi-4-(fenilsulfinil)quinolina (1,37 g, rendimiento del 93,7%) como una espuma de color blanquecino. EM (ESI ión pos.) m/z: 284 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₆H₁₃NO₂S: 283.



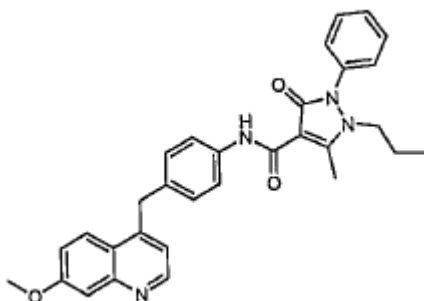
Etapa 3: (4-bromofenil)(7-metoxiquinolín-4-il)metanol. En un matraz de fondo redondo de 100 ml bajo N₂, se disolvió 7-metoxi-4-(fenilsulfinil)quinolina (650 mg, 2,29 mmol) en 10 ml de THF y entonces se enfrió la solución a -78°C y se trató con PhMgBr (3 M en Et₂O) (1,50 ml, 4,59 mmol). Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta ta. Tras 30 minutos, se enfrió la mezcla otra vez hasta -78°C, y se añadió 4-bromobenzaldehído (1,27 g, 6,88 mmol) sólido. Entonces, se calentó la mezcla de reacción hasta ta. Tras 2 h, se neutralizó la mezcla de reacción con NH₄Cl acuoso (sat.). Se extrajo la fase acuosa tres veces con diclorometano, y entonces se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla bruta mediante MPLC (ISCO diclorometano:MeOH de 100:0 a 90:10) para proporcionar (4-bromofenil)(7-metoxiquinolín-4-il)metanol (540 mg, rendimiento del 68,4%) como un sólido de color amarillo. EM (ESI ión pos.) m/z: 345 (M2H⁺). Masa exacta calculada para C₁₇H₁₄BrNO₂: 343. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,83 (d, J=4,42 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=9,35 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=4,42 Hz, 1 H), 7,44 - 7,49 (m, 3 H), 7,25 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 7,14 (dd, J=9,28, 2,59 Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 3,93 (s, 3 H).



Etapa 4: (4-aminofenil)(7-metoxiquinolin-4-il)metanol. En un tubo sellado de 25 ml bajo N₂, se disolvieron Pd₂(dba)₃ (84 mg, 92 μmol), *t*-Bu₃P (1 M en PhMe) (92 μl, 92 μmol), (4-bromofenil)(7-metoxiquinolin-4-il)metanol (316 mg, 918 μmol) y LiHMDS (1 M en THF) (2,75 ml, 2,75 mmol) en 3,5 ml de tolueno y entonces se calentó la disolución a 80°C. Tras 3 horas, se neutralizó la mezcla de reacción bruta añadiendo 5 gotas de MeOH y entonces se purificó directamente mediante MPLC (ISCO, diclorometano:MeOH de 100:0 a 90:10) para proporcionar (4-aminofenil)(7-metoxiquinolin-4-il)metanol (140 mg, rendimiento del 54%). EM (ESI ión pos.) *m/z*: 281 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₇H₁₆N₂O₂: 280.

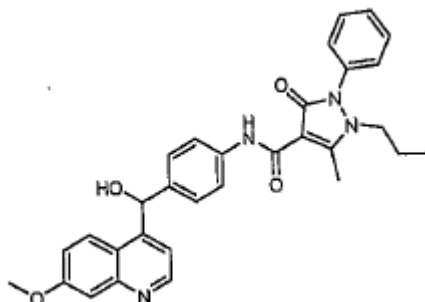


Etapa 5: N-(4-((S)-hidroxi(7-(metiloxi)-4-quinolinil)metil)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. En un tubo sellado de 10 ml bajo N₂, se disolvieron HATU (250 mg, 658 μmol), (4-aminofenil)(7-metoxiquinolin-4-il)metanol (123 mg, 439 μmol), ácido 5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (143 mg, 548 μmol) y K₂CO₃ (182 mg, 1316 μmol) en 2 ml de DMF a ta. Tras 10 h, se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 3 h y entonces se diluyó con diclorometano, y se trató con NaOH acuoso (1 N). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano, y entonces se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla bruta mediante MPLC (ISCO, diclorometano:MeOH de 100:0 a 90:10) para proporcionar N-(4-((S)-hidroxi(7-metoxiquinolin-4-il)metil)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (208 mg, rendimiento del 90,7%) como un sólido de color blanquecino. EM (ESI ión pos.) *m/z*: 523 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₀N₄O₄: 522. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,67 (s, 1 H), 8,83 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 3 H), 7,46 - 7,52 (m, 3 H), 7,36 - 7,44 (m, 3 H), 7,31 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 7,16 (dd, *J*=9,16, 2,72 Hz, 1 H), 6,32 (d, *J*=4,42 Hz, 1 H), 6,15 (d, *J*=4,29 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,79 (t, *J*=7,20 Hz, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 1,33 - 1,41 (m, 2 H), 0,66 (t, *J*=7,39 Hz, 3 H).



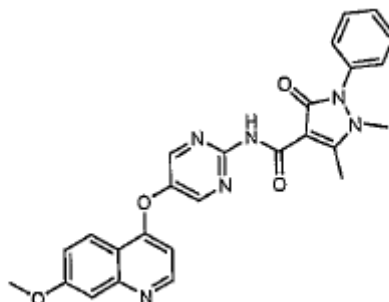
Etapa 6: 5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)metil)fenil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disolvió N-(4-((S)-hidroxi(7-metoxiquinolin-4-il)metil)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (104 mg, 199 μmol) en 4 ml de ácido fórmico y entonces se trató el material resultante con polvo de zinc (325 mg, 4975 μmol) y se calentó a 60°C. Tras 6 h, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se filtró sobre Celite y se neutralizó con NaHCO₃ (sat.) acuoso. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, y entonces se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla bruta mediante MPLC (ISCO, diclorometano: NH₄OH al 1% en MeOH, de 100:0 a 90:10) para proporcionar N-(4-((7-metoxiquinolin-4-il)metil)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (25 mg, rendimiento del 25%) como un sólido de color blanquecino. EM (ESI ión pos.) *m/z*: 507 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₀N₄O₃: 506. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,65 (s, 1 H), 8,74 (d, *J*=4,42 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J*=9,22 Hz, 1 H), 7,57 (t, *J*=7,52 Hz, 2 H), 7,46 - 7,52 (m, 3 H), 7,35 - 7,44 (m, 3 H), 7,14 - 7,28 (m, 4 H), 4,38 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,79 (t, *J*=7,14 Hz, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 1,32 - 1,41 (m, 2 H), 0,66 (t, *J*=7,39 Hz, 3 H).

Ejemplo 169



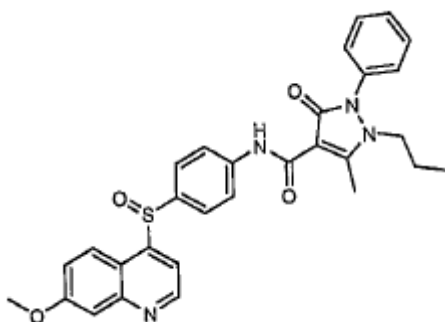
- 5 N-(4-(hidroxi(7-metoxiquinolin-4-il)metil)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 523 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₀N₄O₄: 522. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,67 (s, 1 H), 8,83 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 3 H), 7,46 - 7,52 (m, 3 H), 7,36 - 7,44 (m, 3 H), 7,31 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 7,16 (dd, *J*=9,16, 2,72 Hz, 1 H), 6,32 (d, *J*=4,42 Hz, 1 H), 6,15 (d, *J*=4,29 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,79 (t, *J*=7,20 Hz, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 1,33 - 1,41 (m, 2 H), 0,66 (t, *J*=7,39 Hz, 3 H).

Ejemplo 170



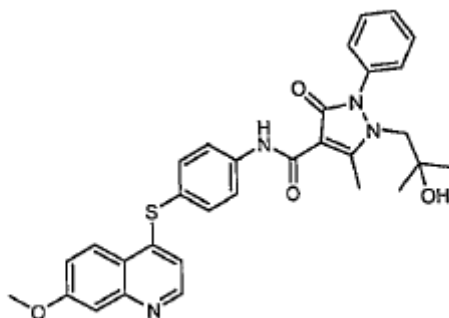
- 10 1,5-dimetil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-pirimidinil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 483 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₆H₂₂N₆O₄: 482.

Ejemplo 171



- 15 5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)sulfinil)fenil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 541 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₈N₄O₄S: 540. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ + CDCl₃) 10,90 (s, 1 H), 9,06 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J*=4,42 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 4 H), 7,55 (t, *J*=7,58 Hz, 2 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,37 (d, *J*=7,45 Hz, 2 H), 7,28 (dd, *J*=9,16, 2,46 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,79 (t, *J*=7,26 Hz, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 1,32 - 1,44 (m, 2 H), 0,67 (t, *J*=7,39 Hz, 3 H).

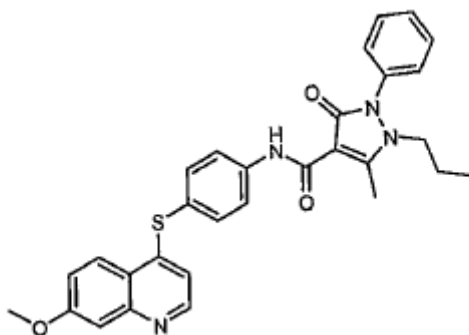
Ejemplo 172



1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 555 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₀N₄O₄S: 554.

5

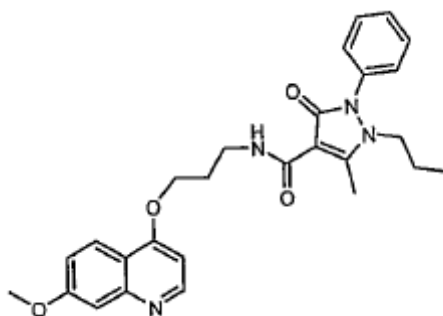
Ejemplo 173



5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)tio)fenil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 525 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₈N₄O₃S: 524. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,96 (s, 1 H), 8,53 (d, J=4,80 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=9,22 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=8,46 Hz, 2 H), 7,55 - 7,63 (m, 4 H), 7,52 (t, J=7,20 Hz, 1 H), 7,37 - 7,47 (m, 3 H), 7,32 (dd, J=9,09, 2,27 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=4,80 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,83 (t, J=7,07 Hz, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 1,31 - 1,47 (m, 2 H), 0,69 (t, J=7,39 Hz, 3 H).

10

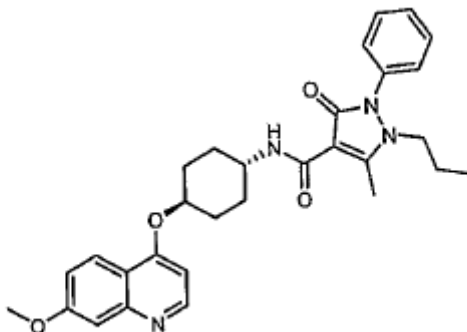
Ejemplo 174



5-metil-N-(3-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)propil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 475 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₇H₃₀N₄O₄: 474.

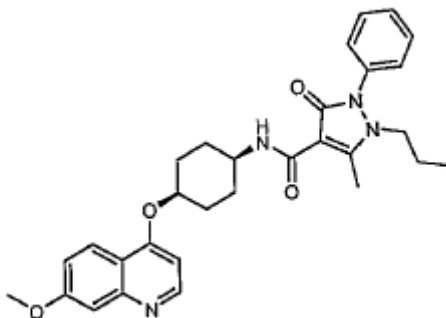
15

Ejemplo 175



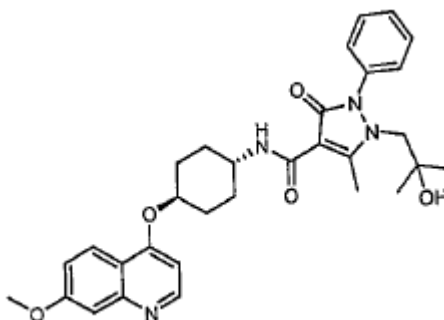
5-metil-N-(trans-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)ciclohexil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 515 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₃₄N₄O₄: 514. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,61 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 8,56 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 7,56 (t, J=7,64 Hz, 2 H), 7,47 (t, J=7,20 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=7,58 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=2,40 Hz, 1 H), 7,11 - 7,21 (m, 1 H), 6,96 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 4,66 - 4,78 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,81 - 3,95 (m, 1 H), 3,74 (t, J=7,20 Hz, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 2,11 (d, J=10,11 Hz, 2 H), 1,99 (d, J=12,25 Hz, 2 H), 1,60 - 1,75 (m, 2 H), 1,40 - 1,52 (m, 2 H), 1,29 - 1,39 (m, 2 H), 0,66 (t, J=7,45 Hz, 3 H).

Ejemplo 176



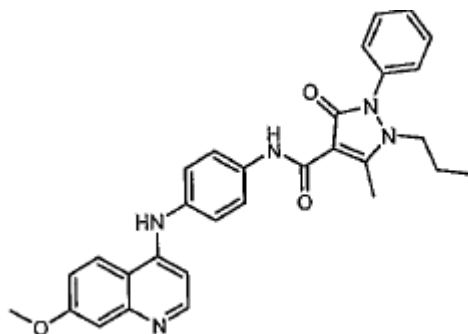
5-metil-N-(cis-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)ciclohexil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 515 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₃₄N₄O₄: 514.

Ejemplo 177



1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-N-(trans-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)ciclohexil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 545 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₆N₄O₅: 544. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,61 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=8,97 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=7,71 Hz, 2 H), 7,41 (t, J=7,26 Hz, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 3 H), 7,17 (dd, J=9,16, 2,46 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=5,56 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,68 - 4,78 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,85 - 3,92 (m, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,12 (d, J=13,64 Hz, 2 H), 1,99 (d, J=13,52 Hz, 2 H), 1,61 - 1,75 (m, 2 H), 1,37 - 1,52 (m, 2 H), 0,93 (s, 6 H).

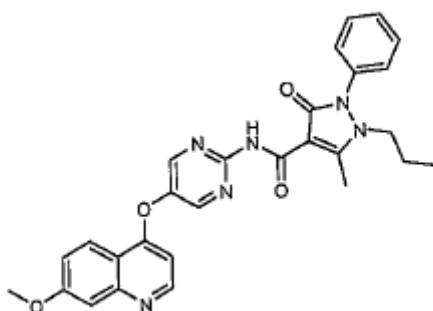
Ejemplo 178



5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)amino)fenil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 508 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₉N₅O₃: 507.

5

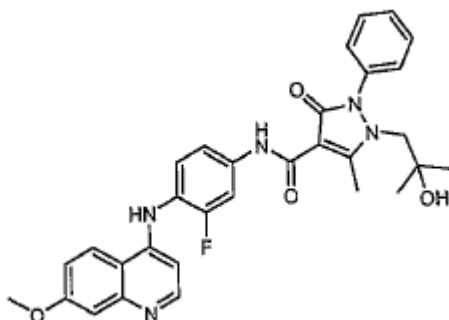
Ejemplo 179



5-metil-N-(5-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-pirimidinil)-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 511 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₆N₆O₄: 510. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ + CDCl₃) 11,45 (s, 1 H), 8,74 (s, 2 H), 8,63 (d, J=4,93 Hz, 1 H), 8,23 (d, J=9,22 Hz, 1 H), 7,60 (t, J=7,20 Hz, 2 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 3 H), 7,31 (d, J=8,46 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=5,05 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,83 (t, J=6,51 Hz, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 1,34 - 1,48 (m, 2 H), 0,70 (t, J=7,14 Hz, 3 H).

10

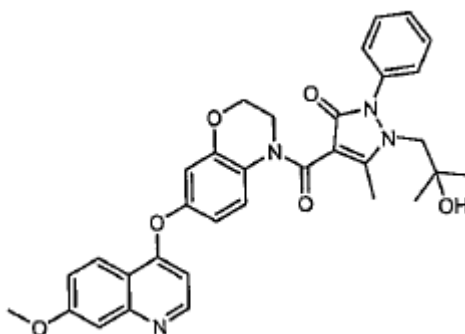
Ejemplo 180



N-(3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)amino)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 556 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₀FN₅O₄: 555.

15

Ejemplo 181

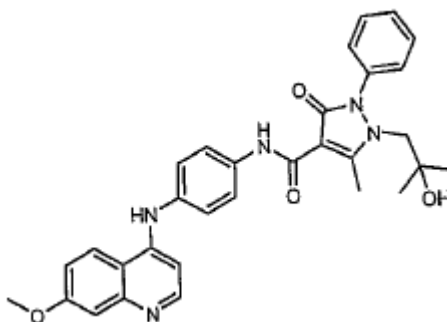


1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-4-((7-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)carbonil)-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

- 5 EM (ESI ión pos.) m/z: 581 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₃₂N₄O₆: 580. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,58 (d, *J*=5,18 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J*=10,86 Hz, 1 H), 7,51 (t, *J*=7,77 Hz, 2 H), 7,40 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J*=7,45 Hz, 1 H), 7,28 (dd, *J*=9,22, 2,53 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*=7,33 Hz, 2 H), 6,82 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H), 6,70 (dd, *J*=9,03, 2,59 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,31 (t, *J*=4,36 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,89-3,96 (m, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 0,95 (s, 6 H).

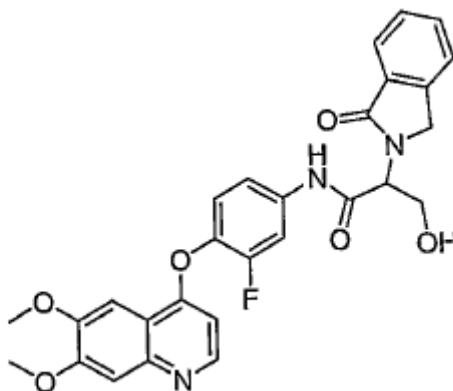
10

Ejemplo 182



1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-N-(4-((7-(metiloxi)-4-quinolinil)amino)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 538 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₁N₅O₄: 537.

Ejemplo 183

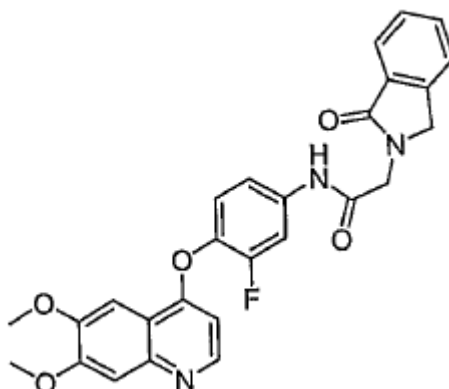


15

N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-hidroxi-2-(1-oxoisindolin-2-il)propanamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 518 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₄FN₃O₆: 517. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) 9,74 (1 H, s), 8,44 (1 H, d, *J*=5,3 Hz), 7,75 - 7,84 (2 H, m), 7,53 - 7,61 (2 H, m), 7,42 - 7,51 (2 H, m), 7,40 (1 H, s), 7,18 (1 H, t, *J*=8,6 Hz), 6,35 (1 H, d, *J*=5,3 Hz), 5,30 (3 H, s), 5,21 (1 H, t, *J*=5,4 Hz), 4,76 (2 H, s), 4,27 - 4,36 (1 H, m), 4,19 - 4,27 (1 H, m), 4,04 (6 H, s).

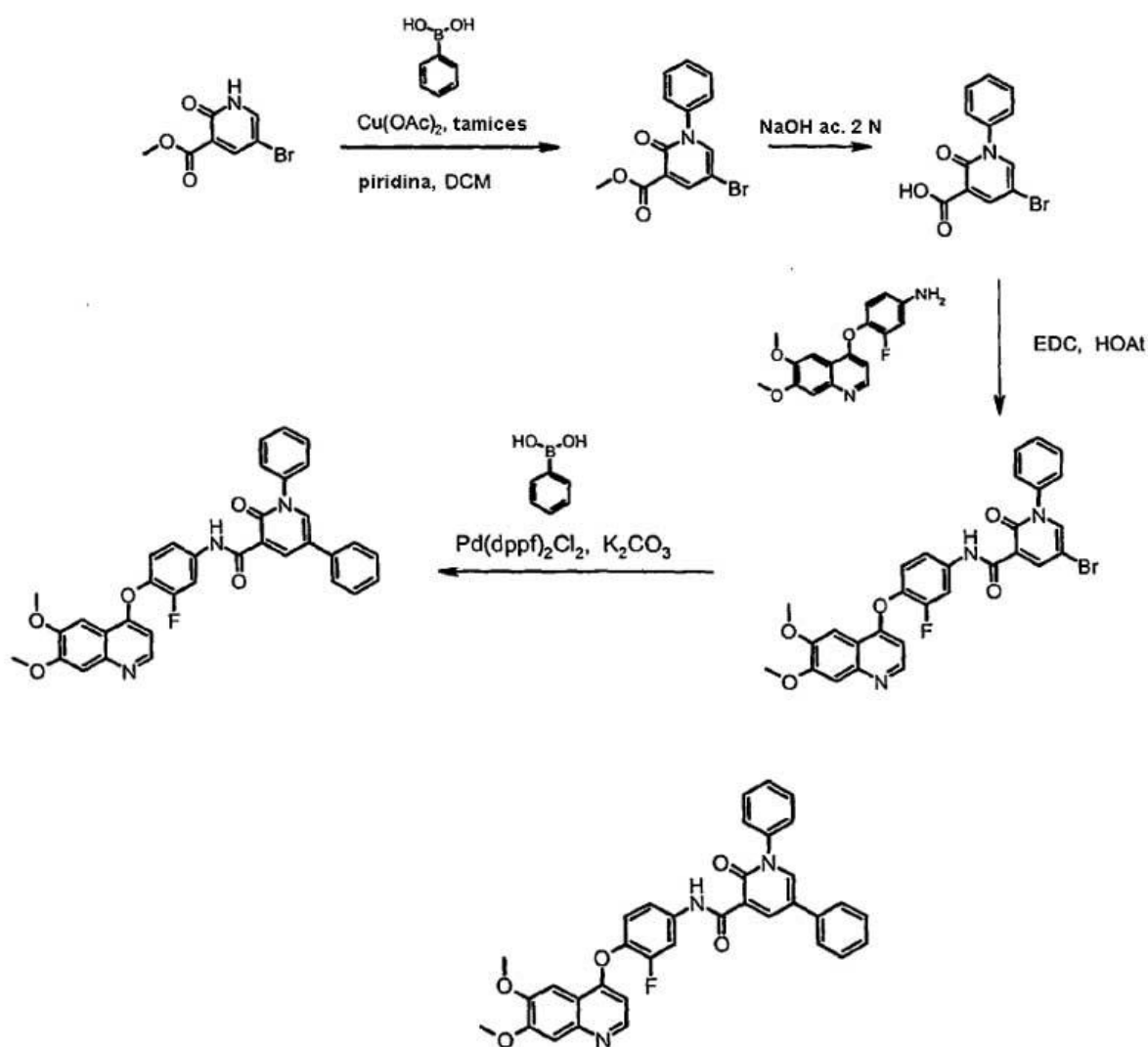
20

Ejemplo 184

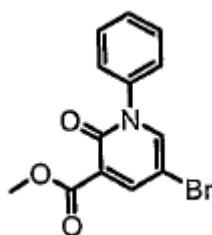


5 N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxy)-3-fluorofenil)-2-(1-oxoisindolin-2-il)acetamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 488 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₇H₂₂FN₃O₅: 487. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) 9,26 (1 H, s), 8,46 (1 H, dd, *J*=5,3, 0,8 Hz), 7,90 (1 H, d, *J*=8,0 Hz), 7,76 (1 H, d, *J*=12,1 Hz), 7,62 (1 H, t, *J*=7,5 Hz), 7,47 - 7,58 (3 H, m), 7,41 (1 H, s), 7,24 (1 H, s), 7,17 (1 H, t, *J*=8,4 Hz), 6,36 (1 H, d, *J*=5,1 Hz), 4,67 (2 H, s), 4,46 (2 H, s), 4,04 (6 H, s).

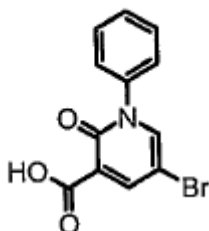
Ejemplo 185



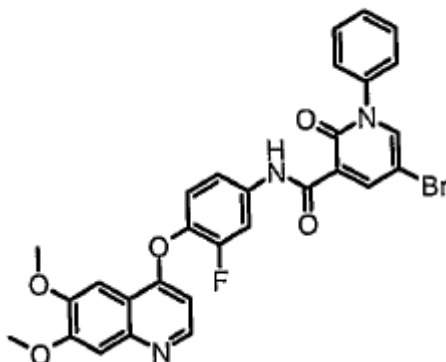
N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxy)-3-fluorofenil)-2-oxo-1,5-difenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



Etapa 1: 5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 2,2 mmol), ácido fenilborónico (0,66 g, 5,4 mmol), y acetato de cobre(II) (0,78 g, 4,3 mmol). Se añadió diclorometano (25 ml), seguido por tamices moleculares de 4 Å (500 mg, activados) y piridina (0,70 ml, 8,6 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente en presencia de aire. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se filtró a través de un pequeño lecho de Celite, lavando bien con diclorometano. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo restante mediante cromatografía de gel de sílice (1% de metanol/diclorometano) para dar 5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo como una espuma/aceite de color amarillo (0,655 g, 1,9 mmol, rendimiento del 89%). EM (ESI ión pos.) m/z: 309 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₃H₁₀BrNO₃: 308.

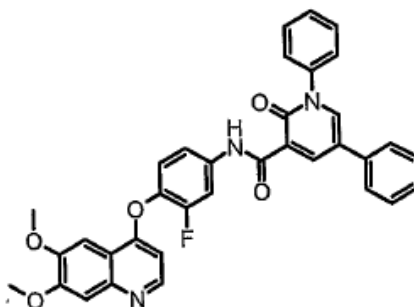


Etapa 2: ácido 5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. Se disolvió 5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,554 g, 1,80 mmol) en dioxano (10,5 ml), entonces se diluyó con agua (3,5 ml). Se añadió lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (0,944 ml, 1,89 mmol) a la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, entonces se concentró a vacío para eliminar el dioxano seguido de dilución con agua. Se acidificó esta capa acuosa con ácido clorhídrico 1 N (1,89 ml, 1,89 mmol). Se recogió un precipitado formado sobre una frita de vidrio, y se lavó con agua mínima. Se disolvió el sólido en diclorometano y entonces se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró esta mezcla, y se concentró el filtrado a vacío. Se secó el residuo restante a alto vacío para proporcionar ácido 5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico como un sólido de color amarillo (0,458 g, 1,56 mmol, rendimiento del 86,6%). EM (ESI ión pos.) m/z: 295 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₂H₈BrNO₃: 294.



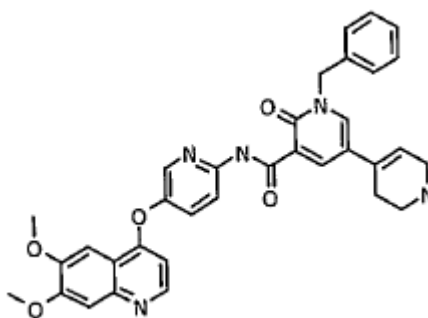
Etapa 3: 5-bromo-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. Se añadieron ácido 5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,458 g, 1,6 mmol), 4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina (0,49 g, 1,6 mmol), EDC (0,45 g, 2,3 mmol) y HOAt (0,21 g, 1,6 mmol) a un matraz de reacción, entonces se suspendieron en N,N-dimetilformamida (7,0 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,95 ml, 5,5 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua y entonces se extrajo con acetato de etilo. Se formó un precipitado entre las fases. Se filtró la fase acuosa y se recogió el precipitado. Se extrajo la fase acuosa filtrada con acetato de etilo (1x). Se lavaron las fases de acetato de etilo combinadas con salmuera y entonces se secaron sobre sulfato de

sodio. Se disolvió el precipitado en diclorometano y también se secó sobre sulfato de sodio. Se combinaron y concentraron todas las fases orgánicas a vacío. Se purificó el residuo restante mediante cromatografía de gel de sílice (del 1% de metanol/diclorometano al 2% de metanol/diclorometano) para proporcionar 5-bromo-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida como un sólido de color amarillo (0,846 g, 1,4 mmol, rendimiento del 92%). EM (ESI ión pos.) m/z: 590 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₁BrFN₃O₅: 589.



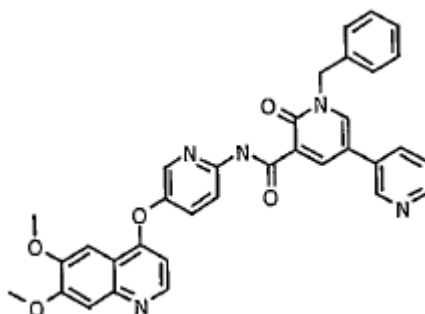
Etapa 4: N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1,5-difenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. Se suspendió 5-bromo-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (0,075 g, 0,13 mmol) en DMF (1,5 ml) y entonces se añadió una disolución de carbonato de potasio (0,053 g, 0,38 mmol) en agua (0,5 ml), ácido fenilborónico (0,015 g, 0,13 mmol) y PdCl₂(dppf)₂ (0,0093 g, 0,013 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 6 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua, entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, entonces se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo restante mediante cromatografía de gel de sílice (del 1% de metanol/diclorometano al 2% de metanol/diclorometano) para dar N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1,5-difenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida como un sólido de color amarillo claro (0,069 g, 0,12 mmol, rendimiento del 92%). EM (ESI ión pos.) m/z: 588 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₅H₂₆FN₃O₅: 587. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,19 (s, 1 H), 8,87 (d, J=2,91 Hz, 1 H), 8,40 - 8,55 (m, 2 H), 8,09 (dd, J=12,82, 2,34 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=7,33 Hz, 2 H), 7,16 - 7,67 (m, 12 H), 6,49 (d, J=5,05 Hz, 1 H), 3,95 (s, 6 H).

Ejemplo 186



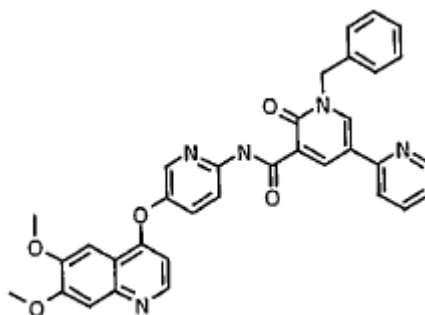
N-(5-((6,7-bis(metiloxy)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-6-oxo-1-(fenilmetil)-1',2',3',6,6'-hexahidro-3,4'-bipiridin-5-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 590 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₃₁N₅O₅: 589. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,63 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,49 (d, J=5,05 Hz, 1 H), 8,32 - 8,45 (m, 3 H), 7,86 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,26 - 7,45 (m, 6 H), 6,55 (d, J=5,05 Hz, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,94 (d, J=4,29 Hz, 6 H), 3,37 (s, 3 H), 2,91 (t, J=4,42 Hz, 2 H), 2,29 (s, 2 H).

Ejemplo 187



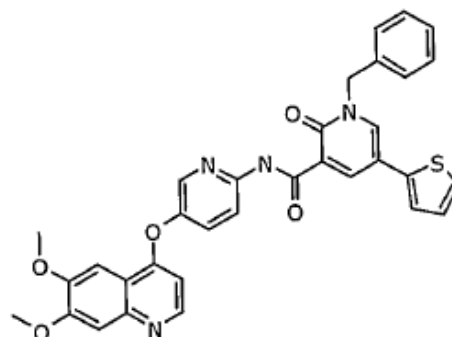
5 N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-6-oxo-1-(fenilmetil)-1,6-dihidro-3,3'-bipiridin-5-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 586 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₂₇N₅O₅: 585. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,57 (s, 1 H), 8,96 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=1,89 Hz, 1 H), 8,84 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,58 - 8,62 (m, 1 H), 8,50 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=8,97 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 8,10 - 8,16 (m, 1 H), 7,87 (dd, J=9,09, 2,78 Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 4 H), 7,36 - 7,44 (m, 3 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 6,56 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,95 (d, J=4,04 Hz, 6 H).

Ejemplo 188



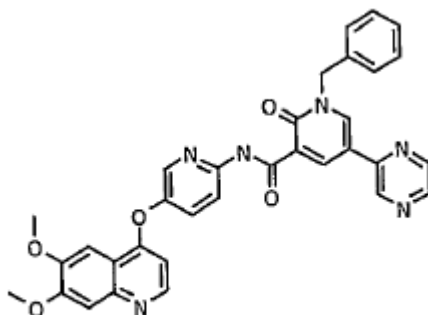
10 N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-6'-oxo-1'-(fenilmetil)-1',6'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 586 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₂₇N₅O₅: 585. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,54 (s, 1 H), 9,27 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 9,19 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 8,68 (d, J=4,17 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=8,97 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=2,91 Hz, 1 H), 7,97 - 8,02 (m, 1 H), 7,90 - 7,96 (m, 1 H), 7,88 (dd, J=8,97, 2,91 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 2 H), 7,36 - 7,43 (m, 4 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 6,56 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 3,95 (d, J=3,66 Hz, 6 H).

Ejemplo 189



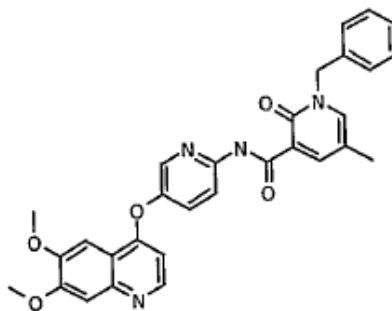
20 N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-2-oxo-1-(fenilmetil)-5-(2-tienil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 591 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₂₆N₄O₅S: 590. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,54 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,50 (d, J=4,80 Hz, 1 H), 8,36 - 8,45 (m, 2 H), 7,87 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=4,80 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,48 - 7,52 (m, 1 H), 7,43 - 7,48 (m, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 3 H), 7,28 - 7,36 (m, 1 H), 7,14 - 7,20 (m, 1 H), 6,56 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 3,95 (d, J=4,67 Hz, 6 H).

Ejemplo 190



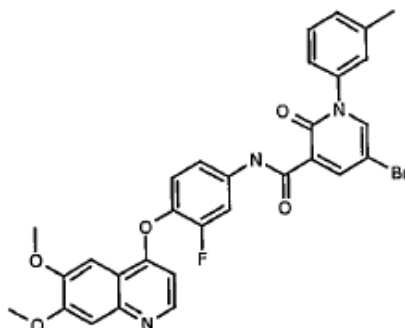
N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-2-oxo-1-(fenilmetil)-5-(2-pirazinil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 587 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₂₆N₆O₅: 586. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,46 (s, 1 H), 9,32 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,30 (d, J=1,39 Hz, 1 H), 9,26 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,73 (dd, J=2,40, 1,64 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=2,40 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J=8,97, 2,91 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 2 H), 7,36 - 7,43 (m, 3 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 6,55 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 3,95 (d, J=3,92 Hz, 6 H).

Ejemplo 191



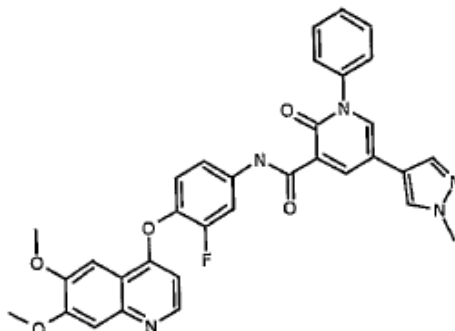
N-(5-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)-5-metil-2-oxo-1-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 523,2 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₂₆N₆O₅: 586. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,74 (s, 1 H), 8,49 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 8,36 - 8,44 (m, 3 H), 8,22 (s, 1 H), 7,85 (dd, J=8,97, 2,78 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,27 - 7,43 (m, 6 H), 6,54 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,95 (d, J=4,29 Hz, 6 H), 2,20 (s, 3 H).

Ejemplo 192



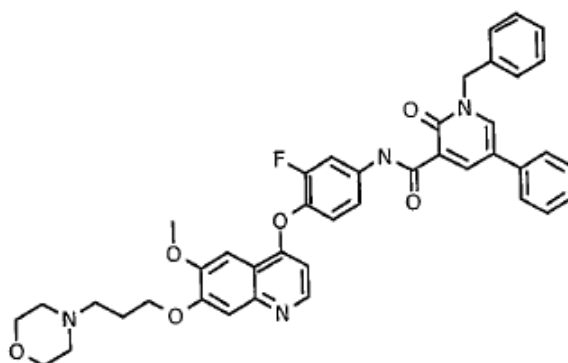
N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-bromo-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 605 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₃BrFN₃O₅: 604. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,00 (s, 1 H), 8,53 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 8,46 - 8,51 (m, 2 H), 8,04 (dd, J=12,88, 2,40 Hz, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 3 H), 6,48 (d, J=4,93 Hz, 1 H), 3,95 (d, J=2,02 Hz, 6 H), 2,39 (s, 3 H).

Ejemplo 193



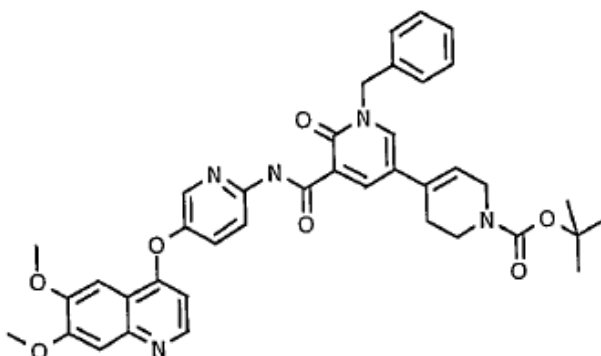
- 5 N-(4-((6,7-bis(metiloxy)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 592 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₂₆FN₅O₅: 591. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,28 (s, 1 H), 8,76 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,08 (d, J=12,76 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,52 - 7,64 (m, 7 H), 7,46 (t, J=8,65 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 6,51 (d, J=4,93 Hz, 1 H), 3,95 (s, 6 H), 3,86 (s, 3 H).

Ejemplo 194



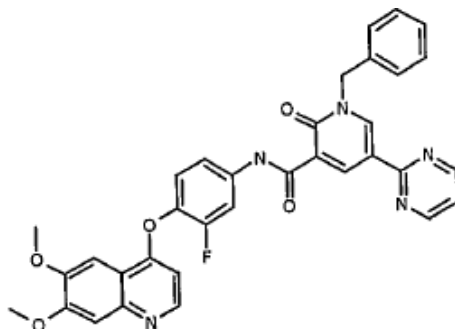
- 10 N-(3-fluoro-4-((6-(metiloxy)-7-((3-(4-morfolinil)propil)oxi)-4-quinolinil)oxi)fenil)-2-oxo-5-fenil-1-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 715 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₄₂H₃₉FN₄O₆: 714.

Ejemplo 195



- 15 5-(((5-((6,7-bis(metiloxy)-4-quinolinil)oxi)-2-piridinil)amino)carbonil)-6-oxo-1-(fenilmetil)-1,3',6,6'-tetrahidro-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: EM (ESI ión pos.) m/z: 690 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₉H₃₉N₅O₇: 689.

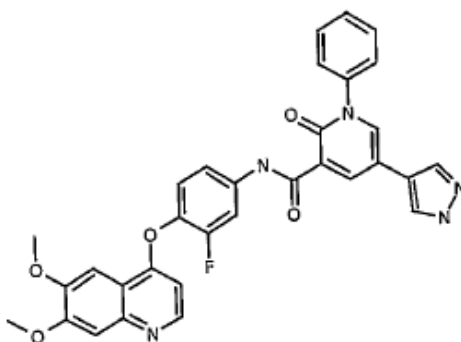
Ejemplo 196



N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-(fenilmetil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 604 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₂₆FN₅O₅: 603.

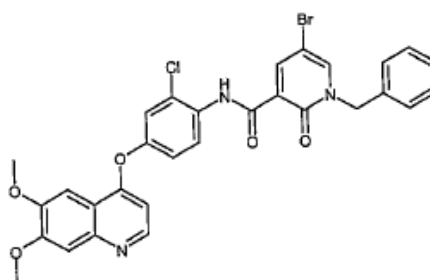
5

Ejemplo 197



N-(4-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-5-(1H-pirazol-4-il)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 578 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₄FN₅O₅: 577.

Ejemplo 198

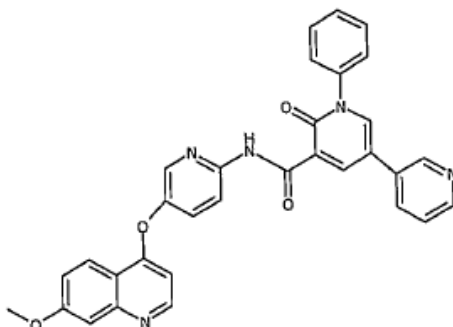


10

1-bencil-5-bromo-N-(2-cloro-4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 622 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₃BrClN₃O₅: 621. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 12,34 (s, 1 H), 8,66 - 8,72 (m, 2 H.), 8,53 (d, J=5,37 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,49 - 7,29 (m, 7 H), 7,12 - 7,18 (m, 1 H), 6,55 (d, J=5,37 Hz, 1 H), 5,29 (d, J=4,88 Hz, 2 H), 4,06 (s, 6 H)

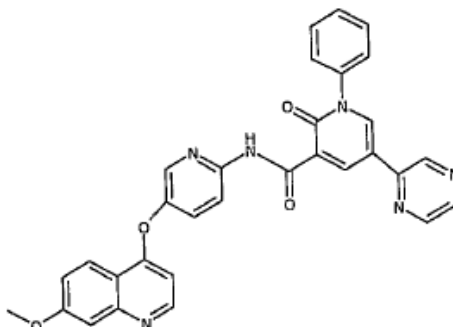
15

Ejemplo 199



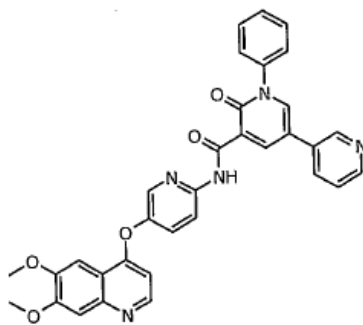
5 N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 542 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₃N₅O₄ 541. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 12,44 (s, 1 H), 9,03 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=0,51 Hz, 1H), 8,70 - 8,64 (m, 1 H), 8,63 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 8,28 -8,23 (m, 2H), 7,93 (d, J=2,91 Hz, 1 H), 7,91 - 7,88 (m, 1 H), 7,65-7,39 (3m, 8 H), 7,25 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 6,47 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H)

Ejemplo 200



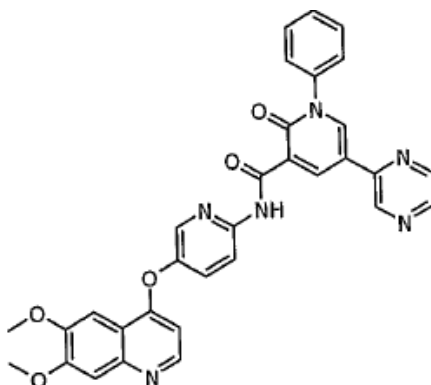
10 N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-5-(pirazin-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 543 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₂N₆O₄ 542 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 12,36 (s, 1 H), 9,37 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,69 - 8,60 (m, 2 H), 8,59 - 8,50 (m, 2 H), 8,52 (d, J=8,97 Hz, 1 H), 8,28 -8,23 (m, 2 H), 7,66 - 7,42 (3 m, 7 H), 7,24 (d, J=2,27 Hz, 1 H), 6,46 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H).

Ejemplo 201



15 N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-5-(piridin-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z 572 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₂₅N₅O₅ 571

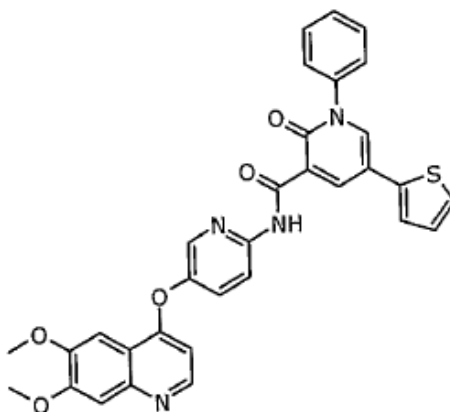
Ejemplo 202



N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-5-(pirazin-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z 573 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₄N₆O₅ 572.

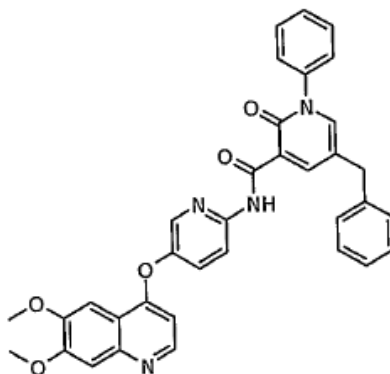
5

Ejemplo 203



N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-5-(tiofen-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z 577 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₂₄N₄O₅S 576.

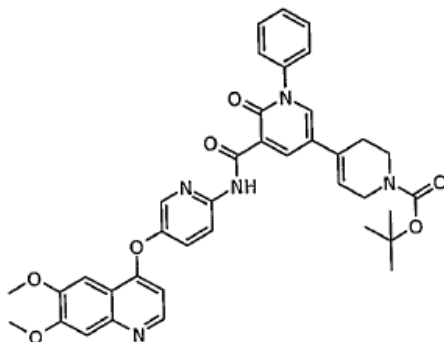
Ejemplo 204



10

5-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z 585 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₅H₂₈N₄O₅ 584

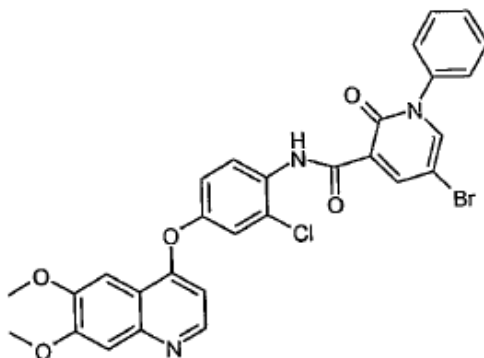
Ejemplo 205



4-(5-((5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)carbamoyl)-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: EM (ESI ión pos.) m/z 676 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₈H₃₇N₅O₇ 675

5

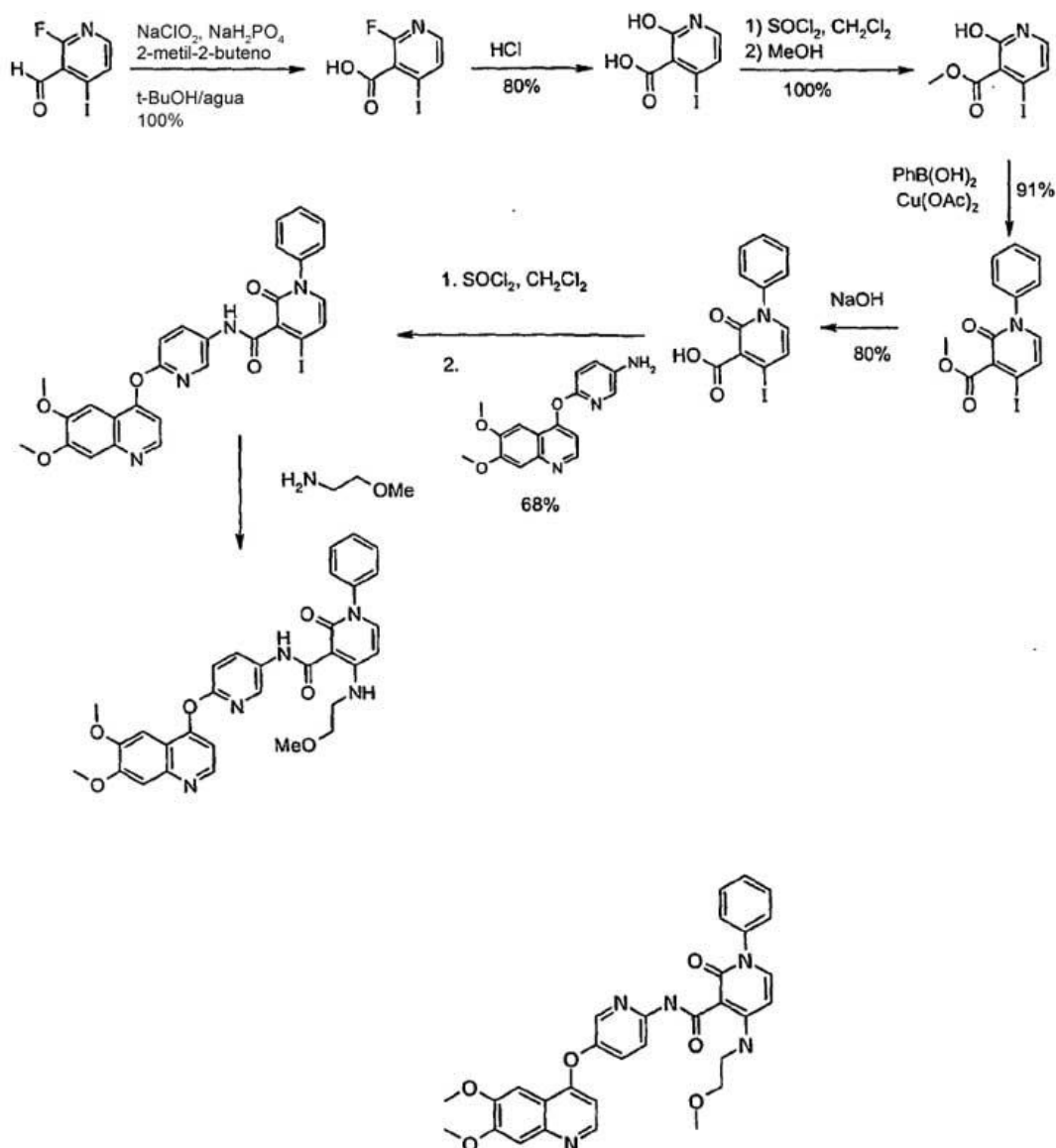
Ejemplo 206



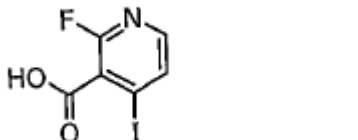
5-bromo-N-(2-cloro-4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z : 607 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₁BrClN₃O₅: 606 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 12,12 (s, 1 H), 8,79 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J=8,79$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J=4,88$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,31 (m, 8 H), 7,07 - 7,21 (m, 1 H), 6,54 (d, $J=4,88$ Hz, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H)

10

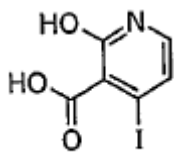
Ejemplo 207



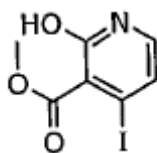
N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



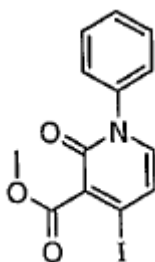
- 5 Etapa 1: ácido 2-fluoro-4-yodonicotínico. A una disolución agitada de 2-fluoro-4-yodopiridin-3-carboxaldehído (10,0 g, 39,8 mmol) en terc-butanol (350 ml) y agua (100 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron 2-metil-2-buteno (42,1 ml, 398 mmol), fosfato de sodio, monobásico, monohidratado (60,5 g, 438 mmol) y clorito de sodio (18,0 g, 199 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 75 min. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se añadió una disolución acuosa 6 M de ácido clorhídrico hasta pH ~2. Se extrajo la fase de agua con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante
- 10 MPLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 1\%$ de AcOH: de 100/0 a 80/20) proporcionó ácido 2-fluoro-4-yodonicotínico (10,63 g, 39,8 mmol, rendimiento del 100%). EM (ESI ión pos.) m/z: 268 (MH⁺). Masa exacta calculada para $\text{C}_6\text{H}_3\text{FINO}_2$: 267.



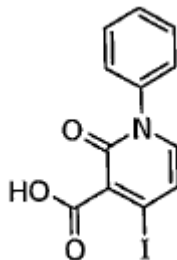
5 Etapa 2: ácido 2-hidroxi-4-yodonicotínico. Se calentó una suspensión de ácido 2-fluoro-4-yodonicotínico (896 mg, 3356 μmol) en ácido clorhídrico 6 M (13423 μl , 80540 μmol) a 100°C. Tras 5 min., se convirtió la reacción en una disolución, y entonces apareció un precipitado. Se agitó la mezcla de reacción 60 min. a 100°C y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. La filtración proporcionó ácido 2-hidroxi-4-yodonicotínico (710 mg, 2679 μmol , rendimiento del 80%). EM (ESI ión pos.) m/z: 248 (M+H-H₂O). Masa exacta calculada para C₆H₄INO₃: 265.



10 Etapa 3: 2-hidroxi-4-yodonicotinato de metilo. Se añadió cloruro de tionilo (3,81 ml, 52,2 mmol) a una suspensión de ácido 2-hidroxi-4-yodonicotínico (3,46 g, 13,1 mmol) en diclorometano (12 ml) en un recipiente a presión a temperatura ambiente. Entonces se calentó la mezcla de reacción a 75°C durante 3 h. Se tomó una alícuota y se hidrolizó con metanol. El análisis de CLEM mostró el éster metílico derivado como compuesto principal. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para dar cloruro de 2-hidroxi-4-yodonicotinato. Se agitó cloruro de 2-hidroxi-4-yodonicotinato en MeOH (100 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La concentración a vacío de la mezcla de reacción proporcionó 2-hidroxi-4-yodonicotinato de metilo (3,64 g, 13,1 mmol, rendimiento cuantitativo). EM (ESI ión pos.) m/z: 280 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₇H₆INO₃: 279.



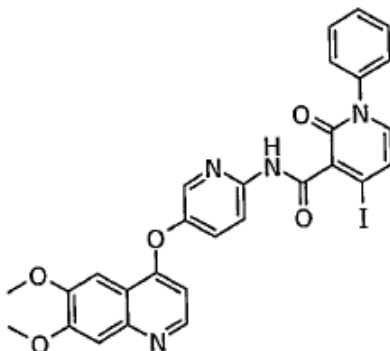
20 Etapa 4: 4-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo. Se combinaron 2-hidroxi-4-yodonicotinato de metilo (123 mg, 441 μmol), ácido fenilborónico (161 mg, 1322 μmol), acetato de cobre (160 mg, 882 μmol). Se añadió dicloroetano (6 ml) seguido de tamices moleculares de 4 Å activados (490 mg) y piridina (143 μl , 1763 μmol). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 3 h. El análisis de CLEM de una alícuota mostró que la reacción era completa. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se filtró a través de un lecho de Celite (enjuagando con diclorometano). Se concentró el filtrado a vacío y la purificación mediante MPLC (ISCO, CH₂Cl₂/MeOH: de 100/0 a 97,5/2,5) proporcionó 4-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (142 mg, 400 μmol , rendimiento del 91%). EM (ESI ión pos.) m/z: 356 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₃H₁₀INO₃: 355.



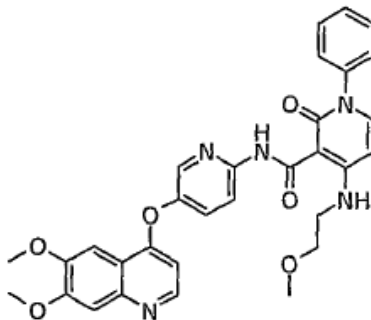
25 Etapa 5: ácido 4-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico. A una disolución agitada de 4-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (2,34 g, 6,59 mmol) en dioxano (39 ml) se le añadió agua (12 ml) seguido de una disolución de hidróxido de sodio 6 M (4,39 ml, 26,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 4h. El análisis de CLEM de una alícuota mostró que la reacción era completa. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se añadió agua, y se ajustó el pH a ~3 con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 M. Se aisló el sólido formado por filtración y se secó a alto vacío durante la noche para dar ácido

30

4-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1,79 g, 5,25 mmol, rendimiento del 80%), que se usó sin purificación adicional. EM (ESI ión pos.) m/z: 364 (M+Na). Masa exacta calculada para $C_{12}H_8INO_3$: 341.



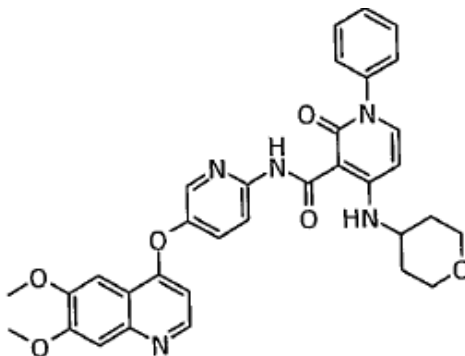
- 5 Etapa 6: N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. A una disolución agitada de ácido 4-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (132 mg, 387 μ mol) en CH_2Cl_2 (3,9 ml) en un recipiente a presión a temperatura ambiente, se le añadió cloruro de tionilo (113 μ l, 1548 μ mol). Se calentó la mezcla de reacción a 75°C y se agitó durante 1 h. Se tomó una alícuota, se hidrolizó con metanol y se analizó mediante CLEM: la reacción había acabado. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se usó cloruro de 4-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carbonilo en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 A una disolución de cloruro de 4-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carbonilo (139 mg, 387 μ mol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, se le añadió diisopropiletilamina (202 μ l, 1160 μ mol) seguido de 5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-amina (115 mg, 387 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se tomó una alícuota y se analizó mediante CLEM: la reacción había acabado. Se diluyó la mezcla de reacción con metanol y se adsorbió directamente sobre sílice. La purificación mediante MPLC ($CH_2Cl_2/MeOH$: de 100/0 a 96/4) proporcionó N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (162 mg, 261 μ mol, rendimiento del 68% para dos etapas). EM (ESI ión pos.) m/z: 621 (MH⁺). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{20}N_4O_5$: 620.
- 15



- 20 Etapa 7: N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. Se añadió 2-metoxietilamina (137 μ l, 1573 μ mol) a una suspensión de N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (122 mg, 197 μ mol) en iso-propanol (1 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 80 min. Se tomó una alícuota y se analizó mediante CLEM: la reacción había acabado. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano. Se adsorbió el material bruto sobre sílice y se purificó mediante MPLC ($CH_2Cl_2/MeOH$: de 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto del título N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (84 mg, 148 μ mol, rendimiento del 75%). EM (ESI ión pos.) m/z: 568 (MH⁺). Masa exacta calculada para $C_{31}H_{29}N_5O_6$: 567.
- 25 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) 13,28 (s, 1 H), 10,80 - 10,71 (m, 1 H), 8,49 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 8,34 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J=9,2, 3,1 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,58 - 7,37 (m, 7 H), 6,53 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 6,32 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 3,64 - 3,54 (m, 4 H), 3,34 (s, 3 H).

30

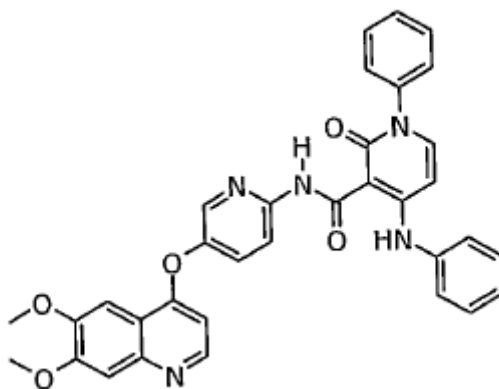
Ejemplo 208



N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 594 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₃₁N₅O₆: 593.

5

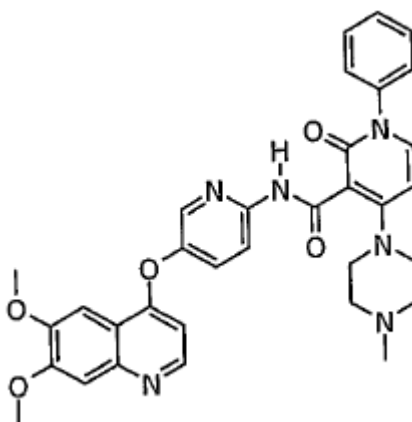
Ejemplo 209



N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-4-(fenilamino)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 586 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₂₇N₅O₅: 585. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 13,33 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H), 8,50 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 8,38 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J=9,1, 3,0 Hz, 1 H), 7,72 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,59 - 7,33 (m, 12 H), 6,56 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 6,18 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H).

10

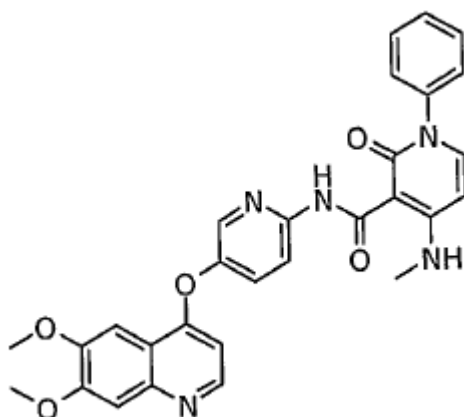
Ejemplo 210



N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 593 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₃₂N₆O₅: 592. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11,74 (s, 1 H), 8,48 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J=9,1, 2,9 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,56 - 7,48 (m, 3 H), 7,47 - 7,37 (m, 4 H), 6,51 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 6,45 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 3,47 - 3,41 (m, 4 H), 2,46 - 2,37 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H).

15

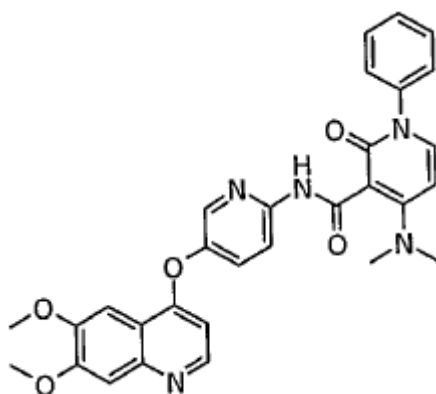
Ejemplo 211



N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(metilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 524 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₅N₅O₅: 523.

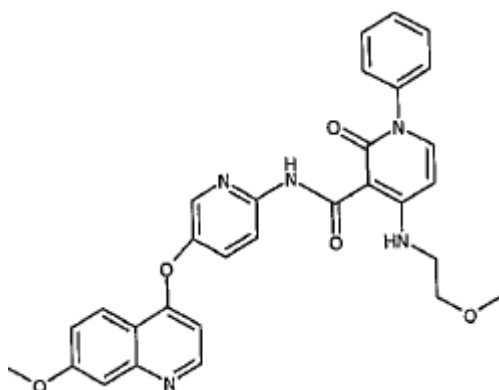
5

Ejemplo 212



N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(dimetilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 538 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₇N₅O₅: 537.

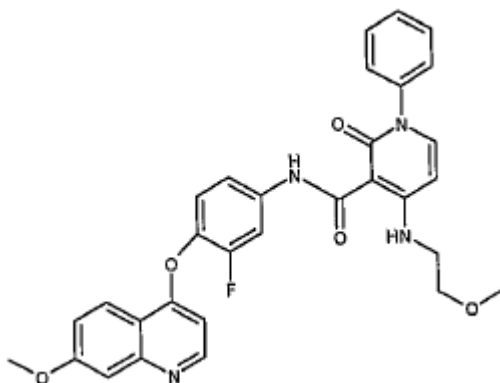
Ejemplo 213



10

4-(2-metoxietilamino)-N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z 538 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₇N₅O₅ 537.

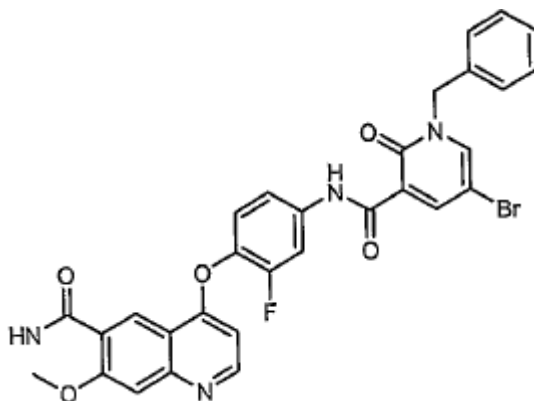
Ejemplo 214



N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-4-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z 555 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₇FN₄O₅: 554

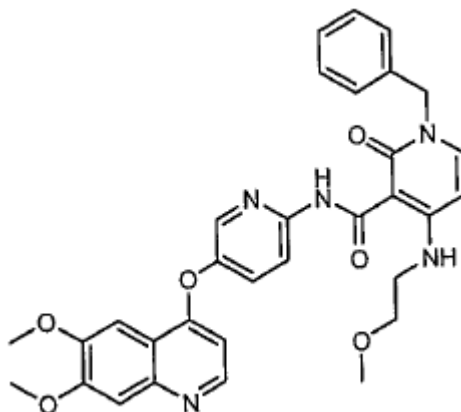
5

Ejemplo 215



N-(4-((6,7-bis(metiloxy)-4-quinolinil)oxi)-3-fluorofenil)-1-ciclopentil-6-oxo-5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 617 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₁BrFN₄O₅: 616

Ejemplo 216

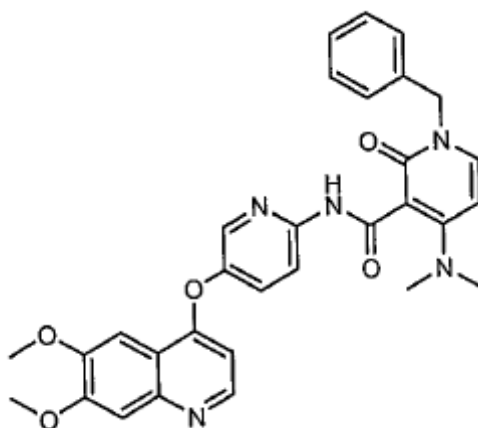


10

1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(2-metoxietilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 582 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₁N₅O₆: 581. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 13,45 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H) 8,49 (d, J=5,13 Hz, 1 H) 8,33 (dd, J=5,90, 2,82 Hz, 2 H) 7,89 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=9,10, 2,69 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,26 - 7,39 (m, 5 H) 6,52 (d, J=5,13 Hz, 1 H) 6,26 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 3,94 (d, J=3,33 Hz, 6 H) 3,48 - 3,59 (m, 4 H) 3,32 (s, 3 H)

15

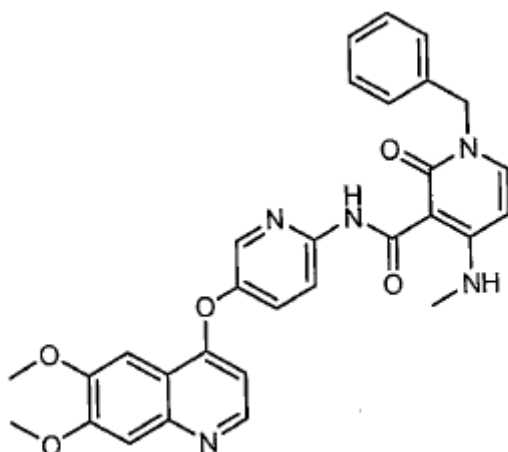
Ejemplo 217



1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(dimetilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 552 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₂₉N₅O₅: 551.

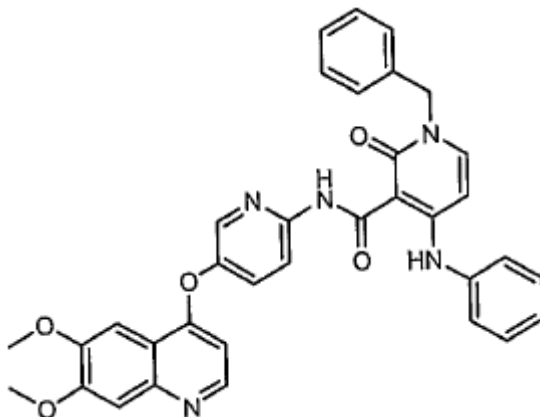
5

Ejemplo 218



1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 538 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₇N₅O₅: 537.

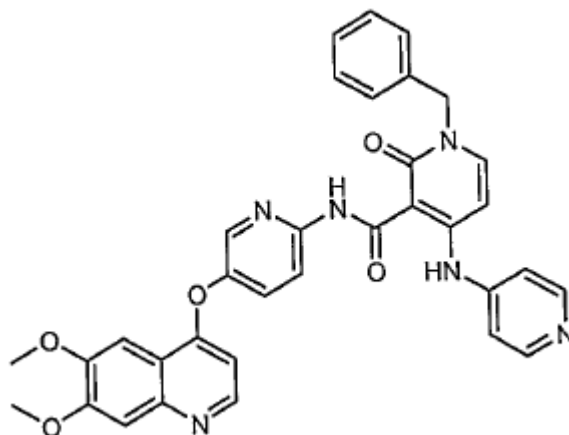
Ejemplo 219



1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-4-(fenilamino)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 600 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₅H₂₉N₅O₅: 599.

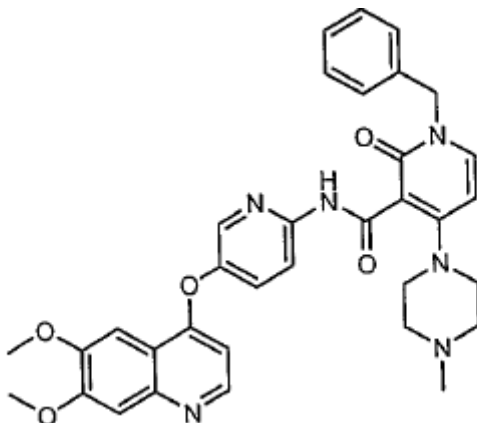
10

Ejemplo 220



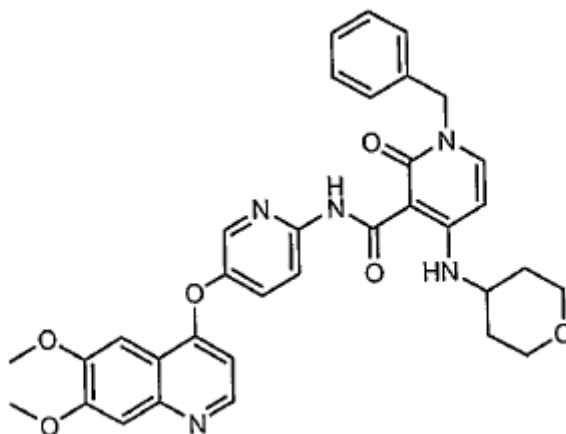
5 1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-4-(piridin-4-ilamino)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 601 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₂₈N₆O₅: 600. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 13,48 (s, 1 H) 12,46 (s, 1 H) 8,45 - 8,57 (m, 3 H) 8,34 (d, *J*=12,05 Hz, 2 H) 8,02 (d, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,32 - 7,42 (m, 7 H) 6,50 - 6,60 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H)

Ejemplo 221



10 1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 607 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₃₄N₆O₅: 606.

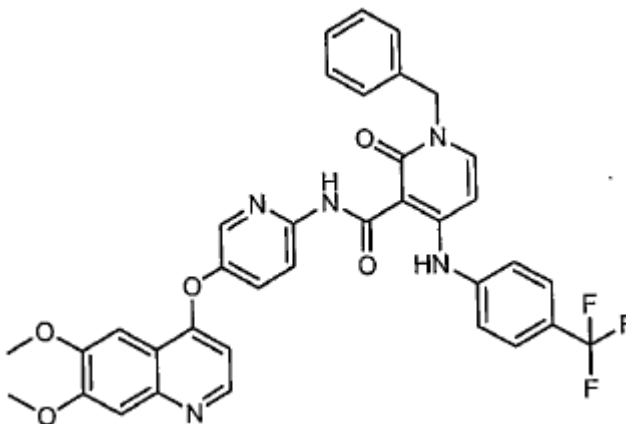
Ejemplo 222



1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1,2-dihidropiridin-3-

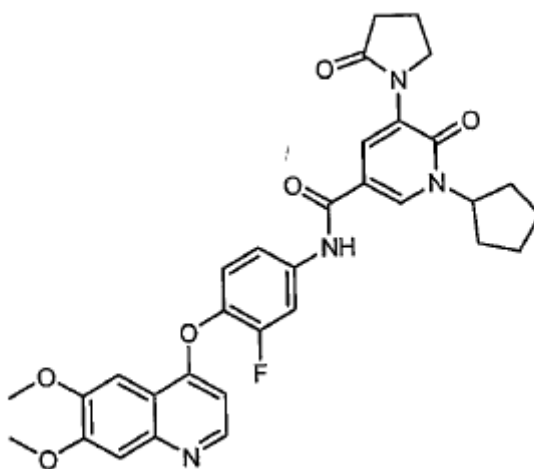
carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 608 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₄H₃₃N₅O₆: 607. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 13,47 (s, 1 H) 10,66 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 8,50 (d, J=5,18 Hz, 1 H) 8,31 - 8,36 (m, 1 H) 7,89 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,97, 3,03 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,26 - 7,40 (m, 5 H) 6,53 (d, J=5,18 Hz, 1 H) 6,36 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 3,95 (d, J=4,04 Hz, 6 H) 3,86 (d, J=11,49 Hz, 3 H) 3,45 - 3,55 (m, 3 H) 1,89 - 1,99 (m, 2 H) 1,44 - 1,57 (m, 2 H)

Ejemplo 223



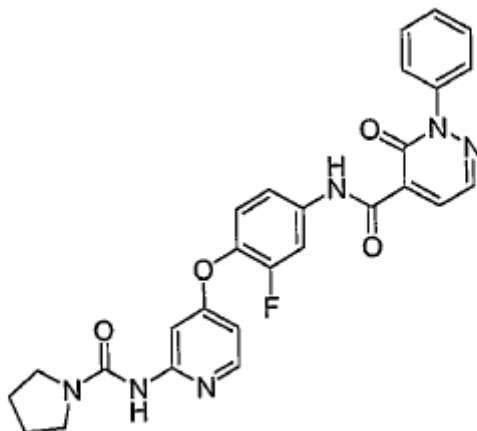
1-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 668 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₆H₂₈F₃N₅O₅: 667. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 13,59 (s, 2 H) 12,42 (s, 1 H) 8,82 (d, J=6,44 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=2,91 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,29 - 7,42 (m, 5 H) 7,00 (d, J=6,44 Hz, 1 H) 5,18 (s, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 4,03 (s, 3 H)

Ejemplo 224



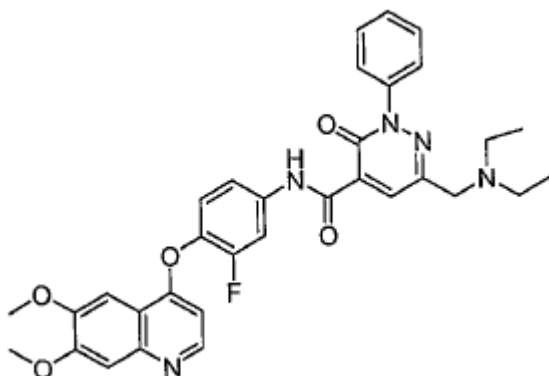
1-ciclopentil-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-6-oxo-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 587 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₂H₃₁FN₄O₆: 586.

Ejemplo 225



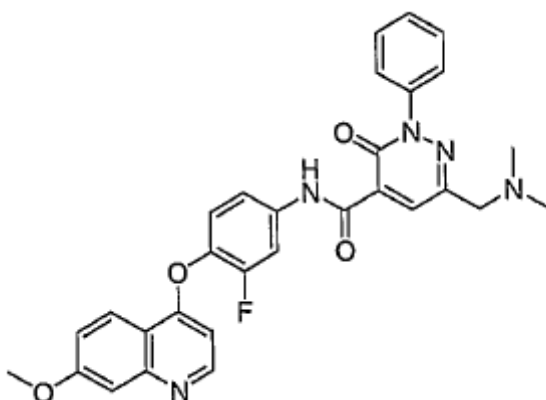
5 N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-ilo)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 515 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₇H₂₃FN₆O₄: 514. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,23 (s, 1H), 1,52 (s, 4H), 2,98-3,08 (m, 5H), 6,10 (s, 1H), 6,11 (d, J=4,11 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,73 (t, J=8,61 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,09 (d, J=6,65 Hz, 1H), 7,15 (q, J=7,96 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,49 (d, J=12,13 Hz, 1H), 7,61 (d, J=5,67 Hz, 1H), 7,80 (d, J=3,91 Hz, 1H), 7,97 (d, J=4,11 Hz, 1H), 11,39 (s, 1H).

Ejemplo 226



10 6-((diethylamino)metil)-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-ilo)-3-fluorofenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 598 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₃H₃₂FN₅O₅: 597. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 11,99 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,26 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,10 (d, J=6,1 Hz, 9H), 3,82 (s, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,79 (s, 4H), 1,81 (s, 1H), 1,27 (s, 1H).

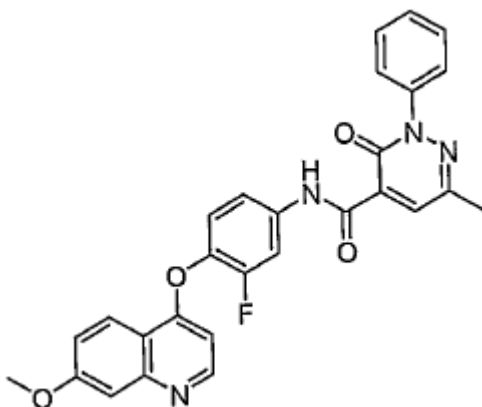
Ejemplo 227



6-((dimetilamino)metil)-N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida:
EM (ESI ión pos.) m/z: 540 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₀H₂₆FN₅O₄: 539. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,71 (s, 1H), 1,75 (ddd, J=6,4, 3,5, 3,3 Hz, 3H), 2,30 (s, 2H), 3,03-3,13 (m, J=6,5, 3,6, 3,3, 3,3 Hz, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 6,70-6,75 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,33-7,54 (m, 6H), 7,80 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

5

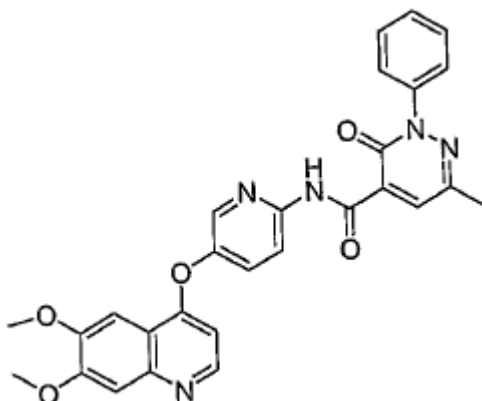
Ejemplo 228



N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-6-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 497 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₁FN₄O₄: 496. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,54 (s, 3H), 3,96 (s, 4H), 6,40 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,55 (s, 4H), 7,96 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 12,01 (s, 1H).

10

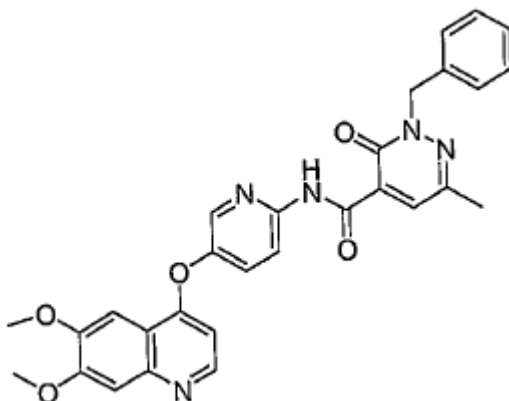
Ejemplo 229



N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-6-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 510 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₃N₅O₅: 509. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,55 (s, 3H), 4,06 (d, J=1,2 Hz, 6H), 6,49 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,45-7,64 (m, 7H), 8,29-8,33 (m, 1H), 8,46 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J=5,3 Hz, 1H), 12,37 (s, 1H).

15

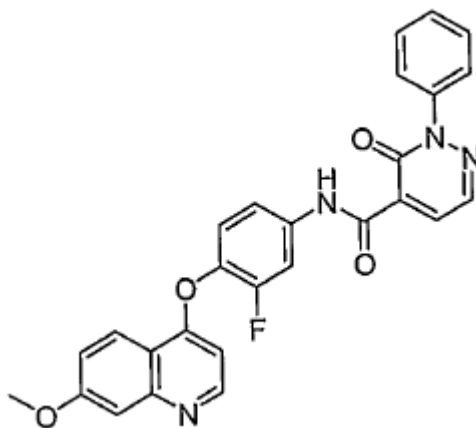
Ejemplo 230



2-bencil-N-(5-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-6-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 524 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₅N₅O₅: 523. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,48 (s, 3H), 4,06 (s, 6H), 5,30 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,46 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,43-7,61 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,44 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J=5,1 Hz, 1H), 12,50 (s, 1H).

5

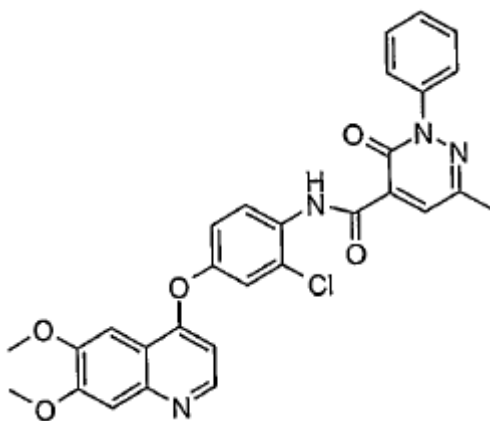
Ejemplo 231



N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 483 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₇H₁₉FN₄O₄: 482. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 3,97 (s, 3H), 5,30 (s, 1H), 6,41 (d, J=4,1 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,58 (s, 3H), 7,96 (d, J=11,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J=2,9 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (d, J=3,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J=5,0 Hz, 1H), 11,89 (s, 1H).

10

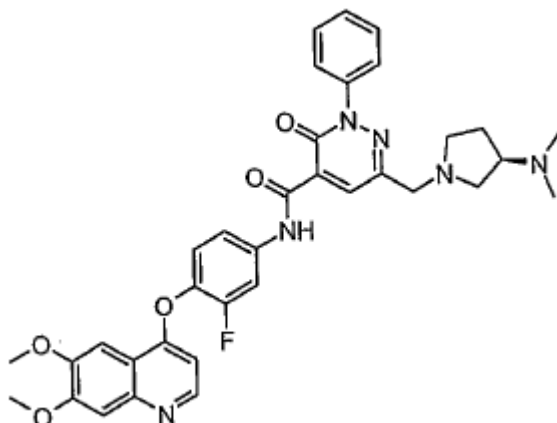
Ejemplo 232



N-(2-cloro-4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-6-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 543 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₉H₂₃ClN₄O₅: 542. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 12,24 (s, 1 H), 8,68 (d, J=9,28 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=5,37 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,73-7,40 (m, 7 H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (d, J=7,81, 1H), 6,57 (d, J=4,40 Hz, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H).

15

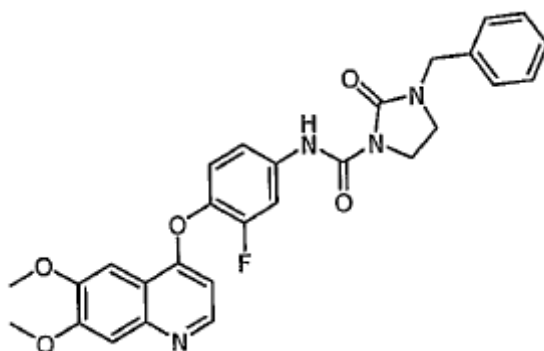
Ejemplo 233



(R)-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-6-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z 639 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₅H₃₅FN₆O₅ 638.

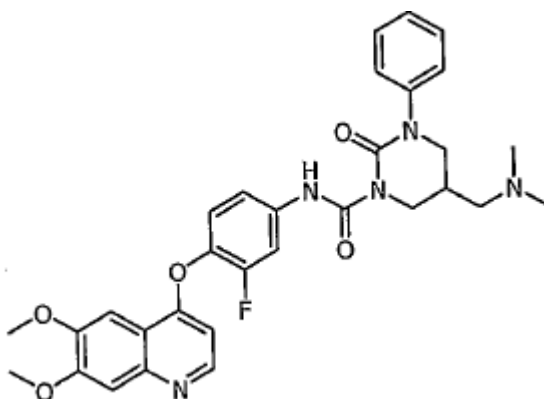
5

Ejemplo 234



3-bencil-N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 517 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₈H₂₅FN₄O₅: 516.

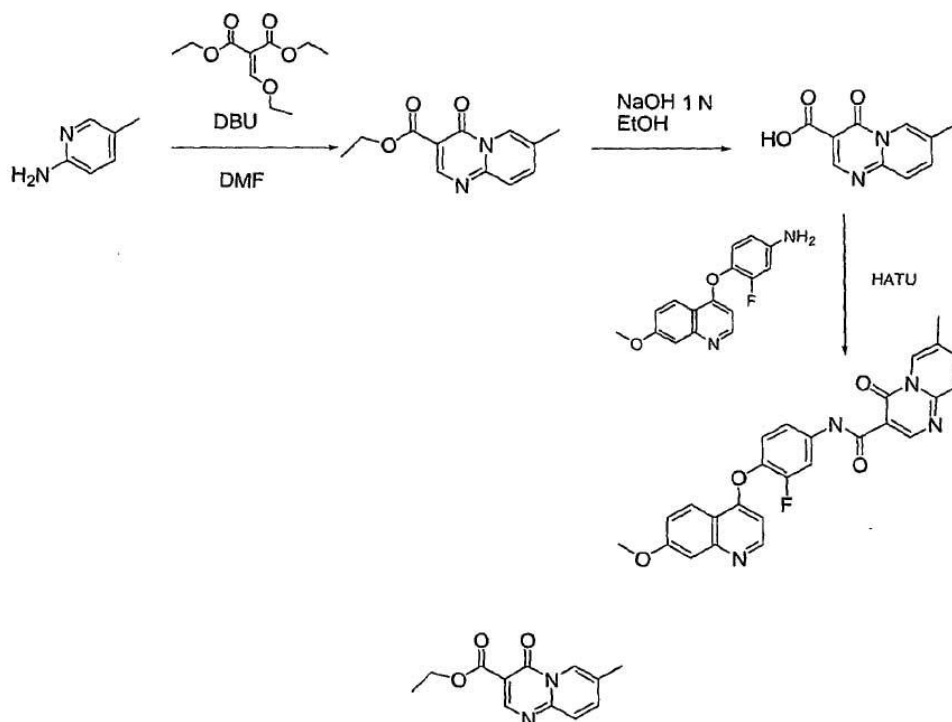
Ejemplo 235



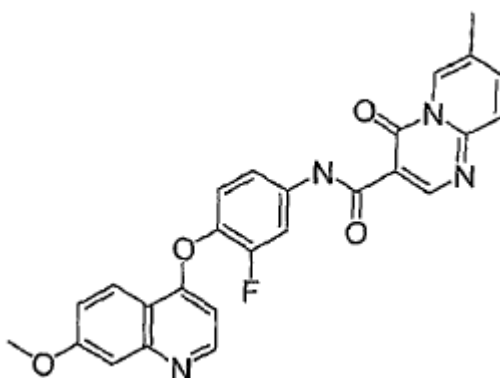
10

N-(4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-3-fenil-tetrahidropirimidin-1(2H)-carboxamida: EM (ESI ión pos.) m/z: 574 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₃₁H₃₂FN₅O₅: 573.

Ejemplo 236

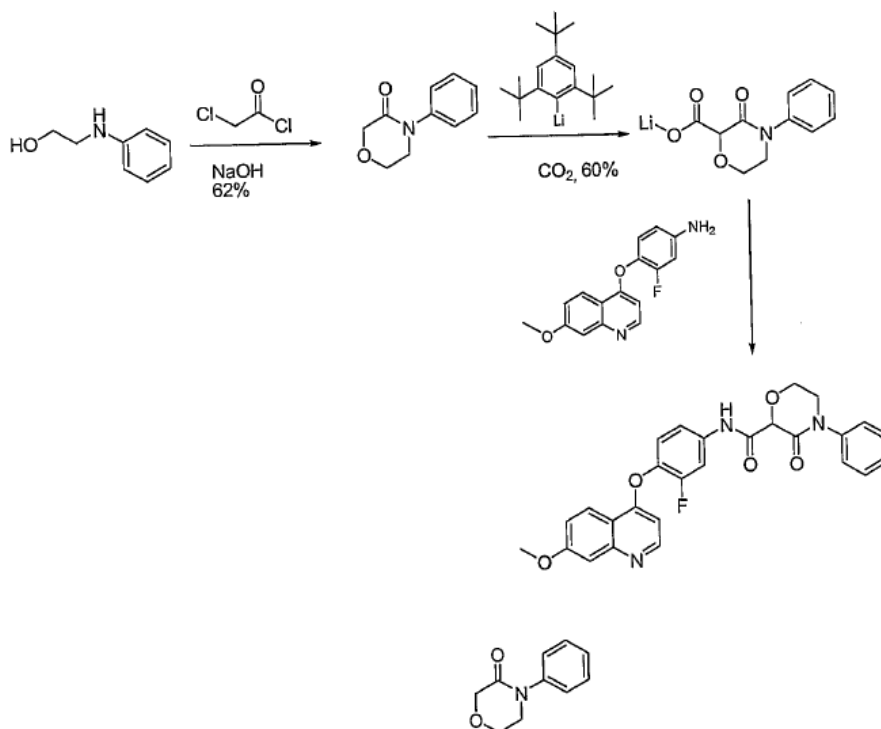


Etapa 1: 7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo. Se calentó una mezcla de 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (0,60 g, 3 mmol), 5-metilpiridin-2-amina (0,20 g, 2 mmol), DBU (0,1 ml, 0,9 mmol) en acetonitrilo (2 g, 49 mmol) con microondas (CEM) a 150°C (150 W) durante 20 min. Se diluyó el material resultante con diclorometano y agua, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se concentró la disolución orgánica, y se cristalizó el residuo en diclorometano y dietil éter para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,25 g, 58%): EM (ESI ión pos.) m/z: 233 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₂H₁₂N₂O₃: 232.

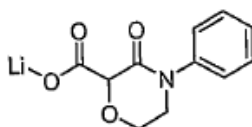


Etapas 2 y 3: N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida. A una suspensión de 7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (0,11 g, 0,47 mmol) en etanol se le añadió una disolución de NaOH 1 N (3 ml, 3 mmol) a ta. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 a ta. Se concentró el material resultante, y se diluyó el residuo con agua. Se lavó la disolución acuosa con dietil éter y entonces se acidificó con una disolución de HCl 2 N y se extrajo con diclorometano. Se secó la disolución orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un sólido de color amarillo (0,090 g, 93%): EM (ESI ión pos.) m/z: 205 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₀H₈N₂O₃: 204. Se agitó una mezcla de 3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)bencenamina (0,08 g, 0,3 mmol), ácido 7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxílico (0,08 g, 0,4 mmol), HATU (0,4 g, 0,8 mmol) en diclorometano durante 16 h. Entonces, se diluyó la mezcla con diclorometano y una disolución acuosa de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante ISCO (MeOH al 0-5% en EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,032 g, 24%): EM (ESI ión pos.) m/z: 471 (MH⁺), Masa exacta calculada para C₂₆H₁₉FN₄O₄: 470; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 11,4 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,6 (d, J= 6 Hz, 1H), 8,3 (d, J= 9 Hz, 1H), 8,0 (dd, J= 3, 12 Hz, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (d, J= 3 Hz, 1H), 7,0-7,3 (m, 2H), 6,4 (d, J= 3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

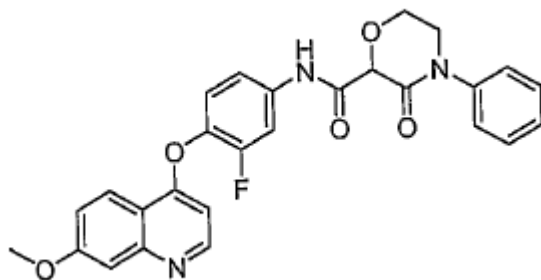
Ejemplo 237



Etapa 1: 4-fenilmorfolin-3-ona. Se llenó un matraz de 250 ml con 2-anilinoetanol (9,17 ml, 73,2 mmol), 9 ml de etanol seco, un agitador superior, una sonda de pH calibrada y 27 ml de agua. Se cargó un embudo de adición con una disolución de hidróxido de sodio 10 N (45,4 ml, 454 mmol). Se calentó la disolución hasta 41°C, y se trató con cloruro de cloroacetilo (17,5 ml, 220 mmol) por medio de una bomba de jeringa a lo largo de 1 h. Simultáneamente se añadió la disolución de hidróxido de sodio a la disolución con agitación para mantener el pH entre 12 y 12,5. Después de que se completara la adición, se enfrió la disolución hasta 0°C y se agitó durante 1 h. Se recogieron los sólidos y se lavaron con agua (2 X 60 ml de agua fría). Se secaron los sólidos a 50°C a 0,2 mm Hg durante 36 h para producir 4-fenilmorfolin-3-ona (8,10 g, rendimiento del 62,5%). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 3,75 - 3,80 (m, 2 H) 4,02 - 4,06 (m, 2 H) 4,35 (s, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 3 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H). ¹³C-RMN (101 MHz, cloroformo-d) 49,69 (s, 1 C) 64,14 (s, 1 C) 68,57 (s, 1 C) 125,48 (s, 2 C) 127,15 (s, 1 C) 129,30 (s, 2 C) 141,31 (s, 1 C) 166,59 (s, 1 C).

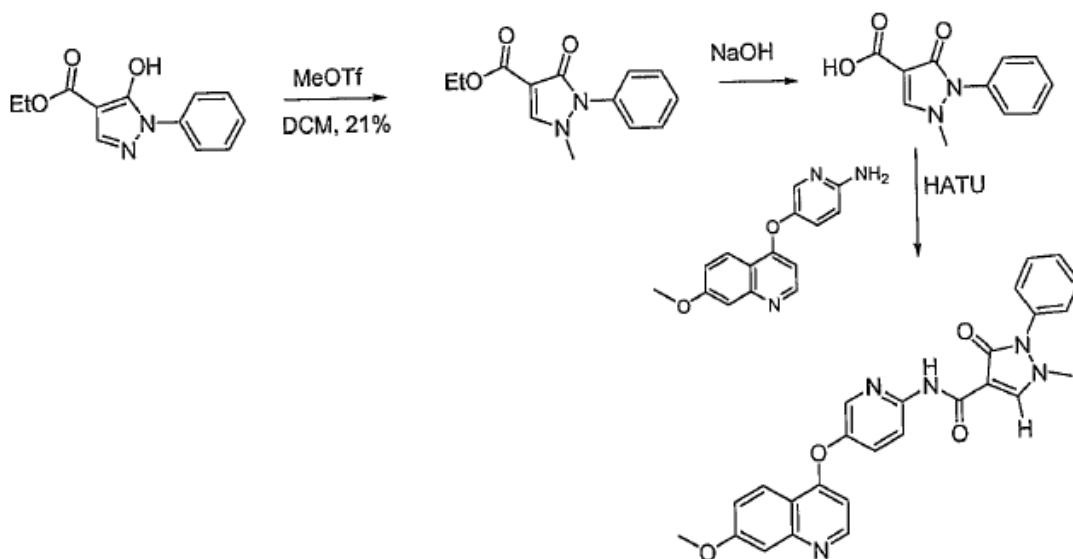


Etapa 2: 3-oxo-4-fenilmorfolin-2-carboxilato de litio. Se equipó un matraz tipo Schlenk de 100 ml seco con una línea de nitrógeno/vacío y se cargó con 2-bromo-1,3,5-tri-tert-butylbenzene (0,521 g, 1,601 mmol), 20 ml de THF seco, y una barra de agitación. Se enfrió la disolución hasta -78°C y se trató con butil-litio 2,5 M (0,582 ml, 1,456 mmol). Se agitó la reacción durante 15 min. y se trató con 4-fenilmorfolin-3-ona (0,258 g, 1,456 mmol) disuelta en 2 ml de THF seco gota a gota a lo largo de 5 min. Se agitó la reacción durante 2 h a -78°C. Se cargó el compartimento del brazo lateral del matraz tipo Schlenk con ~1 g de nieve carbónica. Se selló el sistema, y la nieve carbónica pudo sublimar en la disolución. Tras 30 min., se ajustó una aguja de nitrógeno al matraz, y se observó un sólido en la disolución. Se retiró el baño de enfriamiento, lo que hizo que burbujearan los sólidos (presumiblemente la nieve carbónica). Se permitió que se calentase la disolución hasta ta durante la noche. Se diluyó la disolución con 40 ml de agua y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Se concentró el agua a vacío y se secó a 60°C y 0,15 mmHg para producir 3-oxo-4-fenilmorfolin-2-carboxilato de litio (0,200 g, rendimiento del 60,5%). ¹H-RMN (400 MHz, D₂O) 3,72 (t, J=5,23 Hz, 2 H), 3,99 (dt, J=12,10, 5,29 Hz, 1 H), 4,08 (dt, J=12,15, 5,22 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 7,24 - 7,28 (m, 2 H), 7,32 (tt, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H).

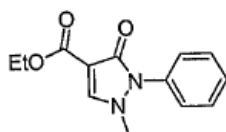


Etapa 3: N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-3-oxo-4-fenilmorfolin-2-carboxamida. Se cargó un matraz tipo Schlenk de 10 ml seco con un agitador, 3-oxo-4-fenilmorfolin-2-carboxilato de litio (0,096 g, 0,42 mmol), clorhidrato de trietilamonio (0,058 g, 0,42 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,072 g, 0,53 mmol), y se evacuó. Se relleno el matraz con nitrógeno y se trató con 2 ml de THF seco y 1 ml de NMP seca. A la disolución en agitación se le añadió Si-DCC (0,55 g, 0,53 mmol) seguido por 3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)bencenammina (0,100 g, 0,35 mmol). Se agitó la reacción durante 3 días a ta, y después a 60°C durante 24 h. Se filtró la suspensión espesa a través de una frita de vidrio de 0,22 μ m, y se eliminó el THF. Se purificó el material bruto mediante HPLC (columna Waters Spherisorb S5 (PN PSS830195, 20 X 250 mm, poro de 60 Å, tamaño de partícula 5 μ m)) para proporcionar el compuesto del título (0,026 g, rendimiento del 15,2%) ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 3,74 (ddd, J=12,32, 3,72, 3,52 Hz, 1 H), 3,95 - 4,03 (m, 4 H), 4,23 (dt, J=12,42, 3,91 Hz, 1 H), 4,27 - 4,38 (m, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,37 (dd, J=5,23, 1,12 Hz, 1 H), 7,20 (t, J=8,56 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J=9,15, 2,49 Hz, 1 H), 7,27 (ddd, J=8,83, 2,47, 1,12 Hz, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 3 H), 7,43 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 2 H), 7,81 (dd, J=12,03, 2,35 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 8,59 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 9,66 (s. a., 1 H). EM (ESI ión pos.) m/z = 488, calculado para C₂₇H₂₂FN₃O₅ 487.

Ejemplo 238

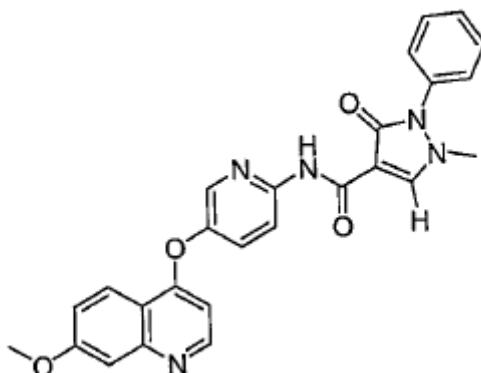


N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1: 1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. A una disolución de 3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1000 mg, 5,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de metilo (1200 mg, 7,3 mmol). Se agitó la disolución de color rojo a temperatura ambiente. Tras 14 h, se repartió la mezcla entre diclorometano y NaHCO₃ (sat.). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano

(2x). Se secó la combinación orgánica sobre Na_2SO_4 , se concentró y purificó sobre sílice. Se trituró en producto con EtOAc-hexano- CHCl_3 para dar el producto puro como cristales (260 mg, 21%). Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, 232,08; EM (ESI ión pos.) m/z: 233 (MH⁺). ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d): 1,36 (t, J=7,04 Hz, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 4,32 (q, J=7,17 Hz, 2 H), 7,32 (d, J=7,43 Hz, 2 H), 7,42 (t, J=7,34 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=7,73 Hz, 2 H), 7,99 (s, 1 H).



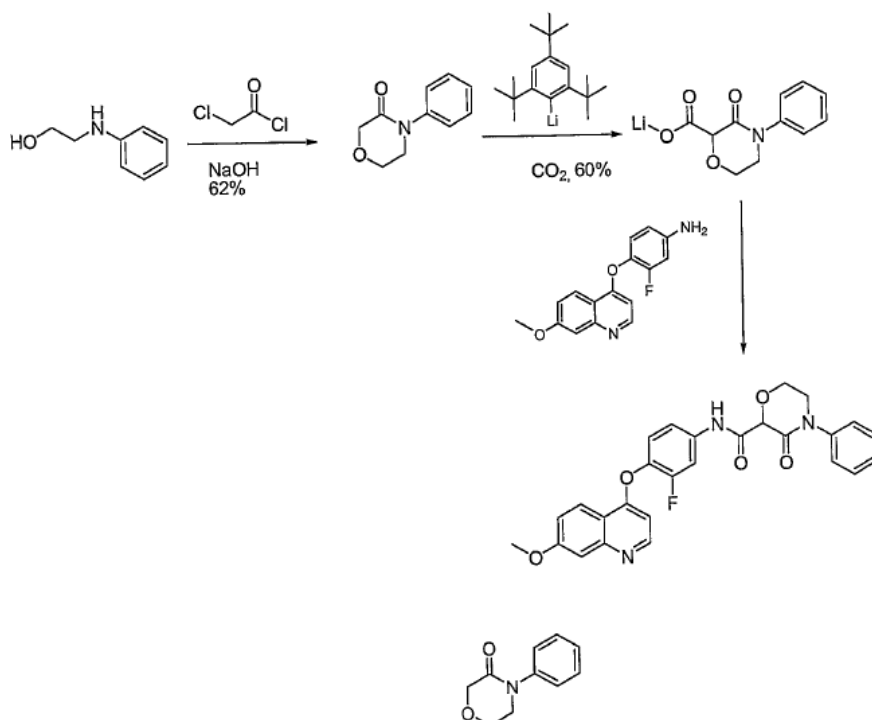
5

10

15

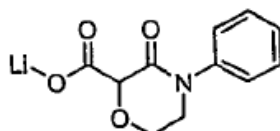
Etapa 2: N-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida. Se trató una disolución de 1-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (260 mg, 1056 μmol) en MeOH con NaOH (1000 μl , 5000 μmol) en H_2O (3 ml). Se calentó la mezcla a 60°C durante 30 min y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Entonces se neutralizó la mezcla con HCl (ac.) (5 N, 1,1 ml) y se concentró hasta sequedad. Se secó adicionalmente el residuo con destilación azeotrópica con tolueno, (3 x 5 ml). Se mezcló el ácido carboxílico resultante con 5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-amina (282 mg, 1054 μmol), Et_3N (500 μl , 3587 μmol), y HATU (401 mg, 1054 μmol) en DMF (4 ml) - diclorometano (5 ml) y se agitó a 60°C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con EtOAc que contenía MeOH al 10% (30 ml) y se lavó con H_2O . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se concentró, y eluyó sobre sílice (1-10% de 2 N NH_3 -MeOH en CHCl_3). Se purificó adicionalmente el producto en HPLC preparativa para proporcionar un polvo de color blanco (100 mg, 20%). Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$: 467,16; EM (ESI ión pos.) m/z: 468 (MH⁺). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3,49 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 6,55 (d, J 5,1, 1 H) 7,30 (dd, J 2,0, 9,0, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,59 (s, 17 H) 7,50- 7,60 (m, 5 H), 7,84 (dd, J 2,8, 9,2, 1H), 8,22 (d, J 9,2, 1H), 8,34 - 8,38 (m, 2 H) 8,62 (d, J 5,3, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 10,86 (s, 1 H).

Ejemplo 239

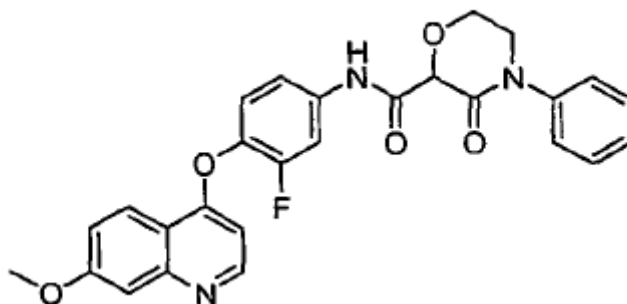


20

Etapa 1: 4-fenilmorfolin-3-ona. Se cargó un matraz de 250 ml con 2-anilinoetanol (9,17 ml, 73,2 mmol), 9 ml de EtOH seco, un agitador superior, una sonda de pH calibrada y 27 ml de agua. Se cargó un embudo de adición con una disolución de hidróxido de sodio 10 N (45,4 ml, 454 mmol). Se calentó la disolución a 41°C, y se trató con cloruro de cloroacetilo (17,5 ml, 220 mmol) por medio de una bomba de jeringa a lo largo de 1 h. Se añadió simultáneamente la disolución de hidróxido de sodio a la disolución con agitación para mantener el pH entre 12 y 12,5. Tras completarse la adición, se enfrió la disolución hasta 0°C y se agitó durante 1 h. Se recogieron los sólidos y se lavaron con agua (2 x 60 ml de agua fría). Se secaron los sólidos a 50°C a 0,2 mm Hg durante 36 h para proporcionar 4-fenilmorfolin-3-ona (8,10 g, rendimiento del 62,5%). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 3,75 - 3,80 (m, 2 H) 4,02 - 4,06 (m, 2 H) 4,35 (s, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 3 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H). ¹³C-RMN (101 MHz, cloroformo-d) 49,69 (s, 1 C) 64,14 (s, 1 C) 68,57 (s, 1 C) 125,48 (s, 2 C) 127,15 (s, 1 C) 129,30 (s, 2 C) 141,31 (s, 1 C) 166,59 (s, 1 C).

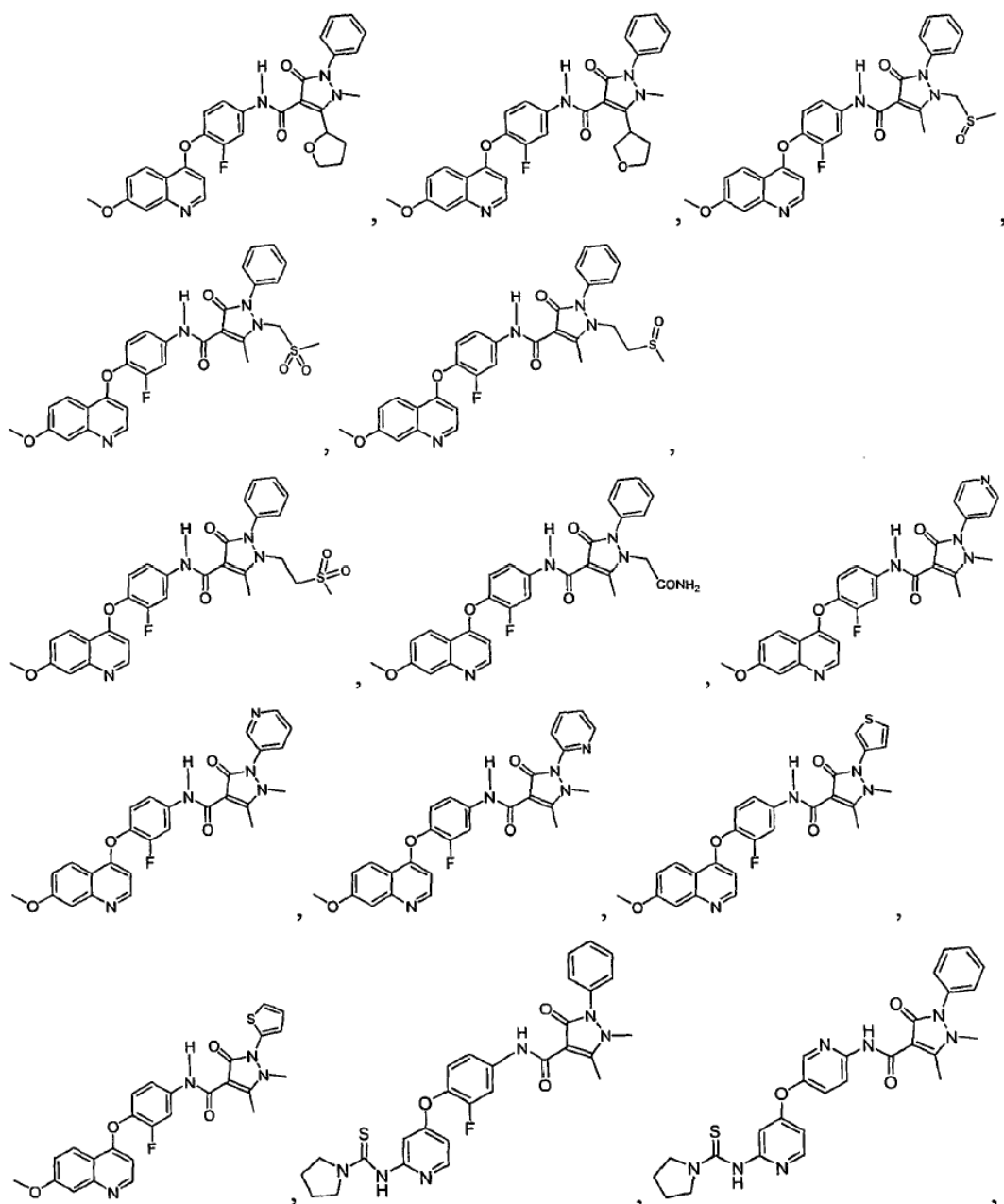


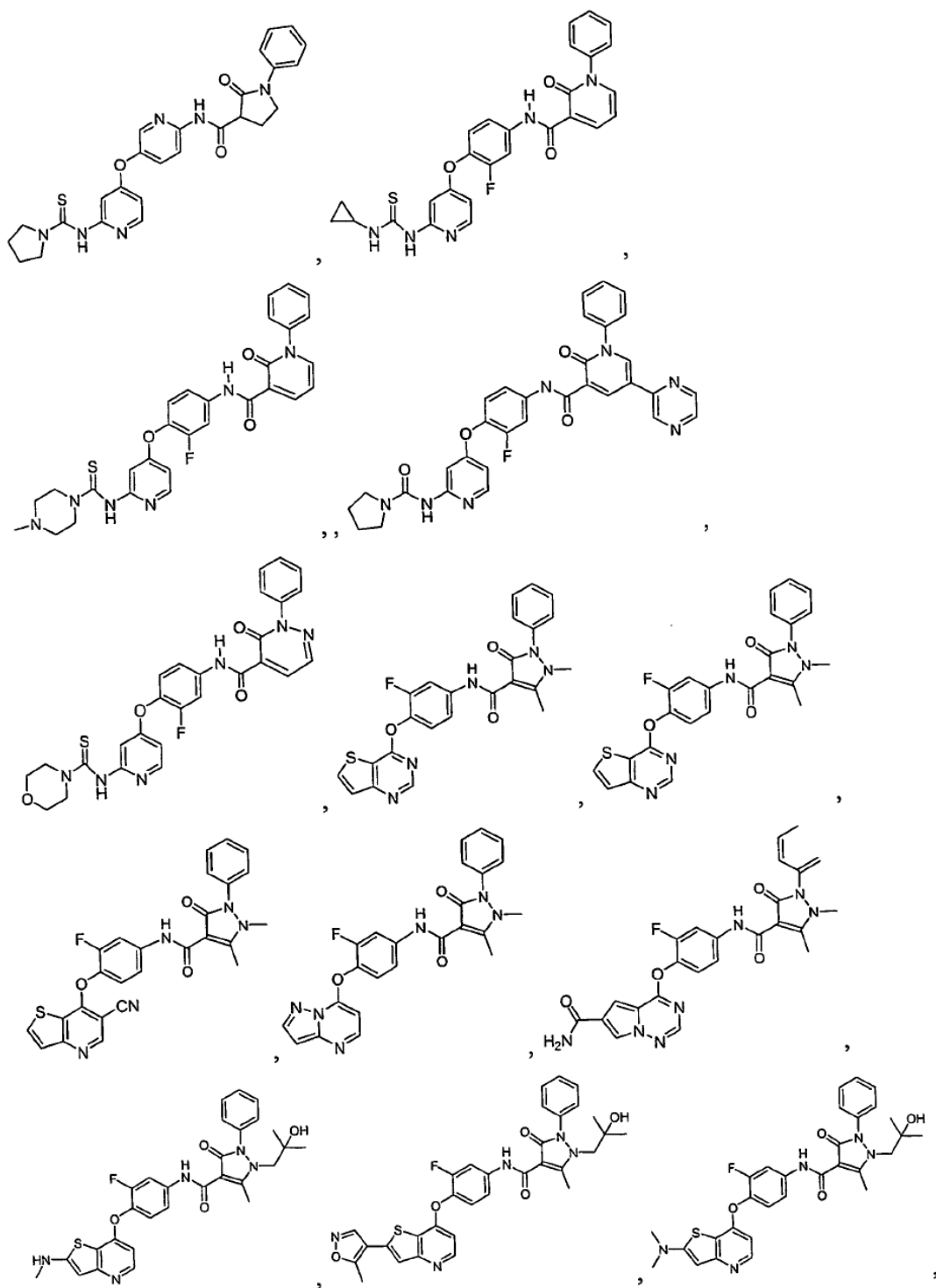
Etapa 2: 3-oxo-4-fenilmorfolin-2-carboxilato de litio. Se equipó un matraz tipo Schlenk de 100 ml seco con una línea de nitrógeno/vacío y se llenó con 2-bromo-1,3,5-tri-*tert*-butilbenceno (0,521 g, 1,601 mmol), 20 ml de THF seco y una barrita de agitación. Se enfrió la disolución hasta -78°C y se trató con butil-litio 2,5 M (0,582 ml, 1,456 mmol). Se agitó la reacción durante 15 min. y se trató con 4-fenilmorfolin-3-ona (0,258 g, 1,456 mmol) disuelta en 2 ml de THF seco gota a gota a lo largo de 5 min. Se agitó la reacción durante 2 h a -78°C. Se cargó el compartimento del brazo lateral del matraz tipo Schlenk con ~1 g de nieve carbónica. Se selló el sistema, y la nieve carbónica pudo sublimar en la disolución. Tras 30 min., se ajustó una aguja de nitrógeno al matraz, y se observó un sólido en la disolución. Se retiró el baño de enfriamiento, lo que hizo que burbujearan los sólidos (presumiblemente la nieve carbónica). Se permitió que se calentase la disolución hasta ta durante la noche. Se diluyó la disolución con 40 ml de agua y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Se concentró el agua a vacío y se secó a 60°C y 0,15 mmHg para producir 3-oxo-4-fenilmorfolin-2-carboxilato de litio (0,200 g, rendimiento del 60,5%). ¹H-RMN (400 MHz, D₂O) 3,72 (t, J=5,23 Hz, 2 H), 3,99 (dt, J=12,10, 5,29 Hz, 1 H), 4,08 (dt, J=12,15, 5,22 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 7,24 - 7,28 (m, 2 H), 7,32 (tt, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H).

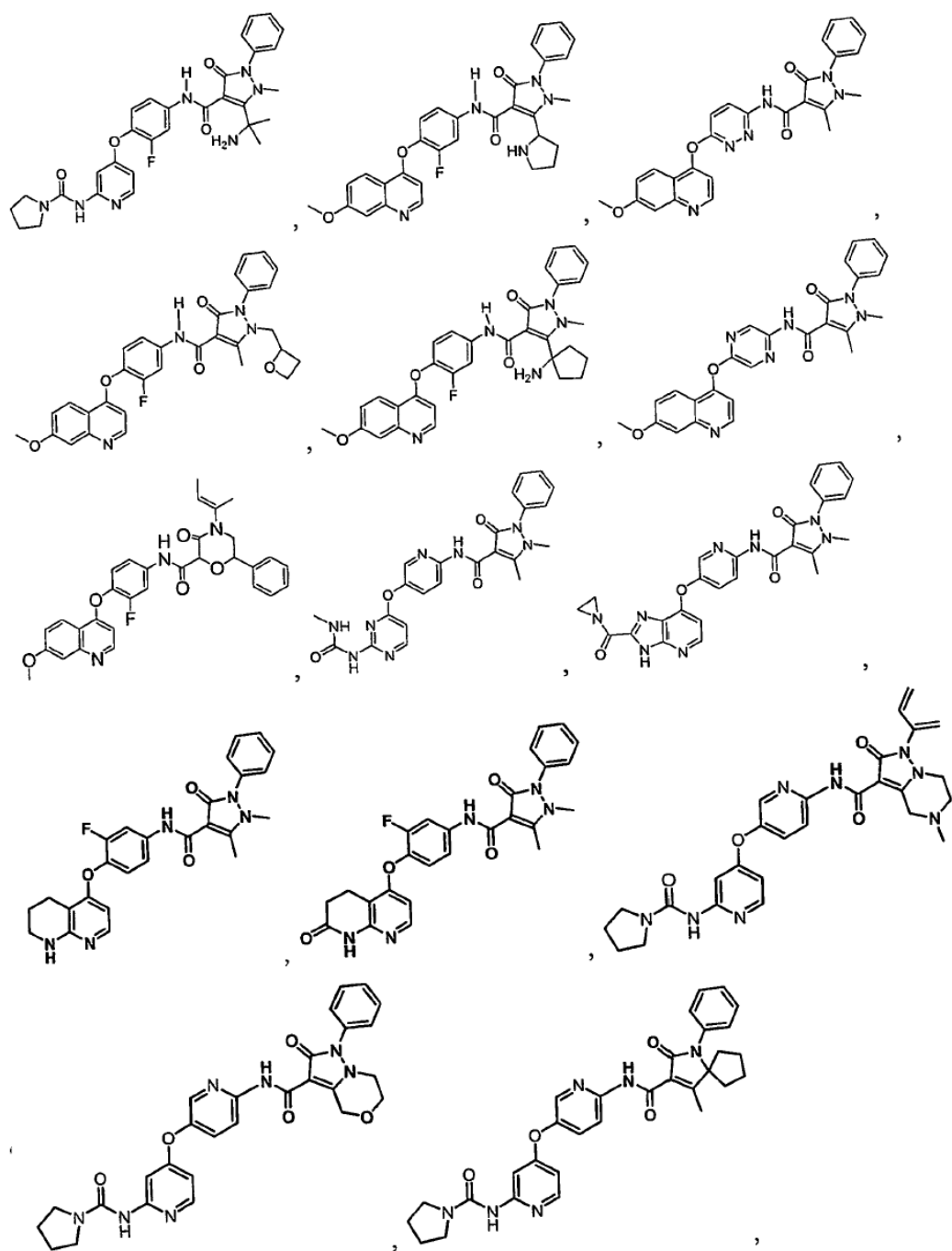


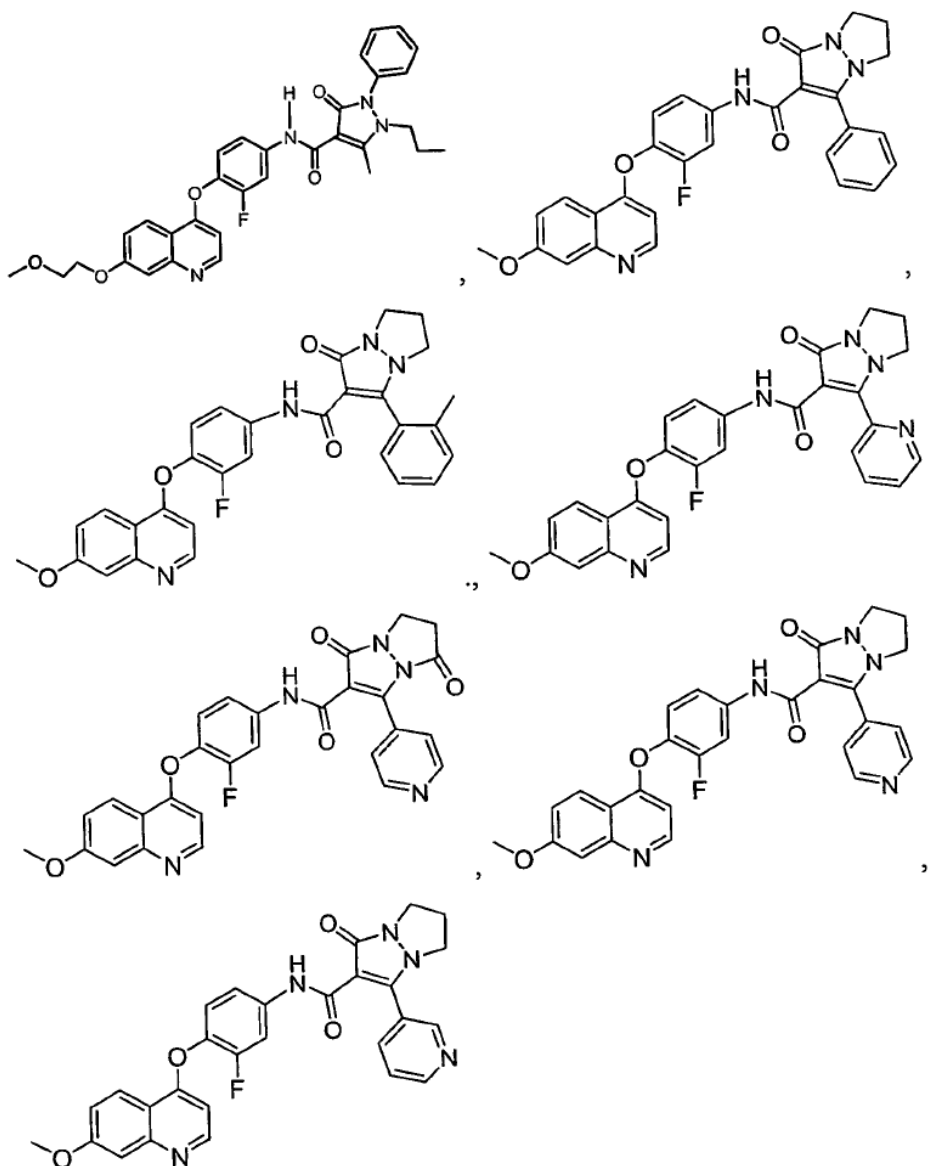
Etapa 3: N-(3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxy)fenil)-3-oxo-4-fenilmorfolin-2-carboxamida. Se cargó un matraz tipo Schlenk de 10 ml seco con un agitador, 3-oxo-4-fenilmorfolin-2-carboxilato de litio (0,096 g, 0,42 mmol), clorhidrato de trietilamonio (0,058 g, 0,42 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (0,072 g, 0,53 mmol), y se evacuó. Se relleno el matraz con nitrógeno y se trató con 2 ml de THF seco y 1 ml de NMP seca. A la disolución en agitación se le añadió Si-DCC (0,55 g, 0,53 mmol) seguido por 3-fluoro-4-(7-metoxiquinolin-4-iloxy)bencenamina (0,100 g, 0,35 mmol). Se agitó la reacción durante 3 días a ta, y después a 60°C durante 24 h. Se filtró la suspensión espesa a través de una frita de vidrio de 0,22 µm, y se eliminó el THF. Se purificó el material bruto mediante HPLC (columna Waters Spherisorb S5 (PN PSS830195, 20 x 250 mm, poro de 60 Å, tamaño de partícula 5 µm)) para proporcionar el compuesto del título (0,026 g, rendimiento del 15,2%). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) 3,74 (ddd, J=12,32, 3,72, 3,52 Hz, 1 H), 3,95 - 4,03 (m, 4 H), 4,23 (dt, J=12,42, 3,91 Hz, 1 H), 4,27 - 4,38 (m, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,37 (dd, J=5,23, 1,12 Hz, 1 H), 7,20 (t, J=8,56 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J=9,15, 2,49 Hz, 1 H), 7,27 (ddd, J=8,83, 2,47, 1,12 Hz, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 3 H), 7,43 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 2 H), 7,81 (dd, J=12,03, 2,35 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=9,19 Hz, 1 H), 8,59 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 9,66 (s. a., 1 H). EM (ESI ión pos.) m/z = 488, calculado para C₂₇H₂₂FN₃O₅ 487.

También pueden prepararse los siguientes compuestos adicionales a partir del uso de la metodología general expuesta anteriormente:









Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de las fórmulas I-II varían con cambio estructural, en general, la actividad que presentan los compuestos de las fórmulas I-II pueden demostrarse *in vivo*. Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos *in vitro*. Los ensayos farmacológicos ejemplificados a continuación se han llevado a cabo con los compuestos según la invención y sus sales. Los compuestos de la presente invención mostraron inhibición de la c-Met cinasa a dosis inferiores a 2 μ M.

Pruebas biológicas

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad relacionada con HGF se demuestra de la siguiente manera.

Ensayo de receptor c-Met

Clonación, expresión y purificación del dominio cinasa de c-Met

Se genera un producto de PCR que cubre los residuos 1058-1365 de c-Met (domino cinasa de c-Met) a partir de ADNc de hígado humano QuickClone™ (Invitrogen) usando un cebador directo 5'-ATTGACGGATCCATGCTAAATCCAGAGCTGGTCCAGGCA-3' (SEQ ID NO. 1) y un cebador inverso 5'-ACAACAGAATTCAATACGGAGCGACACATTTTACGTT-3' (SEQ ID NO. 2). Se clona el producto de PCR en un vector de expresión de pFastBac1 modificado (que comprende el gen para glutatión S-transferasa de *S. japonicum*

inmediatamente en sentido 5' del sitio de clonación múltiple) usando técnicas de biología molecular convencionales. Se transpone el gen de fusión de GST-dominio cinasa de c-Met (GST-Met) en ADN de baculovirus de longitud completa usando el sistema BacToBac™ (Invitrogen). Se infectan células High5 con el baculovirus recombinante durante 72 h a 27°C. Se recogen las células infectadas mediante centrifugación y se almacena el sedimento a -80°C.

5 Se resuspende el sedimento en tampón A (HEPES 50 mM, pH 8,0, NaCl 0,25 M, 2-mercaptoetanol 10 mM, glicerol al 10% (p/v), cóctel de inhibidores de proteasa al 0,5% (v/v) (Sigma P8340)), se agita a 4°C hasta la homogeneidad y se alteran las células mediante microfluidización (Microfluidics) a 10.000 psi. Se centrifuga el lisado resultante a 50.000 x g durante 90 min. a 4°C y se adsorbe el sobrenadante sobre 10 ml de glutatión-Sepharose™ 4B (Amersham) mediante un método discontinuo. Se agita la suspensión espesa suavemente durante la noche a 4°C.

10 Se recoge la resina de glutatión mediante centrifugación y se lava tres veces con 40 ml de tampón A mediante un método discontinuo. Se lava la resina tres veces con tampón B (tampón A ajustado a NaCl 0,1 M, menos los inhibidores de proteasa). Se eluye la proteína con tampón B que contiene glutatión reducido 25 mM. Se analizan las fracciones eluidas mediante SDS-PAGE y se concentran hasta <10 ml (~10 mg/ml de proteína total). Se separa la proteína concentrada mediante cromatografía de exclusión molecular Superdex™ 200 (Amersham) en tampón C

15 (Tris 25 mM, pH 7,5, NaCl 0,1 M, 2-mercaptoetanol 10 mM, glicerol al 10%). Se analizan las fracciones mediante SDS-PAGE y se combinan las fracciones apropiadas y se concentran hasta ~1 mg/ml. Se obtienen alícuotas de la proteína y se almacenan a -80°C.

Purificación alternativa de GST-cMET humana a partir de células de baculovirus

Se rompen células de baculovirus en 5x (volumen/peso) de tampón de lisis (HEPES 50 mM, pH 8,0, NaCl 0,25 M, mercaptoetanol 5 mM, glicerol al 10% más inhibidores de proteasa completos (Roche (n.º 10019600), 1 comprimido por 50 ml de tampón). Se centrifuga la suspensión de células lisadas a 100.000 x g (29.300 rpm) en una ultracentrifugadora de Beckman con rotor Ti45 durante 1 h. Se incuba el sobrenadante con 10 ml de glutatión-Sepharose 4B de Amersham Biosciences (n.º 27-4574-01). Se lleva a cabo la incubación durante la noche en una sala fría (aproximadamente 8°C). Se vierten la resina y el sobrenadante en una columna desechable de tamaño

20 apropiado y se recoge el sobrenadante que fluye a través. Se lava la resina con 10 volúmenes de columna (100 ml) de tampón de lisis. Se eluye la GST-cMET con 45 ml de glutatión 10 mM (Sigma n.º G-4251) en tampón de lisis. Se recoge la elución como fracciones de 15 ml. Se hacen correr alícuotas de las fracciones de elución sobre SDS-PAGE (gel de Tris-glicerina al 12%, invitrogen, n.º EC6005BOX). Se tiñe el gel con tinte azul de Coomassie al 0,25%. Se concentran fracciones con GST-cMET con un concentrador de Vivaspin de 20 ml (n.º VS2002; punto de corte de 10,00 de PM) hasta un volumen final inferior a 2,0 ml. Se aplica la disolución de GST-cMET concentrada a una columna Superdex 75 16/60 (Amersham Biosciences n.º 17-1068-01) equilibrada con Tris 25 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, mercaptoetanol 10 mM, glicerol al 10%. Se eluye la GST-cMET con una serie isocrática del tampón anterior, recogiendo el eluyente en fracciones de 1,0 ml. Se hacen correr fracciones con lecturas de DO₂₈₀ significativas sobre otro gel de Tris-glicina al 12%. Se combinan los tubos con picos de GST-cMET y se lee la DO₂₈₀

30 con el tampón de columna indicado anteriormente como tampón de blanco.

Se realiza la fosforilación de la GST-cMET purificada incubando la proteína durante 3 h a TA con lo siguiente:

	Concentración final
a) ATP 100 mM (Sigma n.º A7699)	25 mM
b) MgCl ₂ 1,0 M (Sigma n.º M-0250)	100 mM
c) Ortovanadato de sodio 200 mM (Sigma n.º S-6508)	15 mM
d) Tris-HCl 1,0 M, pH 7,00 (interno)	50 mM
e) H ₂ O	
f) GST-cMET	0,2-0,5 mg/ml

Tras la incubación, se concentra la disolución en un concentrador Vivaspin de 20 ml hasta un volumen inferior a 2,00 ml. Se aplica la disolución a la misma columna Superdex 75 16/60 usada anteriormente tras el reequilibrado. Se eluye la GST-cMET tal como se describió anteriormente. Se hacen correr las fracciones de elución correspondientes al primer pico eluido sobre el cromatograma sobre un gel de Tris-glicina al 12%, tal como anteriormente, para identificar las fracciones con GST-cMET. Se combinan las fracciones y se lee la DO₂₈₀ usando el tampón de columna como blanco.

Se prepara un tampón de reacción de cinasa tal como sigue:

HEPES 60 mM, pH 7,4	disolución madre 1 M	16,7 X	por 1 L
NaCl 50 mM	disolución madre 5 M	100 X	60 ml
MgCl ₂ 20 mM	disolución madre 1 M	50 X	10 ml
MnCl ₂ 5 mM	disolución madre 1 M	200 X	20 ml
			5 ml

Cuando se lleva a cabo el ensayo, se añade recientemente:

DTT 2 mM	disolución madre 1 M	500 X
BSA al 0,05%	disolución madre al 5%	100 X

Na₃OV₄ 0,1 mM

disolución madre 0,1 M

1000 X

El tampón de HTRF contiene:

Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), NaCl 100 mM, BSA al 0,1%, Tween 20 al 0,05%, EDTA 5 mM

Se añade recientemente SA-APC (conjugado de estreptavidina-aloficocianina Phycolink PJ25S, Prozyme Inc.) y Eu-PT66 (anticuerpo anti-fosforotirosina marcado con Eu-W1024 PT66, AD0069, Lot 168465, Perkin-Elmer Inc.) para alcanzar la concentración final:

Eu-PT66 final 0,1 nM

SA-APC final 11 nM

Métodos:

1. Diluir enzima GST-cMet (P) en tampón cinasa tal como sigue:

- 10 Preparar disolución de trabajo de GST-cMet (P) 8 nM (de 7,32 μ M a 8 nM, 915 X, de 10 μ l a 9,15 ml). En una placa transparente de 96 pocillos [Costar n.º 3365] añadir 100 μ l en once columnas, en una columna añadir 100 μ l de tampón de reacción de cinasa solo.

2. Preparación de placa de ensayo:

- 15 Usar Biomek FX para transferir 10 μ l de enzima GST-cMet (P) 8 nM, 48,4 μ l de tampón de reacción de cinasa, 1,6 μ l de compuesto (en DMSO) (concentración inicial a 10 mM, 1 mM y 0,1 mM, dilución secuencial 1:3 hasta alcanzar 10 puntos de prueba) en una placa transparente Costar de 96 pocillos [Costar n.º 3365], mezclar varias veces. Después, incubar la placa a TA durante 30 min.

3. Preparar disolución de trabajo de gastrina y ATP en tampón de reacción de cinasa tal como sigue:

Preparar disolución de trabajo de gastrina 4 μ M y ATP 16 μ M

Disolución madre de gastrina 4 μ M	(de 500 μ M a 4 μ M, 125 X)	Por 10 ml
Disolución madre de ATP 16 μ M	(de 1000 μ M a 16 μ M, 62,5 X)	80 μ l
		160 μ l

- 20 Usar Biomek FX para añadir 20 μ l de disolución de trabajo de ATP y gastrina a la placa de ensayo para iniciar la reacción, incubar la palca a TA durante 1 h.

4. Transferir 5 μ l de producto de reacción al final de 1 h en 80 μ l de tampón de HTRF en una placa negra [Costar n.º 3356], leer en Discover tras 30 min. de incubación.

Resumen de las condiciones de ensayo:

25	K _M de ATP *	-	6 μ M
	[ATP]	-	4 μ M
	K _M de gastrina/p(EY)	-	3,8 μ M
	[gastrina]	-	1 μ M
	[enzima]	-	1 nM

- 30 Se determinaron K_M de ATP, K_M de gastrina para diversas enzimas mediante métodos de HTRF y marcaje con HTRF/³³P.

Los ejemplos 1-28, 30, 33-34, 36-37 y 39-48 mostraron actividad con valores de CI₅₀ inferiores a 0,5 μ M.

Ensayo de autofosforilación de c-Met basado en células

- 35 Se obtienen células PC3 humanas y CT26 de ratón disponibles de ATCC. Se cultivaron las células en un medio de crecimiento que contenía RPMI 1640, penicilina/estreptomycin/glutamina (1X) y FBS al 5%. Se sembraron en placa 2 x 10⁴ células en medio por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37°C durante la noche. Se privaron las células de suero sustituyendo los medios de crecimiento por medio básico (DMEM con bajo contenido en glucosa + 0,1 BSA, 120 μ l por pocillo) a 37°C durante 16 h. Se diluyeron los compuestos (1 mM y 0,2 mM) en DMSO al 100% en serie (1:3) 3333 veces en una placa de 96 pocillos, diluyendo 1:3 con DMSO de la columna 1 a la 11 (las columnas 6 y 12 no recibieron compuesto). Se diluyeron muestras de compuesto (2,4 μ l por pocillo) con medio
- 40

básico (240 µl) en una placa de 96 pocillos. Se lavaron las células una vez con medio básico (GIBCO, DMEM 11885-076) luego se añadió disolución de compuesto (100 µl). Se incubaron las células a 37°C durante 1 h. Se diluyó una disolución (2 mg/ml) de CHO-HGF (7,5 µl) con 30 ml de medio básico para proporcionar una concentración final de 500 ng/ml. Se transfirieron estos medios que contenían HGF (120 µl) a una placa de 96 pocillos. Se añadieron compuestos (1,2 µl) a los medios que contenían HGF y se mezclaron bien. Se añadió la mezcla de medios/HGF/compuesto (100 µl) a las células (concentración de HGF final - 250 ng/ml) después se incubó a 37°C durante 10 min. Se preparó un tampón de lisado celular (20 ml) que contenía Triton X-100 al 1%, Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, inhibidor de proteasa (Sigma, n.º P-8340) 200 µl, inhibidor de proteasa de Roche (completo, n.º 1-697-498) 2 comprimidos, inhibidor de fosfatasa II (Sigma, n.º P-5726) 200 µl y una disolución de vanadato de sodio (que contenía 900 µl de PBS, 100 µl de NaVO₃ 300 mM, 6 µl de H₂O₂ (disolución madre al 30%) y se agitó a TA durante 15 min.) (90 µl). Se lavaron las células una vez con 1X PBS helado (GIBCO, n.º 14190-136), después se añadió tampón de lisis (60 µl) y se incubaron las células sobre hielo durante 20 min.

Se realizó el ensayo IGEN tal como sigue: Se preincubaron perlas de estreptavidina Dynabeads M-280 con anticuerpo biotinilado anti-HGFR humano (240 µl de anticuerpo anti-HGFR humano (R&D System, BAF527 o BAF328) a 100 µg/ml + 360 µl de perlas (IGEN n.º 10029 + 5,4 µl de tampón-PBS/BSA al 1%/Tween20 al 0,1%) de manera giratoria durante 30 min. a TA. Se transfirieron perlas de anticuerpo (25 µl) a una placa de 96 pocillos. Se añadió mediante transferencia disolución de lisado celular (25 µl) y se agitó la placa a TA durante 1 h. Se añadió anticuerpo anti-fosfotirosina 4G10 (Upstate 05-321) (19,7 µl de anticuerpo + 6 ml de 1X PBS) (12,5 µl) a cada pocillo, después se incubó durante 1 h a TA. Se añadió anticuerpo anti-IgG de ratón ORI-Tag (ORIGEN n.º 110087) (24 µl de anticuerpo + 6 ml de tampón) (12,5 µl) a cada pocillo, luego se incubó a TA durante 30 min. Se añadió 1X PBS (175 µl) a cada pocillo y se leyó la electroquimioluminiscencia mediante un instrumento IGEN M8. Se analizaron datos sin procesar usando una ecuación de ajuste de 4 parámetros en XLFit. Entonces se determinan valores de CI₅₀ usando el software Grafit. Los ejemplos 2, 4, 6-8, 11, 13, 15-21, 23-26, 36-37, 39, 41 y 43-44 mostraron actividad en células PC3 con valores de CI₅₀ inferiores a 1,0 µM. Los ejemplos 2, 4, 6-8, 11-13, 15-21, 23-26, 36-37, 41 y 43-44 mostraron actividad en células CT26 con valores de CI₅₀ inferiores a 1,0 µM.

Ensayo de proliferación de HUVEC

Se adquirieron células endoteliales de vena umbilical humanas de Clonetics, Inc., como células crioconservadas recogidas de una combinación de donantes. En el pase 1, se descongelan estas células y se expanden en medio completo EBM-2, hasta el pase 2 ó 3. Se tripsinizan estas células, se lavan en DMEM + FBS al 10% + antibióticos y se centrifugan a 1000 rpm durante 10 min. Antes de la centrifugación de las células, se recoge una pequeña cantidad para realizar un recuento celular. Tras la centrifugación, se descarta el medio y se resuspenden las células en el volumen apropiado de DMEM + FBS al 10% + antibióticos para lograr una concentración de 3×10^5 células/ml. Se realiza otro recuento celular para confirmar la concentración celular. Se diluyen las células hasta 3×10^4 células/ml en DMEM + FBS al 10% + antibióticos y se añaden 100 µl de células a una placa de 96 pocillos. Se incuban las células a 37°C durante 22 h.

Antes de completarse el periodo de incubación, se preparan diluciones de compuestos. Se preparan diluciones en serie de cinco veces, cinco puntos, en DMSO, a concentraciones 400 veces superiores a las concentraciones finales deseadas. Se diluyen adicionalmente 2,5 µl de cada dilución de compuesto en un total de 1 ml de DMEM + FBS al 10% + antibióticos (dilución 400x). También se prepara medio que contiene DMSO al 0,25% para la muestra de compuesto 0 µM. En el punto de tiempo de 22 h, se retira el medio de las células y se añaden 100 µl de cada dilución de compuesto. Se incuban las células a 37°C durante 2-3 h.

Durante el periodo de preincubación de compuestos, se diluyen los factores de crecimiento hasta las concentraciones apropiadas. Se preparan disoluciones de DMEM + FBS al 10% + antibióticos, que contienen o bien VEGF o bien bFGF a las siguientes concentraciones: 50, 10, 2, 0,4, 0,08 y 0 ng/ml. Para las células tratadas con compuesto, se preparan disoluciones de VEGF a 550 ng/ml o de bFGF a 220 ng/ml para concentraciones finales de 50 ng/ml o 20 ng/ml, respectivamente, ya que se añadirán 10 µl de cada una a las células (110 µl de volumen final). En el momento apropiado tras añadir los compuestos, se añaden los factores de crecimiento. Se añade VEGF a un conjunto de placas, mientras que se añade bFGF a otro conjunto de placas. Para curvas de control de factor de crecimiento, se sustituyen los medios en los pocillos B4-G6 de las placas 1 y 2 por medios que contienen VEGF o bFGF a las diversas concentraciones (50-0 ng/ml). Se incuban las células a 37°C durante 72 h adicionales.

Al finalizar el periodo de incubación de 72 h, se retira el medio y se lavan las células dos veces con PBS. Tras el segundo lavado con PBS, se golpean suavemente las placas para eliminar PBS en exceso y se colocan las células a -70°C durante al menos 30 min. Se descongelan las células y se analizan usando el tinte fluorescente CyQuant (Molecular Probes C-7026), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se leen las placas en una estación de trabajo Victor/Wallac 1420 a 485 nm/530 nm (excitación/emisión). Se recogen datos sin procesar y se analizan usando una ecuación de ajuste de 4 parámetros en XLFit. Entonces se determinan valores de CI₅₀.

Modelo de microcavidad de neovascularización de la cornea de rata

Aspectos en vida: se aleatorizaron ratas hembra Sprague Dawley que pesaban aproximadamente 250 g en uno de

cinco grupos de tratamiento. Se administró por vía oral tratamiento previo con el vehículo o con compuesto, 24 h antes de la cirugía, y se continuó una vez al día durante siete días adicionales. En el día de la cirugía, se anestesiaron temporalmente las ratas en una cámara de gas isofluorano (que suministraba 2,5 L/min. de oxígeno + isofluorano al 5%). Entonces se colocó un otoscopio dentro de la boca del animal para visualizar las cuerdas vocales. Se introdujo un alambre de punta roma entre las cuerdas vocales y se usó como guía para la colocación de un tubo de Teflon endotraqueal (Small Parts Inc. Wall R-SWTT-18 convencional con TFE). Se conectó un respirador de volumen controlado (Harvard Apparatus, Inc. modelo 683) al tubo endotraqueal para administrar una mezcla de oxígeno e isofluorano al 3%. Tras alcanzar una anestesia profunda, se cortaron los bigotes y se lavaron suavemente las zonas de los ojos y los ojos con jabón de Betadine y se aclararon con solución salina estéril. Se irrigaron las córneas con de una a dos gotas de disolución anestésica tópica oftálmica de proparacaína HCl (0,5%) (Bausch and Lomb Pharmaceuticals, Tampa FL). Entonces se colocó la rata en el microscopio de disección y se enfocó la superficie de la córnea. Se realizó una incisión vertical en la línea central de la córnea usando un cuchillo con hoja de diamante. Se creó una cavidad usando tijeras fijas para separar las capas de tejido conjuntivo del estroma, creando un túnel hacia el limbo del ojo. La distancia entre el vértice de la cavidad y el limbo fue de aproximadamente 1,5 mm. Tras haberse creado la cavidad, se insertó el filtro de disco de nitrocelulosa empapado (German Sciences, Ann Arbor MI.) bajo el borde de la cavidad. Este procedimiento quirúrgico se realizó en ambos ojos. Se colocaron discos empapados con rHu-bFGF en el ojo derecho y se colocaron los discos empapados con rHu-VEGF en el ojo izquierdo. Se colocaron discos empapados con vehículo en ambos ojos. Se empujó el disco a su posición a la distancia deseada desde los vasos limbares. Se aplicó pomada antibiótica oftálmica al ojo para prevenir la sequedad y la infección. Tras siete días, se sacrificaron las ratas mediante asfixia con CO₂ y se enuclearon los ojos. Se practicó una incisión en el hemisferio retiniano del ojo para facilitar la fijación y se colocó el ojo en formalina durante la noche.

Aspectos posmortem: Tras 24 h en fijación, se disecó la región de la córnea de interés del ojo, usando pinzas finas y una cuchilla. Se cortó el hemisferio de la retina y se extrajo el cristalino y se desechó. Se bisecó la bóveda de la córnea y se cortó la córnea sobrante. Entonces se separaron cuidadosamente el iris, la conjuntiva y las glándulas limbares asociadas. Se realizaron cortes finales para generar un cuadrado de 3 x 3 mm que contenía el disco, el limbo y la zona completa de neovascularización.

Registro de imágenes macroscópicas: se tomaron fotografías digitales de las muestras de la córnea usando una cámara CatsEye DKC5000 de Sony (A.G. Heinz, Irvine CA) montada en un microscopio estéreo SMZ-U de Nikon (A.G. Heinz). Se sumergieron las córneas en agua destilada y se fotografiaron mediante trans-iluminación con un aumento de aproximadamente 5,0 diámetros.

Análisis de imágenes: se generaron criterios de valoración numéricos usando micrografías digitales tomadas de las córneas montadas completas tras cortar y se usaron para el análisis de imágenes en el sistema de análisis de imágenes Metamorph (Universal Imaging Corporation, West Chester PA). Se tomaron tres medidas: distancia de colocación del disco desde el limbo, número de vasos que cortan una línea perpendicular de 2,0 mm en el punto central de la distancia de colocación del disco y porcentaje de zona de vasos sanguíneos de la difusión determinado mediante obtención de umbrales.

Formulaciones generales:

BSA al 0,1% en vehículo de PBS: se añadieron 0,025 g de BSA a 25,0 ml de 1X solución salina tamponada con fosfato estéril, se agitó suavemente hasta disolverse completamente y se filtró a 0,2 µM. Se obtuvieron alícuotas de muestras de 1,0 ml individuales en 25 viales de un único uso, y se almacenaron a -20°C hasta su uso. Para los discos de rHu-bFGF, se dejó descongelar un vial de esta disolución de BSA al 0,1% a temperatura ambiente. Una vez descongelado, se añadieron 10 µl de una disolución madre 100 mM de DTT al vial de BSA de 1 ml para dar una concentración final de DTT 1 mM en BSA al 0,1%.

Diluciones de rHu-VEGF: antes de la cirugía de implante de disco, se añadieron 23,8 µl del vehículo de BSA al 0,1% anterior a un vial liofilizado de rHu-VEGF de 10 µg dando una concentración final de 10 µM.

rHu-bFGF: concentración madre de 180 ng/µl: R&D rHu-bFGF: se añaden 139 µl del vehículo apropiado anterior al vial liofilizado de 25 µg. 13,3 µl de la disolución madre [180 ng/µl] y se añaden 26,6 µl de vehículo para dar una concentración final de 3,75 µM.

Preparación de disco de nitrocelulosa: se cortó cuadrada la punta de una aguja de calibre 20 y se biseló con papel de lija para crear un punzón. Entonces se usó esta punta para cortar discos de $\approx$ 0,5 mm de diámetro a partir de una hoja de papel de filtro de nitrocelulosa (Gelman Sciences). Entonces se colocaron los discos preparados en tubos de microcentrífuga Eppendorf que contenían disoluciones de BSA al 0,1% en vehículo de PBS, rHu-VEGF 10 µM (R&D Systems, Minneapolis, MN) o rHu-bFGF 3,75 µM (R&D Systems, Minneapolis, MN) y se dejó que se empaparan durante 45-60 min. antes de su uso. Cada disco de filtro de nitrocelulosa absorbe aproximadamente 0,1 µl de disolución.

En el ensayo de microcavidad de rata, los compuestos de la presente invención inhibirán la angiogénesis a una dosis inferior a 50 mg/kg/día.

Modelo tumoral

Se expandieron células A431 (ATCC) en cultivo, se recogieron y se inyectaron por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CDI nu/nu, Charles River Labs) (n = 5-15). La administración posterior de compuesto mediante sonda nasogástrica (10-200 mpk/dosis) comienza en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y generalmente continúa o bien una vez o bien dos veces al día durante la duración del experimento. Se realiza un seguimiento de la evolución del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre en tres dimensiones y se registran como función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante análisis de la varianza de mediciones repetidas (RMANOVA), seguido por pruebas a posteriori de Scheffe para múltiples comparaciones. El vehículo solo (Ora-Plus, pH 2,0) es el control negativo. Los compuestos de la presente invención serán activos a dosis inferiores a 150 mpk.

Modelos tumorales

Se expanden células tumorales de glioma humanas (células U87MG, ATCC) en cultivo, se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CDI nu/nu, Charles River Labs) (n=10). La administración posterior de compuesto mediante sonda nasogástrica o por vía i.p. (10-100 mpk/dosis) comienza en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y generalmente continúa o bien una vez o bien dos veces durante la duración del experimento. Se realiza un seguimiento de la evolución del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre en tres dimensiones y se registran como función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante análisis de la varianza de mediciones repetidas (RMANOVA), seguido por pruebas a posteriori de Scheffe para múltiples comparaciones. El vehículo solo (Captisol o similar) es el control negativo. Los compuestos de la presente invención serán activos a 150 mpk.

Se expanden células tumorales de adenocarcinoma gástrico humanas (células MKN45, ATCC) en cultivo, se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CDI nu/nu, Charles River Labs) (n=10). La administración posterior de compuesto mediante sonda nasogástrica o por vía i.p. (10-100 mpk/dosis) comienza en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y generalmente continúa o bien una vez o bien dos veces durante la duración del experimento. Se realiza un seguimiento de la evolución del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre en tres dimensiones y se registran como función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante análisis de la varianza de mediciones repetidas (RMANOVA), seguido por pruebas a posteriori de Scheffe para múltiples comparaciones. El vehículo solo (Captisol o similar) es el control negativo. Los compuestos de la presente invención serán activos a 150 mpk.

Formulaciones

También queda abarcada dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de fórmula I-II en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes (denominados colectivamente en el presente documento materiales "portadores") no tóxicos, farmacéuticamente aceptables y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada para tal vía y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, mucosa, tópica, rectal, pulmonar tal como mediante aerosol de inhalación, o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir especialidades farmacéuticas para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando métodos rutinarios.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar un estado patológico con los compuestos y/o las composiciones de esta invención dependen de una variedad de factores, incluyendo la edad, peso, sexo y estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, preferiblemente de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg y más preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal puede ser

apropiada. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis al día.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón de maíz, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábica, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico) y después convertirse en comprimidos o cápsulas para su administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada tal como puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

- 10 En el caso de la psoriasis y otros estados cutáneos, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención a la zona afectada de dos a cuatro veces al día.

Las formulaciones adecuadas para su administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas para su penetración a través de la piel (por ejemplo, ungüentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y gotas adecuadas para su administración al ojo, oído o nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

- 20 Cuando se formula en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada o bien parafrínica o bien miscible con agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseable un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

- 25 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente la administración transdérmica se logrará usando un parche o bien de tipo de depósito o de membrana porosa o bien de una variedad de matrices sólidas. En cualquier caso, el principio activo se suministra de manera continua desde el depósito o microcápsulas a través de una membrana en el adhesivo permeable a principio activo, que está en contacto con la piel o la mucosa del receptor. Si el principio activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del principio activo al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente encapsulante también puede funcionar como membrana.

- 30 La fase de aceite de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituye(n) la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa constituye la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersa de aceite de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

- 35 La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que es probable que se usen en formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no mancha y lavable con una consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

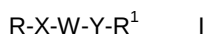
- 40 Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen colirios oculares en los que los principios activos están disueltos o suspendidos en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están preferiblemente presentes en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10% y de manera particular de aproximadamente el 1,5% p/p.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o disoluciones para

- inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de gránulos o polvos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir Captisol), solubilización con codisolvente (es decir propilenglicol) o solubilización micelar (es decir Tween 80).
- 5
- 10 La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites estériles, fijos, como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además,
- 15 ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de productos inyectables.
- Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye un aerosol en polvo seco.
- Pueden prepararse supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero
- 20 líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.
- Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones etc. Los comprimidos y pastillas pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes
- 25 humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.
- No se espera ningún efecto toxicológico no aceptable cuando se administran compuestos de la presente invención según la presente invención.

REIVINDICACIONES

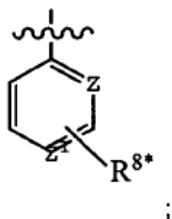
1. Compuesto de fórmula I



enantiómeros, diastereómeros, sales farmacológicamente aceptables y N-óxidos del mismo,

5 en el que

R es



en el que

Z se selecciona de N o CR⁷;

10 Z¹ se selecciona de N o CR⁷;

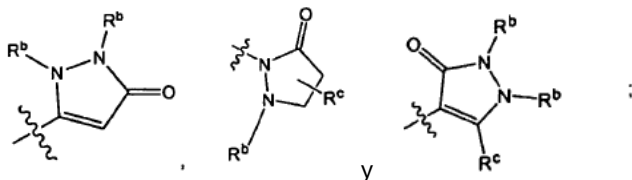
W se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido, piridilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, piridazinilo sustituido o no sustituido y pirazinilo sustituido o no sustituido;

X es O;

Y se selecciona de -NR^aC(=O)-(CR³R⁴)_p- y -NR^aC(=S)-(CR³R⁴)_p;

15 R^a se selecciona de H, alquilo, heterociclilo, arilo, alquenilo y alquinilo;

R¹ se selecciona de:



20 en los que R^b se selecciona independientemente en cada caso de H, arilalquilo, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, bencilo, alquil C₁₋₃-arilo, alquil C₁₋₃-heteroarilo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoximetilo, -alquilo (C₁₋₆), 2-hidroxi-2-metilbutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-2-propilo, 1-(1-hidroxiciclopropil)metilo, etilaminometilo, piperidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piridilo, tienilo, fenilo, 1-naftilo, nitrilo, -C(=O)OR^{5a}, -C(=O)NR^{5a}R^a y -C(=O)R^{5a};

en los que R^c es uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, isopropilo, terc-butilo, bromo, fluoro e hidroxilo;

25 R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, arilo, heterociclilo, arilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo; alternatively R³ y R⁴, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3-6 miembros;

R⁵ se selecciona independientemente en cada caso de H, alquilo, haloalquilo, heterocicilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo y heterociclilo;

30 R^{5a} se selecciona independientemente en cada caso de H, alquilo, haloalquilo, arilalquilo aminoalquilo, heterocicilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo;

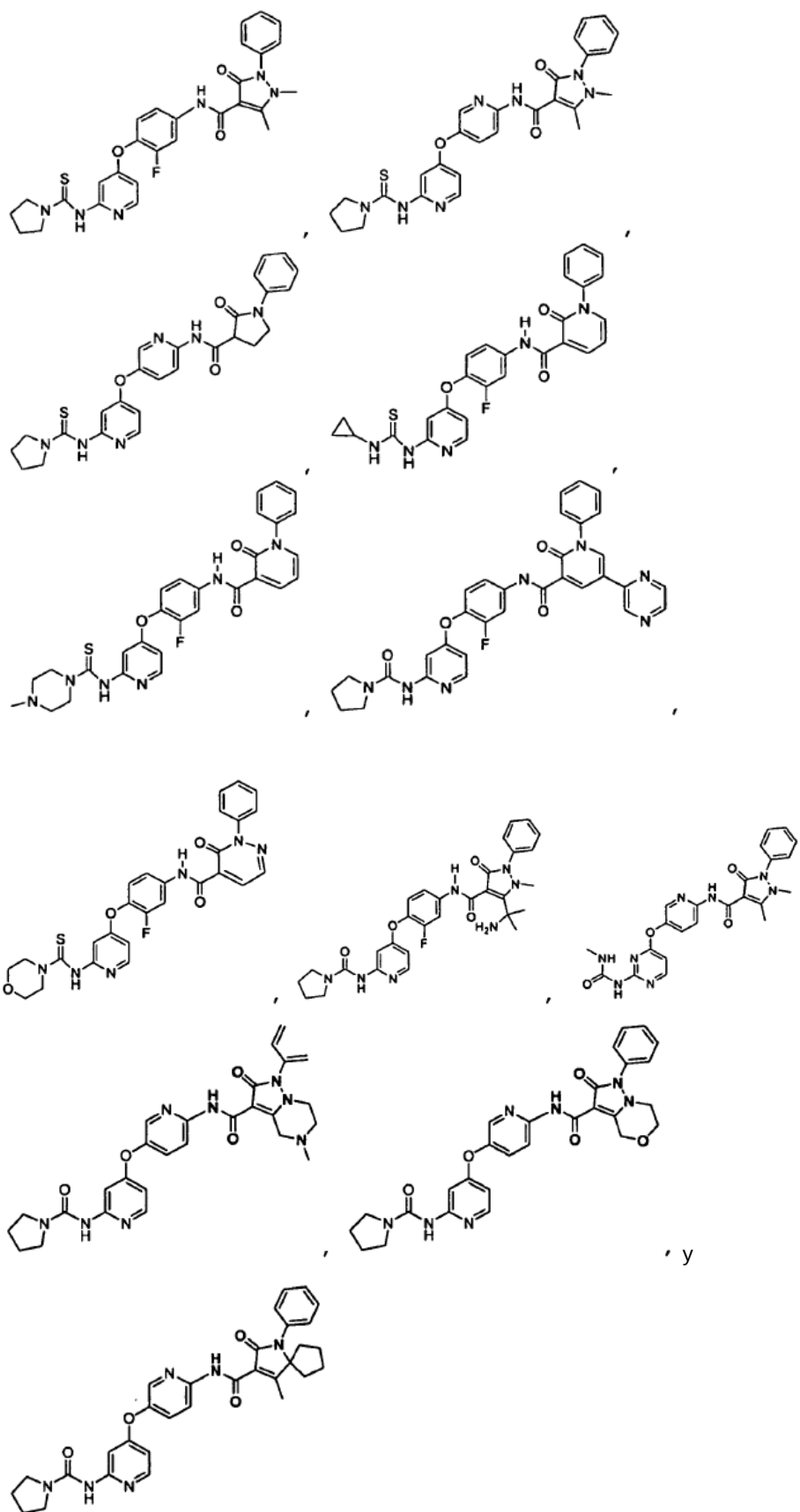
R⁷ se selecciona de H, halo, ciano y alquilo;

R^{8*} es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de OC(=O)NR^aR⁵, -NR^aC(=O)OR⁵ y -NR^aC(=O)-R⁵;

p es 0, 1, 2 ó 3; y

- en el que cada resto alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, heterociclo y alcoilo de cualquier R, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R^a está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos seleccionados independientemente en cada caso de halo, oxo, -NR^aR⁵, -OR^{5a}, -CO₂R⁵, -C(=O)R⁵, alquilamino (C₁-C₆), -NH-N=NH, alquilo (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilamino (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alquilamino (C₁-C₆), fenilo, heterociclo, heteroarilo, -(CR³R⁴)_palquil-S(=O)-alquilo y -(CR³R⁴)_palquil-S(O)₂-alquilo, en los que cada alqueno anterior es un radical lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y en los que cada alquino anterior es un radical lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono.
- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W es fenilo sustituido o no sustituido; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W es piridilo sustituido o no sustituido; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 15 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y se selecciona de -NHC(=O)- y -NHC(=O)-(CH₂)_p, y en el que p es 0 ó 1; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es -NHC(=O)-; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que p es 0; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
7. Compuesto y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo seleccionados de
- 20 N-(3-fluoro-4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-((2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 N-(3-fluoro-4-((2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)fenil)-1-((2R)-2-hidroxipropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 (6-(((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)carbonil)amino)fenil)oxi)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de metilo;
- N-(4-(2-(azetidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 35 7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)-N-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(2-(1-metilpiperazin-4-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- 40 N-(4-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)-N,N-dimetiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- 45 7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- N-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)-N-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- 7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)-N-(2-metoxietil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;

- N-(4-(2-(azetidin-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-ciclopropil-7-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida
- 5 7-(2-fluoro-4-(5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(6-(pirrolidin-1-carboxamido)pirimidin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 N-(3-fluoro-4-(6-(pirrolidin-1-carboxamido)pirimidin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(6-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il)morfolin-4-carboxamida;
- N-(6-(2-fluoro-4-(5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)pirimidin-4-il)morfolin-4-carboxamida;
- 15 N-(6-(2-fluoro-4-(5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxamida;
- N-(6-(2-fluoro-4-(5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)pirimidin-4-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
- 20 (R)-N-(4-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamido)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (R)-N-(4-(6-aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 N-(4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida;
- (R)-N-(4-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-1-propil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida;
- 35 N-(4-(2-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida;
- N-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida;



- 5 8. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

9. Compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto.
10. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, que comprende una combinación con un compuesto seleccionado de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y agentes diversos.
11. Compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para su uso en la reducción del tamaño tumoral en un sujeto.
12. Compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por HGF en un sujeto.
13. Compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para su uso en la reducción de la metástasis de un tumor en un sujeto.
14. Uso de un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un sujeto.
15. Uso según la reivindicación 14, comprendiendo además el medicamento un compuesto seleccionado de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y agentes diversos.
16. Uso de un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para la preparación de un medicamento para la reducción del tamaño tumoral en un sujeto.
17. Uso de un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por HGF en un sujeto.
18. Uso de un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para la preparación de un medicamento para reducir la metástasis de un tumor en un sujeto.