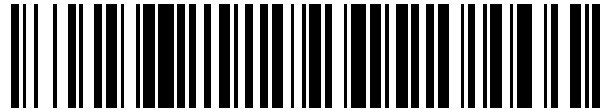


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 450**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2006 E 06838973 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1971606**

54 Título: **2-Pirimidinil-pirazolopiridinas inhibidoras de la quinasa ErbB**

30 Prioridad:

05.12.2005 US 742351 P

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

02.09.2013

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102, US**

72 Inventor/es:

**UEHLING, DAVID EDWARD;
HUBBARD, ROBERT DALE;
WATERSON, ALEX GREGORY;
PETROV, KIMBERLY;
BIFULCO, NEIL., JR.;
WILSON, JOSEPH WENDELL;
BADIANG, JENNIFER GABRIEL;
CHEUNG, MUI y
YAMABE, MARIKO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 421 450 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

2-Pirimidinil-pirazolopiridinas inhibidoras de la quinasa ErbB.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de la pirimidina, composiciones y medicamentos que los contienen, así como procedimientos para la preparación y el uso de dichos compuestos, composiciones y medicamentos. Dichos derivados de la pirimidina son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con una actividad quinasa inapropiada de la familia ErbB.

Antecedentes de la invención

10 Una gran familia de enzimas importante es la familia de las enzimas proteínas quinasas. En la actualidad se conocen aproximadamente 500 proteínas quinasas diferentes. Las proteínas quinasas sirven para catalizar la fosforilación de una cadena lateral de aminoácidos en varias proteínas mediante la transferencia del γ -fosfato del complejo ATP-Mg²⁺ de dicha cadena lateral de aminoácidos. Estas enzimas controlan la mayoría de los procesos de señalización en el interior de las células, controlando de esta forma la función, crecimiento, diferenciación y destrucción (apóptosis) de las células mediante la fosforilación reversible de los grupos hidroxilo de los restos serina, treonina y tirosina de las proteínas. Hay estudios que han demostrado que las proteínas quinasas son reguladores clave de muchas funciones celulares, incluyendo la transducción de señal, regulación transcripcional, motilidad celular y división celular. También se ha demostrado que varios oncogenes codifican proteínas quinasas, lo que sugiere que las quinasas tienen un papel en la oncogénesis. Estos procesos están muy regulados, a menudo mediante vías complejas interrelacionadas en las que cada quinasa será regulada por una o más quinasas. Consecuentemente, una actividad aberrante o inadecuada de la proteína quinasa puede contribuir al aumento de estados de enfermedad asociados con dicha actividad quinasa aberrante. Debido a su relevancia fisiológica, variedad y omnipresencia, las proteínas quinasas se han convertido en una de las familias de enzimas más importantes y ampliamente estudiadas en la investigación bioquímica y médica.

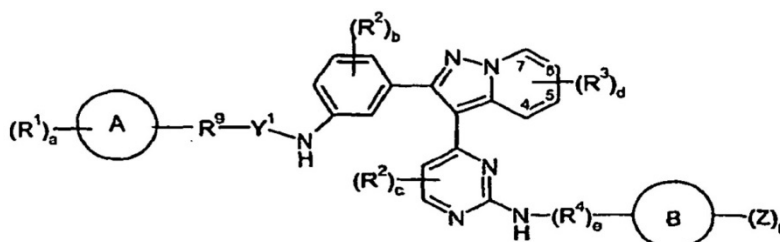
25 Un tipo de proteínas quinasas es el de las proteínas tirosina quinasas (PTK). La actividad PTK aberrante ha sido relacionada con varios trastornos, incluyendo psoriasis, artritis reumatoide y bronquitis, así como con el cáncer. El desarrollo de tratamientos eficaces para dichos trastornos es una empresa constante y en desarrollo en el campo de la Medicina. La familia ErbB de PTKs, que incluye c-ErbB-2, EGFR y ErbB-4, es un grupo de PTKs que ha suscitado un gran interés como diana terapéutica. En la actualidad es de especial interés el papel de la familia ErbB de PTKs en los trastornos hiperproliferativos, particularmente en las malignidades humanas. Una actividad EGFR elevada ha sido implicada, por ejemplo, en el cáncer pulmonar de células no pequeñas, de vejiga y de cabeza y cuello. Además, la actividad ErbB-2 aumentada se ha relacionado con el cáncer de mama, de ovarios, gástrico y pancreático. Consecuentemente, la inhibición de la familia ErbB-2 de PTKs debería proporcionar un tratamiento para los trastornos caracterizados por una actividad aberrante de la familia ErbB de PTKs. El papel biológico de la familia ErbB de PTKs y su implicación en varios estados de enfermedad se ha tratado, por ejemplo, en la patente estadounidense 5.773.476; la solicitud de patente internacional WO 99/35146; M. C. Hung *et al.*, *Seminars in Oncology*, 26: 4, Supl. 12 (Agosto) 1999, 51-59; Ullrich *et al.*, *Cell*, 61: 203-212, 20 de Abril de 1990; Modjtahedi *et al.*, *Int. J. of Oncology*, 13: 335-342, 1998; J. R. Woodburn, *Farmacol. Ter.* 82: 2-3, 241-250, 1999; Normanno, N., Bianco, C. Strizzi, L., Mancino, M., Maiello, M. R., DeLuca, A., Caponigro, F., Salomon, D. S., *Current Drug Targets*, 2005, 6, 243-257; Hynes, N. E., Lane, H. A. *Nature Reviews Cancer*, 2005, 5, 341-345; y Ben-Baruch, N., Yarden, Y., *Progress in Oncology*, 2004, 46-72.

El documento WO 99/35146 describe compuestos heterobociclicos, por ejemplo quinazolinas o piridopirimidinas como inhibidores de las quinasas ErbB.

45 Los inventores han descubierto nuevos compuestos de pirimidina que son inhibidores de la actividad quinasa de la familia ErbB. Se cree que dichos derivados son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad quinasa inapropiada de la familia ErbB.

Resumen de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

a es 0, 1, 2 ó 3;

5 cada R¹ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het, -OR⁶, -R⁴OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)R⁶, -R⁴C(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -R⁴C(O)NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -C(S)R⁶, -C(S)NR⁶R⁷, -S(O)_fR⁶, -R⁴S(O)_fR⁶, -S(O)₂NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -R⁴NR⁶R⁷, -N(R⁶)-R⁴R⁷, -N(R⁶)-R⁴-OR⁷, -N(R⁶)-R⁴-S(O)_fR⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN, -C(NH)NR⁶R⁷, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)S(O)₂R⁶, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂NR⁶R⁷, -CN y -NO₂;

f es 0, 1 ó 2;

10 Ay es un arilo opcionalmente sustituido 1, 2 ó 3 veces con un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, NH₂, N(H)alquilo C₁₋₃, N(alquil C₁₋₃)₂, CN y NO₂;

Het es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tienen 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre N, O y S, y opcionalmente sustituido 1, 2 ó 3 veces con un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxilo, oxo, C(O)(alquilo C₁₋₃), SO₃(H), SO₂(alquilo C₁₋₃), alquil C₁₋₃-SO₃(H), alquil C₁₋₃-SO₂(alquilo C₁₋₃), NH₂, N(H)alquilo C₁₋₃, N(alquil C₁₋₃)₂, CN y NO₂;

15 el anillo A se elige entre arilo, heterociclo y heteroarilo;

R⁹ es un alquileo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ o cicloalquileo C₃₋₄;

Y¹ es -C(O)-, -N(H)C(O)-, -C(S)- o -N(H)C(S)-;

b y c son cada uno el mismo o diferente y son independientemente 0, 1 ó 2;

20 cada R² es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, -OR⁶, -S(O)_fR⁶, -NR⁶R⁷, -CN y -NO₂;

d es 0, 1 ó 2;

25 cada R³ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het, -OR⁶, -R⁴OR⁶, -OAY, -R⁴OAY, -OC(O)R⁶, -C(O)R⁶, -R⁴C(O)R⁶, -C(O)AY, -C(O)NR⁶R⁷, -R⁴C(O)NR⁶R⁷, -C(O)N(H)AY, -C(O)N(H)HET, -CO₂R⁶, -CO₂AY, -C(S)R⁶, -C(S)NR⁶R⁷, -S(O)_fR⁶, -R⁴S(O)_fR⁶, -S(O)_fAY, -S(O)₂NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -R⁴NR⁶R⁷, -N(R⁶)AY, -R⁴N(H)AY, -N(H)HET, -N(H)R⁴HET, -N(R⁶)-R⁴R⁷, -N(R⁶)-R⁴-OR⁷, -N(R⁶)-R⁴-S(O)_fR⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN, -C(NH)NR⁶R⁷, -N(H)C(O)R⁶, -N(H)C(O)AY, -N(H)SO₂R⁶, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂NR⁶R⁷, -CN y -NO₂;

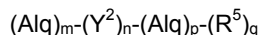
cada R⁴ es el mismo o diferente y es independientemente alquileo C₁₋₄ o alqueno C₃₋₄;

e es 0 ó 1;

30 el anillo B se elige entre arilo y heteroarilo;

g es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada Z es el mismo o diferente y es independientemente un resto de fórmula ii:



en la que:

35 m, n y p son el mismo o diferente y son cada uno de ellos independientemente 0 ó 1;

cada Alq es el mismo o diferente y se elige independientemente entre alquileo C₁₋₄ y alqueno C₃₋₄;

Y² es -O-, -C(O)-, -S(O)_f-, -N(H)- o -N(Alq)-;

q es 1 ó 2;

40 cada R⁵ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre: H, halógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het, oxo, -OR⁶, -OAY, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)AY, -OC(O)AY, -C(O)NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -CO₂AY, -S(O)_fR⁶, -S(O)_fAY, -S(O)₂NR⁶R⁷, -C(S)R⁶, -C(S)NR⁶R⁷, -C(S)N(H)AY, -NR⁶R⁷, -N(R⁶)AY, -N(R⁶)HET, -N(R⁶)-R⁴R⁷, -N(R⁶)-R⁴-OR⁷, -N(R⁶)-R⁴-S(O)_fR⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN, -NHC(O)R⁶, -N(H)SO₂R⁶, -C(NH)NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-R⁴NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂-R⁴NR⁶R⁷, -CN y -NO₂;

cada R^6 y R^7 son el mismo o diferente y se eligen independientemente entre H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo C_{3-6} y cicloalqueniilo C_{3-6} ; y

cada R^8 es el mismo o diferente y es H o alquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un modo de realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

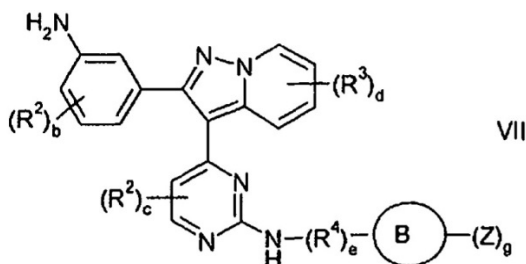
10 En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un estado en un mamífero, estando dicho estado mediado por una actividad inapropiada de al menos una quinasa de la familia ErbB, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un estado en un mamífero, estando dicho estado mediado por una actividad inapropiada de al menos dos quinasas de la familia ErbB, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

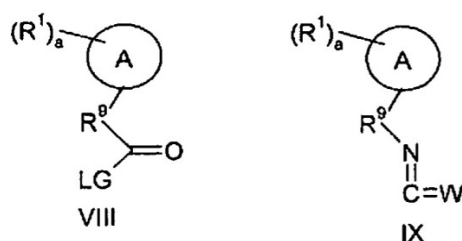
En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar un neoplasmo susceptible que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I). El procedimiento comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



con un compuesto de fórmula (VIII) o un compuesto de fórmula (IX):



25

en la que LG es un grupo saliente y W es O o S;

para preparar un compuesto de fórmula (I);

b) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) en una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y

30 c) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un compuesto de fórmula (I) diferente u otra de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un séptimo aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usarlo como terapia.

35 En un octavo aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para usarlo en el tratamiento de un estado mediado por una actividad inapropiada de al menos una quinasa de la familia ErbB.

En un noveno aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para usarlo en el tratamiento de un estado mediado por una actividad inapropiada de al menos dos quinasas de la familia ErbB.

- 5 En otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para usarlo en el tratamiento de un neoplasmo susceptible.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en la presente memoria, la expresión “quinasas de la familia ErbB” se refiere a las quinasas ErbB, incluyendo la EGFR (también conocida como ErbB-1), ErbB-2 y ErbB-4.

- 10 Como se usa en la presente memoria, “un compuesto de la invención” o “un compuesto de fórmula (I)” significan un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. De forma similar, con respecto a los intermedios que se pueden aislar tales como, por ejemplo, los compuestos de fórmula (IV), (V), (VI), (VII), (XVI), (XVII), (XVIII) y (XIX), la frase “un compuesto de fórmula (número)” significa un compuesto que tiene dicha fórmula y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 15 Como se usa en la presente memoria, los términos “alquilo” (y “alquilen”) se refieren a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique un número de átomos diferente. Los ejemplos de “alquilo” como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo y *ter*-butilo. Los ejemplos de “alquilen”) como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a ellos, metileno, etileno, propileno, butileno e isobutileno. “Alquilo”
20 también incluye los alquilos sustituidos. Los grupos alquilo (y alquilen”) pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno o un hidroxilo. Por lo tanto, el término “alquilo” incluye, por ejemplo, trifluorometilo y trifluoroetilo, entre otros alquilos halogenados, e hidroximetilo y otros alquilos hidroxilados.

- 25 Como se usa en la presente memoria, el término “alquilen”) (y “alquilen”) se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique un número de átomos diferente, y al menos de uno a tres dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de “alquilen”) como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a ellos, etenilo y propenilo. Los ejemplos de “alquilen”) como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a ellos, etenileno, propenileno y butenileno. “Alquilen”) (y “alquilen”) también incluye los alquilen”) sustituidos. Los grupos alquilen”) pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno o un hidroxilo.

- 30 Como se usa en la presente memoria, el término “alquilen”) se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos, y al menos de uno a tres triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de “alquilen”) como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a ellos, etinilo y propinilo. “Alquilen”) también incluye los alquilen”) sustituidos. Los grupos alquilen”) pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno o un hidroxilo.

- 35 Como se usa en la presente memoria, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos. “Cicloalquilo” incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. “Cicloalquilo” también incluye los cicloalquilos sustituidos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono disponible con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo que consiste en
40 halógeno, alquilo C₁₋₃ (incluyendo haloalquilos, por ejemplo perfluoroalquilo), -OH y oxo. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ sustituidos.

- 45 Como se usa en la presente memoria, el término “cicloalquilen”) se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico no aromático que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos, y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. “Cicloalquilen”) incluye, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. “Cicloalquilen”) también incluye los cicloalquilen”) sustituidos. El cicloalquilen”) puede estar opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono disponible con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃ (incluyendo haloalquilos, por ejemplo perfluoroalquilo), -OH y oxo.

El término “halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

- 50 El término “oxo” como se usa en la presente memoria se refiere al grupo =O unido directamente a un átomo de carbono de un anillo hidrocarbonado (por ejemplo, cicloalquilen”), arilo, anillo heterocíclico o heteroarilo) así como –N-óxidos, sulfonas y sulfóxidos en los que N o S son átomos de un anillo heterocíclico o heteroarilo.

- 55 Como se usa en la presente memoria, el término “alcoxi” se refiere al grupo –O-alquilo, donde el alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de “alcoxi” como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y t-butoxi. “Alcoxi” también incluye los alcoxi sustituidos. Los grupos alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno.

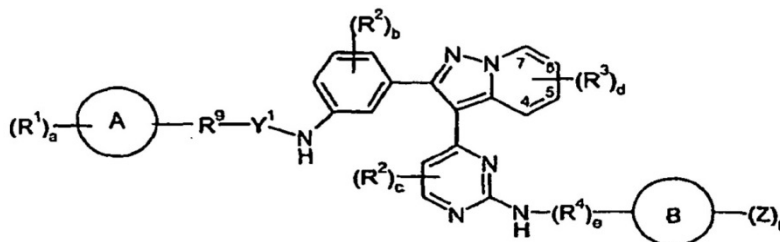
El término "arilo" se refiere a grupos carbocíclicos monocíclicos aromáticos y grupos carbocíclicos bicíclicos condensados que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos, y que tienen al menos un anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilo particulares incluyen, pero no están limitados a ellos, fenilo, indenilo y naftilo. Un grupo arilo particular según la invención es el fenilo.

- 5 Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a grupos no aromáticos monocíclicos saturados o insaturados y grupos no aromáticos bicíclicos condensados saturados o insaturados, que tienen de 5 a 10 miembros (a menos que se especifique otro número) incluyendo 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos. Los ejemplos de grupos heterocíclicos particulares incluyen, pero sin limitarse a ellos, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, pirano, tetano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxalano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno y similares.

- 15 El término "heteroarilo" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y grupos bicíclicos condensados en los que al menos una anillo es aromático, que tienen de 5 a 10 miembros (a menos que se especifique otro número) incluyendo 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos. "Heteroarilo" también incluye grupos heteroarilo sustituidos con oxo, por ejemplo -N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos. Los ejemplos de grupos heteroarilo particulares incluyen, pero sin limitarse a ellos, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, tetrahidropirimidina, triazina, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, indazol, benzodioxano, benzodioxina, benzoditiano, benzopiperidina y benzopiperizina.

El término "miembros" (y sus variantes, por ejemplo "con miembros") en el contexto de los grupos heterocíclicos y heteroarilo se refiere al total de átomos, átomos de carbono y heteroátomos N, O y/o S, que forman el anillo. Así, un ejemplo de un anillo heterocíclico de 6 miembros es la piperidina y un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros es la piridina.

- 25 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en la que:

a es 0, 1, 2 ó 3;

- 30 cada R^1 es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het, -OR, $-R^4OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)R^6$, $-R^4C(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-R^4C(O)NR^6R^7$, $-CO_2R^6$, $-C(S)R^6$, $-C(S)NR^6R^7$, $-S(O)_fR^6$, $-R^4S(O)_fR^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-R^4NR^6R^7$, $-N(R^6)-R^4R^7$, $-N(R^6)-R^4-OR^7$, $-N(R^6)-R^4-S(O)_fR^7$, $-N(R^6)-R^4-CN$, $-C(NH)NR^6R^7$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)S(O)_2R^6$, $-N(R^6)-C(O)-NR^6R^7$, $-N(R^6)-S(O)_2NR^6R^7$, $-CN$ y $-NO_2$;

f es 0, 1 ó 2;

- 35 Ay es un arilo opcionalmente sustituido 1, 2 ó 3 veces con un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , NH_2 , $N(H)$ alquilo C_{1-3} , N (alquil C_{1-3}) $_2$, CN y NO_2 ;

- 40 Het es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre N, O y S, y opcionalmente sustituido 1, 2 ó 3 veces con un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , hidroxilo, oxo, $C(O)$ (alquilo C_{1-3}), $SO_3(H)$, SO_2 (alquilo C_{1-3}), alquil $C_{1-3}-SO_3(H)$, alquil $C_{1-3}-SO_2$ (alquilo C_{1-3}), NH_2 , $N(H)$ alquilo C_{1-3} , N (alquil C_{1-3}) $_2$, CN y NO_2 ;

el anillo A se elige entre arilo, heterociclo y heteroarilo;

R^9 es un alquilenos C_{1-4} , alquilenos C_{2-4} o cicloalquilenos C_{3-4} ;

Y^1 es $-C(O)-$, $-N(H)C(O)-$, $-C(S)-$ o $-N(H)C(S)-$;

b y c son cada uno el mismo o diferente y son cada uno independientemente 0, 1 ó 2;

- 45 cada R^2 es el mismo o diferente y se elige independientemente entre alquilo, $-OR^6$, $-S(O)_fR^6$, $-NR^6R^7$, $-CN$ y $-NO_2$;

d es 0, 1 ó 2;

5 cada R³ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁶, -R⁴OR⁶, -OAY, -R⁴OAY, -OC(O)R⁶, -C(O)R⁶, -R⁴C(O)R⁶, -C(O)AY, -C(O)NR⁶R⁷, -R⁴C(O)NR⁶R⁷, -C(O)N(H)AY, -C(O)N(H)Het, -CO₂R⁶, -CO₂AY, -C(S)R⁶, -C(S)NR⁶R⁷, -S(O)_iR⁶, -R⁴S(O)_iR⁶, -S(O)_iAY, -S(O)₂NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -R⁴NR⁶R⁷, -N(R⁸)AY, -R⁴N(H)AY, -N(H)Het, -N(H)R⁴Het, -N(R⁶)-R⁴R⁷, -N(R⁶)-R⁴-OR⁷, -N(R⁶)-R⁴-S(O)_iR⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN, -C(NH)NR⁶R⁷, -N(H)C(O)R⁶, -N(H)C(O)AY, -N(H)SO₂R⁶, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂NR⁶R⁷, -CN y -NO₂;

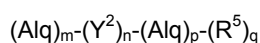
cada R⁴ es el mismo o diferente y es independientemente alquilenilo C₁₋₄ o alquenileno C₃₋₄;

e es 0 ó 1;

10 el anillo B se elige entre arilo y heteroarilo;

g es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada Z es el mismo o diferente y es independientemente un resto de fórmula ii:



en la que:

15 m, n y p son el mismo o diferente y son cada uno de ellos independientemente 0 ó 1;

cada Alq es el mismo o diferente y se elige independientemente entre alquilenilo C₁₋₄ y alquenileno C₃₋₄;

Y² es -O-, -C(O)-, -S(O)_i-, -N(H)- o -N(Alq)-;

q es 1 ó 2;

20 cada R⁵ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre: H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, oxo, -OR⁶, -OAY, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)AY, -OC(O)AY, -C(O)NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -CO₂AY, -S(O)_iR⁶, -S(O)_iAY, -S(O)₂NR⁶R⁷, -C(S)R⁶, -C(S)NR⁶R⁷, -C(S)N(H)AY, -NR⁶R⁷, -N(R⁸)AY, -N(R⁶)Het, -N(R⁶)-R⁴R⁷, -N(R⁶)-R⁴-OR⁷, -N(R⁶)-R⁴-S(O)_iR⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN, -NHC(O)R⁶, -N(H)SO₂R⁶, -C(NH)NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-R⁴NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂-R⁴NR⁶R⁷, -CN y -NO₂;

25 cada R⁶ y R⁷ son el mismo o diferente y se eligen independientemente entre H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquenilo C₃₋₆; y

cada R⁸ es el mismo o diferente y es H o alquilo;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 En un modo de realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que a es 1 ó 2. En un modo de realización particular a es 0. En un modo de realización particular a es 2.

35 Cada R¹ puede estar enlazado al anillo A mediante cualquier átomo de carbono o heteroátomo adecuado (para proporcionar, por ejemplo, N-metilo o N-óxidos). En un modo de realización particular, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que cada R¹ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁶, -R⁴OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)R⁶, -R⁴C(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -C(S)R⁶, -C(S)NR⁶R⁷, -S(O)_iR⁶, -R⁴S(O)_iR⁶, -S(O)₂NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -R⁴NR⁶R⁷, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)S(O)₂R⁶, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂-NR⁶R⁷, -CN y -NO₂, o cualquier subgrupo de ellos. En un modo de realización particular, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que cada R¹ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, -OR⁶, -R⁴OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)R⁶, -R⁴C(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -S(O)_iR⁶, -R⁴S(O)_iR⁶, -NR⁶R⁷, -R⁴NR⁶R⁷, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)S(O)₂R⁶, -CN y -NO₂, o cualquier subgrupo de ellos. En un modo de realización particular, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que cada R¹ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -OR⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -S(O)_iR⁶, -S(O)₂NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -N(H)C(O)R⁶, -N(H)S(O)₂R⁶, -CN y -NO₂, o cualquier subgrupo de ellos. En un modo de realización preferido, cada R¹ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre F, Cl, alquilo y -OR⁶ o cualquier subgrupo de ellos.

45 Ejemplos específicos de los grupos que definen R¹ incluyen, pero sin limitarse a ellos, F, Cl, Br, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCF₃, OCH₂CH₃, NH₂, N(H)alquilo (por ejemplo, N(H)C(O)CH₃), CN y NO₂. En un modo de realización particular, cada R¹ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre F, Cl, CH₃, CF₃, OCH₃ y OCF₃.



en la fórmula (I) se denomina en la presente memoria "anillo A". El anillo A se elige entre arilo, heterociclo y heteroarilo.

5 El anillo A puede estar enlazado a R^4 a través de cualquier átomo de carbono o heteroátomo adecuado. En un modo de realización, el anillo A es arilo. En otro modo de realización el anillo A es un heterociclo o heteroarilo. En un modo de realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que el anillo A es arilo o heteroarilo. En un modo de realización particular, el anillo A es fenilo. En otro modo de realización particular, el anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

10 Ejemplos específicos de grupos que definen A incluyen, pero sin limitarse a ellos, furano, tetrahydrofurano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirridolina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, triazol, fenilo, pirano, tetrahidropirano, piridina, piperidina, isoxano, morfolina, tiomorfolina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperizina, naftilo, dihidronaftilina, indeno, dihidroindeno, benzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol, indolina, indazol, benzimidazol, quinolina, tetrahydroquinilina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, quinazolina, quinoxalina, benzopiperidina, benzopiperazina, benzotriazol, benzopirano, cromano, isocromano, benzodioxano y benzodioxolano, o cualquier subgrupo de ellos. En un modo de realización, el anillo A se elige entre fenilo, furano, pirrol, pirazol, tiofeno, isoxazol, piridina, benzofurano y benzodioxano, o cualquier subgrupo de ellos. En un modo de realización particular, el anillo A es fenilo.

20 En un modo de realización, R^9 es alquileo C_{1-4} . En un modo de realización, R^9 es alquileo C_{1-3} . En un modo de realización particular R^9 se elige entre metileno, etileno e isopropileno. En un modo de realización particular, R^9 es metileno.

En un modo de realización, Y^1 es $-C(O)-$ o $N(H)C(O)$. En un modo de realización particular Y^1 es $-C(O)-$.

En un modo de realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que b es 0 ó 1. En un modo de realización preferido b es 0.

25 En un modo de realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que c es 0 ó 1. En un modo de realización preferido c es 0.

30 En algunos modos de realización en los que b y/o c son 1 ó 2, cada R^2 es el mismo o diferente y se eligen independientemente entre halógeno, alquilo, $-OR^6$, $-NR^6R^7$ y $-CN$. En un modo de realización particular, cada R^2 es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, $-OR^6$ y $-CN$. En un modo de realización preferido, cuando b es 1 ó 2, cada R^2 es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno y alquilo; más preferiblemente el halógeno es particularmente F o Cl.

En un modo de realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que d es 0 ó 1. En un modo de realización particular d es 1. En un modo de realización preferido d es 0.

35 En los modos de realización particulares de la presente invención en los que d es 1 ó 2, cada R^3 es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, Ay, Het, $-OR$, $-R^4OR^6$, $-OC(O)R$, $-C(O)R^6$, $-R^4C(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-S(O)_tR^6$, $-R^4S(O)_tR^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-R^4NR^6R^7$, $-N(R^6)Ay$, $-R^4N(H)Ay$, $-N(H)Het$, $-N(R^6)-R^4-OR^7$, $-N(R^6)-R^4-S(O)_tR^7$, $-N(R^6)-R^4-CN$, $-N(H)C(O)R^6$, $-N(H)SO_2R^6$, $-N(R^6)-C(O)-NR^6R^7$, $-N(R^6)-S(O)_2NR^6R^7$, $-CN$ y $-NO_2$. En un modo de realización particular, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que cada R^3 es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, cicloalquilo, Ay, Het, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-S(O)_tR^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-R^4NR^6R^7$, $-N(R^6)Ay$, $-N(H)Het$, $-N(H)C(O)R^6$, $-N(H)SO_2R^6$, $-CN$ y $-NO_2$. En un modo de realización en el que d es 1 ó 2, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que R^3 es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, cicloalquilo, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-S(O)_tR^6$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-NR^6R^7$ y $-CN$.

En un modo de realización, R^4 en la definición de otras variables es alquileo C_{1-4} . En un modo de realización particular, R^4 es alquileo C_{1-3} . En un modo de realización particular R^4 es metileno.

45 En un modo de realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que e es 0. En un modo de realización en el que e es 1, el grupo $(R^4)_e$ es alquileo C_{1-4} . En un modo de realización particular, el grupo $(R^4)_e$ es alquileo C_{1-3} . En un modo de realización, el grupo $(R^4)_e$ es metileno. En otro grupo de realización, el grupo $(R^4)_e$ es $-CH(CH_3)$. En otro modo de realización, el grupo $(R^4)_e$ es propileno o isopropileno.



en la fórmula (I) se denomina en la presente memoria "anillo B". El anillo B puede estar enlazado a R⁴ o a -N(H)- (donde e es 0) a través de cualquier átomo de carbono o heteroátomo adecuado. En un modo de realización, el anillo B es arilo. En otro modo de realización el anillo B es heteroarilo. En un modo de realización particular, el anillo B es fenilo. En otro modo de realización particular, el anillo B es un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

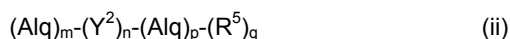
Ejemplos específicos de grupos que definen el anillo B incluyen, pero sin limitarse a ellos, furano, tetrahydrofurano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirridolina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, triazol, fenilo, pirano, tetrahidropirano, piridina, piperidina, isoxano, morfolina, tiomorfolina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperizina, naftilo, dihidronaftilina, indeno, dihidroindeno, benzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol, indolina, indazol, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, quinazolina, quinoxalina, benzopiperidina, benzopiperazina, benzotriazol, benzopirano, cromano, isocromano, benzodioxano y benzodioxolano o cualquier subgrupo de ellos. En un modo de realización, el anillo B se elige entre fenilo, furano, pirrol, pirazol, tiofeno, isoxazol, piridina, benzofurano, benzodioxano y tetrahydroisoquinolina, o cualquier subgrupo de ellos.

Se debe entender que la definición de la variable g que indica el número de posibles sustituyentes Z en el anillo B debe ser consistente con y dependiente del tamaño del anillo B. Los sustituyentes Z pueden estar unidos al anillo B a través de cualquier átomo de carbono o heteroátomo disponible.

De forma similar, se debe entender que el resto Z se define en función de la definición del anillo B, de forma que se eviten modos de realización en los que un químico orgánico experto en la técnica considere que es obviamente inoperativo. Por ejemplo, en aquellos modos de realización en los que el anillo B sea un heterociclo o heteroarilo, g no es 0, y Z está enlazado a un heteroátomo del anillo B, entonces Z se define como un resto enlazado al anillo B a través de bien un átomo de carbono o bien un heteroátomo adecuado para enlazarse al heteroátomo del anillo B. Por lo tanto, cuando el anillo B es un heteroarilo que contiene N y Z está enlazado a un N del anillo B, entonces Z se define como un resto capaz de enlazarse al N del anillo B; consecuentemente en dicho modo de realización, Z no puede ser, por ejemplo, halógeno. Los ejemplos de restos Z capaces de enlazarse a un N del anillo B incluyen, pero sin limitarse a ellos, H, alquilo (por ejemplo N-metilo) y oxo (por ejemplo, N-óxido). Otras definiciones adecuadas de Z para enlazarse a un heteroátomo del anillo B serán evidentes para los expertos en la técnica.

En un modo de realización, los compuestos de la fórmula (I) se definen de forma que g es 0, 1, 2 ó 3. En un modo de realización particular g es 0, 1 ó 2. En un modo de realización preferido g es 1. En otro modo de realización preferido g es 2.

En los modos de realización en los que g es 1, 2, 3 ó 4, cada Z es el mismo o diferente y es independientemente un resto de la fórmula ii:



en la que:

m, n y p son el mismo o diferente y son cada uno de ellos independientemente 0 ó 1 (lo que indica que las variables Alq, Y² y Alq, respectivamente, en la fórmula (ii) anterior están bien presentes o bien ausentes);

cada Alq es el mismo o diferente y se elige independientemente entre alquileo C₁₋₄ y alquenileno C₃₋₄;

Y² es -O-, -C(O)-, -S(O)_f-, -N(H)- o -N(Alq)-;

q es 1 ó 2;

cada R⁵ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre: H, halógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, oxo, -OR⁶, -OAY, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)Ay, -OC(O)Ay, -C(O)NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -CO₂Ay, -S(O)_fR⁶, -S(O)_fAy, -S(O)₂NR⁶R⁷, -C(S)R⁶, -C(S)NR⁶R⁷, -C(S)N(H)Ay, -NR⁶R⁷, -N(R⁶)Ay, -N(R⁶)Het, -N(R⁶)-R⁴R⁷, -N(R⁶)-R⁴-OR⁷, -N(R⁶)-R⁴-S(O)_fR⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN, -NHC(O)R⁶, -N(H)SO₂R⁶, -C(NH)NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-R⁴NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂-R⁴NR⁶R⁷, -CN y -NO₂.

En un modo de realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que g es 1, 2, 3 ó 4 y m es 0. En otro modo de realización, en el que m es 1, el grupo (Alq)_m es preferiblemente alquileo C₁₋₃.

En un modo de realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que g es 1, 2, 3 ó 4 y n es 0. En otro modo de realización, en el que n es 1, Y² es -O- o -C(O)- o -N(H)-.

En un modo de realización particular, g es 1, 2, 3 ó 4, n es 1 e Y² es -O- o -C(O)-. En un modo de realización particular, Y² es -C(O)-. En otro modo de realización particular Y² es -O-. EN un modo de realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que g es 1, 2, 3 ó 4 y p es 0. En otro modo de realización, en el que p es 1, el grupo (Alq)_p es preferiblemente alquileo C₁₋₃.

En un modo de realización particular, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que g es 1, 2, 3 ó 4 y q es 1.

En un modo de realización particular en el que g es 1, 2, 3 ó 4 y q es 1, cada R⁵ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre H, halógeno, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, Ay, Het, oxo, -OR⁶, -OAY, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)Ay, -C(O)NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -S(O)_fR⁶, -S(O)₂NR⁶R⁷, -C(S)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -N(R⁸)Ay, -N(R⁸)Het, -N(R⁶)-R⁴R⁷, -N(R⁶)-R⁴-OR⁷, -N(R⁶)-R⁴-S(O)_fR⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN, -NHC(O)R⁶, -N(H)SO₂R⁶, -C(NH)NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-R⁴NR⁶R⁷, -CN y -NO₂. En un modo de realización particular cada R⁵ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, Ay, Het, -OR⁶, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -S(O)_fR⁶, -S(O)₂NR⁶R⁷, -C(S)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -N(R⁸)Ay, -N(R⁸)Het, -N(R⁶)-R⁴-OR⁷, -N(R⁶)-R⁴-S(O)_fR⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN, -NHC(O)R⁶, -N(H)S(O)₂R⁶ y -CN. En un modo de realización preferido cada R⁵ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, Ay, Het, -OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -S(O)_fR⁶, -S(O)₂NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN y -CN.

Se debe entender que cada una de las variables individuales n, Y², p, q y R⁵, deben definirse en función de la definición de las otras variables que comprenden el resto Z de forma que se eviten modos de realización que los químicos orgánicos expertos en la técnica consideren que serían obviamente inoperantes. Por ejemplo, en aquellos modos de realización en los que n es 1 y p es 0, de forma que Z es el resto (ii-a):



(en la que todas las variables son como se han definido anteriormente), la variable R⁵ debe definirse en función de Y², de forma que se eviten los modos de realización que los químicos orgánicos expertos en la técnica consideren que son obviamente inoperantes. Por ejemplo, si Y² es O y p es 0, entonces R⁵ no es halógeno ni un grupo que podría resultar en un peróxido, etc. Consecuentemente, en un modo de realización en el que n es 1 y p es 0, entonces q es 1 y R⁵ es un grupo enlazado a través bien de un átomo de carbono o bien de un heteroátomo adecuado para enlazarse a Y².

En un modo de realización particular, si Z se define como un resto en el que:

- 1) n es 1, Y² es -O- y p es 0, entonces q es 1 y R⁵ no es halógeno, oxo, nitrilo nitro ni un grupo enlazado mediante O o S;
- 2) n es 1, Y² es -C(O)- y p es 0, entonces q es 1 y R⁵ no es halógeno, oxo, nitrilo nitro ni un grupo enlazado mediante -CO₂- o -C(S)-;
- 3) n es 1, Y² es -N(H)- o -N(Alq)- y p es 0, entonces q es 1 y R⁵ no es halógeno, oxo, nitrilo ni nitro; o
- 4) n es 1, Y² es -S(O)_f- y p es 0, entonces q es 1 y R⁵ no es halógeno, oxo, nitrilo ni un grupo enlazado mediante S;

En un modo de realización particular, si Z se define como un resto en el que:

- 1) n es 1, Y² es -O- y p es 0, entonces q es 1 y R⁵ no es:
 - halógeno, Het enlazado mediante un heteroátomo, oxo, -OR⁶, -OAY, -OC(O)R⁶, -C(O)Ay, -N(R⁸)Het, -N(R⁶)-R⁴R⁷, -N(R⁶)-R⁴-OR⁷, -N(R⁶)-R⁴-S(O)_fR⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN, -NHC(O)R⁶, -N(H)S(O)₂R⁶, -C(NH)NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-R⁴NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂-R⁴NR⁶R⁷, -CN ni -NO₂;
- 2) n es 1, Y² es -C(O)- y p es 0, entonces q es 1 y R⁵ no es:
 - halógeno, oxo, -C(O)NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -CO₂Ay, -S(O)_fR⁶, -S(O)_fAy, -S(O)₂NR⁶R⁷, -C(S)R⁶, -C(S)NR⁶R⁷, -C(S)N(H)Ay, -CN ni -NO₂;
- 3) n es 1, Y² es -N(H)- o -N(Alq)- y p es 0, entonces q es 1 y R⁵ no es:
 - halógeno, -OC(O)R⁶, -OC(O)Ay, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-R⁴-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂-R⁴-NR⁶R⁷, -CN ni -NO₂; o
- 4) n es 1, Y² es -S(O)_f- y p es 0, entonces q es 1 y R⁵ no es:
 - halógeno, oxo, -OR⁶, -OAY, -OC(O)R⁶, -OC(O)Ay, -S(O)_fR⁶, -S(O)_fAy, -S(O)₂NR⁶R⁷, -C(S)R⁶, -C(S)NR⁶R⁷, -C(S)N(H)Ay, -CN ni -NO₂.

Los ejemplos específicos de grupos que definen Z incluyen, pero sin limitarse a ellos:

H (por ejemplo, g es 0)

halógeno (por ejemplo, F o Cl)

alquilo (por ejemplo CH₃, CF₃)

Het (por ejemplo, un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre N, O y S y sus variantes sustituidos)

OR⁶ (por ejemplo, OH, OCH₃)

5 CN

C(O)R⁶ (por ejemplo, C(O)CH₃ y C(O)CF₃)

C(O)Ay (por ejemplo, C(O)fenil y sus variantes sustituidos)

C(O)NR⁶R⁷ (por ejemplo, C(O)NH₂)

C(O)Het (por ejemplo, C(O)morfolina y sus variantes sustituidos)

10 C(O)-Alq-Ay (por ejemplo, C(O)-CH₂-fenilo y sus variantes sustituidos)

SO₂R⁶ (por ejemplo, SO₂CH₃, SO₂CH₂CH₃, SO₂CH₂CH₂OH)

SO₂NR⁶R⁷ (por ejemplo, SO₂NH₂, SO₂N(H)CH₃ y SO₂N(H)ciclopropilo)

Alq-NR⁶R⁷ (por ejemplo, -(CH₂)₃-N(CH₃)₂)

N(H)C(O)R⁶ (por ejemplo, NHC(O)CH₃)

15 N(H)-Alq-NR⁶R⁷ (por ejemplo, NH-(CH₂)₃-N(CH₃)₂)

N(H)C(O)-Alq-NR⁶R⁷ (por ejemplo, N(H)C(O)-CH₂-NH₂)

N(H)-Alq-Het (por ejemplo, NH-(CH₂)₃-piperazina-N-CH₃)

Alq-SO₂R⁶ (por ejemplo, CH₂-SO₂CH₃, CH₂-SO₂CH₂CH₃, CH₂CH₃-SO₂CH₃ y CH₂CH₃-SO₂CH₂CH₃)

Alq-SO₂NR⁶R⁷ (por ejemplo, CH₂CH₃-SO₂NH₂)

20 Alq-Het (por ejemplo, alquil-morfolina, alquil-piperidina, alquil-pirrolidina y sus variantes sustituidos)

O-Alq-OR⁶ (por ejemplo, O-CH₂-OCH₃, O-CH₂CH₃-OCH₃)

O-Alq-NR⁶R⁷ (por ejemplo, O-(CH₂)₂-NH₂, O-(CH₂)₂-N(H)CH₃, O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, O-(CH₂)₂-N(CH₂CH₃)₂, O-(CH₂)₃-NH₂,

25 O-(CH₂)₃-N(H)CH₃, O-(CH₂)₃-N(CH₃)₂, O-(CH₂)₃-N(CH₂CH₃)₂, O-CH₂CH(CH₃)-NH₂, O-CH₂CH(CH₃)-N(H)CH₃, OCH₂CH(CH₂)-N(CH₃)₂, O-CH₂CH(CH₃)-N(CH₂CH₃)₂),

O-Alq-Het (por ejemplo, O-(CH₂)morfolina, O-CH₂-pirrolidina, O-(CH₂)₂-pirrolidina, O-CH₂-piperidina, O-(CH₂)₂-piperidina y sus variantes sustituidos.

Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subgrupos de los grupos particulares definidos en la parte precedente de la presente memoria.

30 Los ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención incluyen los recogidos en los ejemplos siguientes y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos particulares de la presente invención incluyen:

N-[3-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida;

35 N-[3-(3-{2-[(3-{[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida;

N-[5-[3-(2-[(2-dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino}pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metoxifenil]-2-(2-tienil)acetamida;

N-[2-metoxi-5-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)amino]pirimidin-4-il}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida;

40 N-[3-[3-(2-[(3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]amino}pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida;

N-[3-(3-(2-[(2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino)pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil)-2-(2-tienil)acetamida;

N-[2-metil-5-[3-(2-[(3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil)-2-(2-tienil) acetamida;

5 *N*-[5-(3-(2-[(5-[(2-(dimetilamino)etil]oxi)-2-metilfenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-2-metilfenil)-2-(2-tienil)acetamida;

N-[5-(3-(2-[(3-[(2-(dimetilamino)etil]oxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-2-metilfenil)-2-(2-tienil) acetamida;

N-[2-metil-5-(3-(2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil)-2-(2-tienil)acetamida;

10 *N*-[5-(3-(2-[(3-[(2-(dimetilamino)etil]oxi)-2-metilfenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(2-tienil)acetamida;

N-[2-fluoro-5-[3-(2-[(3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil)-2-(2-tienil) acetamida;

15 *N*-[5-(3-(2-[(5-[(2-(dimetilamino)etil]oxi)-2-metilfenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(2-tienil)acetamida;

N-[2-fluoro-5-(3-(2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil)-2-(2-tienil)acetamida;

N-[5-(3-(2-[(3-[(2-(dimetilamino)etil]oxi)-2-metilfenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)fenil)-2-(2-tienil)acetamida;

20 *N*-[5-(3-(2-[(3-[(2-(dimetilamino)etil]oxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)fenil)-2-(2-tienil)acetamida;

N-[5-(3-(2-[(5-[(2-(dimetilamino)etil]oxi)-2-metilfenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)fenil)-2-(2-tienil)acetamida;

N-(3-[6-metil-3-(2-[(3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil)-2-(2-tienil) acetamida;

25 *N*-(3-(3-(2-[(3-[(2-(dimetilamino)etil]oxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil)-2-(2-tienil) acetamida; y

N-(3-(3-(2-[(4-(4-Acetil-1-piperazinil)fenil]amino)-4-pirimidinil]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil)-2-(2-tienil) acetamida,

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la presente invención también pueden usarse en forma de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas así como sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas). Las sales representativas incluyen las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, fluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsenilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocioruro, hidroxinaftoato, yoduro, isetioato, lactato, lactobionato, laurato, malato, aleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, *N*-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietilyoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, tales como las oxálicas, que no son ellas mismas farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de compuestos de esta invención y esto es un aspecto adicional de la invención.

45 El término "solvato" como se usa en la presente memoria se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula (I)) y un disolvente. Dichos disolventes para el objetivo de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de los solutos adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. El disolvente usado más preferiblemente es agua.

Los procedimientos de preparación de sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de compuestos tales como los compuestos de fórmula (I) son los convencionales en la técnica. Véase, por ejemplo, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5 Ed., Vol. 1: *Principles and Practice*.

5 Como será evidente para los expertos en la técnica, en los procedimientos descritos a continuación para la preparación de compuestos de fórmula (I), algunos intermedios pueden estar en forma de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto. Los términos aplicados a cualquier intermedio empleado en los procedimientos de preparación de compuestos de fórmula (I) tienen los mismos significados que los indicados anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula (I). Los procedimientos de preparación de sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de intermedios son conocidos en la técnica y son análogos a los procedimientos de preparación de sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de compuestos tales como los compuestos de fórmula (I).

10 Algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden presentar isomerismo *cis-trans*). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastéromeros) y sus mezclas están incluidos en el alcance de la presente invención. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) como mezclas con sus isómeros en los que uno o más centros quirales están invertidos. Algunos compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados como una mezcla de regioisómeros. La presente invención cubre tanto la mezcla de regioisómeros como los compuestos individuales. De forma similar, se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas distintas que las mostradas en la fórmula y estas también están incluidas en el alcance de la presente invención.

15 Se cree que los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos tienen actividad anticancerígena y antitumoral. Generalmente se cree que este efecto resulta de la inhibición de una o más proteínas quinasas de la familia ErbB y el efecto de dicha inhibición sobre las líneas celulares cuyo crecimiento es dependiente de la actividad de las proteínas quinasas de la familia ErbB. En la bibliografía está bien documentado que se cree que la inhibición de una o más proteínas quinasas de la familia ErbB produce efectos antitumorales y anticancerígenos. Véase, por ejemplo, Normanno, N., Bianco, C., Strizzi, L., Mancino, M., Maiello, M.R., DeLuca, A., Caponigro, F., Salomon, D.S. *Current Drug Targets*, 2005, 6, 243-257; Hynes, N. E., Lane, H. A. *Nature Reviews Cancer*, 2005, 5, 341-345; y Ben-Baruch, N., Yarden, Y. *Progress in Oncology*, 2004, 46-72.

20 Los compuestos de la presente invención son generalmente inhibidores de una o más quinasas de la familia ErbB (EGFR, ErbB-2 y/o ErbB-4). La presente invención no se limita a los compuestos de fórmula (I) que son selectivos para la inhibición de una quinasa de la familia ErbB; más bien, la presente invención se refiere expresamente a compuestos de fórmula (I) que pueden presentar también actividad frente a otras quinasas diferentes de las quinasas de la familia ErbB. Por "inhibidor de ErbB" se quiere indicar un compuesto que presenta un valor de pCl_{50} mayor que aproximadamente 6 frente al menos una quinasa de la familia ErbB en el ensayo enzimático de inhibición de la ErbB descrito a continuación y/o un valor de Cl_{50} de una potencia de al menos aproximadamente $5\mu M$ frente al menos una línea celular que sobreexpresa al menos una quinasa de la familia ErbB (por ejemplo, BT474 o HN5) en el ensayo celular con azul de metileno descrito a continuación. En un modo de realización más particular, un "inhibidor de la ErbB" se refiere a un compuesto que presenta un valor de pCl_{50} mayor que aproximadamente 6,5 frente al menos una quinasa de la familia ErbB en el ensayo enzimático de inhibición de la ErbB descrito a continuación y/o un valor de Cl_{50} de una potencia de al menos $1\mu M$ frente al menos una línea celular que sobreexpresa al menos una quinasa de la familia ErbB (por ejemplo, BT474 o HN5) en el ensayo celular con azul de metileno descrito a continuación.

25 La presente invención proporciona además compuestos de fórmula (I) para usarlos en la terapia médica en mamíferos, por ejemplo un humano. En particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para usarlos en el tratamiento de un estado mediado por al menos una quinasa de la familia ErbB en un mamífero. En un modo de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para usarlos en el tratamiento de un estado mediado por al menos dos quinasas de la familia ErbB y más particularmente estados mediados por una actividad inapropiada de una o más quinasas de la familia ErbB en un mamífero.

30 La actividad inapropiada de la quinasa de la familia ErbB a la que se refiere la presente memoria es cualquier actividad quinasa ErbB que se desvía de la actividad quinasa normal de la familia ErbB esperada particularmente en un mamífero. La actividad inapropiada puede proceder de una o más entre la EGFR (ErbB-1), ErbB-2 y ErbB-4. La actividad quinasa de la familia ErbB inapropiada puede tomar la forma de, por ejemplo, un aumento anormal de la actividad o una anomalía en el tiempo y/o el control de la actividad quinasa de la familia ErbB. Por lo tanto, dicha actividad inapropiada puede producir, por ejemplo, la sobreexpresión o la mutación de la proteína quinasa o el ligando lo que lleva a una activación inapropiada o incontrolada del receptor. Además, también se entiende que la actividad quinasa de la familia ErbB no deseada puede encontrarse en una fuente anormal, tal como una malignidad. Es decir, el nivel de actividad de la familia ErbB no tiene que ser anormal para que sea considerada inapropiada, sino que la actividad proviene de una fuente anormal.

35 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) para usarlos en el tratamiento de un neoplasmo susceptible.

Un “neoplasmo susceptible”, como se usa en la presente memoria, se refiere a neoplasmos que son susceptibles de tratamiento con un inhibidor de la ErbB. Los neoplasmos que han sido asociados con una actividad inapropiada de una o más quinasas de la familia ErbB y que por lo tanto son susceptibles al tratamiento con un inhibidor de la ErbB son conocidos en la técnica e incluyen tanto tumores primarios y metastáticos como cánceres. Véase, Normanno, N.; Bianco, C.; Strizzi, L. Mancino, M.; Maiello, M.R.; DeLuca, A.; Caponigro, F.; Salomon, D.S. *Current Drug Targets*, 2005, 6, 243-257; Hynes, N. E.; Lane, H. A. *Nature Reviews Cancer*, 2005, 5, 341-345; y Ben-Baruch, N.; Yarden, Y. *Progress in Oncology*, 2004, 46-72. Por ejemplo, neoplasmos susceptibles dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de ovarios, cáncer gástrico, cáncer pancreático, carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma esofágico, melanoma y carcinoma renal.

La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de varios estados en un mamífero que lo necesita, comprendiendo todos ellos la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). El mamífero que necesita el tratamiento con un compuesto de la presente invención es típicamente un humano.

Como se usa en la presente memoria, el término “tratamiento” se refiere a aliviar el estado especificado, eliminando o reduciendo los síntomas del estado, retardando o eliminando la progresión del estado y evitando o retrasando la recurrencia del estado en un sujeto previamente aquejado.

Como se usa en la presente memoria, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es suficiente, en el sujeto al que se le administra, para producir la respuesta biológica o médica en un cultivo celular, tejido, sistema, mamífero (incluyendo humanos) que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o un médico. El término también incluye en el alcance cantidades eficaces para aumentar la función fisiológica normal. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de un estado mediado por una actividad inapropiada de al menos una quinasa de la familia ErbB es una cantidad suficiente para tratar el estado en el sujeto. De forma similar, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de un neoplasmo susceptible es una cantidad suficiente para tratar el neoplasmo susceptible en el sujeto. En un modo de realización de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad suficiente para regular, modular, enlazar o inhibir al menos una quinasa de la familia ErbB.

La presente invención proporciona un método para tratar un estado mediado por al menos una quinasa de la familia ErbB en un mamífero (por ejemplo, un humano), cuyo método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I). Los estados que son mediados por al menos una quinasa de la familia ErbB son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin limitarse a ellos, los neoplasmos.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un método de tratamiento de un mamífero que padece un estado mediado por una actividad inapropiada de una o más quinasas de la familia ErbB, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). En un modo de realización, el estado mediado por una actividad inapropiada de una o más quinasas de la familia ErbB es un neoplasmo susceptible.

La presente invención también proporciona un método para tratar un neoplasmo susceptible (cáncer o tumor) en un mamífero (por ejemplo, un humano) que lo necesita, cuyo método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

En un modo de realización particular, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer de mama en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I). En otro modo de realización, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer de colon en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I). En otro modo de realización, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

La cantidad terapéuticamente eficaz precisa de los compuestos de fórmula (I) dependerá de varios factores que incluyen, pero sin limitarse a ellos, la edad y el peso del sujeto que está siendo tratado, el estado preciso que requiere el tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y finalmente dependerá del criterio del médico o veterinario que prescribe el tratamiento. Generalmente, el compuesto de fórmula (I) se dará para el tratamiento en el intervalo de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y más generalmente en el intervalo de 1 a 100 mg/kg de peso corporal por día. Dosis diarias aceptables pueden ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2.000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/día. Por lo tanto, para un humano adulto de 70 kg que está siendo tratado de una condición mediada por al menos una quinasa de la familia ErbB, la cantidad actual por día debería ser generalmente de 70 a 700 mg y esta cantidad puede ser dada en una dosis única por día o más generalmente en varias (tal como, dos, tres, cuatro, cinco o seis) subdosis por día, de forma que la dosis total diaria sea la misma. La cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o solvato puede determinarse como una proporción entre la cantidad

terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) *per se*. Se prevé que dosis similares serían apropiadas para el tratamiento de otros estados referidos anteriormente.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar solos en el tratamiento de cada uno de los estados anteriores o puede usarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos con algunas de las quimioterapias existentes, y/o ser utilizados para restablecer la eficacia de algunas de las quimioterapias y radioterapias existentes.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para regular, modular, enlazar o inhibir al menos una quinasa de la familia ErbB para el tratamiento de estados mediados por al menos una quinasa de la familia de la familia ErbB, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). "Regular, modular, enlazar o inhibir al menos una quinasa de la familia ErbB" se refiere a la regulación, modulación, enlace o inhibición de la actividad de al menos una quinasa de la familia ErbB (por ejemplo, c-ErbB-2, EGFR y ErbB-4), así como la regulación, modulación, enlace o inhibición de la sobreexpresión de al menos una quinasa de la familia ErbB. Dichos estados incluyen algunos neoplasmos (incluyendo cánceres y tumores) que han sido asociados con la sobreexpresión de la menos una quinasa de la familia ErbB.

15 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado mediado por al menos una quinasa de la familia ErbB en un mamífero (por ejemplo, un humano) que lo necesita. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un neoplasmo susceptible en un mamífero. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de mama en un mamífero. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de colon en un mamífero. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un mamífero.

25 Aunque es posible que, para usarlo en terapia, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) pueda ser administrada como el producto químico bruto, generalmente se presenta como el ingrediente activo de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la formulación. Consecuentemente, la invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I). La composición farmacéutica puede comprender además uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. El (los) vehículo(s), diluyente(s) y excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para su receptor. Según otro aspecto de la invención también se proporciona un procedimiento para preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I) con uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes.

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, más preferiblemente 5 mg a 100 mg, de un compuesto de la fórmula (I), dependiendo del estado que debe ser tratado, la vía de administración y la edad, el peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo por dosis unitaria. Las formulaciones de unidad de dosificación preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diarias, como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, o una de sus fracciones apropiadas, de un ingrediente activo. Además, dichas formulaciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

45 Las formulaciones farmacéuticas pueden estar adaptadas para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el (los) vehículo(s) o excipiente(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones aceite-en-agua o emulsiones agua-en-aceite.

50 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente fármaco activo puede estar combinado con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico molido similarmente, tal como un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saborizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

55 Las cápsulas se elaboran preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando fundas conformadas de gelatina. Antes de la operación de llenado, se pueden añadir a la mezcla en polvo agentes de deslizamiento y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o

polietilenglicol sólido. También se puede añadir un agente de desintegración o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desea o es necesario, se pueden incorporar en la mezcla los aglomerantes, lubricantes, agentes de desintegración y agentes colorantes adecuados. Los aglomerantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tal como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tal como acacia, tragacanto y alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulación o golpeteo, añadiendo un lubricante y desintegrando y prensando en forma de comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, molido adecuadamente, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente con un agente de deslizamiento tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, una disolución retardante tal como parafina, un acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglomerante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos y pasándola por un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de un máquina de fabricación de comprimidos y el resultado es que los lingotes formados imperfectamente se rompen en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados para evitar que se peguen al comprimido formando rebordes mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime a continuación formando comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte con fluidez libre y comprimirlos formando comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o golpeteo. Se puede proporcionar un revestimiento transparente u opaco que consiste en una capa de sellado de laca, una capa de azúcar o un material polimérico y una capa pulida de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir diferentes unidades de dosificación. Los fluidos orales tales como disoluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de unidades de dosificación de forma que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando los compuestos en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse agentes de disolución y emulsionantes tales como alcoholes de isoestearilo etoxilado y éteres de polioxietileno-sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Si es adecuado, las formulaciones de unidad de dosificación para la administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, mediante revestimiento o inclusión del material en partículas en polímeros, ceras o similares.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser administrados en forma de sistemas de administración mediante liposomas, tal como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse para el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se han acoplado las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamida-fenol, polihidroxiethylaspartamidafenol o polietilenoóxido-polilisina sustituidos con restos palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados con un tipo de polímeros biodegradables útiles para obtener la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos previstos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede ser liberado desde un parche por iontoforesis como se describe de forma general en *Pharmaceutical Research* 3 (6), 318 (1986).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento ocular o de otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como un ungüento o crema tópicos. Cuando se formula como un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear con una base de ungüento bien parafínica o bien miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de aceite-en-agua o una base de agua-en-aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en el ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o está en suspensión en un vehículo adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen caramelos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden presentar como supositorios o enemas.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrones que se administra de la forma en que se toma el rapé, es decir mediante una inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un contenedor con el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido para la administración como un pulverizador nasal o como gotas nasales incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o nebulizaciones de partículas finas que pueden ser generadas por medio de varios tipos de aerosoles presurizados, nebulizadores o insufladores de dosis controlada.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas y pulverizadores. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, disoluciones tampón, bacteriostáticos y solutos que pueden hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas selladas y frascos, y pueden almacenarse en un estado congelado-deshidratado (liofilizado) que requiere solo de la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

25 Se debería entender que además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen que ver con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

30 En los métodos de tratamiento y usos descritos anteriormente, se puede usar un compuesto de fórmula (I) solo, combinado con otro u otros compuestos de fórmula (I) diferentes o combinado con otros agentes terapéuticos. En particular, en métodos para tratar un estado mediado por al menos una quinasa de la familia ErbB y métodos para tratar neoplasmos susceptibles, se prevé una combinación con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales y/o anticuerpos, así como combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. El término "quimioterapéutico", como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier agente químico que tiene un efecto terapéutico sobre el sujeto al que se le administra. Los agentes "quimioterapéuticos" incluyen, pero sin limitarse a ellos, agentes antineoplásicos, analgésicos y antieméticos. Los antieméticos incluyen, pero sin limitarse a ellos, antagonistas de 5HT₃ tales como ondasetrón, granisetrón y similares; metaclopramida, desametasona y antagonistas de la neurocinina-1. Como se usa en la presente memoria, los "agentes neoplásicos" incluyen tanto los agentes citostáticos como los citotóxicos.

40 Las terapias de combinación según la presente invención comprenden, por lo tanto, la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y el uso de al menos otro método de tratamiento. En un modo de realización, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente quimioterapéutico. En otro modo de realización particular, la presente invención comprende la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente antineoplásico. Como

45 un aspecto adicional, la presente invención proporciona los métodos de tratamiento y usos como se han descrito anteriormente que comprenden administrar un compuesto de fórmula (I) junto con al menos un agente quimioterapéutico. En un modo de realización particular, el agente quimioterapéutico es un agente neoplásico. En otro modo de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente que comprende además al menos otro agente quimioterapéutico, más particularmente el agente

50 quimioterapéutico es un agente neoplásico.

Los compuestos de la fórmula (I) y al menos una terapia adicional para el tratamiento del cáncer se pueden emplear en combinación de forma concomitante o secuencial en cualquier combinación terapéuticamente adecuada con dichas otras terapias anticancerígenas. En un modo de realización, la otra terapia anticancerígena es al menos una terapia quimioterapéutica adicional que incluye la administración de al menos un agente neoplásico. En otro modo de realización, la otra terapia anticancerígena es al menos una terapia quimioterapéutica adicional que incluye la administración de al menos un antiemético. La administración en combinación de un compuesto de fórmula (I) con otros agentes antineoplásicos puede ser en combinación según la invención por administración concomitantemente en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluyen cada una de ellas uno de los compuestos. La combinación puede ser administrada

separadamente de forma secuencial en la que un agente antineoplásico se administra en primer lugar y el otro en segundo o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o lejana en el tiempo.

5 Cuando un compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con un agente quimioterapéutico, la dosis de cada compuesto puede ser diferente de la del compuesto cuando se usa solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica. La dosis apropiada del (de los) compuesto(s) de fórmula (I) y el (los) otro(s) agente(s) terapéuticamente activo(s) y los momentos relativos de administración se elegirán con el fin de obtener el efecto terapéutico combinado y están al alcance de la experiencia y discreción del médico que hace el tratamiento.

10 Entre los múltiples agentes quimioterapéuticos que se pueden usar en combinación con un compuesto de la presente invención están los agentes antineoplásicos. Los agentes antineoplásicos pueden inducir efectos antineoplásicos de forma específica del ciclo celular, es decir que son específicos de fase y actúan en una fase específica del ciclo celular, o se enlazan al DNA y actúan de forma no específica del ciclo celular, es decir no son específicas del ciclo celular y operan por otro mecanismo. Ambos tipos son agentes antineoplásicos y pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención.

15 Típicamente, cualquier agente quimioterapéutico que tiene actividad frente al neoplasmo susceptible que va a ser tratado puede ser utilizado en combinación con los compuestos de fórmula (I), con tal de que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia que emplea un compuesto de fórmula (I). Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, agentes antimicrotúbulos tales como los diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alcalinizantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos, tales como antraciclinas, actinomycinas y bleomicinas; inhibidores del topoisomerasa II tal como las epipodofilotoxinas; antimetabolitos, tales como la purina y análogos de la pirimidina y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I tales como las campotecinas; hormonas y análogos hormonales: inhibidores de la vía de transducción de señal; inhibidores de la angiogénesis de la tirosina quinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

25 Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos frente a los microtúbulos de las células tumorales durante M o la fase de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitarse a ellos, el paclitaxel y su análogo docetaxel. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitarse a ellos, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

30 Los agentes alquilantes son agentes antineoplásicos no fase específicos y fuertemente electrófilos. Generalmente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el DNA a través de los restos nucleofílicos de la molécula de DNA tales como los grupos fosfato, amino e hidroxilo. Dicha alquilación trastorna la función del ácido nucleico lo que lleva a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitarse a ellos, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalano y clorambucil; sulfonatos de alquilo, tales como busulfano; nitrosoureas, tales como carmustina; y traizenos, tales como dacarbazina.

35 Los agentes quimioterapéuticos antibióticos son agentes no específicos de fase que se enlazan o intercalan con el DNA. Generalmente, dicha acción produce complejos de DNA estables o ruptura de la hebra, lo que trastorna la función ordinaria de los ácidos nucleicos lo que lleva a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitarse a ellos, actinomycinas tales como la dactinomycina; antrociclinas tales como la daunorubicina y la doxorubicina; y bleomicinas.

40 Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitarse a ellos, las epipodofilotoxinas.

45 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de mandrágora. Los epipodofilotoxinas afectan típicamente a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con topoisomerasa II y DNA, lo que produce la rotura de la hebra. Las rupturas de hebra se acumulan y se produce la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitarse a ellos, etoposida y teniposida.

50 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de DNA) del ciclo celular inhibiendo la síntesis del DNA o inhibiendo la síntesis de las bases purina o pirimidina, limitando de esta forma la síntesis del DNA. Consecuentemente, la fase S no continúa y se produce la muerte celular. Los ejemplos antineoplásicos antimetabolito incluyen, pero sin limitarse a ellos, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecaptopurina y tioguanina.

55 Las campotecinas, incluyendo la camptotecina y los derivados de la camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Los ejemplos de campotecinas incluyen, pero sin limitarse a ellos, irinotecano, topotecano y las diversas formas ópticas de la 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina.

Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres en los que hay una relación entre la(s) hormona(s) y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos

hormonales que se cree que son útiles en el tratamiento de neoplasmos incluyen, pero sin limitarse a ellos, adrenocorticoesteroides, tales como la prednisona y la prednisolona que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y de la leucemia aguda en niños; la aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasa, tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano, útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y el carcinoma de mama dependiente de hormonas que contienen receptores del estrógeno; progestrinas tales como el acetato de megestrol útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y el carcinoma de endometrio; estrógenos, andrógenos y antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5- α -reductasas tales como la finasterida y la dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma de próstata y de la hipertrofia benigna de próstata; antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y sus análogos que estimulan la liberación de la hormona leutinizante (LH) y/o la hormona estimulante del folículo (FSH) para el tratamiento del carcinoma de próstata, por ejemplo, agonistas y antagonistas de la LHRH tales como el acetato de goserelina y la luprohida.

Los inhibidores de la vía de transducción de señal son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en la presente memoria, este cambio se refiere a la proliferación o diferenciación o supervivencia celulares. Los inhibidores de la transducción de señal útiles en la presente invención incluyen inhibidores de las tirosina quinasas receptoras, tirosina quinasas no receptoras, los bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasas, fosfotidil inositol-3 quinasas, señalización del mioinositol y oncogenes Ras.

Varias proteínas tirosina quinasas catalizan la fosforilación de restos de tirosilo específicos en varias proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteínas tirosina quinasas pueden clasificarse de forma amplia como quinasas receptoras o no receptoras.

Otras tirosina quinasas receptoras implicadas en la regulación del crecimiento celular y a veces denominadas receptores del factor de crecimiento, también pueden combinarse con un compuesto de la presente invención. Además de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFr, ErbB2 y ErbB4), otros inhibidores del receptor del factor de crecimiento que pueden combinarse con un compuesto de fórmula (I) incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), tirosina quinasa con dominios (TIE-2) de homología con el factor de crecimiento epidérmico, el receptor-1 del factor de crecimiento insulínico (IGFR-1), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de la efedrina (eph) y el protooncogen RET e inhibidores de las quinasas Akt. Hay varios inhibidores de los receptores del factor de crecimiento que se están desarrollando, incluyendo antagonistas del ligando, anticuerpos, inhibidores de la tirosina quinasa, oligonucleóticos antisentido y aptámeros. Los receptores del factor de crecimiento y los agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10 (6): 803-818; Shawver *et al* DDT Vol 2, No. 2, Febrero de 1997; y Lofts, F. J. *et al*, "Growth Factor Receptors as Targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, Ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC Press 1994, Londres. En un modo de realización, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de varios estados enumerados anteriormente, incluyendo la administración de un compuesto de fórmula (I) combinado con diferentes inhibidores de la ErbB. En un modo de realización preferido, los métodos comprenden administrar un compuesto de fórmula (I) combinado con lapatinib.

Las tirosina quinasas que no son quinasas receptoras del factor de crecimiento se denominan tirosina quinasas no receptoras. Las tirosina quinasas no receptoras útiles en la presente invención, las cuales son dianas o dianas potenciales para los fármacos antineoplásicos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa de Bruton y Bcr-Abl. Dichas quinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de la tirosina quinasa no receptora se describen en Sinh, S. y Corey, S. J., (1999) *Journal of Hematology and Stem Cell Research* 8 (5): 465-80; y en Bolen, J. B., Brugge, J. S., (1997) *Annual Review of Immunology* 15: 371-404.

Los bloqueantes del dominio SH2/SH3 son agentes que perturban el dominio SH2 o el SH3 enlazándose a varias enzimas o proteínas adaptadoras incluyendo PI3-K subunidad p85, quinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como diana para fármacos anticancerígenos se tratan en Smithgall, T. E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 34 (3) 125-32.

Los inhibidores de las serina/treonina quinasas incluyen polo quinasas ("PLK", por ejemplo PLK-1, PLK-2 y PLK-3) que tienen un papel decisivo en los procesos de regulación en el ciclo celular, incluyendo la entrada y la salida de la mitosis; bloqueantes de la cascada de las MAP quinasas, que incluyen los bloqueantes de las Raf quinasas (Rafk), quinasas reguladas extracelularmente o por mitógenos (MEKs) y quinasas reguladas extracelularmente (ERKs); y bloqueantes de miembros de la familia de proteína quinasas, incluyendo bloqueantes de los subtipos de PKCs (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta), la familia de quinasas I κ B (IKKa, IKKb), quinasas de la familia PKB, miembros de la familia de quinasas Akt, y quinasas receptoras del TGF beta también pueden usarse en combinación con un compuesto de la presente invención. Dichas serina/treonina quinasas y sus inhibidores se describen en la publicación PCT N° WO04/014899 de GlaxoSmithKline; Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*, 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60, 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*, 27: 41-64; Philip, P. A. y Harris, A. L. (1995), *Cancer*

Treatment and Research 78: 3-27, Lackey, K. *et al*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; y Martinez-Lacaci, L. *et al*, *Int. J. Cancer* (2000), 88 (1), 44-52. En un modo de realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar un compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de la PLK, más preferiblemente un compuesto descrito en la publicación PCT N° WO04/014899.

5 Los inhibidores de los miembros de la familia fosfoditil inositol-3 quinasa, incluyendo los bloqueantes de la PI3-quinasa, ATM, DNA-PK y Ku también son útiles combinados con la presente invención. Dichas quinasas se presentan en Abraham, R. T. (1996), *Current Opinion in Immunology* 8 (3) 412-8; Canman, C. E., Lim, D. S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S. P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 29 (7): 935-8; y Zhong, H. *et al*, *Cancer Res* (2000) 60 (6), 1541-1545.

10 También son útiles en combinación con la presente invención los inhibidores de la señalización mioinositol, tales como los bloqueantes de la fosfolipasa C y análogos del mioinositol. Dichos inhibidores de la señal se describen en Powis, G. y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC Press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de la vía de transducción de señal útiles en combinación con la presente invención son los inhibidores del oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesiltransferasa, geranyl-geranyl transferasa y CAAX proteasas así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que dichos inhibidores bloquean la activación de Ras en células que contienen mutantes Ras de tipo natural, actuando de este modo como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se presenta en Scharovsky, O. G., Rozados, V. R., Gervasoni, S. I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science* 7 (4) 292-8; Ashby, M. N. (1998), *Current Opinion in Lipidology* 9 (2) 99-102; y *BioChim. Biophys. Acta* (1989) 1423 (3): 19-30.

Como se ha mencionado anteriormente, el enlace de anticuerpos al ligando receptor de la quinasa también puede actuar como inhibidor de la transducción de señal. Este grupo de inhibidores de la vía de transducción de señal incluyen el uso de anticuerpos humanizados para la unión del ligando al dominio extracelular de las tirosina quinasas receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo específico C225 EGFR (véase Green, M. C. *et al*, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26 (4), 269-286); el anticuerpo Herceptin® ErbB2 (véase *Tyrosine Kinase Signaling in Breast Cancer: ErbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast Cancer Res.*, 2000, 2 (3), 176-183); y el anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R. A. *et al*, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a Monoclonal Anti-VEGF Antibody Blocks Tumor Growth in Mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Los inhibidores de la angiogénesis de las quinasas receptoras también pueden encontrar un uso en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 se han presentado anteriormente con respecto a los inhibidores de la transducción de señal (ambos receptores son tirosina quinasas receptoras). Otros inhibidores pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen el VEGFR (la tirosina quinasa receptora) pero se enlazan al ligando; los inhibidores de la integrina (alfav beta3) de molécula pequeña, que inhiben la angiogénesis; la endostatina y la angioestatina (no-RTK) también pueden ser útiles en combinación con inhibidores de la PLK.

Los agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la fórmula (I).

Los agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos bcl-2 antisentido) también pueden usarse en combinación con la presente invención. Los miembros de la familia de proteínas bcl-2 bloquean la apoptosis. La sobrerregulación del bcl-2 se ha relacionado por lo tanto con la quimiorresistencia. Hay estudios que han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula los miembros antiapoptóticos de la familia bcl-2 (por ejemplo, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para la infrarregulación de la expresión del bcl-2 en tumores han demostrado beneficios clínicos y se encuentran ahora en los ensayos de fase II/III, principalmente el oligonucleótido antisentido G3139 bcl-2 de Genta. Dichas estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para el bcl-2 se presentan en Water J. S. *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823 (2000); y Kitada S. *et al.*, *Antisense Res. Dev.* 4:71-79 (1994).

Los inhibidores de la señalización en el ciclo celular inhiben a las moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Las quinasas dependientes de la ciclina (CDKs) y su interacción controlan la progresión a través del ciclo celular eucariota. La activación e inactivación coordinada de diferentes complejos ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a lo largo del ciclo celular. Se encuentran en desarrollo varios inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, ejemplos de quinasas dependientes de la ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores de las mismas se describen, por ejemplo, en Rosania *et al.* *Exp. Opin. Ther. Patents* 10 (2): 215-230 (2000).

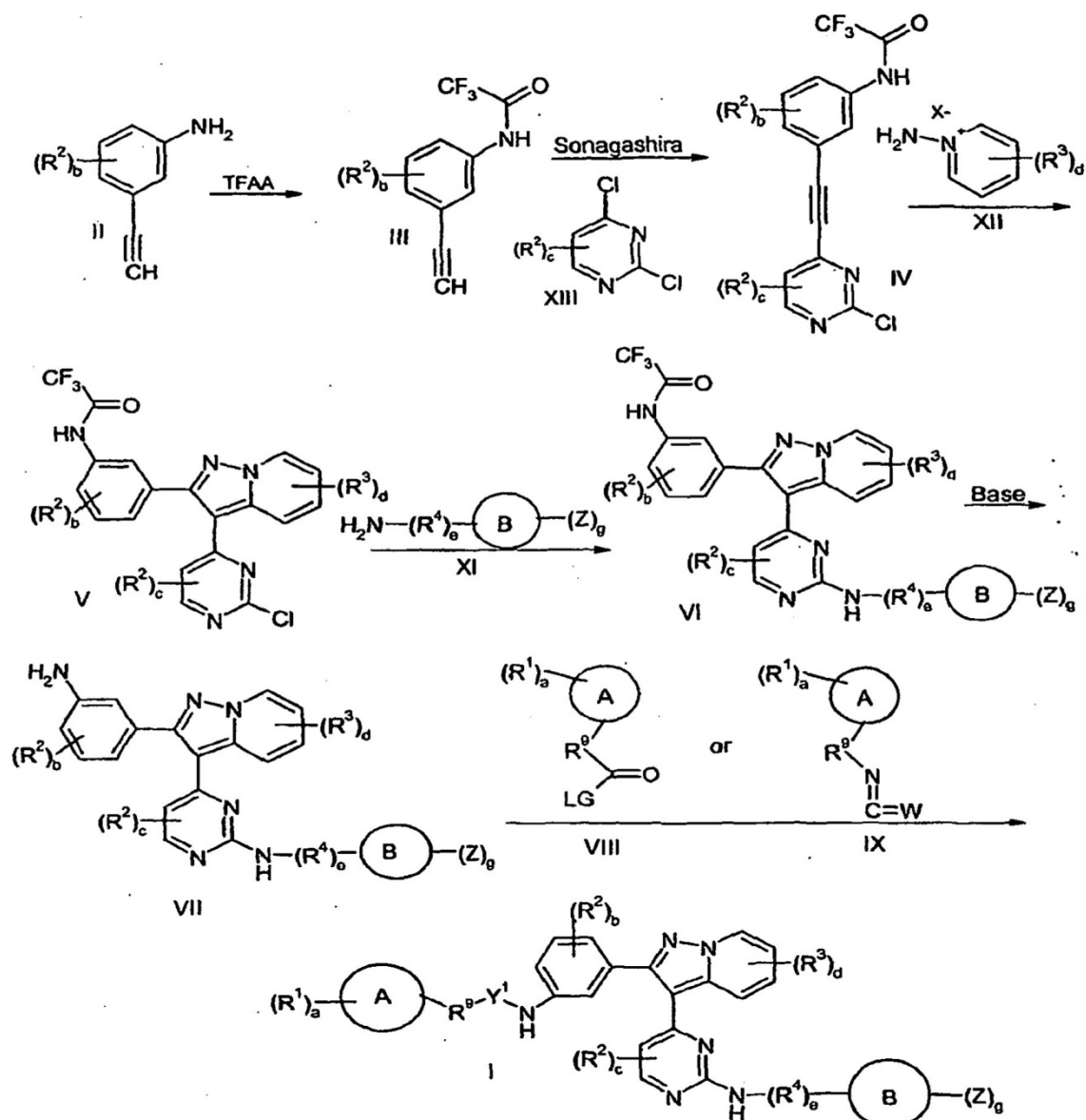
En un modo de realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar a un mamífero un compuesto de fórmula (I) combinado con un inhibidor de la vía de transducción de señal, particularmente erlotinib (TARCEVA®).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando los métodos descritos a continuación. En todos los esquemas descritos a continuación se entiende que se pueden emplear grupos protectores cuando sea necesario

según los principios generales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, véase T. W. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons. Estos grupos se pueden eliminar en cualquier etapa de la síntesis del compuesto usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. La elección de los procedimientos así como de las condiciones de reacción y el orden de su ejecución debe ser consistente con la preparación de compuestos de fórmula (I).

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar convenientemente por los métodos esquematizados en el esquema 1 siguiente:

Esquema 1



10 en la que:

X- es un anión (preferiblemente un halogenuro);

LG es un grupo saliente adecuado;

W es O o S; y

y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

15 Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) (habiéndose definido todas las fórmulas y todas las variables anteriormente) comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) o un compuesto de fórmula (IX) para preparar un compuesto de fórmula (I);

b) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

5 c) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en un compuesto diferente de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Más específicamente, el procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) comprende las etapas de:

10 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un derivado del ácido trifluoroacético para preparar un compuesto de fórmula (III);

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (XIII) para preparar un compuesto de fórmula (IV);

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de 1-aminopiridinio de fórmula (XII) para preparar un compuesto de fórmula (V);

15 d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (XI) para preparar un compuesto de fórmula (VI);

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con una base para preparar un compuesto de fórmula (VII);

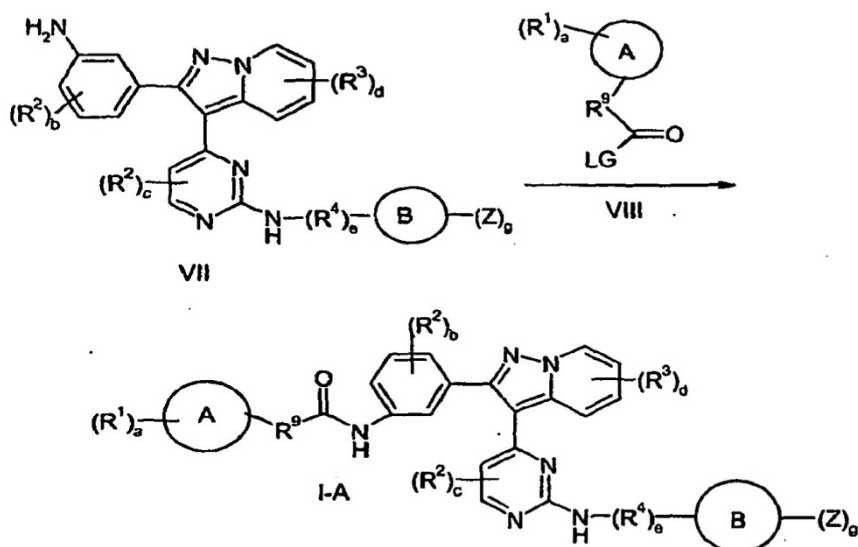
f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) o un compuesto de fórmula (IX) para preparar un compuesto de fórmula (I).

20 g) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

h) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en un compuesto diferente de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 Como será evidente para los expertos en la técnica, el orden de las etapas anteriores no es crítica en el procedimiento de la presente invención y el procedimiento se puede realizar usando cualquier orden de etapas adecuado.

Los compuestos de fórmula (I) en la que Y¹ es -C(O)- (es decir, los compuestos de la fórmula (I-A)) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII):

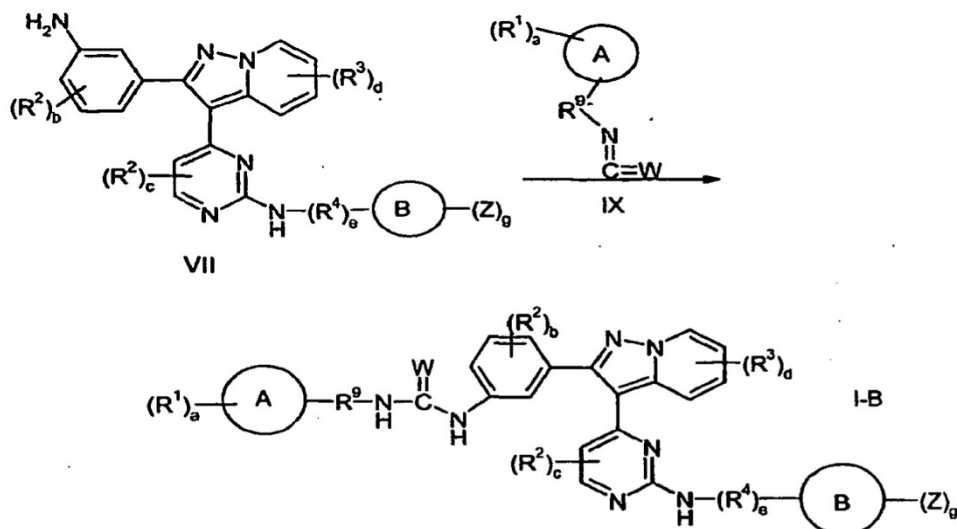


30 en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Los grupos salientes adecuados en los compuestos de fórmula (VIII) serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, los grupos halogenuro e hidroxilo. Generalmente, la reacción se realiza en un disolvente adecuado tales como diclorometano (DMC) o tetrahidrofurano. Los expertos en la técnica entenderán que cuando

LG es un hidroxilo, la reacción se puede realizar en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreuro de etilcarbodiimida (EDC). Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar usando métodos convencionales en la técnica. Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (I-A) pueden ser transformados en diferentes compuestos de fórmula (I), por ejemplo un compuesto de fórmula (I) en el que Y^1 es distinto de $-C(O)-$, usando métodos convencionales. Las transformaciones representativas de los compuestos de fórmula (I-A) se describen a continuación en la presente memoria.

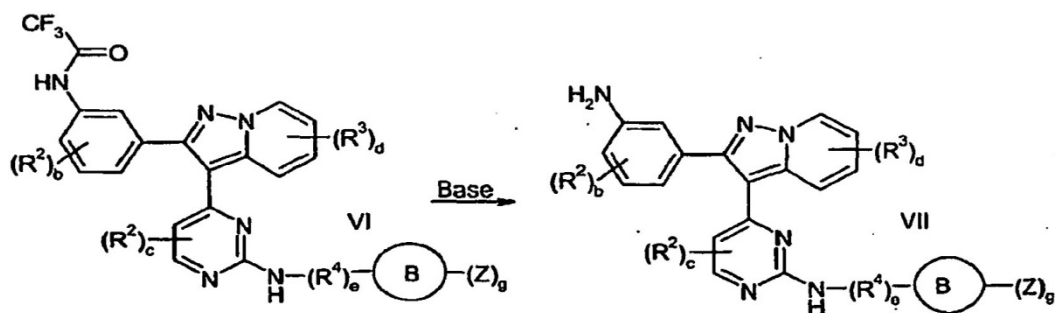
Los compuestos de fórmula (I) en los que Y^1 es $-N(H)C(O)-$ o Y^1 es $-N(H)C(S)-$ (es decir, compuestos de fórmula (I-B)) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un isocianato o isotiocianato de fórmula (IX):



en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Esta reacción se puede realizar usando condiciones convencionales en la técnica tal como reacciones de acoplamiento, incluyendo el uso de un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o DCM a temperatura ambiente o con calentamiento de aproximadamente 40 a aproximadamente 100°C. Los compuestos de fórmula (IX) están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar usando métodos convencionales en la técnica.

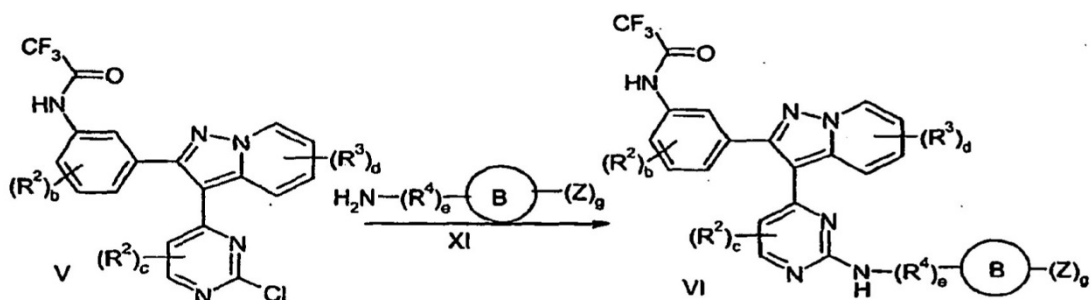
Un compuesto de fórmula (VII) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con una base:



en los que todas las variables como se han definido anteriormente.

Las bases adecuadas incluyen el hidróxido de litio y el hidróxido de sodio. La reacción se puede realizar en un disolvente adecuado. Los ejemplos de disolventes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, tetrahidrofurano y agua. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente o con calentamiento de aproximadamente 40 a aproximadamente 60°C:

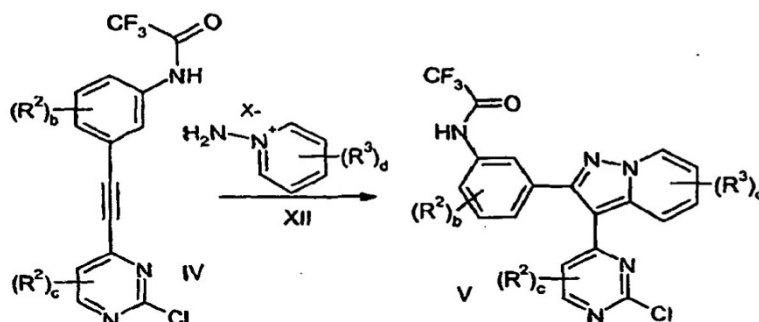
Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con una amina de fórmula (XI):



en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

La reacción se puede realizar en un disolvente en condiciones de reflujo o en un aparato de microondas a una temperatura de aproximadamente 100 a aproximadamente 180°C en un recipiente adecuado. Los ejemplos de disolventes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, 1,4-dioxano, etanol y N,N-dimetilformamida. Como será evidente para los expertos en la técnica de la química orgánica, será deseable catalizar esta reacción para la preparación de algunos compuestos de fórmula (VI). Por ejemplo, para compuestos de fórmula (XI) y (VI) en los que e es 0 y el anillo B es arilo, puede ser deseable realizar la reacción en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico. Como será evidente también para los expertos en la técnica, también puede ser adecuado colocar grupos protectores apropiados antes de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (XI). Por ejemplo, en el modo de realización en el que Z es un grupo que contiene una amina primaria o secundaria, la adición se realiza preferiblemente cuando la amina está protegida como, por ejemplo, mediante su correspondiente trifluoroacetamida. La elección, instalación y eliminación de los grupos protectores apropiados para reacciones tal como estas son convencionales en la técnica. Los compuestos de fórmula (XI) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados usando técnicas convencionales en la técnica.

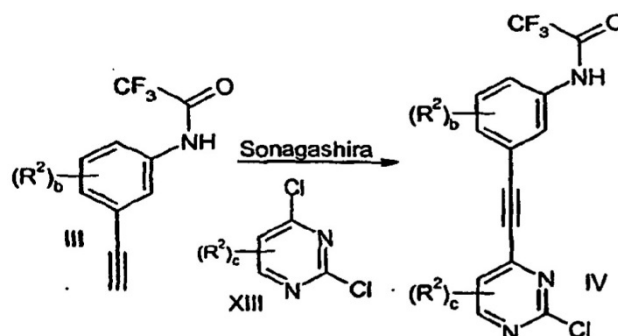
Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de 1-aminopiridinio de fórmula (XII):



en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

La reacción se realiza generalmente en presencia de una base o un disolvente adecuado. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero sin limitarse a ellos, carbonato de potasio e hidróxido de potasio. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen sulfóxido de dimetilo, diclorometano, metanol y N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XII) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados usando métodos convencionales en la técnica.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (XIII):



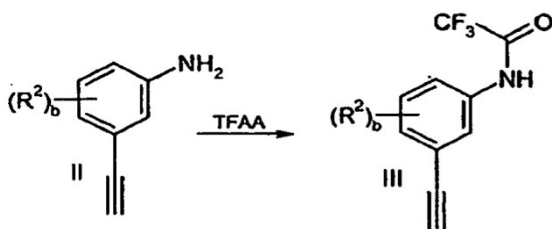
en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

La reacción se realiza generalmente usando las condiciones convencionales de la reacción de Sonogashira. En particular, la reacción se realiza generalmente en presencia de un catalizador, especies de cobre (I) y base en un disolvente tal como tetrahidrofurano, según el método de Sonogashira, Kenkichi "Palladium-catalyzed alkynylation", *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* 1, 493-529, 2002. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen los catalizadores de paladio tal como el diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Un ejemplo de una base adecuada es la trietilamina. Los compuestos de fórmula (XIII) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados usando métodos convencionales en la técnica.

5

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir del compuesto de 3-etinilanilina correspondiente de fórmula (II) usando un derivado del ácido trifluoroacético tal como el anhídrido trifluoroacético en condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica:

10

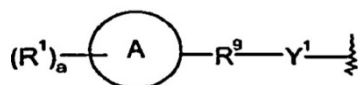


en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (II) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados usando métodos convencionales en la técnica.

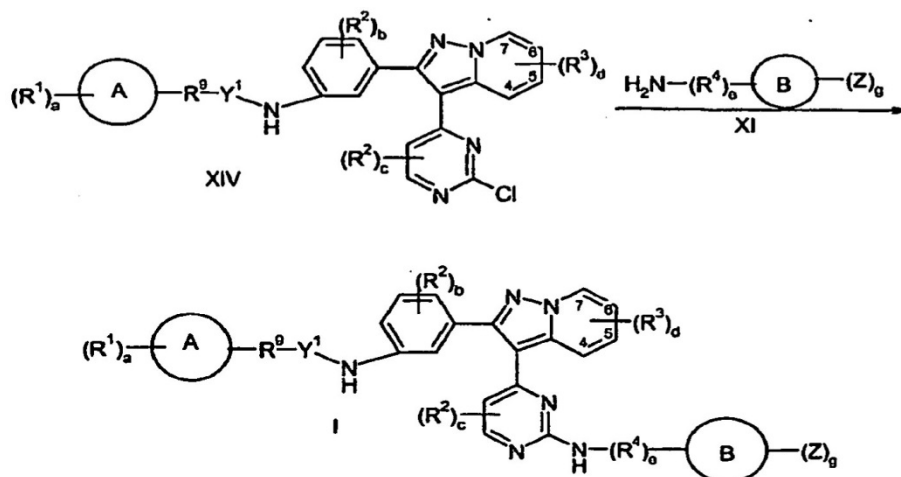
15

Como se ha indicado anteriormente, el orden de las etapas del procedimiento no es crítico en la práctica de la presente invención. Por ejemplo, será evidente para los expertos en la técnica que la reacción con un compuesto de fórmula (VIII) para la colocación del resto:



20

se puede realizar antes de la reacción con el compuesto de fórmula (XI). Este procedimiento se puede realizar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con una amina de fórmula (XI) usando las condiciones de reacción convencionales.



en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

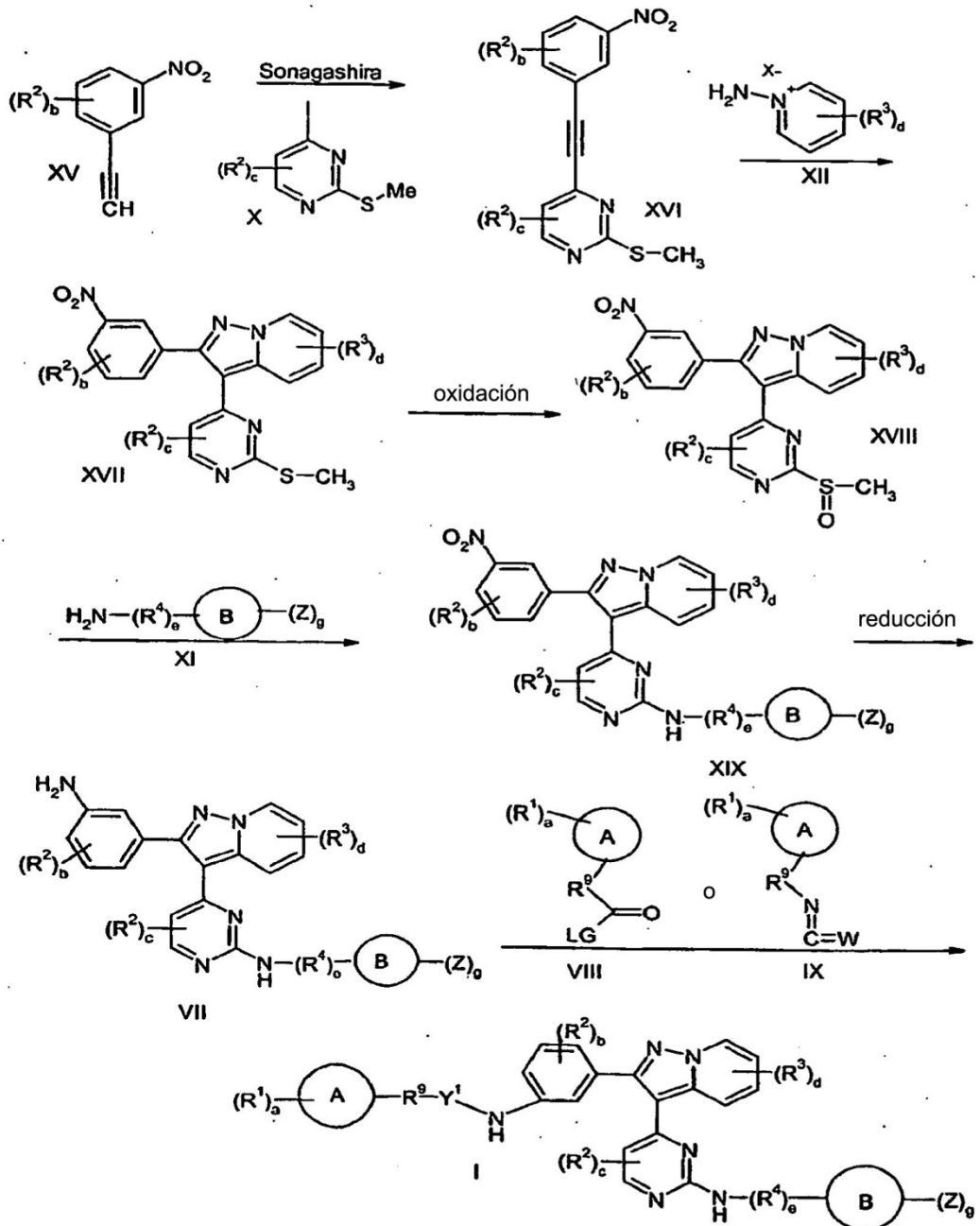
25

El compuesto de fórmula (XIV) se puede preparar adecuadamente por eliminación del grupo trifluoroacetilo de un compuesto de fórmula (V) y reacción con un compuesto de fórmula (VIII) como se ha descrito anteriormente. La eliminación del grupo trifluoroacetilo del compuesto de fórmula (V) se puede realizar usando técnicas bien conocidas en la técnica para la eliminación de dichos grupos.

30

Según otro procedimiento de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se indica en el esquema 2 siguiente:

Esquema 2



donde:

Me es $-\text{CH}_3$;

5 X⁻ es un anión (preferiblemente un halogenuro);

LG es un grupo saliente adecuado;

W es O o S; y

todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

10 Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) (habiéndose definido todas las fórmulas y todas las variables anteriormente) comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XV) con un compuesto de fórmula (X) para preparar un compuesto de fórmula (XVI);

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de 1-aminopiridinio de fórmula (XII) para preparar un compuesto de fórmula (XVII);

5 c) oxidar el compuesto de fórmula (XVII) para preparar un compuesto de fórmula (XVIII);

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XI) para preparar un compuesto de fórmula (XIX);

e) reducir el compuesto de fórmula (XIX) para preparar un compuesto de fórmula (VII);

10 f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) o un compuesto de fórmula (IX) para preparar un compuesto de fórmula (I);

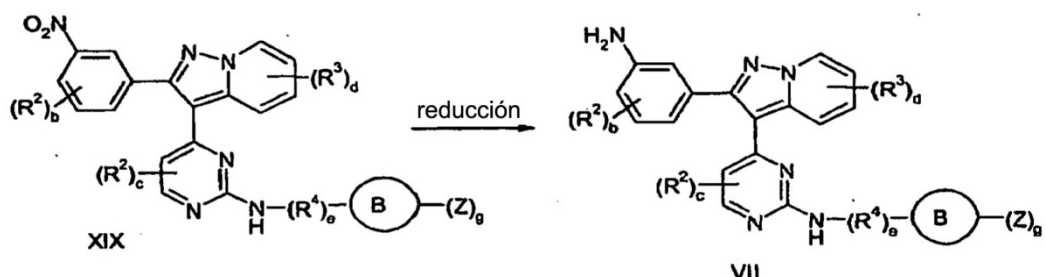
g) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

15 h) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en un compuesto diferente de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Como será evidente para los expertos en la técnica, el orden de las anteriores etapas no es crítica en el procedimiento de la presente invención y puede variar dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes. El procedimiento se puede realizar usando cualquier orden de etapas adecuado.

20 Los métodos para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) o un compuesto de fórmula (IX) para preparar un compuesto de fórmula (I) han sido descritos anteriormente.

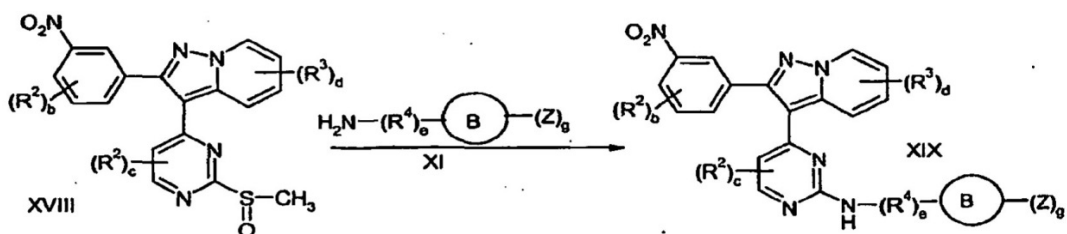
Según el esquema 2, los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar mediante la reducción de un compuesto de fórmula (XIX):



en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

25 Convenientemente, se pueden emplear las condiciones estándar para la reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula (XIX) para preparar un compuesto de fórmula (VII). Un ejemplo de las condiciones de reacción adecuadas para esta reducción incluye, pero sin limitarse a ella, la reacción con sulfuro de sodio no hidratado en etanol.

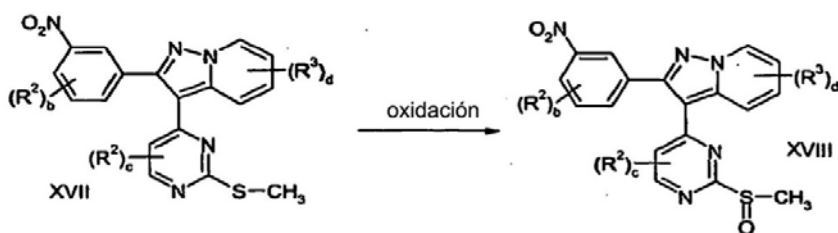
Un compuesto de fórmula (XIX) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XI):



30 en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Esta reacción se realiza generalmente por calentamiento en microondas de una disolución del compuesto de fórmula (XVIII) y de un compuesto de fórmula (XI) a una temperatura de aproximadamente 120 a 180°C en un disolvente, tal como etanol, con una cantidad catalítica de un ácido, tal como ácido clorhídrico.

Un compuesto de fórmula (XVIII) se puede preparar oxidando un compuesto de fórmula (XVII) usando reactivos convencionales:



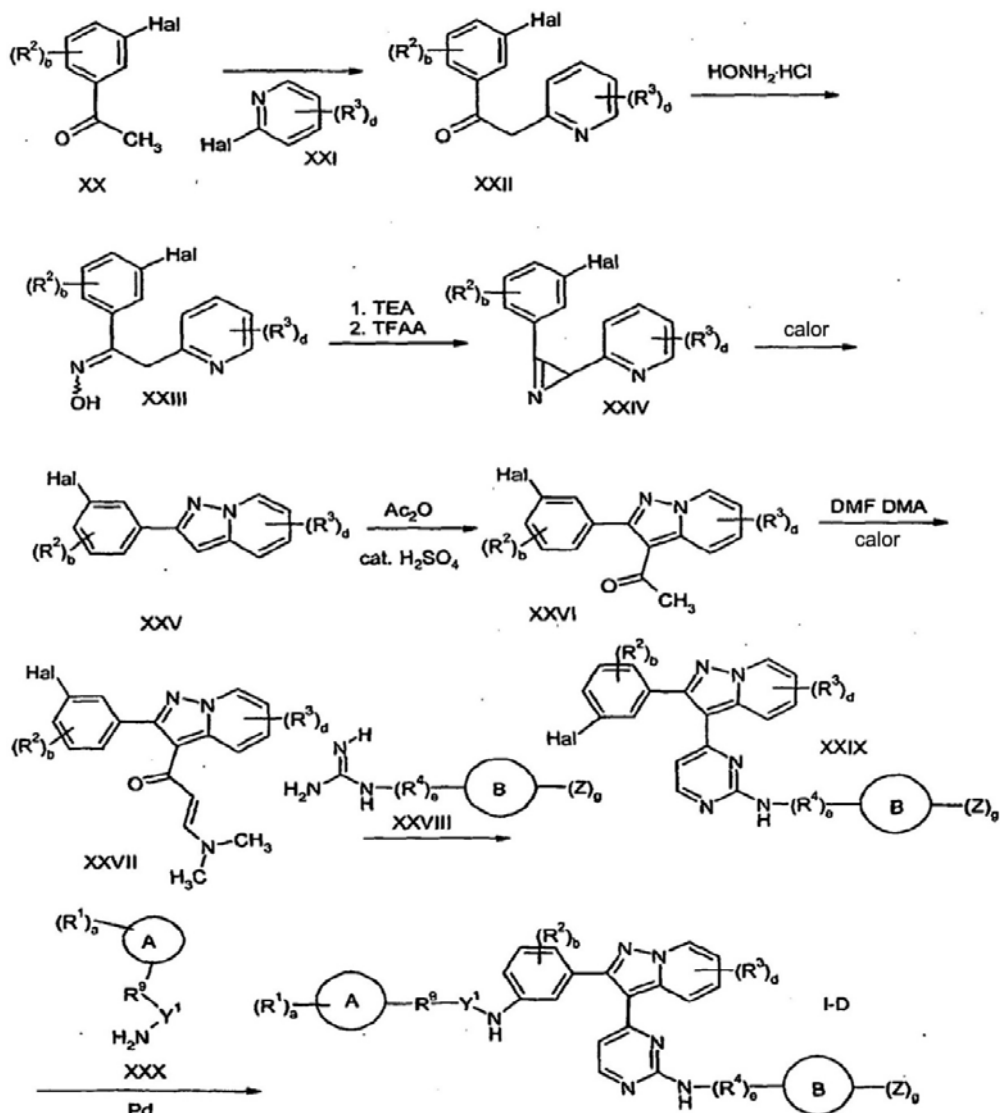
en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

- 5 Los ejemplos de reactivos de oxidación adecuados útiles para esta reacción incluyen el ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) al 50% en un disolvente tal como DCM, pero sin limitarse a él.

Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la preparación de un compuesto de fórmula (V).

- 10 Un método alternativo para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que c es 0 (es decir un compuesto de fórmula (I-D)) se muestra en el esquema 3 siguiente:

Esquema 3



donde:

cada Hal es el mismo o diferente halógeno; y

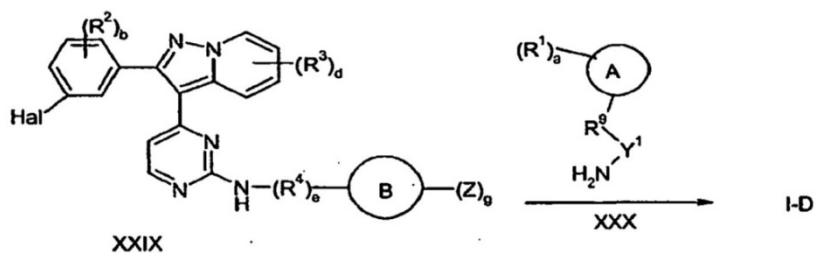
todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) (habiéndose definido anteriormente todas las fórmulas y variables) comprende las etapas de:

- 5 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (XXI) para preparar un compuesto de fórmula (XXII);
- b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXII) con hidroxilamina para preparar un compuesto de fórmula (XXIII);
- 10 c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con un agente adecuado para convertir la hidroxilamina en un grupo saliente en presencia de una base, para preparar un compuesto de fórmula (XXIV);
- d) calentar el compuesto de fórmula (XXIV) para preparar un compuesto de fórmula (XXV);
- e) acetilar el compuesto de fórmula (XXV) para preparar un compuesto de fórmula (XXVI);
- 15 f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXVI) con dimetilacetal de dimetilformamida para preparar el compuesto vinilogo de fórmula (XXVII);
- g) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) con un compuesto de fórmula (XXVIII) con calentamiento para preparar un compuesto de fórmula (XXIX);
- h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXX) para preparar un compuesto de fórmula (I-D);
- 20 i) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I-D) en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y
- j) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I-D) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en un compuesto diferente de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 Como será evidente para los expertos en la técnica, el orden de las etapas anteriores no es crítico para el procedimiento de la presente invención, y el procedimiento se puede realizar usando cualquier orden de etapas adecuado. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XXVI) puede ser amilado con un reactivo de fórmula (XXX) antes de la formación del anillo de pirimidina mediante la secuencia de reacciones indicada en el esquema 3.

30 Más específicamente, un compuesto de fórmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXX):

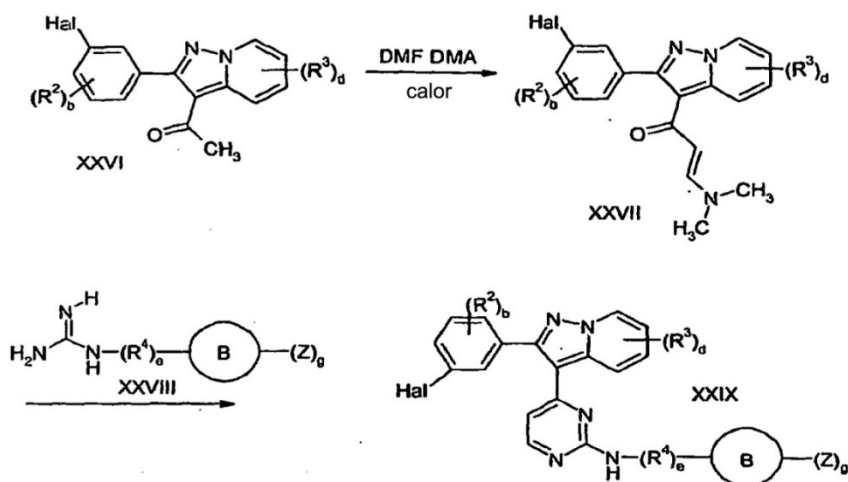


en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

35 La reacción se realiza generalmente calentando una mezcla del compuesto de fórmula (XXX) con un compuesto de fórmula (XXIX) en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd₂dba₃, en presencia de una base, tal como Cs₂CO₃, con un aditivo tal como Xantfos en un disolvente, tal como 1,4-dioxano. Un método preferido para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXX) usando estas condiciones es por irradiación en un dispositivo de microondas a una temperatura de al menos 150°C.

40 Los expertos en la técnica apreciarán que un compuesto de fórmula (XXX) es un derivado de amida tal que Y¹ contiene CO enlazado a la amina del compuesto de fórmula (XXX). La reacción puede proporcionar por lo tanto un compuesto diana de fórmula (I) que contiene una amida tal que Y¹ es un grupo carbonilo enlazado a la amina.

Un compuesto de fórmula (XXVI) se puede convertir en un compuesto de fórmula (XXIX) mediante un procedimiento en dos etapas, primero convirtiendo el compuesto de fórmula (XXVI) en una amida vinílica de fórmula (XXVII) y a continuación haciendo reaccionar la amida vinílica con una guanidina de fórmula (XXVIII).

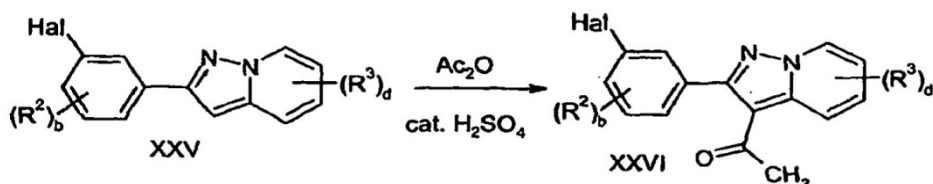


5 donde todas las variables son como se han definido anteriormente.

La conversión del compuesto de fórmula (XXVI) en la amida vinílica de fórmula (XXVII) se puede realizar calentando el compuesto de fórmula (XXVI) con un reactivo tal como dimetilacetal de dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 100°C. Reactivos alternativos para realizar esta transformación incluyen el di-*tert*-butilacetal de dimetilformamida, pero sin limitarse a él.

10 La reacción de la amida vinílica de fórmula (XXVII) con la guanidina de fórmula (XXVIII) se realiza generalmente en un disolvente, tal como el dioxano, en presencia de una base, tal como la trietilamina y el carbonato de potasio. Un método preferido para calentar la reacción es irradiando la mezcla en un dispositivo de microondas a una temperatura de al menos 150°C.

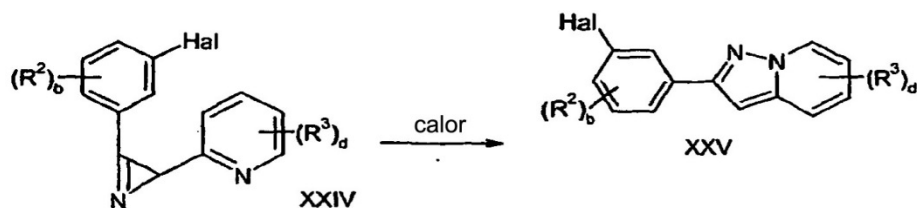
El compuesto de fórmula (XXVI) se puede preparar por acetilación de un compuesto de fórmula (XXV):



15 en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

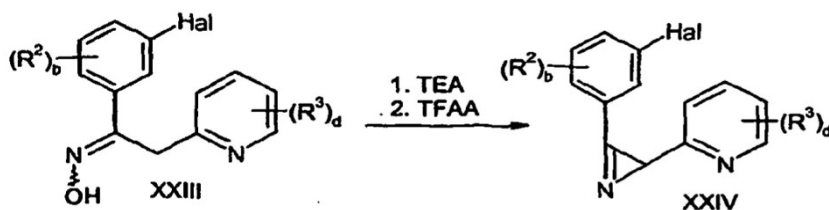
La reacción se puede realizar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXV) con un reactivo acetilante adecuado en presencia de un catalizador ácido con calentamiento. Preferiblemente, la reacción se calienta a una temperatura de aproximadamente 100°C. Los ejemplos de reactivos acetilantes adecuados incluyen el anhídrido acético, pero sin limitarse a él. Un ejemplo de un catalizador ácido adecuado es ácido sulfúrico.

Un compuesto de fórmula (XXV) se puede obtener calentando un compuesto de fórmula (XXIV):



25 Generalmente, la reacción se realiza en un disolvente, tal como 1,2-dicloroetano, a una temperatura de al menos 150°C. Un método útil para calentar un compuesto de fórmula (XXIV) para realizar esta conversión es usar un dispositivo de microondas.

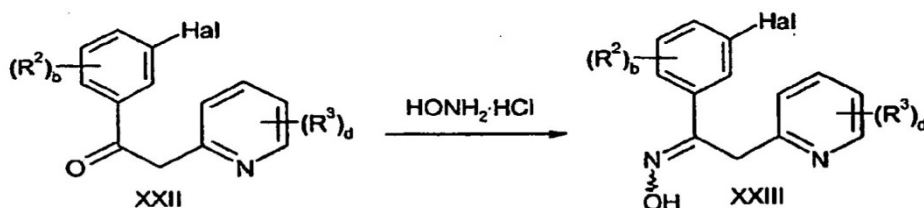
Un compuesto de fórmula (XXIV) puede ser preparado por tratamiento de un compuesto de fórmula (XXIII) con un agente adecuado para la conversión del resto hidroxilamina en un grupo saliente en presencia de una base:



en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Los agentes adecuados para realizar dicha conversión incluyen el anhídrido trifluoroacético con una base, tal como la trietilamina, en un disolvente, tal como el DCM.

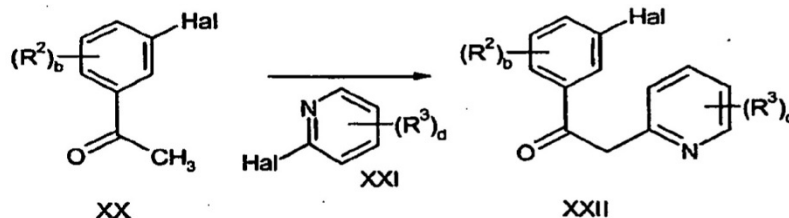
- 5 Un compuesto de fórmula (XXIII) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXII) con hidroxilamina:



en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

- 10 La reacción se puede realizar en un disolvente, tal como MeOH, en presencia de una base, tal como el hidróxido de sodio, y particularmente el hidróxido de sodio acuoso al 10%.

El compuesto de fórmula (XXII) se puede preparar por condensación de un compuesto de fórmula (XX) con un compuesto piridínico de fórmula (XXI):

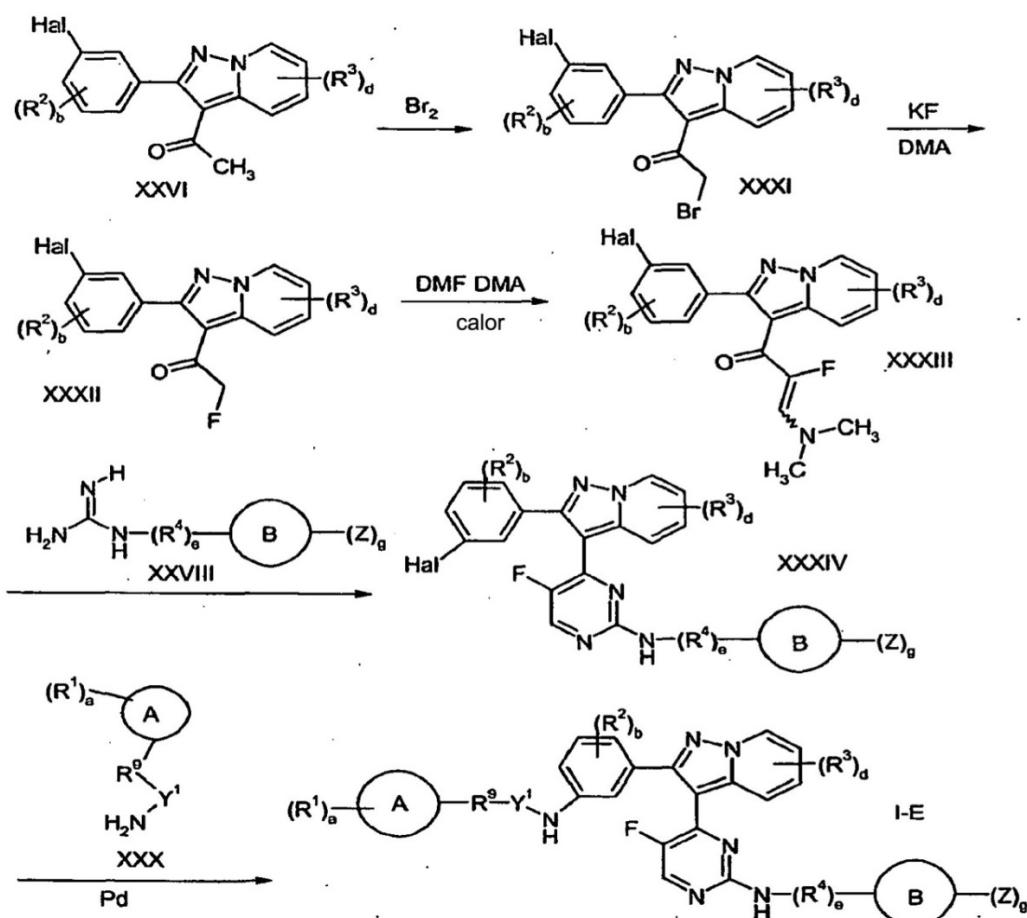


en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

- 15 Las condiciones adecuadas para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (XXI) incluyen, pero sin limitarse al tratamiento de un compuesto de fórmula (XX) con una base, tal como hidruro de sodio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, y tratar esta mezcla con un compuesto de fórmula (XXI). Hal es preferiblemente Br o I en un compuesto de fórmula (XX). En un compuesto de fórmula (XXI), Hal es preferiblemente Cl.
- 20 En un modo de realización adicional de la invención, un compuesto de fórmula (I) en la que cis 1 y R² es F (es decir, un compuesto de fórmula (I-E)) se puede preparar según el método mostrado en el esquema 3a siguiente. Según este método, un compuesto de fórmula (XXVI) se puede convertir en un derivado fluorado de fórmula (XXXII) mediante un protocolo en dos etapas. El derivado fluorado de fórmula (XXXII) se puede convertir en un compuesto de fórmula (I-E) usando procedimientos análogos a los descritos en el esquema 3:

25

Esquema 3a



en los que cada Hal es el mismo halógeno o diferente; y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

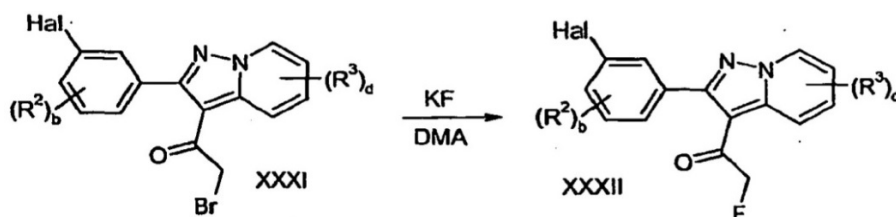
- 5 Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) (habiéndose definido todas las fórmulas y variables anteriormente) comprende las etapas de:
- bromar el compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto de fórmula (XXXI);
 - fluorar el compuesto de fórmula (XXXI) para preparar un compuesto de fórmula (XXXII);
 - hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII) con di-*ter*-butiacetal de dimetilformamida para preparar un compuesto de fórmula (XXXIII);
 - hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXIII) con un compuesto de fórmula (XXVIII) con calentamiento para preparar un compuesto de fórmula (XXXIV);
 - hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXIV) con un compuesto de fórmula (XXX) para preparar un compuesto de fórmula (I-E);
 - convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I-E) en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y
 - convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I-E) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en un compuesto diferente de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 20 Como será evidente a los expertos en la técnica, el orden de las etapas anteriores no es crítico para el procedimiento de la presente invención, y el procedimiento puede realizarse usando cualquier orden adecuado en las etapas.

Más específicamente, un compuesto de fórmula (I-E) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XXXIV) con un compuesto de fórmula (XXX) de forma análoga a la reacción del compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXX) en el esquema 3 anterior.

- 5 El compuesto de fórmula (XXXIV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXIII) con un compuesto de fórmula (XXVIII) con calentamiento de forma análoga a la reacción del compuesto vinílico de fórmula (XXVII) con el compuesto de fórmula (XXVIII) en el esquema 3 anterior.

Un compuesto de fórmula (XXXIII) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII) con di-*ter*-butilacetal de dimetilformamida de forma análoga a la reacción del compuesto de fórmula (XXVI) para preparar el compuesto de fórmula (XXVII) en el esquema 3 anterior.

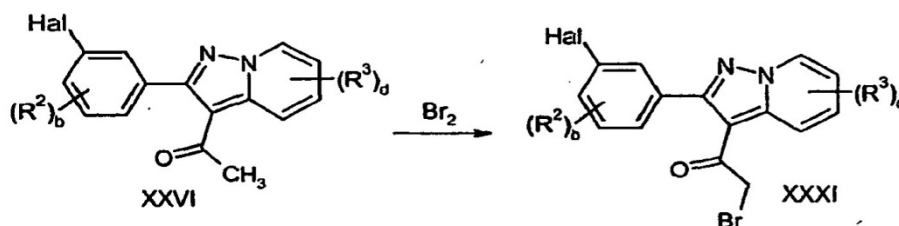
- 10 El compuesto de fórmula (XXXIII) se puede preparar fluorando el compuesto de fórmula (XXXI):



en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

- 15 Esta reacción se puede realizar tratando el compuesto bromado de fórmula (XXXI) con un reactivo fluorante, tal como fluoruro de potasio, en un disolvente tal como dimetilacetamida. Un ejemplo de un reactivo fluorante adecuado incluye el fluoruro de potasio, pero sin limitarse a él.

El compuesto de fórmula (XXXI) se puede preparar por bromación del compuesto de fórmula (XXXVI) con un agente bromante adecuado en un disolvente adecuado:

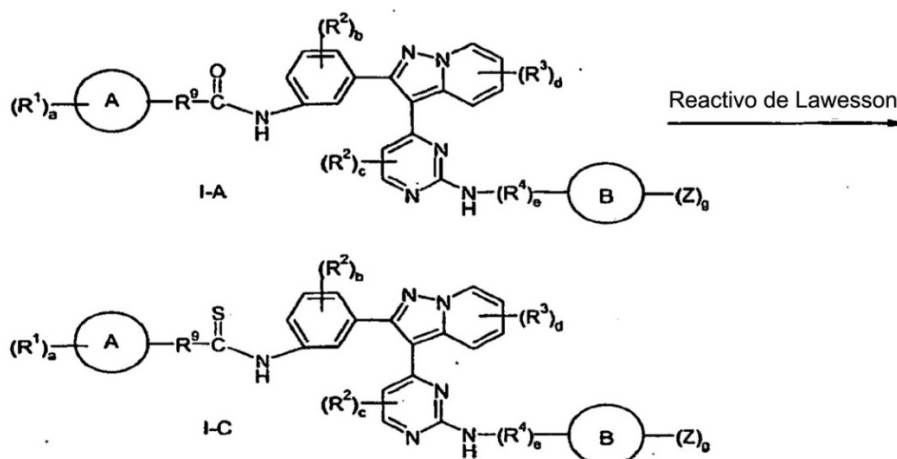


en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

- 20 Un ejemplo de agente de bromación incluye el bromo. Un ejemplo de un disolvente adecuado es el ácido acético glacial.

Los expertos en la técnica apreciarán que la elección de la secuencia de reacción empleada para preparar un compuesto de fórmula (I) particular puede depender del compuesto de fórmula (I) específico que se desea así como de la disponibilidad de los materiales iniciales.

- 25 Como será evidente para los expertos en la técnica, un compuesto de fórmula (I) se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I) usando métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un método para convertir un compuesto de fórmula (I) en el que Y¹ es -C(O)- (es decir, un compuesto de fórmula (I-A)) en otro compuesto de fórmula (I) comprende tratar un compuesto de fórmula (I-A) con el reactivo de Lawesson.



Las condiciones adecuadas para esta reacción serán evidentes para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

- 5 Un compuesto de fórmula (I) en el que el resto anillo B-(Z)_g es un grupo tetrahydroisoquinolina, donde la amina tetrahydroisoquinolina es una amina terciaria, puede ser convertido en otro compuesto de fórmula (I) en el que la amina es una amina terciaria que lleva un grupo metilo. Esta transformación se puede realizar mediante un procedimiento de aminación reductora. Los procedimientos de aminación reductora son bien conocidos en la bibliografía e incluyen, por ejemplo, agitar el compuesto que lleva la amina secundaria en un disolvente adecuado en presencia de formaldehído anhidro y triacetoxiborohidruro de sodio y un ácido catalítico. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen DCM o N,N-dimetilformamida. Un ejemplo de un ácido adecuado es el ácido acético.

Basándose en esta descripción y en los ejemplos contenidos en la presente memoria, un experto en la técnica puede convertir fácilmente un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en un compuesto de fórmula (I) diferente o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 15 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) radiomarcados y compuestos de fórmula (I) biotinados y sus versiones unidas a un soporte sólido. Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados y los compuestos de fórmula (I) biotinados se pueden preparar usando técnicas convencionales. Por ejemplo los compuestos de fórmula (I) radiomarcados se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con litio gaseoso en presencia de un catalizador apropiado para producir los compuestos de fórmula (I) radiomarcados.

En un modo de realización, los compuestos de fórmula (I) están tritiados.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados y los compuestos de fórmula (I) biotinados son útiles en ensayos para la identificación de compuestos que inhiben al menos una quinasa de la familia ErbB, para la identificación de los compuestos para el tratamiento de un estado mediado por al menos una quinasa de la familia ErbB y para el tratamiento de neoplasmos susceptibles. Consecuentemente, la presente invención proporciona un método de ensayo para identificar dichos compuestos, comprendiendo dicho método la etapa de unir específicamente el compuesto de fórmula (I) radiomarcado o el compuesto de fórmula (I) biotinado a la proteína o los homogenados celulares diana. Más específicamente, los métodos de ensayo adecuados incluirán ensayos de enlace competitivo.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados y los compuestos de fórmula (I) biotinados y sus versiones unidas a un soporte sólido se pueden emplear en los ensayos según los métodos convencionales en la técnica.

- 30 Los siguientes ejemplos están previstos únicamente como ilustración y no pretenden limitar de ningún modo el alcance de la invención, estando la invención definida por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

- 35 Como se usa en la presente memoria, los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente se usan abreviaturas convencionales de una letra o de tres letras para denominar a los restos aminoácidos que se supone que están en su configuración L a menos que se especifique de otro modo. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales iniciales se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria.

g (gramos)

mg (miligramos)

L (litros)

mL (mililitros)

ES 2 421 450 T3

mL (microlitros)	psi (libras por pulgada cuadrada)
M (molar)	mM (milimolar)
i.v. (intravenoso)	Hz (hertzio)
MHz (megahertzio)	mol (moles)
mmol (milimoles)	Ta (temperatura ambiente)
min (minutos)	h (horas)
PF (punto de fusión)	TLC (cromatografía en capa fina)
T _r (tiempo de retención)	RP (fase inversa)
MeOH (metanol)	i-PrOH (isopropanol)
TEA (triethylamina)	TFA (ácido trifluoroacético)
TFAA (anhídrido trifluoroacético)	THF (tetrahidrofurano)
DMSO (sulfóxido de dimetilo)	AcOEt (EtOAc)
DME (1,2-dimetoxietano)	DMC (CH ₂ Cl ₂ ; diclorometano)
DCE (dicloroetano)	DMF (N,N-dimetilformamida)
DMPU (N,N'-dimetilpropilenoúrea)	CDI (1,1-carbonildiimidazol)
IBCF (CHCl ₃ -ato de isobutilo)	HOAc (ácido acético)
HOSU (N-hidroxisuccinimida)	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)
mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico)	KOH (hidróxido de potasio)
N ₂ CO ₃ (carbonato de sodio)	NaHCO ₃ (bicarbonato de sodio)
LiOH·H ₂ O (hidróxido de litio monohidratado)	K ₂ CO ₃ (carbonato de potasio)
CHCl ₃ (cloroformo)	Na ₂ SO ₄ (sulfato de sodio)
BOC (<i>ter</i> -butiloxicarbonilo)	Ac (acetilo)
DCC (diciclohexilcarbodiimida)	CBZ (benciloxicarbonilo)
Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo)	atm (atmósfera)
TMSE (2-(trimetilsilil)etilo)	TMS (trimetilsililo)
TIPS (triisopropilsililo)	TB (t-butildimetilsililo)
DMAP (4-dimetilaminopiridina)	BSA (albúmina de suero bovino)
ATP (adenosintrifosfato)	HRP (peroxidasa de rábano)
Ac ₂ O (anhídrido acético)	DMA (dimetilacetilo)
Pd ₂ dba ₃ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0))	
NaCNBH ₃ (cianoborohidruro de sodio)	TMSCI (clorotrimetilsilano)
DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco)	
HPLC (cromatografía líquida de altas prestaciones)	
BOP (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico)	
TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio)	
HBTU (hexafluorofosfato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'.tetrametiluronio)	

HEPES (ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazina-etanosulfónico)

DPPA (difenilfosforilazida)

fHNO₃ (HNO₃ fumante)

EDC (hidrocloruro de etilcarbodiimida)

EDTA (ácido etilendiaminotetraacético)

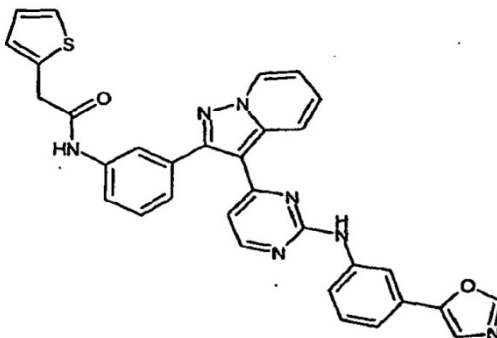
Todas las referencias al éter se refieren al éter dietílico; salmuera se refiere a una disolución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizan en atmósfera inerte a TA, a menos que se indique de otra forma.

5 Se registraron los espectros de RMN de ¹H con un dispositivo Varian VXR-300, un Varian Unity-300, Varian Unity-400 o General Electric QE-300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades de δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de fraccionamiento describen multiplicidades aparentes y se denominan s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), m (multiplete) y br (amplio).

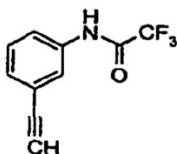
10 Se registraron los espectros de masas (MS) de baja resolución en un espectrómetro JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102 o SCIEX-APIiii; los MS de alta resolución se obtuvieron usando un espectrómetro JOEL SX-102A. Todos los espectros de masas se tomaron con métodos de ionización por electropulverización (ESI), ionización química (CI), impacto electrónico (EI) o bombardeo de átomos rápidos (FBA). Los espectros de infrarrojos (IR) se obtuvieron con un espectrómetro Nicolet 510 FT-IR usando una célula de NaCl de 1 mm. Todas las reacciones se controlaron por
15 cromatografía en capa fina sobre placas de gel de sílice E. Merck de 0,25 mm (60F-254), se visualizaron con luz UV, ácido fosfomolibdico etanólico al 5% o disolución de p-anisaldehído o espectrometría de masas (electropulverización o AP). La cromatografía ultrarrápida en columna se realizó sobre gel de sílice (malla 230-400, Merck) o usando un dispositivo de cromatografía sobre gel de sílice automático (Isco, Inc. Sq 16x o 100sg Combiflash).

20 Los tiempos de retención por HPLC que se indican (Tr) se obtuvieron con un instrumento Waters 2795 unido a un detector de red de diodos Waters 996 con lectura de 210-500 nm. La columna usada fue una Synergi Max-RP (50 x 2 mm) modelo #00B-4337-B0. El gradiente de disolvente fue de MeOH al 15%:agua hasta 100% de MeOH (ácido fórmico al 0,1%) durante 6 minutos. El caudal fue de 0,8 mL/min. El volumen de inyección fue de 3 microlitros.

Ejemplo 1: N-(3-[3-(2-[[1,3-oxazol-5-il]fenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]-2-il]fenil)-2-(2-tienil)acetamida

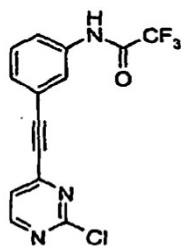


Etapa A: N-(3-etinil-fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



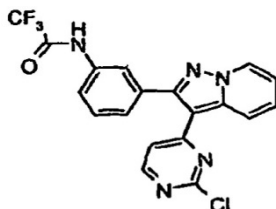
25 A una disolución de 3-etinilanilina (10 g, 86 mmoles) en DCM enfriada a 0°C se le añadió TEA (17 mL, 128 mmoles) y TFAA (14,3 mL, 102 mmoles). Cuando se observó por TLC que la reacción se había completado, se diluyó la disolución con DCM y agua. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco sucio que se usó en bruto en la
30 siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 11,32 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 4,25 (s, 1H) ppm.

Etapa B: N-[3-(2-cloro-pirimidin-4-iletinil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida



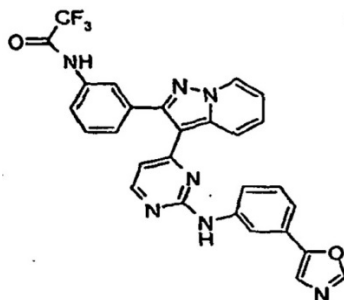
5 A una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (14,5 g, 97,5 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,3 g, 2,6 mmoles) y yoduro de cobre (I) en THF desgasificado, se le añadió TEA (34 mL, 263 mmoles) y la mezcla se calentó a 50°C. Se añadió a la mezcla una disolución de N-(3-etinil-fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (14 g, 65 mmoles) en THF durante 45 minutos. Después de varias horas, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con DCM. La mezcla orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material bruto se purificó a través de sílice para dar el compuesto del título como un sólido blanco sucio. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 11,43 (s, 1H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H).

Etapa C: N-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida



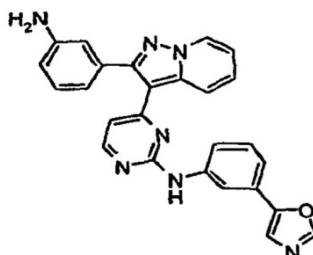
10 Se agitaron en DMSO (175 mL), N-{3-[cloro-pirimidin-4-iletinil]-fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (9,14 g, 28,1 mmoles), yoduro de N-aminopiridinio (6,24 g, 28,1 mmoles), KOH (1,57 mmoles) y K₂CO₃ (7,76 g) hasta que todos los materiales iniciales se consumieron, según el análisis por LC/MS. La mezcla de reacción se vertió en agua para dar un precipitado que se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se trituró con EtOAc y se filtró para dar 7,45 g del compuesto del título. R_f = 0,2 (2:1 hexanos/EtOAc).

15 Etapa D: Hidrocloruro de 2,2,2-trifluoro-N-{3-[3-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}acetamida



20 A una mezcla de N-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (0,5 g, 1,2 mmoles) en i-PrOH (4 mL) se le añadió 5-(3-aminofenil)oxazol (0,25 g, 1,56 mmoles) y 3 gotas de HCl conc. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120°C durante 40 min y se dejó enfriar a TA. El sólido resultante se filtró, se lavó con i-PrOH y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color tostado (0,68 g) con un 98% de rendimiento. ES-LC/MS m/z = 542 [M+H]⁺.

Etapa E: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-pirimidinamina



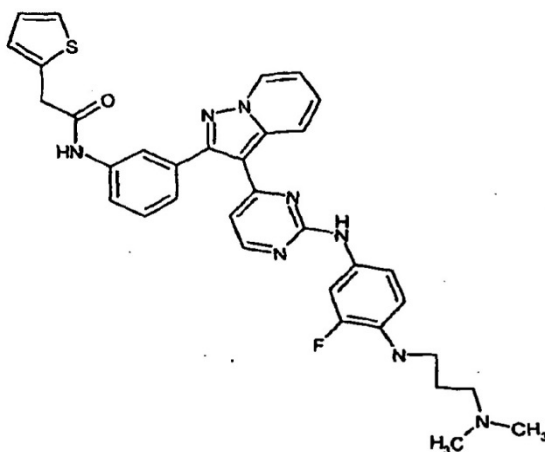
25

Una disolución de hidrocloruro de 2,2,2-trifluoro-*N*-{3-[3-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}acetamida (0,68 g, 1,26 mmoles) y LiOH (69 mg, 1,64 mmoles) en THF (15 mL) y agua (5 mL) se agitó durante 6 horas a 50°C. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido de color tostado (0,55 g, rendimiento de 98%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,73 (s, 1H), 8,82 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,69-6,73 (m, 2H), 6,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,30 (bs, 2H) ppm. ES-LC/MS m/z = 446 [M+H]⁺.

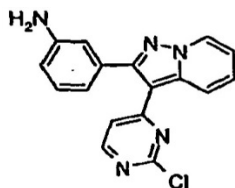
Etapa F: *N*-{3-[3-(2-[[1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

- 10 A una disolución agitada de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-{3-(1,3-oxazol-5-il)fenil}-2-pirimidinamina (100 mg, 0,22 mmoles) en 1 mL de THF se añadió cloruro de 2-tienoacetilo (40 mg, 0,25 mmoles). Después de 15 min, el análisis por LC/MS indicó que la reacción había terminado y se añadieron varios equivalentes de PS-trisamina y se agitó la mezcla durante 16 horas seguido por adición de 25 mg de TEA. La mezcla se filtró y la resina se lavó bien con THF. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC (Agilent, gradiente de 50-90% durante 15 min) para dar el compuesto del título (45 mg, rendimiento de 36%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,81 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,18-8,37 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,24-7,42 (m, 6H), 7,09 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,93-6,95 (m, 2H), 6,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H) ppm. ES-LC/MS m/z = 570 [M+H]⁺.

- 20 Ejemplo 2: *N*-{3-[3-(2-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-fluorofenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida

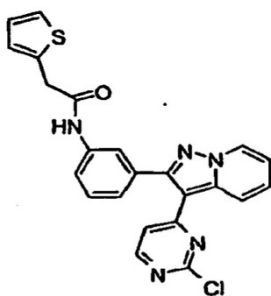


Etapa A: {3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}amina



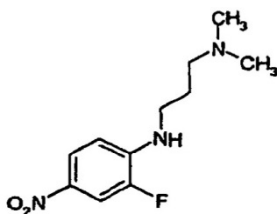
- 25 Una disolución de *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pyrimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,0 g, 2,4 mmoles) (véase el ejemplo 1, etapa C) y LiOH (125 mg, 3,0 mmoles) en THF (25 mL) y agua (8 mL) se agitó durante 2 horas a 50°C. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para el compuesto del título como un sólido amarillo (0,79 g, rendimiento de 99%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,90 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (dt, J = 1,3, 6,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,75-6,79 (m, 1H), 6,71 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 5,32 (bs, 2H) ppm. ES-LC/MS m/z = 322, 324 [M+H]⁺.

- 30 Etapa B: *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida



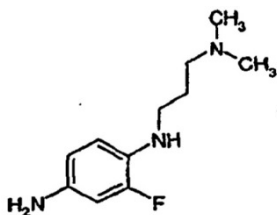
5 A una disolución agitada de {3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]amina (200 mg, 0,62 mmoles) y TEA (64 mg, 0,62 mmoles) en THF (25 mL) se le añadió gota a gota cloruro de 2-tiofenoacetilo (118 mg, 0,73 mmoles). Después de agitar durante 20 minutos, los análisis por LC/MS indicaron que la reacción se había completado y se añadieron a la mezcla varios equivalentes de PS-trisamina y la mezcla se agitó durante 16 horas seguido por adición de 25 mg de TEA. A continuación la mezcla se filtró y la resina se lavó bien con THF. El filtrado se concentró y el producto en bruto se repartió entre agua y DCM. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se redujeron a vacío para dar el compuesto del título (270 mg, rendimiento de 98%). RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,41 (s, 1H), 8,92 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,31 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,24 (dt, J = 1,1, 6,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,99-7,01 (m, 2H), 3,91 (s, 2H) ppm. ES-LC/MS m/z = 446, 448 $[M+H]^+$.

Etapa C: *N'*-(2-fluoro-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina[3-(dimetilamino)propil](2-fluoro-4-nitrofenil)amina



15 A una disolución de 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (1 g, 6,28 mmoles) en THF (62 mL) se le añadió TEA (1,58 g, 15,7 mmoles) seguido por N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (0,77 g, 7,54 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se filtraron sobre $MgSO_4$ y se redujeron a vacío sobre gel de sílice. La purificación usando cromatografía ISCO (hexanos:EtOAc) proporcionó el producto buscado como un sólido amarillo. ES-LC/MS m/z = 242 $[M+H]^+$.

Etapa D: *N*1-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluoro-1,4-bencenodiamina



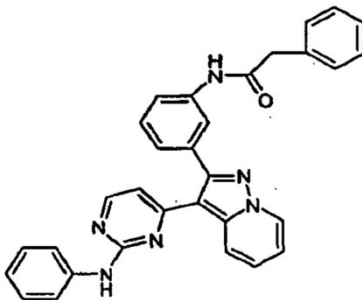
25 Se disolvió hidrócloruro de [(dimetilamino)propil](2-fluoro-4-nitrofenil)amina (8,2 g, 34 mmoles) en EtOAc (100 mL) y se trató con Pd/C (10%, 1,8 g, 1,7 mmoles). Se puso a TA a 1 atmósfera de H_2 . Se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas. La mezcla de reacción se trató con celita y la lechada resultante se filtró sobre celita. El filtrado se redujo a vacío para proporcionar el intermedio de anilina como un aceite de color rojo oscuro. Este se disolvió en dietil éter (15 mL), se enfrió en agua helada y se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno 1M en dietil éter (34 mL) con agitación. La agitación continuó durante 20 min y a continuación el sólido blanco grisáceo obtenido se filtró y se lavó con éter para dar el compuesto del título (6,56 g, rendimiento de 78%). RMN de 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 6,53 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 2,1, 13,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,00-3,08 (m, 4H), 2,68 (s, 6H), 1,85-1,92 (m, 2H) ppm. ES-LC/MS m/z = 212 $[M+H]^+$.

Etapa E: *N*-[3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamido]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

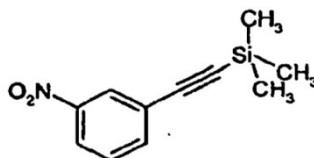
35 A una lechada de *N*-[3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamido (100 mg, 0,22 mmoles) en i-PrOH (4 mL) se le añadió *N'*-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluoro-1,4-bencenodiamina (75 mg, 0,30 mmoles) y 2 gotas de HCl conc. La mezcla de reacción se calentó en un microondas hasta 120°C durante 20 min y

se dejó enfriar a TA. Se añadió un segundo lote de N^1 -[3-(dimetilamino)propil]-2-fluoro-1,4-bencenodiamina (75 mg, 0,30 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó en microondas a 120°C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC (Agilent, gradiente de 50-90% durante 15 min) para dar el compuesto del título (50 mg, rendimiento de 36%) como un aceite que solidificó en un sólido de color verde oscuro. RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,42 (bd, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,15-8,17 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,93-6,95 (m, 2H), 6,60 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,69 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H) ppm. ES-LC/MS $m/z = 621$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 3: 2-fenil-N-(3-{3-[2-(fenilamino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)acetamida



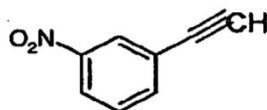
Etapa A: trimetil[(3-nitrofenil)etnil]silano



15 Se disolvieron 3-nitroyodobenceno (50 g, 0,201 moles) y diisopropilamina (56,3 mL, 0,402 moles) en THF seco (1.000 mL) y se burbujeó argón gaseoso a través de la disolución durante 20 min. Se añadió yoduro de cobre (I) (3,83 g, 0,02 moles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (7,05 g, 0,01 moles) y a continuación se añadió gota a gota trimetilsililacetileno (31,2 mL, 0,221 moles) durante aproximadamente 30 min manteniéndose la temperatura a aproximadamente 25°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/EtOAc (20/1) para dar el compuesto del título (43,22 g) como un sólido de color marrón claro.

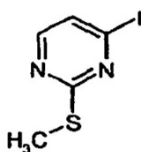
20

Etapa B: 1-etnil-3-nitrobenceno



25 Se enfrió a 0°C en atmósfera de argón una disolución de 1-(3-nitrofenil)-2-trimetilsililacetileno (43 g, 0,197 moles) en dietiléter (800 mL). A esta disolución se añadió gota a gota durante 30 min una disolución de TBAF (1M en THF, 217 mL, 0,217 moles) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con dietil éter. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se eliminaron los disolventes a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexano/EtOAc = 20/1 para dar el compuesto del título como un aceite de color naranja (26 g).

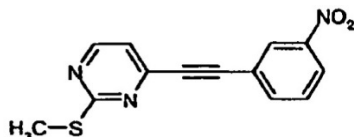
30 Etapa C: 4-yodo-2-(metiltio)pirimidina



35 Se añadió 4-cloro-2-metilthiopirimidina (40 g, 249 mmoles) a ácido yodhídrico (57% en agua, 200 mL). La suspensión se agitó vigorosamente en ausencia de luz durante 72 horas a TA. El sólido de color amarillo brillante formado se recogió por filtración. Se añadió el sólido a NHCO_3 acuoso saturado (500 mL) y se agitó durante 2 min. Esto se extrajo con cloroformo (600 mL), se separó la disolución acuosa y se extrajo adicionalmente 2 veces con cloroformo

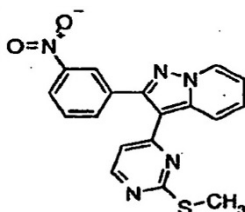
(350 y a continuación 300 mL). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua (100 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se filtró. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar un aceite incoloro. La adición de *n*-hexano y la eliminación del disolvente produjo el compuesto del título como un sólido blanco (57,9 g, 230 mmoles, rendimiento de 92%).

5 Etapa D: 2-(metiltio)-4-[(3-nitrofenil)etnil]pirimidina



10 Se disolvieron en THF (720 mL) 4-yodo-2-(metiltio)pirimidina (39,7 g, 0,157 moles) y diisopropilamina (44,2 mL, 0,315 moles) y se burbujó argón gaseoso a través de la disolución durante 20 minutos. Se añadió yoduro de cobre (I) (2,99 g, 14,3 mmoles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (5,51 g, 7,85 mmoles) y a continuación se añadió gota a gota 1-etnil-3-nitrobenceno (25,4 g, 0,173 moles) en THF seco (100 mL) durante aproximadamente 30 min manteniéndose la temperatura a aproximadamente 25°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se lavó con EtOAc/MeOH para dar un sólido de color amarillo pálido (42 g).

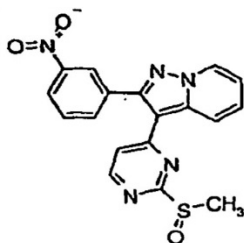
Etapa E: 3-[2-(metiltio)-4-pirimidinil]-2-(3-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]piridina



15 A una disolución a 0°C de 2-(metiltio)-4-[(3-nitrofenil)etnil]pirimidina (4,0 g, 14,7 mmoles) y yoduro de *N*-aminopiridinio (6,53 g, 29,4 mmoles) en DCM (150 mL) se le añadió hidróxido de potasio (2,06 g, 36,8 mmoles) en agua (50 mL). Se calentó la mezcla de reacción a TA y se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM y agua. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar un sólido oscuro. El residuo se disolvió en DCM y se añadió MeOH hasta que se formó el producto como un precipitado. Se recogió el producto por filtración y se secó RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 11,36 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, $J = 9,2$), 8,54 (d, 1H, $J = 5,6$), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,8$), 7,54 (t, 1H, $J = 8,0$), 7,46 (d, 1H, $J = 9,2$), 7,16 (d, 1H, $J = 5,2$), 2,59 (s, 3H).

20

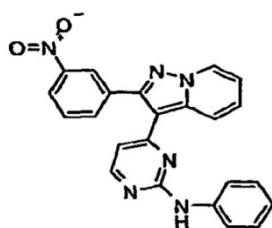
Etapa F: 3-[2-(metilsulfinil)-4-pirimidinil]-2-(3-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]piridina



25 A una disolución de 3-[2-(metiltio)-4-pirimidinil]-2-(3-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]piridina (0,82 g, 2,26 mmoles) en DCM (22 mL) se le añadió una disolución de mCPBA al 50% (818 mg, 2,37 mmoles) en DCM (6 mL) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y las fases se separaron. Las fases acuosas se extrajeron con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente EtOAc al 50%/hexanos) para proporcionar el producto (567 mg). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,93 (d, 1H, $J = 6,8$), 8,68 (d, 1H, $J = 5,6$), 8,57 (d, 1H, $J = 8,8$), 8,44 (s, 1H), 8,37-8,35 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, $J = 7,6$), 7,78 (t, 1H, $J = 8,0$), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 2,84 (s, 3H).

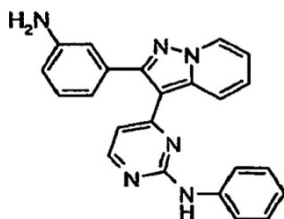
30

Etapa G: 4-[2-(3-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-fenil-2-pirimidinamina



Se disolvió 3-[2-(metilsulfinil)-4-pirimidinil]-2-(3-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]piridina (1,5 g, 3,9 mmoles) en anilina (5 mL). La mezcla de color oscuro se calentó a 100°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se añadieron EtOAc (20 mL) y HCl 1N (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con HCl 1N (15 mL) y salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente orgánico se eliminó a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30-50%/hexano) para dar el compuesto del título (830 mg, rendimiento 52%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,58 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,98 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,19 (brs, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,57-7,63 (m, 3H), 8,00 (m, 1H), 8,25-8,31 (m, 3H), 8,54 (m, 1H), 8,69 (m, 1H); ES-LC/MS : m/z (M+H) = 409.

10 Etapa H: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-fenil-2-piriminamina

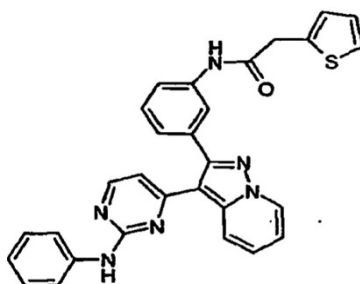


A una disolución de 4-[2-(3-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-fenil-2-pirimidinamina (809 mg, 1,98 mmoles) en 1,4-dioxano (16 mL) se le añadió sulfuro de sodio no hidratado (1,05 g, 6 mmoles) en agua (4 mL). La mezcla se calentó a 90°C durante 5 horas, se dejó enfriar a TA y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido oscuro. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos(EtOAc al 30-50%)) para obtener el producto del título (462 mg, rendimiento de 62%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,75 (brs, 2H), 6,63 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,78 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,22-7,36 (m, 4H), 7,65 (m, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,42 (m, 1H), 8,52 (m, 1H); ES-LC/MS m/z = 379 [M+H]⁺.

Etapa I: 2-fenil-N-(3-{3-[2-(fenilamino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)acetamida (compuesto del título)

A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-fenil-2-piriminamina (400 mg, 0,1 mmoles) en DCM (1,2 mL) se le añadió cloruro de fenatilo (0,017 mL, 0,11 mmoles). Cuando el análisis por TLC mostró que la reacción se había completado, se diluyó la disolución con DCM y se lavó con una disolución de NaHCO₃ y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc: 30-50%) para dar el compuesto del título como un sólido de color pardusco (25 mg, rendimiento de 50%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,65 (s, 2H), 6,52 (d, 21H, J = 5,3 Hz), 6,92 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 4H), 7,30-7,33 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,47 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); ES-LC/MS m/z = 497 [M+H]⁺.

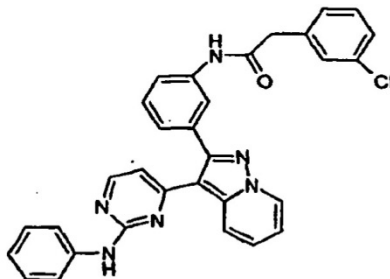
Ejemplo 4: N-(3-{3-[2-(fenilamino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2-(2-tienil)acetamida



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-fenil-2-pirimidina y cloruro de 2-tiemoacetilo usando las condiciones de acilación descritas en el ejemplo 3, etapa I anterior. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,88 (s, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,90-6,98 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H),

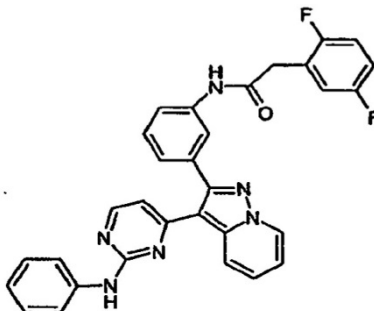
7,38-7,50 (m, 3H), 7,69-7,75 (m, 3H), 7,90 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,47 (m, 1H), 8,84 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 9,56 (s, 1H), 10,37 (s, 1H); ES-LC/MS m/z = 503 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: 2-(3-clorofenil)-N-(3-{3-[2-(fenilamino)-4-pirimidinil]pirazolo-[1,5-a]piridin-2-il}fenil)acetamida

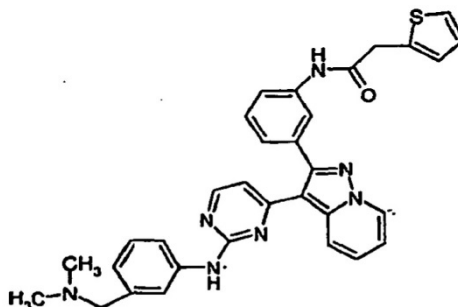


- 5 A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-fenil-2-pirimidina (30 mg, 0,08 mmoles) (véase el ejemplo 3, etapa H) en THF (3 mL) se le añadió CDI (14 mg, 0,09 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió a la mezcla ácido (2-clorofenil)acético (15 mg, 0,09 mmoles) y a continuación se agitó a TA durante 15 horas. Se añadió metanol (2 mL) y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc) para dar el compuesto del título (25 mg, rendimiento de 65%).
- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,68 (s, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,92 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,21-7,50 (m, 9H), 7,68-7,76 (m, 3H), 7,89 (m, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,47 (m, 1H), 8,83 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 9,56 (s, 1H), 10,35 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 531 [M+H]⁺.

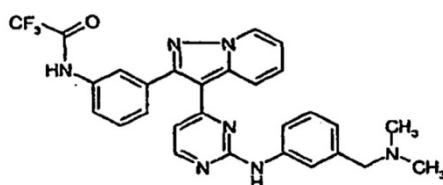
Ejemplo 6: 2-(2,5-difluorofenil)-N-(3-{3-[2-(fenilamino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)acetamida



- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-fenil-2-pirimidina (véase por ejemplo el ejemplo 3, etapa H) y ácido (2,5-difluorofenil)acético usando las condiciones de acoplamiento descritas en el ejemplo 5. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,76 (s, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,94 (m, 1H), 7,10-7,27 (m, 7H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,69-7,76 (m, 3H), 7,89 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,48 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 10,39 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 533 [M+H]⁺.
- 20 Ejemplo 7: N-[3-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2-(2-tienil)acetamida

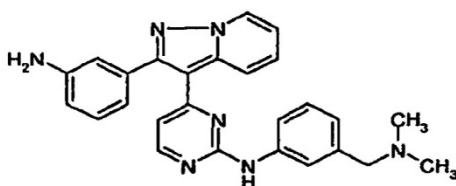


Etapa A: N-(3-{3-[2-[(3-[(dimetilamino)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



El compuesto del título se preparó a partir de *N*-[3-(3-(2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamido]anilina usando las condiciones de desplazamiento descritas en el ejemplo 1, etapa D para generar el producto con un rendimiento de 78%. ES-LC/MS $m/z = 532 [M+H]^+$.

Etapa B: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-2-pirimidinamina

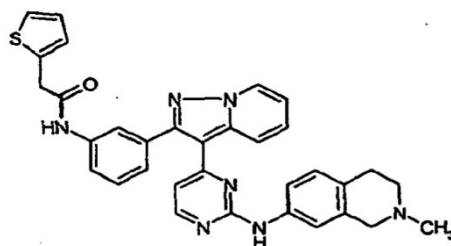


El compuesto del título se preparó a partir de *N*-[3-(3-[2-[(3-[(dimetilamino)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamido]anilina usando las condiciones de hidrólisis descritas en el ejemplo 1, etapa E para generar el producto con rendimiento cuantitativo. ES-LC/MS $m/z = 436 [M+H]^+$.

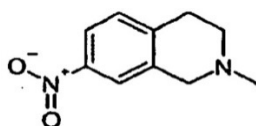
Etapa C: *N*-[3-(3-[2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-2-pirimidinamina y cloruro de 2-tienoacetilo usando las condiciones de acilación descritas en el ejemplo 1, etapa F para generar el producto con un rendimiento de 88%. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,11 (s, 6H), 3,26 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 6,46 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,96 (m, 2H), 7,10-7,19 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,36-7,48 (m, 3H), 7,62 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,69 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 7,89 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 8,51 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,82 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 9,52 (s, 1H), 10,35 (s, 1H); ES-LC/MS $m/z = 560 [M+H]^+$.

Ejemplo 8: *N*-[3-(3-[2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida

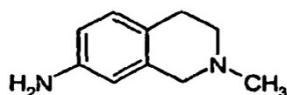


Etapa A: 2-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



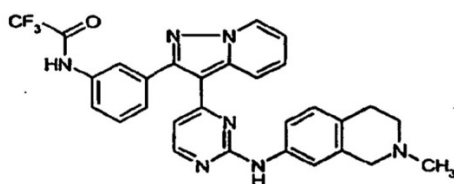
Se combinó 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4,15 g, 23,3 mmoles) con paraformaldehído (3,7 g, 116 mmoles), HOAc (6,7 mL, 116 mmoles), cianoborohidruro de sodio (7,3 g, 116 mmoles) en DCE (300 mL) y se calentó a reflujo durante 15 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y la reacción se detuvo por agitación con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó a vacío y el aceite bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (EtOAc al 40-100%/hexanos). Por purificación se obtuvieron 3,0 g (rendimiento de 67%) del compuesto del título como un aceite. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (s, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2 H), 3,29-3,23 (m, 2 H), 3,16-3,08 (m, 2 H), 2,67 (s, 3 H).

Etapa B: 2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinamina



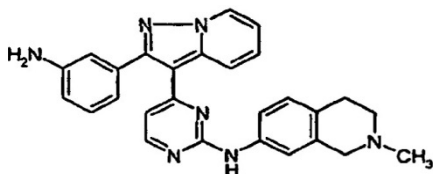
5 Se disolvió 2-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3,0 g, 15,6 mmoles) en EtOAc (10 mL) y se agitó vigorosamente con Pd al 10%/C (0,3 g) en atmósfera de hidrógeno a 55 psi (379,2 KPa). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró para proporcionar 2,2 g (rendimiento de 87%) del producto 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina como un polvo blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,24 (s, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 3,87 (m, 2 H), 3,11 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,85-2,68 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H).

Etapa C: 2,2,2-trifluoro-*N*-[3-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil]acetamida



10 El compuesto del título se preparó a partir de *N*-[3-(3-{2-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 1, etapa C) y 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina usando las condiciones de desplazamiento descritas en el ejemplo 1, etapa D para generar el producto con un rendimiento de 72%. ES-LC/MS m/z = 544 $[M+H]^+$.

15 Etapa D: *N*-[4-{2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-2-pirimidinil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

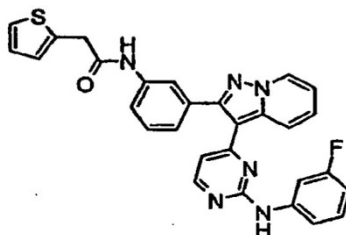


20 El compuesto del título se preparó a partir de 2,2,2-trifluoro-*N*-[3-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil]acetamida usando las condiciones de hidrólisis descritas en el ejemplo 1, etapa E, para generar el producto con rendimiento cuantitativo. ES-LC/MS m/z = 448 $[M+H]^+$.

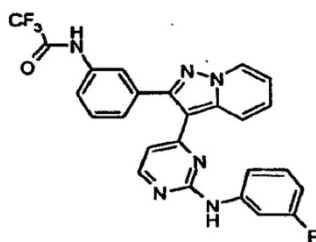
Etapa E: *N*-[3-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2-(2-tienil)acetamida

25 El compuesto del título se preparó a partir de *N*-[4-{2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-2-pirimidinil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina y cloruro de 2-tiofenoacetilo usando las condiciones de acetilación descritas en el ejemplo 1, etapa F, para generar el producto con un rendimiento de 89%. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,31 (s, 3H), 2,57 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,74 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,38 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 6,47 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,97 (m, 3H), 7,13 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38-7,50 (m, 5H), 7,75 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,90 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,83 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 9,43 (s, 1H), 10,36 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 572 $[M+H]^+$.

30 Ejemplo 9: *N*-[3-(3-{2-[(3-fluorofenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2-(2-tienil)acetamida



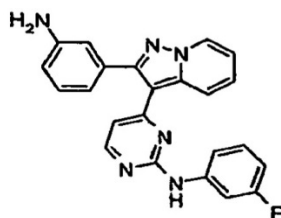
Etapa A: 2,2,2-trifluoro-*N*-[3-(3-{2-[(3-fluorofenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil]acetamida



A una mezcla de *N*-[3-{3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 1, etapa C) (2,27 g, 5,4 mmoles) en EtOH (60 mL) se le añadió 3-fluoroanilina (0,62 mL, 6,48 mmoles) y 5 gotas de HCl conc. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas, se dejó enfriar a TA y se concentró.

5 La mezcla se repartió entre DCM y NHCO₃ ac. saturado. La fase acuosa separada se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar, después de trituración del residuo, el compuesto del título como un sólido de color blanco sucio (2,15 g, rendimiento de 98%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,83 (d, 1H, J = 7,2), 8,43 (d, 1H, J = 9,2), 8,30 (d, 1H, J = 5,2), 7,97 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 4H), 7,22 (q, 1H, J = 7,6), 7,12 (t, 1H, J = 6,8), 6,69 (m, 1H), 6,56 (d, 1H, J = 5,2).

Etapa B: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-fluorofenil)-2-pirimidinamina

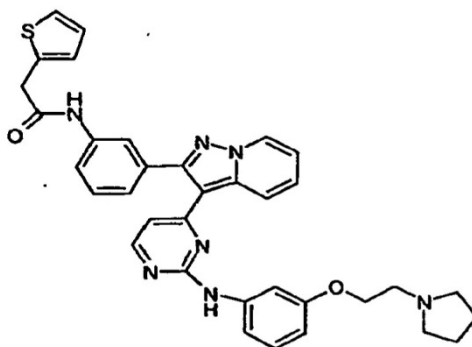


Una disolución de 2,2,2-trifluoro-*N*-[3-(3-{2-[(3-fluorofenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo-[1,5-a]piridin-2-il]fenil]acetamida (2,15 g, 4,4 mmoles) y LiOH (277 mg, 6,6 mmoles) en THF (44 mL) y agua (10 mL) se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se purificó a través de gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,75 (s, 1H), 8,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (dt, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 6,66-6,62 (m, 2H), 6,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H) ppm. HRMS calculado C₂₃H₁₇FN₆ [M+H]⁺ 397,1577 encontrado 397,1558.

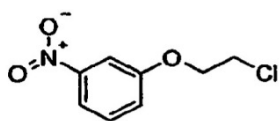
Etapa C: *N*-[3-(3-{2-[(3-fluorofenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-fluorofenil)-2-pirimidinamina y cloruro de 2-tienilacetilo mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, etapa F, con un rendimiento de 67%. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,34 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,53-7,37 (m, 4H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,86 (s, 2H); HRMS: calc. C₂₉H₂₂N₆OFS (M+H)⁺ 521,1560 encontrado 521,1548.

Ejemplo 10: *N*-[3-(3-{2-[(3-{2-(1-pirrolidinil)etil}oxi)fenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida

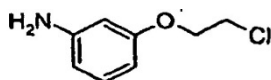


30 Etapa A: 2-cloroetil 3-nitrofenil éter



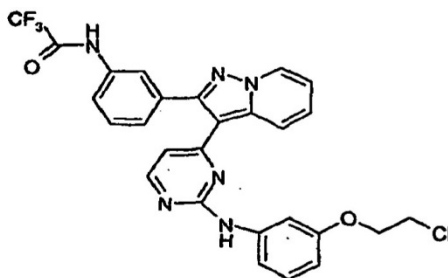
5 A una mezcla de 3-nitrofenol (5,0 g, 36 mmoles) y K_2CO_3 (7,45 g, 54 mmoles) en 2-butanona a 85°C se le añadió 1-bromo-2-cloroetano (1,7 mL, 71,9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla se enfrió a TA y se redujo a vacío. El producto bruto se diluyó con EtOAc (200 mL) y agua (200 mL) y se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (200 mL), se reunieron las fases orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$ y se redujeron a vacío sobre gel de sílice. Se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de EtOAc/hexanos para obtener un aceite amarillo que solidificó al dejarlo reposar para dar 4,22 g (rendimiento de 58%) del producto del título como un sólido de color blanco sucio. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 7,8 (m, 1H), 7,7 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,6 (t, J = 8,2 Hz, 1H) 7,4 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,0 (m, 2H).

10 Etapa B: 3-[(2-cloroetil)oxi]anilina



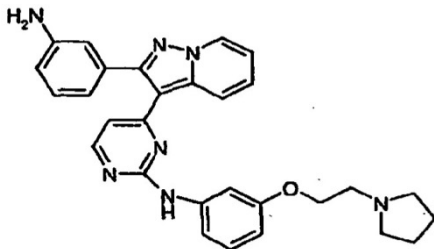
15 Se disolvió 2-cloroetil 3-nitrofenil éter en EtOAc (90 mL). A esta mezcla se le añadió Pt/sulfuro (2,04 g, 0,524 mmoles) y a continuación se purgó con H_2 y se agitó a TA en 1 atmósfera de H_2 durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se redujo a vacío para obtener 3,4 g (rendimiento de 95%) del compuesto del título como un aceite incoloro. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 6,9 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,1 (m, 2H), 6,1 (ddd, J = 8,1, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,9 (m, 2H).

Etapa C: *N*-(3-{3-[2-({3-[(2-cloroetil)oxi]fenil}amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



20 Se agitó *N*-(3-{3-[2-({3-[(2-cloroetil)oxi]fenil}amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,0 g, 2,75 mmoles) (véase el ejemplo 1, etapa C) en 20 mL de *i*-PrOH y se añadió 3-[(2-cloroetil)oxi]anilina (0,494 g, 2,89 mmoles) junto con 3 gotas de HCl conc. y se calentó a 85°C durante 18 horas. La mezcla se filtró en caliente y se lavó con *i*-PrOH para dar la sal de HCl del producto del título como un sólido de color amarillo (1,2 g, rendimiento de 74%). ES-LC/MS *m/z* 553 (M+H).

25 Etapa D: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-[(2-(1-pirrolidinil)etil)oxi]fenil)-2-pirimidinamina

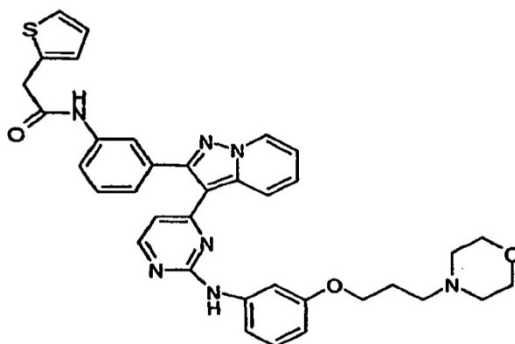


30 Se disolvió *N*-(3-{3-[2-({3-[(2-cloroetil)oxi]fenil}amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,5 g, 0,85 mmoles) en pirrolidina y se calentó a 50°C durante 18 horas. Después de finalizar la reacción, se enfrió y se absorbió directamente sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de 0-20% de EtOAc/MeOH w/ NH_4OH permitió obtener el producto buscado como un sólido de color amarillo (310 mg, rendimiento de 74%). ES-LC/MS *m/z* 492 [M+H]⁺.

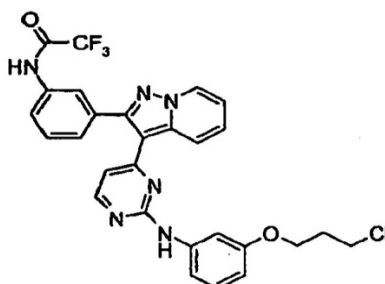
Etapa E: *N*-(3-{3-[2-({3-[(2-(1-pirrolidinil)etil)oxi]fenil}amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

5 El compuesto del título se preparó a partir de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-[[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina y cloruro de 2-tienoacetilo usando las condiciones de ciclación descritas en el ejemplo 1, etapa F, y purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de EtOAc/MeOH w/NH₄OH para generar el producto con un rendimiento de 44%. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,6 (s, 4 H) 2,7 (s, 3 H) 3,8 (s, 2 H) 4,0 (t, J = 6,0 Hz, 2 H) 6,5 (m, 2 H) 6,9 (m, 2 H) 7,1 (m, 3 H) 7,2 (m, 2 H) 7,4 (m, 2 H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (t, J = 2,3 Hz, 1H) 7,7 (m, 1H) 7,9 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 8,2 (d, J = 5,3 Hz, 1H) 8,5 (s, 1H) 8,8 (d, J = 7,0 Hz, 1H) 9,5 (s, 1H) 10,3 (s, 1H). ES-LC/MS m/z 616 [M+H]⁺.

Ejemplo 11: N-[3-(3-[2-((3-[[3-(4-morfolinil)propil]oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida

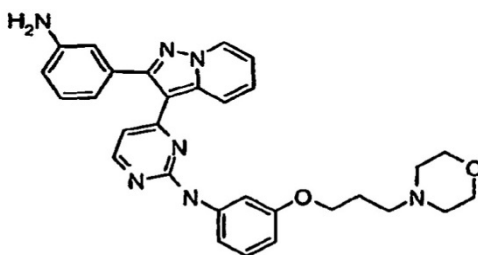


10 Etapa A: N-(3-[3-[2-((3-[[3-(4-morfolinil)propil]oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



15 El compuesto se sintetizó a partir de la N-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 1, etapa C) y 3-[(2-cloropropil)oxi]anilina como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa C para obtener un sólido de color amarillo oscuro con un rendimiento de 81%. ES-LCMS m/z 567 [M+H]⁺.

Etapa B: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-[[3-(4-morfolinil)propil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina

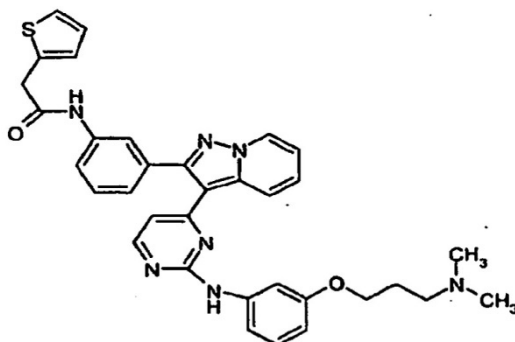


20 El compuesto se sintetizó a partir de la N-(3-[3-[2-((3-[[3-(4-morfolinil)propil]oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida mediante desplazamiento del cloruro con morfolina como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa D para dar un sólido de color naranja con un rendimiento de 71%. ES-LC/MS m/z 522 [M+H]⁺.

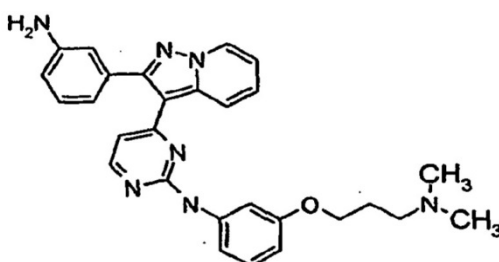
Etapa C: N-[3-(3-[2-((3-[[3-(4-morfolinil)propil]oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

25 El compuesto se sintetizó a partir de la 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-[[3-(4-morfolinil)propil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina mediante acilación con cloruro de 2-tienilacetilo como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa E, para dar un sólido de color marrón claro con un rendimiento de 37 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,8 (d, J = 1,1 Hz, 2H) 2,3 (s, 6H) 3,5 (d, J = 4,6 Hz, 4H) 3,9 (s, 2H) 3,9 (m, 2H) 6,5 (m, 2H) 7,0 (m, 2H) 7,1 (m, 2H) 7,3 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 2H) 7,4 (m, 3H) 7,5 (t, J = 2,1 Hz, 1H) 7,7 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 7,9 (t, J = 1,8 Hz, 1H) 8,2 (d, J = 5,3 Hz, 1H) 8,5 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 8,8 (m, 1H) 9,5 (s, 1H) 10,3 (s, 1H). ES-LC/MS m/z 646 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: N-[3-(3-{2-[(3-{[3-(dimetilamino)propil]oxi}fenil)-amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida



Etapa A: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-{[3-(dimetilamino)propil]oxi}fenil)-2-pirimidinamina



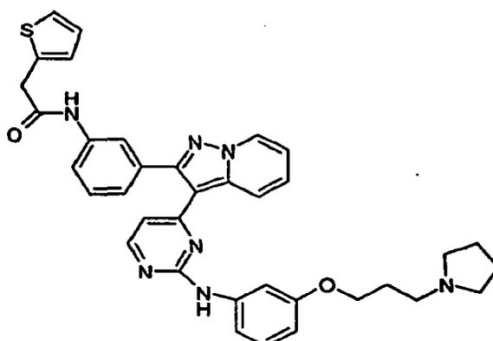
5

El compuesto se sintetizó a partir de N-(3-{3-[2-[(3-{[3-(cloropropil)oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 11, etapa A) mediante el desplazamiento del cloruro con dimetilamina como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa D, para obtener un sólido de color naranja con un rendimiento de 87%. ES-LC/MS m/z 480 [M+H]⁺.

10 Etapa B: N-[3-(3-{2-[(3-{[3-(dimetilamino)propil]oxi}fenil)-amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

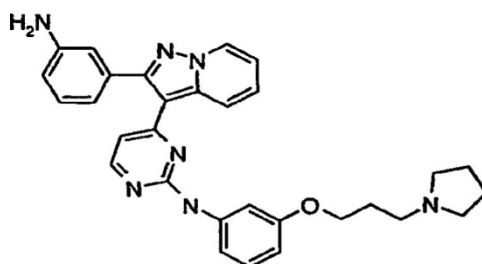
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de la 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-{[3-(dimetilamino)propil]oxi}fenil)-2-pirimidinamina usando acilación con cloruro de 2-tienilacetilo como se describe en el ejemplo 10, etapa E, para obtener un sólido de color marrón claro con un rendimiento de 48%. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,8 (s, 2 H) 2,1 (s, 6 H) 2,3 (s, 2 H) 3,9 (s, 2 H) 3,9 (d, J = 6,2 Hz, 2 H) 6,5 (m, 2 H) 7,0 (m, 2 H) 7,1 (m, 2 H) 7,3 (s, 2 H) 7,4 (m, 2 H) 7,5 (m, 2 H) 7,7 (m, 1 H) 7,9 (d, J = 2,2 Hz, 2 H) 8,2 (d, J = 5,3 Hz, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 8,8 (d, J = 7,0 Hz, 1 H) 9,5 (s, 1 H) 10,3 (s, 1 H). ESLC/MS m/z 604 [M+H]⁺.

Ejemplo 13: N-[3-(3-{2-[(3-{[3-(1-pirrolidinil)propil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida



20

Etapa A: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-{[3-(1-pirrolidinil)propil]oxi}fenil)-2-pirimidinamina

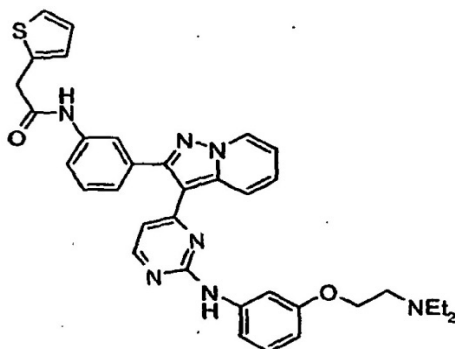


5 El compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(3-(3-[2-((3-((3-cloropropil)oxi)fenil)amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 11, etapa A) mediante el desplazamiento del cloruro con pirrolidina como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa D, para obtener un sólido de color naranja con un rendimiento de 87%. ES-LC/MS *m/z* 506 [M+H]⁺.

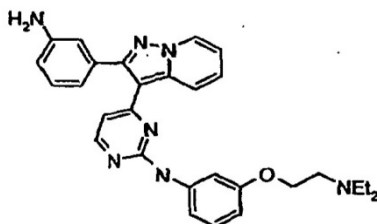
Etapa B: *N*-(3-(3-[2-((3-((1-pirrolidinil)propil)oxi)fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

10 El compuesto del título se sintetizó a partir de la 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-((3-(1-pirrolidinil)propil)oxi)fenil)-2-pirimidinamina mediante acilación con cloruro de 2-tienilacetilo como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa E, para obtener un sólido de color marrón claro con un rendimiento de 51%. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,6 (s, 4 H) 1,8 (s, 2 H) 2,4 (s, 4 H) 3,9 (s, 2 H) 3,9 (d, *J* = 6,2 Hz, 2 H) 6,5 (m, 2 H) 7,0 (m, 2 H) 7,1 (m, 2 H) 7,3 (ddd, *J* = 6,3, 1,3, 1,2 Hz, 2 H) 7,4 (m, 3 H) 7,5 (t, *J* = 2,3 Hz, H) 7,7 (m, 1 H) 7,9 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) 8,2 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H) 8,5 (s, 1H) 8,8 (m, 1H) 9,5 (s, 1H) 10,3 (s, 1H). ES-LC/MS *m/z* 630 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 14: *N*-(3-(3-[2-((3-((2-(dietilamino)etil)oxi)fenil)amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)-2-(2-tienil)acetamida



Etapa A: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-((2-(dietilamino)etil)oxi)fenil)-2-pirimidinamina



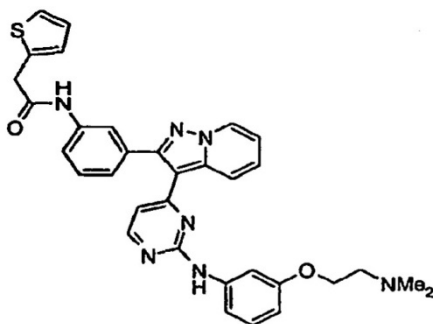
20 El compuesto del título se sintetizó a partir de la *N*-(3-(3-[2-((3-((2-cloroetil)oxi)fenil)amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 10, etapa C) mediante desplazamiento del cloruro con dietilamina como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa D, para obtener un sólido de color naranja con un rendimiento de 76%. ES-LC/MS *m/z* 494 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-(3-(3-[2-((3-((2-(dietilamino)etil)oxi)fenil)amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

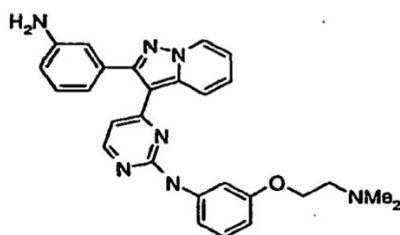
25 El compuesto del título se sintetizó a partir de la 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-((2-(dietilamino)etil)oxi)fenil)-2-pirimidinamina usando acilación con cloruro de 2-tienilacetilo como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa E, para obtener un sólido de color marrón claro con un rendimiento de 49%. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,2 (t, *J* = 7,2 Hz, 6 H) 3,2 (s, 4 H) 3,5 (s, 2 H) 3,9 (s, 2 H) 4,3 (s, 2 H) 6,5 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H) 6,6 (s, 1H) 7,0 (m, 2H) 7,1 (d, *J* = 1,5Hz, 1H) 7,3 (d, *J* = 5,1Hz, 1H) 7,4 (m, 2 H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (s, 1H) 7,7 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,2 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H) 8,5 (s, 1H) 8,8 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H) 9,6 (s, 2 H) 10,4 (s, 1H). ES-LC/MS *m/z* 618 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 15: N-[3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2-(2-tienil)acetamida



Etapa A: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)-2-pirimidinamina



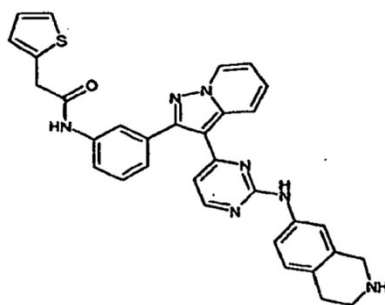
5

El compuesto del título se sintetizó a partir de la N-(3-{3-[2-[(3-{[2-(cloroetil)oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 10, etapa C) mediante desplazamiento del cloruro con dimetilamina como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa D, para obtener un sólido de color naranja con un rendimiento de 85%. ES-LC/MS m/z 466 [M+H]⁺.

10 Etapa B: N-[3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

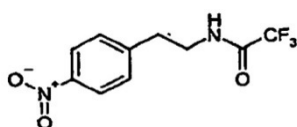
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de la 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-{[2-(diethylamino)etil]oxi}fenil)-2-pirimidinamina como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa E, para obtener un sólido de color marrón claro con un rendimiento de 57%. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,8 (s, 5 H) 3,8 (d, J = 0,9 Hz, 3 H) 3,9 (s, 1H) 4,2 (s, 1H) 6,5 (d, J = 5,3 Hz, 1H) 6,6 (s, 1H) 6,9 (m, 6 H) 7,1 (s, 3H) 7,2 (s, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (s, 1H) 7,7 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,2 (d, J = 5,5 Hz, 1H) 8,5 (s, 1H) 8,8 (m, 1H) 9,6 (s, 1H) 10,4 (s, 1H). ES-LC/MS m/z 590 [M+H]⁺.

Ejemplo 16: N-(3-{3-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinilamino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2-(2-tienil)acetamida



20

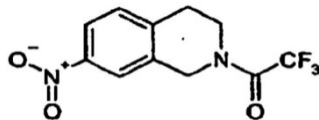
Etapa A: 2,2,2-trifluoro-N-[2-(4-nitrofenil)etil]acetamida



25 Se añadió gota a gota TFAA (17,0 g, 83,4 mmoles) a una suspensión de hidrocloreto de [2-(4-nitrofenil)etil]amina y TEA (35 mL, 252,0 mmoles) en DCM (500 mL) mantenido a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a TA durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío obteniéndose 21,9 g (rendimiento de 100%) de la

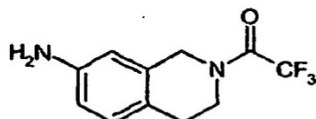
amina acetilada. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,50 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 3,47 (q, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 2,94 (t, $J = 7,1$ Hz, 2 H).

Etapa B: 7-nitro-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

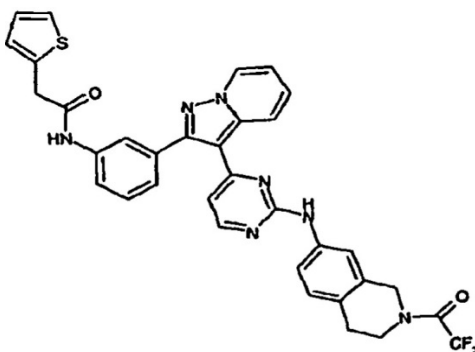


- 5 Se disolvió la 2,2,2-trifluoro-N-[2-(4-nitrofenil)etil]acetamida (21,9 g, 83,4 mmoles) en HOAc (80 mL) y se añadieron ácido sulfúrico (120 mL) y paraformaldehído (4,0 g, 125 mmoles) a TA. Se agitó la disolución a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en aproximadamente 1 L de hielo mientras se agitaba. La suspensión resultante de fango de color marrón se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuosa saturada y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente y el sólido marrón se trituroó con hexanos. El sólido de color marrón se secó a vacío y proporcionó 15 g (rendimiento de 66%) del producto de tetrahidroisoquinolina buscado. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (d, $J = 27,0$ Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J = 18,1$ Hz, 2 H), 3,81 (m, 2 H), 3,06-2,97 (m, 2 H).

Etapa C: 2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina



- 15 Se agitó vigorosamente 7-nitro-2-(trifluoroacetil)1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (15 g, 54,7 mmoles) en EtOAc (50 mL) con Pd al 5%/C (1,5 g) en atmósfera de hidrógeno gaseoso (1 atm) durante 15 horas y a continuación se filtró sobre celita. El filtrado se concentró a vacío y se obtuvieron 11,2 g (rendimiento de 84%) del sólido de color parduzco 2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,84-6,79 (m, 1H), 6,46-6,40 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,95 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,76-3,68 (m, 2 H), 2,74-2,66 (m, 2 H).
- 20 Etapa D: 2-(2-tienil)-N-{3-[3-(2-[[1-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}acetamida



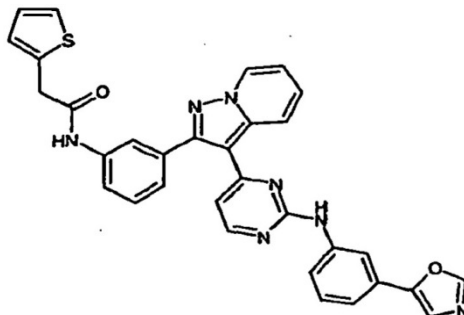
- 25 El compuesto se sintetizó a partir de la N-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (véase el ejemplo 2, etapa B) mediante desplazamiento del cloruro con 2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina como se ha descrito en el ejemplo 2, etapa E, (microondas a 160°C durante 10 minutos). La purificación mediante cromatografía en columna usando un gradiente de 0-3% de EtOAc/MeOH produjo el producto como un sólido de color parduzco claro con un rendimiento de 31%. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,88 (m, 2H). ES-LC/MS $m/z = 654$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa E: N-(3-[3-(2-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinilamino)-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil)-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

- 35 Una disolución de 2-(2-tienil)-N-{3-[3-(2-[[1-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}acetamida (0,075 g, 0,11 mmoles) y LiOH (50 mg, 1,2 mmoles) en MeOH (10 mL) se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó y el producto bruto se recogió en DCM y se lavó con salmuera. La purificación mediante cromatografía en columna usando un gradiente de 0-30% de EtOAc/MeOH generó el producto como un sólido de color amarillo con un rendimiento de 42%. RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,36 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,43 (m, 5H), 7,28 (d,

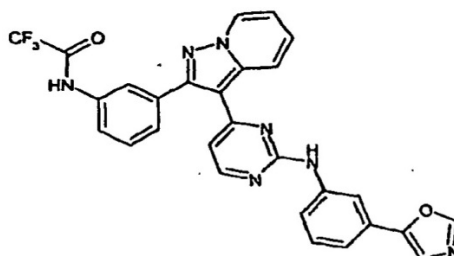
1H), 7,12 (t, 1H), 6,97 (m, 3H), 6,44 (d, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,62 (m, 2H). ES-LC/MS m/z = 558 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: N-{3-[3-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(3-tienil)acetamida



5

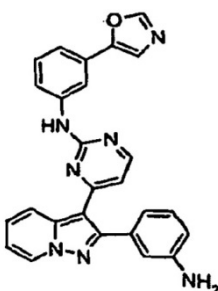
Etapa A: 2,2,2-trifluoro-N-{3-[3-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}acetamida



A una disolución de N-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,0 g, 0,002 moles) (véase el ejemplo 1, etapa C) en 1,4-dioxano (25 mL) e i-PrOH (5 mL) se le añadieron 2-(1,3-oxazol-5-il)anilina (1,15 g, 0,007 mmoles) seguido por HCl 12M catalítico. Después de calentar durante la noche a 90°C, la reacción se detuvo con NaHCO₃ saturado (25 mL), se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria, la fase acuosa se extrajo con DCM (25 mL), se concentró la fase orgánica y se purificó por cromatografía en columna (5-50% de EtOAc en hexano y a continuación EtOAc) para proporcionar el producto (0,89 g, rendimiento de 69%) como un sólido de color blanco sucio. ES-LC/MS m/z = 542 [M+H]⁺.

15

Etapa B: Preparación de la 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-pirimidinamina



Una disolución de 2,2,2-trifluoro-N-{3-[3-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}acetamida (0,89 g, 0,002 moles) y LiOH 1M (8,22 mL, 0,008 mmoles) en THF:agua 10:1 (20 mL) se calentó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (25 mL), se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (25 mL), se combinaron las fases orgánicas, se filtraron a través de un tapón de algodón y se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (5-75% de EtOAc en hexanos y a continuación 100% de EtOAc) para obtener la anilina (0,70 g, rendimiento de 96%) como una espuma de color amarillo pálido. ES-LC/MS m/z = 446 [M+H]⁺.

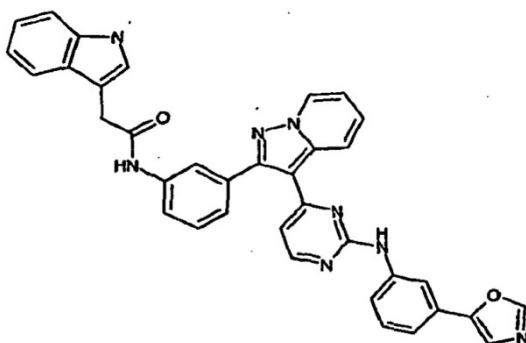
Etapa C: Preparación de la N-{3-[3-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(3-tienil)acetamida (compuesto del título)

A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-pirimidinamina (50 mg, 0,112 mmoles) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBt (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina de carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido 3-tienilacético (48 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y la mezcla resultante se

30

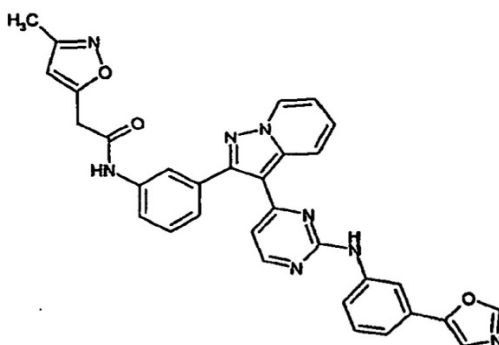
dejó con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por LC preparativa guiada por masa (C18, gradiente de 15% de H₂O (con 0,1% de ácido fórmico)/CH₃OH a 100% de CH₃OH) para obtener el compuesto del título (30 mg, rendimiento de 47%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,65 (s, 2H), 6,51 (d, 1H, J = 5,37 Hz), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,23-7,48 (m, 7H), 7,55 (s, 1H), 7,68-7,76 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 5,37 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,50-8,51 (m, 1H), 8,81 (d, 1H, J = 6,84 Hz), 9,73 (s, 1H), 10,28 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 570 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: 2-(1H-indol-3-il)-N-{3-[3-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}acetamida



A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-pirimidinamina (50 mg, 0,112 mmoles) (véase el ejemplo 17, etapa B) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBT (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido 1-H-indol-3-ilacético (59 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y se dejó la mezcla resultante con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por LC preparativa guiada por masa (C18, gradiente de 15% de H₂O (con 0,1% de ácido fórmico)/CH₃OH a 100% de CH₃OH) para obtener el compuesto del título (34,5 mg, rendimiento de 51%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,72 (s, 2H), 6,50 (d, 1H, J = 5,37 Hz), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,22-7,41 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 7,81 Hz), 7,68-7,69 (m, 1H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 5,37 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,81 (d, 1H, J = 6,84 Hz), 9,72 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 603 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: 2-(3-metil-5-isoxazolil)-N-{3-[3-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}acetamida

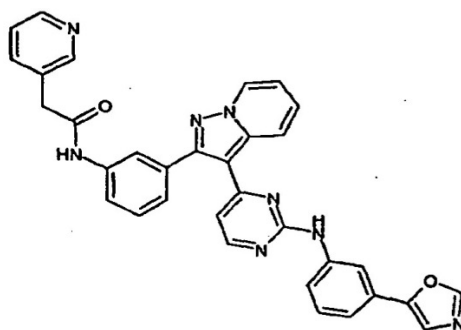


A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-pirimidinamina (50 mg, 0,112 mmoles) (véase el ejemplo 17, etapa B) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBT (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina de carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido (3-metil-5-isoxazolil)acético (48 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por LC preparativa guiada por masa (C18, gradiente de 15% de H₂O (con 0,1% de ácido fórmico)/CH₃OH a 100% de CH₃OH) para obtener el compuesto del título (39 mg, rendimiento de 61%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, J = 5,37 Hz), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,29-7,45 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 5,37 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,50-8,51 (m, 1H), 8,81 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 9,73 (s, 1H), 10,44 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 569 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: 2-(2,6-difluorofenil)-N-{3-[3-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil} acetamida

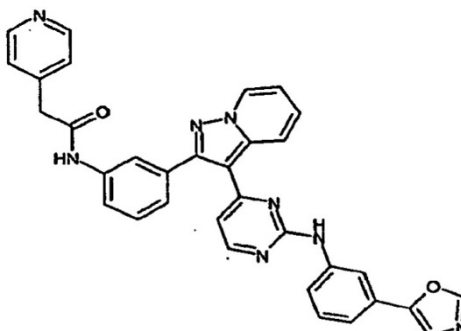
A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-pirimidinamina (50 mg, 0,112 mmoles) (véase el ejemplo 17, etapa B) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBT (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina de carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido (2,6-difluorofenil)acético (58 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por LC preparativa guiada por masa (C18, gradiente de 15% de H₂O (con 0,1% de ácido fórmico)/CH₃OH a 100% de CH₃OH) para obtener el compuesto del título (44,5 mg, rendimiento de 66%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,77 (s, 2H), 6,51 (d, 1H, J = 5,37 Hz), 7,07-7,11 (m, 3H), 7,26-7,43 (m, 6H), 7,56 (s, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 5,37 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,81 (d, 1H, J = 6,84 Hz), 9,73 (s, 1H), 10,44 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 600 [M+H]⁺.

Ejemplo 21: N-{3-[3-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(3-piridinil) acetamida



A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-pirimidinamina (50 mg, 0,112 mmoles) (véase el ejemplo 17, etapa B) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBT (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina de carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido 3-piridinilacético (46 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por LC preparativa guiada por masa (C18, gradiente de 15% de H₂O (con 0,1% de ácido fórmico)/CH₃OH a 100% de CH₃OH) para obtener el compuesto del título (27,8 mg, rendimiento de 44%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,70 (s, 2H), 6,50 (d, 1H, J = 5,37 Hz), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,30-7,43 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,69-7,74 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 5,37 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,43-8,44 (m, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,81 (d, 1H, J = 6,84 Hz), 9,73 (s, 1H), 10,39 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 565 [M+H]⁺.

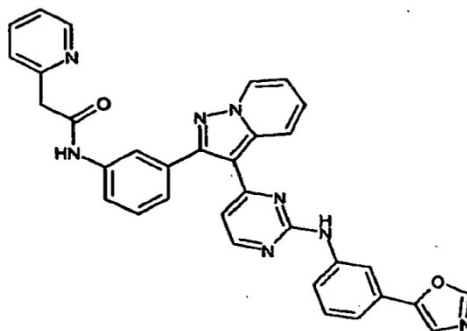
Ejemplo 22: N-{3-[3-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(4-piridinil) acetamida



A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-pirimidinamina (50 mg, 0,112 mmoles) (véase el ejemplo 17, etapa B) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBT (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina de carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido 4-piridinilacético (46 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por LC preparativa guiada por masa (C18, gradiente de 15% de agua (con 0,1% de ácido fórmico)/CH₃OH a 100% de CH₃OH) para obtener el compuesto del título (36,3 mg, rendimiento de 57%). RMN de

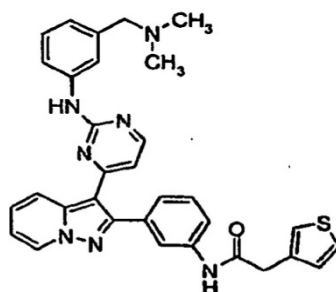
^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,70 (s, 2H), 6,51 (d, 1H, $J = 5,37$ Hz), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,27-7,43 (m, 7H), 7,55 (s, 1H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 5,37$ Hz), 8,38 (s, 1H), 8,48-8,51 (m, 3H), 8,81 (d, 1H, $J = 6,84$ Hz), 9,73 (s, 1H), 10,40 (s, 1H). ES-LC/MS $m/z = 565$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 23: N-{3-[3-(2-[[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-pirridinil) acetamida

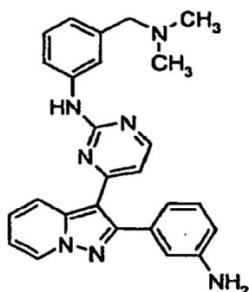


10 A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-pirimidinamina (50 mg, 0,112 mmoles) (véase el ejemplo 17, etapa B) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBt (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina de carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido 2-piridinilacético (46 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por LC preparativa guiada por masa (C18, gradiente de 15% de agua (con 0,1% de ácido fórmico)/CH₃OH a 100% de CH₃OH) para obtener el compuesto del título (20,7 mg, rendimiento de 33%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,84 (s, 2H), 6,51 (d, 1H, $J = 5,37$ Hz), 7,10 (t, 1H, $J = 6,84$ Hz), 7,24-7,43 (m, 7H), 7,56 (s, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 4,88$ Hz), 8,38 (s, 1H), 8,48-8,53 (m, 2H), 8,81 (d, 1H, $J = 6,84$ Hz), 9,73 (s, 1H), 10,40 (s, 1H). ES-LC/MS $m/z = 565$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 24: N-(3-[3-[2-({3-[(dimetilamino)metil]fenil}-amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil)-2-(3-tienil) acetamida



20 Etapa A: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-2-pirimidinamina

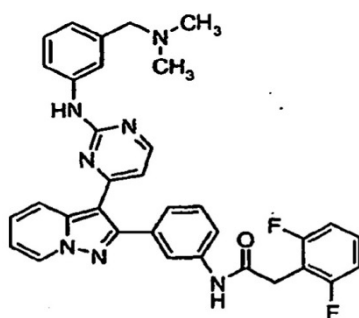


25 A una disolución de N-[3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (3,0 g, 0,007 moles) en 1,4-dioxano (60 mL) e i-PrOH (60 mL) se le añadió 3-[(dimetilamino)metil]anilina (1,61 g, 0,011 mmoles) seguido por HCl 12M catalítico. Después de calentar durante cuatro días a 90°C, se detuvo la reacción con NaHCO₃ saturado (100 mL) se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria, se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 200 mL), se concentraron las fases orgánicas y se purificó por cromatografía en columna (0-100% de DCM:MeOH:NH₄OH 9:1:0,1) para proporcionar el producto (1,25 g, rendimiento de 40%) como una espuma. ES-LC/MS $m/z = 436$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B: *N*-(3-[3-[2-({3-[(dimetilamino)metil]fenil)-amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil)-2-(3-tienil)acetamida (compuesto del título)

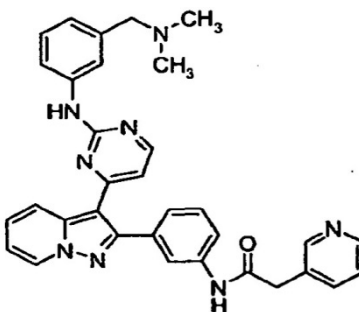
A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-pirimidinamina (50 mg, 0,115 mmoles) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBT (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina de carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido 3-tienilacético (48 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (0-100% de DCM:MeOH:NH₄OH 9:1:0,1) para obtener el compuesto del título (32 mg, rendimiento de 50%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,27 (s, 6H), 3,46 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,54 (d, 1H, J = 5,31 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 1,47, 6,96 Hz), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H, J = 1,28, 4,94 Hz), 7,22-7,38 (m, 8H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,77-7,80 (m, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 5,31 Hz), 8,32-8,35 (m, 1H), 8,46-8,48 (m, 1H). ES-LC/MS m/z = 560 [M+H]⁺.

Ejemplo 25: 2-(2,6-difluorofenil)-*N*-3-[3-[2-({3-[(dimetilamino)metil]-fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil)acetamida



A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-pirimidinamina (50 mg, 0,115 mmoles) (véase el ejemplo 24, etapa A) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBT (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina de carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido (2,6-difluorofenil)acético (59 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (DCM: 0-100% de DCM:MeOH:NH₄OH (ac) 90:9:1) para obtener el compuesto del título (37,7 mg, rendimiento de 56%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 (s, 6H), 3,31 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 6,45 (d, 1H, J = 5,31 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,04-7,19 (m, 4H), 7,24 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,31-7,46 (m, 3H), 7,61 (d, 1H, J = 7,14 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,85-7,86 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 5,31 Hz), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,79 (d, 1H, J = 6,96 Hz), 9,51 (s, 1H), 10,42 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 590 [M+H]⁺.

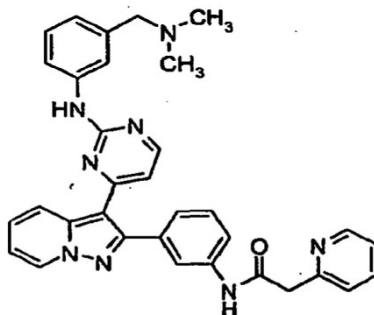
Ejemplo 26: *N*-(3-[3-[2-({3-[(dimetilamino)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil)-2-(3-piridinil)acetamida



A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-pirimidinamina (50 mg, 0,115 mmoles) (véase el ejemplo 24, etapa A) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBT (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina de carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido 3-piridinilacético (47 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (DCM: 0-100% de DCM:MeOH:NH₄OH (ac) 90:9:1) para obtener el compuesto del título (43,8 mg, rendimiento de 69%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,12 (s, 6H), 3,34 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 6,45 (d, 1H, J = 5,31 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 7,51 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 1,28, 6,78 Hz), 7,14-7,18

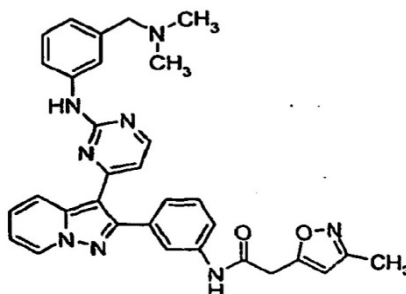
(m, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,61-7,62 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 3H), 7,86-7,87 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 5,31 Hz), 8,42-8,43 (m, 1H), 8,48-8,50 (m, 2H), 8,80 (d, 1H, J = 6,96 Hz), 9,52 (s, 1H), 10,37 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 555 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 27: N-(3-{3-[2-({3-[(dimetilamino)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2-(2-piridinil)acetamida



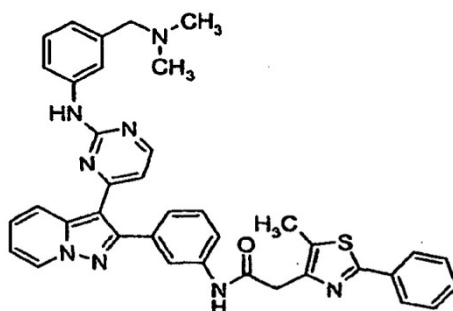
10 A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-pirimidinamina (50 mg, 0,115 mmoles) (véase el ejemplo 24, etapa A) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBT (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina de carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido 2-piridinilacético (47 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (DCM: 0-100% de DCM:MeOH:NH₄OH (ac) 90:9:1) para obtener el compuesto del título (35,2 mg, rendimiento de 55%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,13 (s, 6H), 3,34 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 6,46 (d, 1H, J = 5,31 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 6,95 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 1,28, 6,77 Hz), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,37-7,48 (m, 3H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 3H), 7,90-7,91 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 5,31 Hz), 8,47-8,53 (m, 2H), 8,81 (d, 1H, J = 6,95 Hz), 9,53 (s, 1H), 10,39 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 555 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 28: N-(3-{3-[2-({3-[(dimetilamino)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2-(3-metil-5-isoxazolil)acetamida



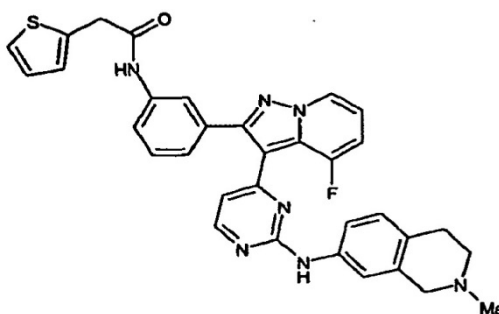
20 A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-pirimidinamina (50 mg, 0,115 mmoles) (véase el ejemplo 24, etapa A) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBT (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina de carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido (3-metil-5-isoxazolil)acético (49 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (DCM: 0-100% de DCM:MeOH:NH₄OH (ac) 90:9:1) para obtener el compuesto del título (43,5 mg, rendimiento de 68%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,13(s, 6H), 2,19 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J = 5,31 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,86-7,87 (m, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 5,31 Hz), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,82 (d, 1H, J = 6,77 Hz) 9,53 (s, 1H), 10,43 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 559 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 29: N-(3-{3-[2-({3-[(dimetilamino)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida

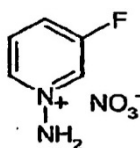


5 A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-pirimidinamina (50 mg, 0,115 mmoles) (véase el ejemplo 24, etapa A) en THF:DMA 5:1 (2 mL) se le añadió HOBT (46 mg, 0,34 mmoles), 0,28 g de resina de carbodiimida enlazada a poliestireno (280 mg, 0,34 mmoles) y ácido (5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acético (80 mg, 0,34 mmoles). Después de agitar a TA durante 48 horas, se añadió un exceso de resina de intercambio aniónico Dowex 550A OH y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche. A continuación, se eliminaron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con THF (25 mL) y MeOH (25 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (DCM: 0-100% de MeOH:NH₄OH (ac) 90:9:1) para obtener el compuesto del título (50,1 mg, rendimiento de 67%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 6,45(d, 1H, J = 5,31 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 6,96 Hz), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 5H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,75-7,81 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 5,49 Hz), 8,48-8,51 (m, 1H), 8,79 (d, 1H, J = 6,96 Hz) 9,50 (s, 1H), 10,35 (s, 1H). ES-LC/MS m/z = 651 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 30: N-[3-(4-fluoro-3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida

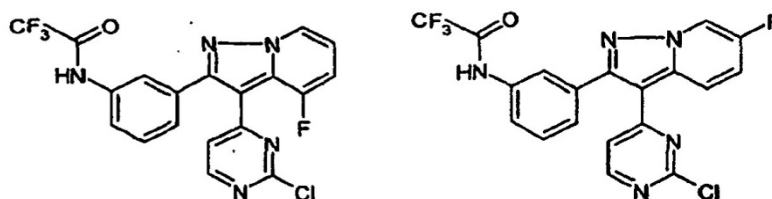


Etapa A: Nitrato de 1-amino-3-fluoropiridinio



20 A una disolución de óxido de bario (7,1 g) y nitrato de bario (8,1 g) en agua (50 mL) se le añadió 3-fluoropiridina (8,0 g). Se añadió a la disolución ácido hidroxilaminasulfónico (8,2 g) en agua (20 mL) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 12 horas. Se retiró el precipitado por filtración y se concentró el filtrado para dar un sólido bruto pegajoso de color marrón (7,0 g, rendimiento de 77%). El nitrato de 1-amino-3-fluoropiridinio bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Etapa B: N-[3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida y N-[3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

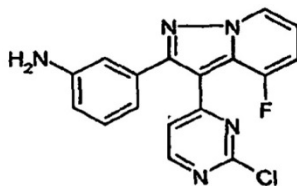


A una disolución de N-[3-(2-cloro-pirimidin-4-iletinil)-fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 1, etapa B) (5,0 g) en DMF (40 mL) se le añadió nitrato de 1-amino-3-fluoropiridinio (5,4 g) y K₂CO₃ (6,0 g). Se mantuvo la mezcla de

reacción con agitación a TA durante 1,5 horas. La disolución en DMF se vertió sobre una disolución de LiCl al 5% (60 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. Los productos en bruto se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener dos productos. El primero en eluir fue la *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (2,0 g, rendimiento de 30%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,08 (d, 1H, $J = 5,49$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 7,68$ Hz), 7,55 (t, 1H, $J = 7,96$ Hz), 7,73 – 7,79 (m, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 0,91$ Hz), 7,95 (t, 1H, $J = 1,74$ Hz), 8,41 (dd, 1H, $J = 9,97, 5,76$ Hz), 8,49 (d, 1H, $J = 5,49$ Hz), 9,27 (dd, 1H, $J = 4,30, 2,29$ Hz). ES-LC/MS $m/z = 436$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

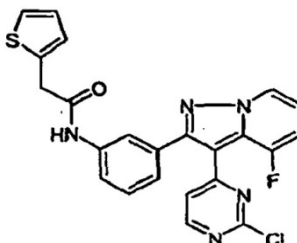
El segundo en eluir fue la *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (2,67 g, rendimiento de 40%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,09 – 7,15 (m, 1H), 7,32 – 7,41 (m, 2H), 7,45 (t, 1H, $J = 7,96$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 5,12, 2,56$ Hz), 7,68 – 7,74 (m, 1H), 7,92 (t, 1H, $J = 1,83$ Hz), 8,72 (d, 1H, $J = 5,12$ Hz), 8,78 (d, 1H, $J = 6,77$ Hz), 11,31 (s, 1H). ES-LC/MS $m/z = 436$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas C: 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]anilina



A una disolución de *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (0,40 g) en THF (27 mL) y agua (3 mL) se le añadió una disolución de LiOH al 5% (2,3 mL). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a TA durante 15 horas y se trató con una disolución de NaHCO_3 sat. (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener la 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]anilina en bruto (0,30 g, rendimiento de 95%) como un sólido amarillo. ES-LC/MS $m/z = 340$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas D: *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida

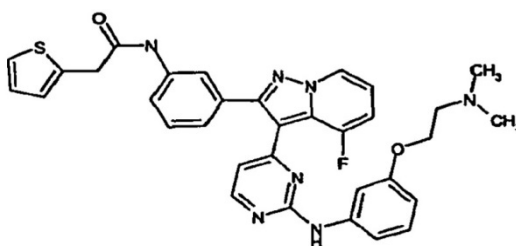


A la disolución de 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]anilina (0,28 g) en THF (15 mL) se le añadió cloruro de 2-tienilacetilo (0,16 g). Se mantuvo la mezcla de reacción con agitación a TA durante 0,5 horas y se trató con una disolución de NaHCO_3 sat. (8 mL). Después de extracción con EtOAc (2 x 10 mL), secado con Na_2SO_4 , y concentración, la mezcla en bruto de purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener la *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida como un sólido amarillo (0,36 g, rendimiento de 95%). ES-LC/MS $m/z = 464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas E: *N*-{3-(4-fluoro-3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)fenil}-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

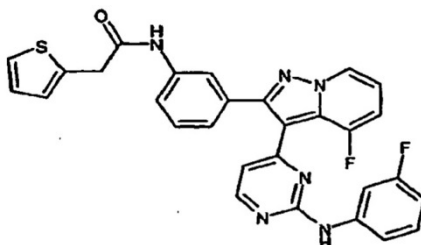
A una disolución de *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (0,080 g) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,041 g) y 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se sometió a microondas en un tubo sellado a 80°C durante 10 min. Se eliminó el *i*-PrOH por evaporación rotativa y el residuo se trató con NaHCO_3 sat (5 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL) y se secó (Na_2SO_4). Por concentración y purificación por cromatografía en columna se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (0,060 g, rendimiento de 60%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,25 (s, 3H), 2,63 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H, $J = 4,94, 3,11$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 3,66$ Hz), 6,99 – 7,05 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, $J = 7,68$ Hz), 7,18 (s, 1H), 7,24 – 7,30 (m, 2H), 7,35 – 7,37 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 1,10$ Hz), 8,05 (t, 1H, $J = 1,83$ Hz), 8,44 (d, 1H, $J = 5,12$ Hz), 8,72 (d, 1H, $J = 6,95$ Hz), 9,39 (s, 1H), 10,32 (s, 1H). ES-LC/MS $m/z = 590$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 31: *N*-{3-(3-{2-[(3-{2-[(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]-4-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)fenil}-2-(2-tienil)acetamida



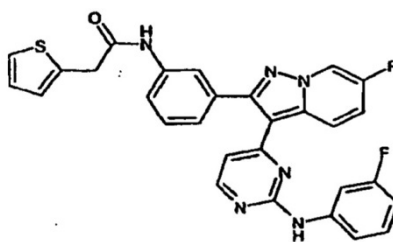
5 El compuesto del título se sintetizó a partir de la *N*-{3-[3-(2-(2-tienil)acetamido)-4-pirimidinil]-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (véase el ejemplo 30, etapa D) (0,080 g) y 3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]anilina (0,062 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 30, etapa E. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (0,056 g, rendimiento de 55%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,13 (s, 6H), 2,52 (t, 2H, $J = 6,13$ Hz), 3,83 (s, 2H), 3,87 (t, 2H, $J = 6,13$ Hz), 6,42 (d, 1H, $J = 8,17$ Hz), 6,85 (dd, 1H, $J = 4,74, 2,26$ Hz), 6,95 (m, 2H), 7,01 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, $J = 4,94$ Hz), 8,72 (d, 1H, $J = 6,95$ Hz), 9,55 (s, 1H), 10,29 (s, 1H). ES-LC/MS $m/z = 608$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32: *N*-[3-(4-fluoro-3-{2-[(3-fluorofenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida

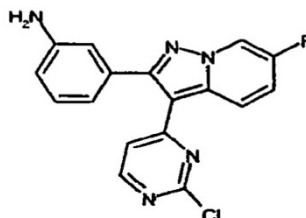


10 El compuesto del título se sintetizó a partir de la *N*-{3-[3-(2-(2-tienil)acetamido)-4-pirimidinil]-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (véase el ejemplo 30, etapa D) (0,080 g) y 3-fluoroanilina (0,041 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 30, etapa E. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (0,059 g, rendimiento de 65%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,83 (s, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,01-7,12 (m, 3H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, $J = 5,03$ Hz), 8,73 (d, 1H, $J = 6,70$ Hz), 9,78 (s, 1H), 10,27 (s, 1H). ES-LC/MS $m/z = 539$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33: *N*-[3-(6-fluoro-3-{2-[(3-fluorofenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida

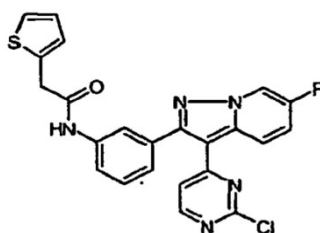


Etapa A. 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]anilina



20 El compuesto del título se sintetizó a partir de la *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 30, etapa B) (0,32 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 30, etapa C. La 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]anilina en bruto se aisló como un sólido amarillo (0,24 g, rendimiento de 96%). ES-LC/MS $m/z = 340$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Etapa B: *N*-[3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida



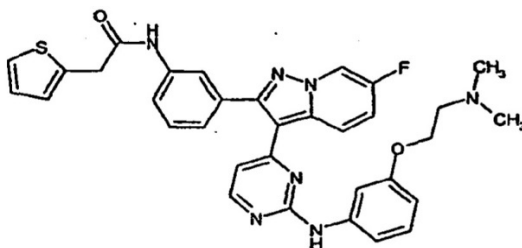
El compuesto del título se sintetizó a partir de la 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]anilina (0,20 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 30, etapa D, como un sólido amarillo (0,26 g, rendimiento de 96%). ES-LC/MS $m/z = 464 [M+H]^+$.

- 5 Etapa C: *N*-[3-(6-fluoro-3-{2-[(3-fluorofenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}fenil)-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

El compuesto del título se sintetizó a partir de la *N*-[3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida (0,070 g) y 3-fluoroanilina (0,033 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 30, etapa E. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (0,048 g, rendimiento de 66%). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,84 (s, 2H), 6,54 (d, 1H, $J = 5,52$ Hz), 6,70 (m, 1H), 6,94 (m, 2 H), 7,24 (m, 2 H), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,68-7,77 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, $J = 5,52$ Hz), 8,51 (m, 1H), 9,16 (m, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,32 (s, 1H). ES-LC/MS $m/z = 539 [M+H]^+$.

10

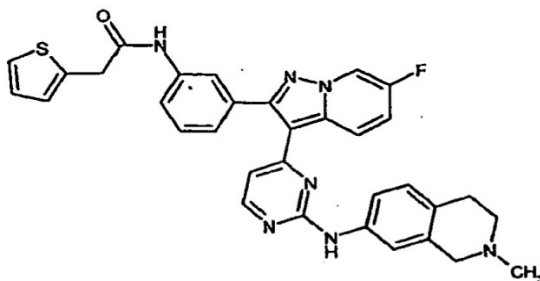
Ejemplo 34: *N*-[3-(3-{2-[(3-{2-(dimetilamino)etil}oxi)fenil]amino]-4-pirimidinil}-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida



15 El compuesto del título se sintetizó a partir de la *N*-[3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida (ejemplo 33, etapa B) (0,070 g) y 3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}anilina (0,057 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 30, etapa E. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (0,050 g, rendimiento de 55%). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2:15 (s, 6H), 2,56 (t, 2H, $J = 6,08$ Hz), 3,84 (s, 2H), 3,95 (t, 2H, $J = 6,08$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 5,69$ Hz), 6,51 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,12 (t, 1H, $J = 8,85$ Hz), 7,23 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,40 (t, 1H, $J = 7,90$ Hz), 7,50 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, $J = 5,69$ Hz), 8,53 (m, 1H), 9,15 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 10,32 (s, 1H). ES-LC/MS $m/z = 608 [M+H]^+$.

20

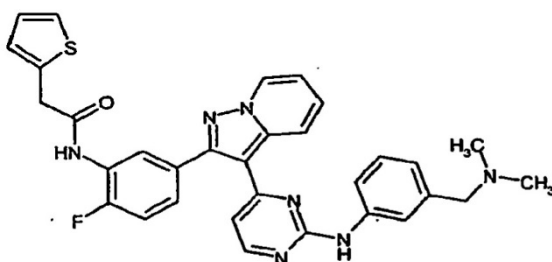
Ejemplo 35: *N*-[3-(6-fluoro-3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida



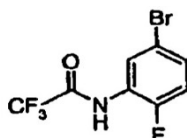
25 El compuesto del título se sintetizó a partir de la *N*-[3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida (ejemplo 33, etapa B) (0,070 g) y 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (0,036 g) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 30, etapa E. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (0,048 g, rendimiento de 55%). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,28 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,44 (d, 1H, $J = 5,50$ Hz), 6,94 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,34-7,45(m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 8,79$ Hz), 7,87 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, $J = 5,41$ Hz), 8,48 (s, 1H), 9,14 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,34 (s, 1H). ES-LC/MS $m/z = 590 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 36: N-(5-{3-[2-({3-[(dimetilamino)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(2-tienil)acetamida



EtapA A. N-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

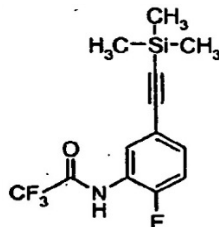


5

A una disolución de 4-fluoro-3-nitrobromobenceno (5,0 g, 23 mmoles) en EtOH absoluto (500 mL) se le añadió SnCl₂ dihidratado (31 g, 136 mmoles) y la mezcla resultante se dejó con agitación durante la noche a TA. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se puso en suspensión en EtOAc, se lavó con NaOH 1N y se filtró a través de una almohadilla de celita. La fase orgánica se concentró por evaporación rotatoria y se disolvió en DCM (500 mL). A esta disolución se le añadió TEA (26 mL, 184 mmoles) y TFAA (6,5 mL, 46 mmoles). Después de una noche con agitación, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1N, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (5,6 g, rendimiento de 87%) como un sólido blanco. ES-LC/MS m/z = 287 [M+H]⁺.

10

EtapA B: 2,2,2-trifluoro-N-{2-fluoro-5-[(trimetilsilil)etnil]fenil}acetamida

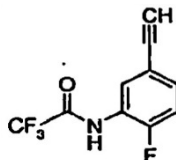


15

En un matraz secado en horno en atmósfera de N₂ se pusieron N-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (5,6 g, 20 mmoles), THF anhidro desgasificado (200 mL), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,7 g, 2,5 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,28 g, 1,5 mmoles) y trimetilsililacetileno (7,0 mL, 50 mmoles). A continuación, se añadió gota a gota TEA (27 mL, 197 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción en bruto de adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto buscado (5,3 g, rendimiento de 89%) como un sólido blanco. ES-LC/MS m/z = 302 [M-H].

20

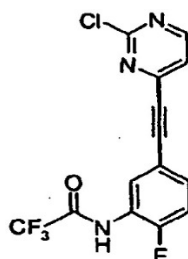
EtapA C: N-(5-etnil-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



25

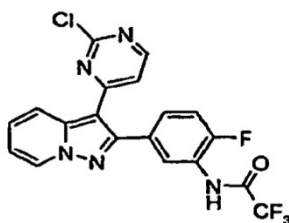
Una disolución de 2,2,2-trifluoro-N-{2-fluoro-5-[(trimetilsilil)etnil]fenil}acetamida (5,3 g, 17 mmoles) en THF (400 mL) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una disolución 1,0M de TBAF en THF (17 mL, 17 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0°C. La reacción se detuvo con agua (150 mL), se concentró a presión reducida y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el sólido bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ES-LC/MS m/z = 230 [M-H].

EtapA D: N-{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)etnil]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida



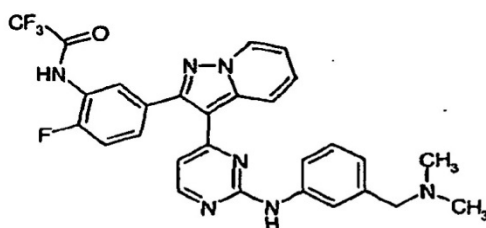
5 En un matraz secado en horno en atmósfera de N₂ se pusieron 2,4-dicloropirimidina (5,1 g, 34 mmoles), THF anhidro desgasificado (250 mL), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (595 mg, 0,85 mmoles), yoduro de cobre (I) (97 mg, 0,5 mmoles) y TEA (9,5 mL, 68 mmoles) y la suspensión resultante se calentó a 60°C. Se añadió gota a gota una disolución de *N*-(5-etinil-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (3,9 g, 17 mmoles) en THF (100 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 60°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción en bruto se filtró a través de celita, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto buscado (4,6 g, rendimiento de 78%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H). ES-LC/MS m/z = 344 [M+H]⁺.

10 Etapa E: *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida



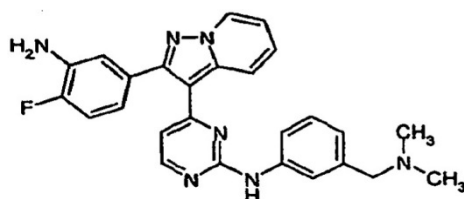
15 A una disolución de *N*-{5-[2-(2-cloro-4-pirimidinil)etinil]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (4,6 g, 13 mmoles) en DMF (100 mL) se le añadió yoduro de aminopiridinio (5,9 g, 27 mmoles) y K₂CO₃ (5,5 g, 40 mmoles). Después de agitar durante 2 horas a TA, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (250 mL) y se lavó con agua. La fase orgánica se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto buscado (3,2 g, rendimiento de 55%) como un sólido de color parduzco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,31 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 6,8 Hz), 6,99 (d, J = 5,3 Hz, 1H). ES-LC/MS m/z = 436 [M+H]⁺.

20 Etapa F: *N*-{5-[3-[2-({3-[(dimetilamino)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida



25 Una suspensión de *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (0,20 g, 0,57 mmoles) en *i*-PrOH (6 mL) y HCl 12N (6 gotas) se calentó en un microondas durante 20 min a 180°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con Na₂CO₃ acuoso al 5%. La fase acuosa se extrajo con MeOH al 20%/DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,16 g, rendimiento de 65%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,8 (bs, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,84 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,15 (s, 6H). ES-LC/MS m/z = 550 [M+H]⁺.

30 Etapa G: 4-[2-(3-amino-4-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-3-[(dimetilamino)metil]fenil}-2-pirimidinamina

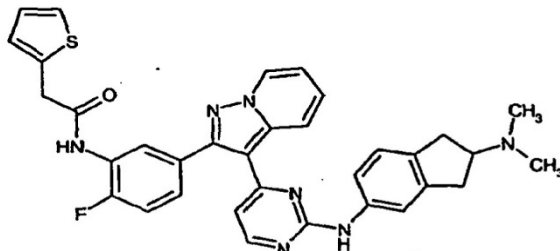


5 Una disolución de *N*-(5-{3-[2-({3-[(dimetilamino)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,16 g, 0,3 mmoles) y LiOH (25 mg, 0,6 mmoles) en THF (8 mL) y agua (1 mL) se agitó durante 3 horas a 60°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaOH 1N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,12 g, rendimiento de 85%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,51 (s, 1H), 8,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,69-6,73 (m, 1H), 6,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,36 (s, H), 2,14 (s, 6H). ES-LC/MS m/z = 454 [M+H]⁺.

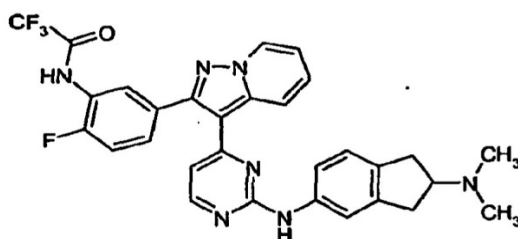
10 Etapa H: *N*-(5-{3-[2-({3-[(dimetilamino)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}-2-fluorofenil)-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

15 A una disolución agitada de 4-[2-(3-amino-4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-[(dimetilamino)metil]fenil)-2-pirimidinamina (58 mg, 0,13 mmoles) en THF (3 mL) se le añadió TEA (27 μL, 0,19 mmoles) y cloruro de 2-tiofenoacetilo (17 μL, 0,13 mmoles). Después de 20 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (58 mg, rendimiento de 77%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,83 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,26-8,29 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 6,9 Hz), 6,96-6,98 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,15 (s, 6H). ES-LC/MS m/z = 578 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 37: *N*-(5-{3-(2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}-2-fluorofenil)-2-(2-tienil)acetamida

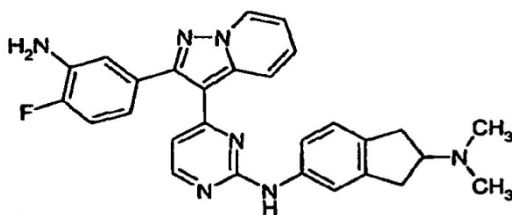


Etapa A: *N*-(5-{3-(2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



25 El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(5-{3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il}-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 36, etapa E) y *N*²,*N*²-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-2,5-diamina (véase el ejemplo 53, etapa B) usando las condiciones de desplazamiento descritas en el ejemplo 36, etapa F para generar el compuesto del título con un rendimiento de 83%. ES-LC/MS m/z = 576 [M+H]⁺.

30 Etapa B: {4-[2-(3-amino-4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-pirimidinil}[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amina

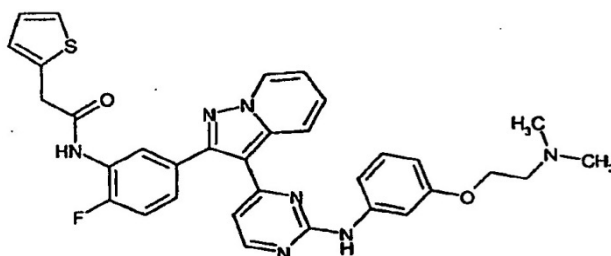


5 El compuesto del título se preparó a partir de *N*-[5-(3-(2-((2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida y LiOH usando las condiciones de hidrólisis descritas en el ejemplo 36, etapa G, para generar el producto buscado con un rendimiento de 88%. RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 9,40 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 4H), 6,70-6,72 (m, 1H), 6,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,91-2,98 (m, 3H), 2,68-2,72 (m, 2H), 2,20 (s, 6H). ES-LC/MS $m/z = 480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

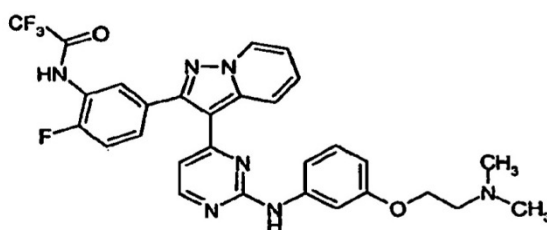
Etapa C: *N*-[5-(3-(2-((2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-fluorofenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

10 El compuesto del título se preparó a partir de {4-[2-(3-amino-4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-pirimidinil}[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amina y cloruro de 2-tiofenoacetilo usando las condiciones de acilación descritas en el ejemplo 36, etapa H, para generar el producto buscado con un rendimiento de 76%. RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35-7,47 (m, 5H), 7,03-7,13 (m, 4H), 6,52 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,87-2,99 (m, 3H), 2,66-2,72 (m, 2H), 2,21 (s, 6H). ES-LC/MS $m/z = 604$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 38: *N*-[5-(3-[2-((3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-fluorofenil]-2-(2-tienil)acetamida

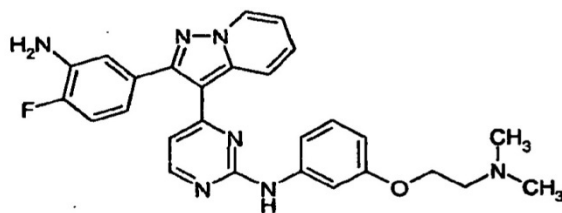


20 Etapa A: *N*-[5-(3-[2-((3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



25 El compuesto del título se preparó a partir de *N*-[5-(3-[2-((3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 36, etapa E) y 3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]anilina usando las condiciones de desplazamiento descritas en el ejemplo 36, etapa F para generar el compuesto del título con un rendimiento de 77%. RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 11,3 (bs, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 7,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 4H), 7,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,52-6,55 (m, 2H), 4,00 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,21 (s, 6H). ES-LC/MS $m/z = 580$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B: 4-[2-(3-amino-4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina

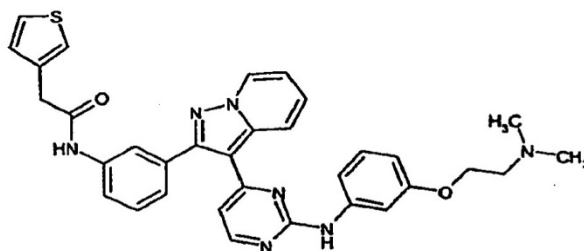


5 El compuesto del título se preparó a partir de *N*-[5-(3-(2-((3-((2-(dimetilamino)etil)oxi)fenil)amino)-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida y LiOH usando las condiciones de hidrólisis descritas en el ejemplo 36, etapa G, para generar el producto buscado con un rendimiento de 97%. RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 9,53 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,07-7,18 (m, 3H), 7,02 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,70-6,72 (m, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,02 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,22 (s, 6H). ES-LC/MS $m/z = 484$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

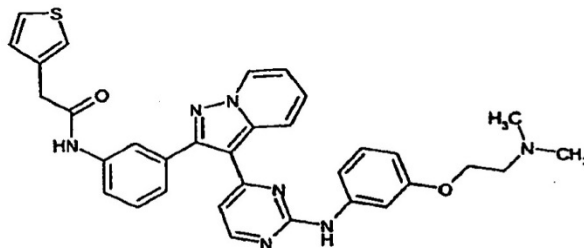
10 Etapa C: *N*-[5-(3-(2-((3-((2-(dimetilamino)etil)oxi)fenil)amino)-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

15 El compuesto del título se preparó a partir de 4-[2-(3-amino-4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-((2-(dimetilamino)etil)oxi)fenil)-2-pirimidinamina y cloruro de 2-tienoacetilo usando las condiciones de acilación descritas en el ejemplo 36, etapa H, para generar, después de purificación por HPLC, el producto buscado como una sal de TFA con un rendimiento de 37%. RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 6,96-6,98 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,25-4,26 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,85 (s, 6H). ES-LC/MS $m/z = 608$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

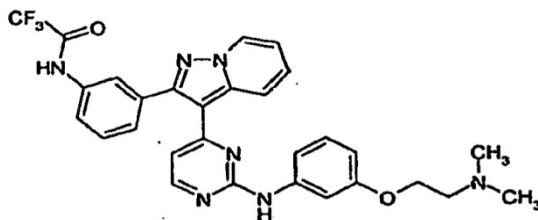
Ejemplo 39: *N*-[3-(3-(2-((3-((2-(dimetilamino)etil)oxi)fenil)amino)-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)-2-(3-tienil)acetamida



20



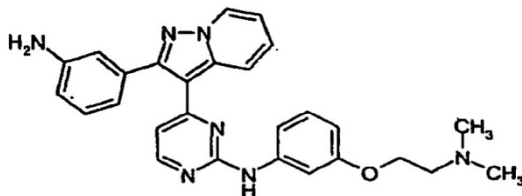
Etapa A: *N*-[3-(3-(2-((3-((2-(dimetilamino)etil)oxi)fenil)amino)-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



25 A una suspensión de *N*-[3-(3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (150 mg, 0,36 mmoles) (véase el ejemplo 1, etapa C) en *i*-PrOH se le añadió 3-((2-(dimetilamino)etil)oxi)anilina (80 mg, 0,45 mmoles) y HCl 12N (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con DCM y se extrajo con NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título con un rendimiento de 84%. RMN de ^1H

(400 MHz, d_6 -DMSO): δ 11,4 (bs, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,45-7,57 (m, 4H), 7,28 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 6,51-6,56 (m, 2H), 4,00 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,7 (bs, 2H), 2,35 (s, 6H). ES-LC/MS $m/z = 562$ $[M+H]^+$.

Etapa B: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina

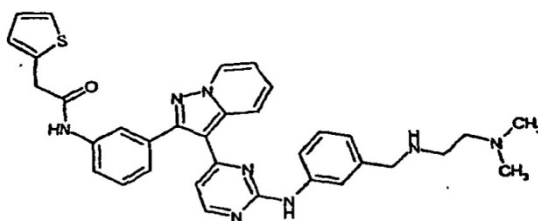


5 El compuesto se preparó a partir de *N*-[3-(3-{2-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida y LiOH usando las condiciones de hidrólisis descritas en el ejemplo 36, etapa G, para generar el producto buscado con un rendimiento cuantitativo. RMN de 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 9,51 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08-7,18 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,68 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,51-6,55 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,99 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). ES-LC/MS $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

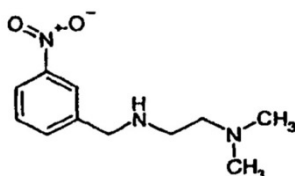
Etapa C: *N*-[3-(3-{2-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil)-2-(3-tienil)acetamida (compuesto del título)

15 A una disolución de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina (140 mg, 0,3 mmoles) en THF se le añadieron ácido 3-tienilacético (51 mg, 0,36 mmoles), TEA (125 μ L, 0,9 mmoles) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (136 mg, 0,36 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con Na_2CO_3 acuoso al 5%, se secó sobre Na_2SO_4 y se adsorbió sobre gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna y se liofilizó para generar el compuesto del título con un rendimiento de 72%. RMN de 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,40-7,53 (m, 4H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,08-7,18 (m, 3H), 6,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,58 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). ES-LC/MS $m/z = 588$ $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 40: *N*-[3-(3-{2-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]metil]fenil]-amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil)-2-(2-tienil)acetamida

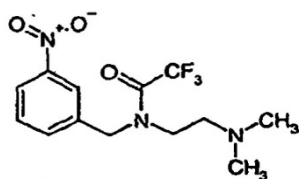


Etapa A: [2-(dimetilamino)etil]((3-nitrofenil)metil)amina



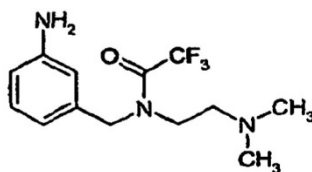
30 Una disolución de 3-nitrobenzaldehído (127 mg, 0,84 mmoles), *N,N*-dimetiletilendiamina (184 μ L, 1,7 mmoles) y HOAc (5 gotas) en DCM (10 mL) se agitó a TA durante 6 horas y a continuación se calentó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cianoborohidruro de sodio (360 mg, 1,7 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se lavó con NaOH 4N, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ES-LC/MS $m/z = 224$ $[M+H]^+$.

35 Etapa B: *N*-[2-(dimetilamino)etil]-2,2,2-trifluoro-*N*-[(3-nitrofenil)metil]-acetamida



5 A una disolución de [2-(dimetilamino)etil][(3-nitrofenil)metil]amina (180 mg, 0,8 mmoles) en DCM se le añadió TEA (167 μ L, 1,2 mmoles) y TFAA (135 μ L, 0,96 mmoles). Después de 3 horas a TA, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 2N, se secó sobre Na_2SO_4 y se adsorbió sobre gel de sílice. El producto se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título con un rendimiento de 76% en dos etapas. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H). ES-LC/MS m/z = 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas C: *N*-[(3-aminofenil)metil]-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida

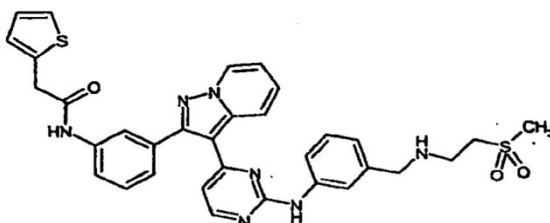


10 A una disolución de *N*-[2-(dimetilamino)etil]-2,2,2-trifluoro-*N*-[(3-nitrofenil)metil]-acetamida (204 mg, 0,64 mmoles) en *i*-PrOH se le añadió Pd al 10%/C (20 mg, 0,02 mmoles). Se instaló un matraz cargado con H_2 y se agitó la mezcla de reacción a TA en atmósfera de hidrógeno. Después de 17 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y se adsorbió sobre gel de sílice. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título con un rendimiento de 62%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,69-6,70 (m, 2H), 6,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H). ES-LC/MS m/z = 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

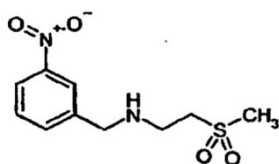
Etapas D: *N*-{3-[3-(2-[[3-((2-(dimetilamino)etil)amino)metil]fenil)-amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (producto del título)

20 Una suspensión de *N*-[(3-aminofenil)metil]-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida (61 mg, 0,21 mmoles) y *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (75 mg, 0,17 mmoles) (véase el ejemplo 2, etapa B) en *i*-PrOH (3 mL) se acidificó con 3 gotas de HCl 12N y se calentó en un microondas durante 25 min a 180°C. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaOH 2N, se secó sobre Na_2SO_4 y se adsorbió sobre gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título con un rendimiento de 66%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53-7,61 (m, 3H), 7,32-7,45 (m, 4H), 7,01 (s, 2H), 6,90 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,70 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). ES-LC/MS m/z = 603 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 41: *N*-{3-[3-(2-[[3-((2-(metilsulfonil)etil)amino)metil]fenil)-amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida



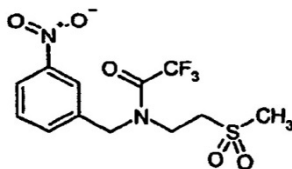
30 Etapas A: [2-(metilsulfonil)etil][(3-nitrofenil)metil]amina



35 Una disolución de hidrocloreto de 3-nitrobenilamina (1,0 g, 5,3 mmoles) en DCM se convirtió en la base libre por tratamiento con NaOH 2N. La fase orgánica se separó y se concentró y el residuo se disolvió en MeOH. A esta disolución se le añadió metilvinilsulfona (232 mL, 2,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 5

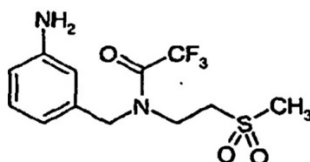
horas, la mezcla de reacción en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,16-3,24 (m, 4H), 3,01 (s, 3H). ES-LC/MS $m/z = 259$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Etapa B: 2,2,2-trifluoro-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-*N*-[(3-nitrofenil)metil]-acetamida



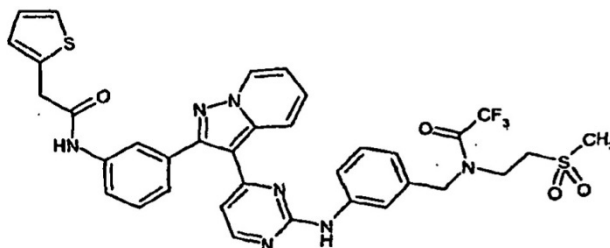
10 A una disolución de [2-(metilsulfonil)etil][(3-nitrofenil)metil]amina (0,70 g, 2,7 mmoles) en DCM (25 mL) se le añadió diisopropiletilamina (0,71 mL, 4,0 mmoles) en TFAA (0,42 mL, 3,0 mmoles). Después de 1 hora a TA, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título como un aceite claro (0,88 g, rendimiento de 92%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,78 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,36 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H). ES-LC/MS $m/z = 355$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C: *N*-[(3-aminofenil)metil]-2,2,2-trifluoro-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-acetamida



15 A una suspensión de 2,2,2-trifluoro-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-*N*-[(3-nitrofenil)metil]-acetamida (0,88 g, 2,5 mmoles) en *i*-PrOH se le añadió Pd al 10%/C. Se instaló un matraz relleno con hidrógeno gaseoso y se agitó vigorosamente la mezcla de reacción a TA. Después de 64 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título con un rendimiento de 93%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,60-6,67 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,73 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H). ES-LC/MS $m/z = 324$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D: 2,2,2-trifluoro-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-*N*-[(3-[[4-(2-{3-[(2-tienilacetil)amino]fenil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-2-pirimidinil]amino]fenil)metil]acetamida



25 Una suspensión de *N*-[(3-aminofenil)metil]-2,2,2-trifluoro-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-acetamida (68 mg, 0,21 mmoles) y *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (75 mg, 0,17 mmoles) (véase el ejemplo 2, etapa B) en *i*-PrOH (3 mL) se acidificó con 2 gotas de HCl 12N y se calentó en un microondas durante 15 min a 180°C. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se adsorbió sobre gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título con un rendimiento de 63%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,67-7,80 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26-7,39 (m, 4H), 7,17 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,62-6,64 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,16-3,24 (m, 2H), 2,90 (s, 3H). ES-LC/MS $m/z = 734$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

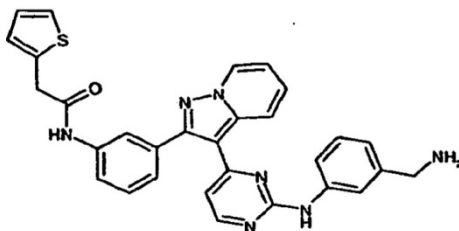
35 Etapa E: *N*-{3-[3-(2-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil)fenil]-amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

A una disolución de 2,2,2-trifluoro-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]-*N*-[(3-[[4-(2-{3-[(2-tienilacetil)amino]fenil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-2-pirimidinil]amino]fenil)metil]acetamida (79 mg, 0,11 mmoles) en THF (3 mL) se le añadió LiOH hidratado (10 mg, 0,21 mmoles) en agua (0,5 mL). La disolución se calentó a 50°C durante 2 horas y a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó con Na_2CO_3 1N, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título

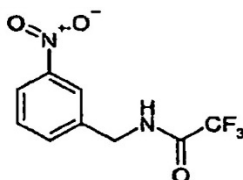
con un rendimiento de 62%. RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,36 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,92-6,98 (m, 3H), 6,44-6,51 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (t, $J = 6,1$ Hz). ES-LC/MS $m/z = 638$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Ejemplo 42: N-{3-[3-(2-[[3-(aminometil)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida



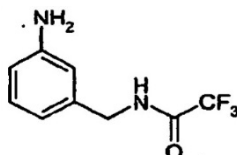
Etapa A: 2,2,2-trifluoro-*N*-[(3-nitrofenil)metil]acetamida



10 A una suspensión de hidrocloreto de 3-nitrobenilamina (10,2 g, 54 mmoles) en DCM se le añadió TEA (37,6 mL, 270 mmoles). Después de 5 min, la disolución se volvió clara y se añadió gota a gota TFAA (11,4 mL, 81 mmoles) durante 30 min y se agitó la mezcla de reacción a TA. Después de 16 horas, la mezcla de reacción en bruto se lavó con HCl 1N, se secó sobre Na_2SO_4 , se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título con un rendimiento de 92%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15-8,19 (m, 2H), 7,65

15

Etapa B: *N*-[(3-aminofenil)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida

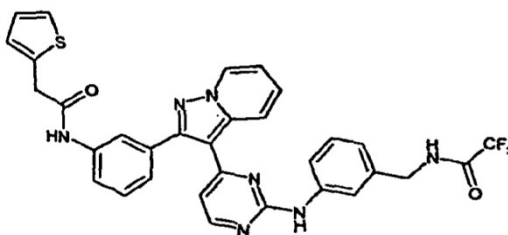


20 A una disolución de 2,2,2-trifluoro-*N*-[(3-nitrofenil)metil]acetamida (0,5 g, 2,0 mmoles) en *i*-PrOH se le añadió Pd al 10%/C (40 mg, 0,04 mmoles). Se instaló un matraz relleno con hidrógeno y se agitó la mezcla de reacción vigorosamente a TA. Después de 15 horas, se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título con un rendimiento de 85%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14-7,27 (m, 1H), 6,59-6,68 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,74 (s, 2H). ES-LC/MS $m/z = 219$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

25

Etapa C: 2,2,2-trifluoro-*N*-[3-{4-(2-{3-[(2-tienilacetil)amino]fenil}-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2-pirimidinil]amino}fenil]metil]acetamida



30 Una suspensión de *N*-[(3-aminofenil)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (46 mg, 0,21 mmoles) y N-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (75 mg, 0,17 mmoles) (véase el ejemplo 2, etapa B) en *i*-PrOH (3 mL) se acidificó con 2 gotas de HCl 12N y se calentó en un microondas durante 15 min a 180°C. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se adsorbió sobre gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título con un rendimiento de 67%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (d, $J = 6,8$ Hz,

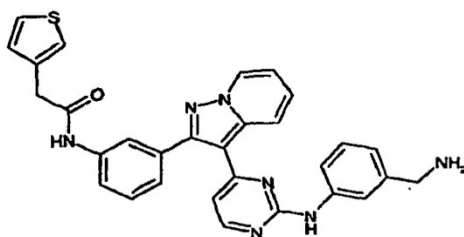
30

1H), 8,31 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72-7,75 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26-7,38 (m, 7H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,63 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H). ES-LC/MS m/z = 628 [M+H]⁺.

5 Etapa D: *N*-{3-[3-(2-[[3-(aminometil)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

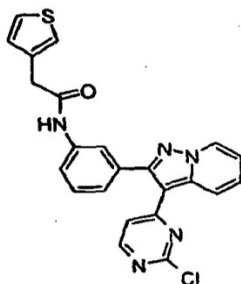
10 A una disolución de 2,2,2-trifluoro-*N*-{3-[[4-(2-{3-[(2-tienilacetil)amino]fenil]-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2-pirimidinil]amino]fenil]metil]acetamida (71 mg, 0,11 mmoles) en THF (3 mL) se añadió LiOH hidratado (10 mg, 0,21 mmoles) en agua (0,5 mL). La disolución se calentó a 50°C durante 2 horas y a continuación se diluyó con DCM, se lavó con Na₂CO₃ 1N, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para generar el compuesto del título con un rendimiento de 94%. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,37 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38-7,50 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,94-6,98 (m, 3H), 6,46 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,67 (s, 2H). ES-LC/MS m/z = 532 [M+H]⁺.

Ejemplo 43: *N*-{3-[3-(2-[[3-(aminometil)fenil]amino]-4-pirimidinil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(3-tienil)acetamida



15

Etapa A: *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(3-tienil)acetamida

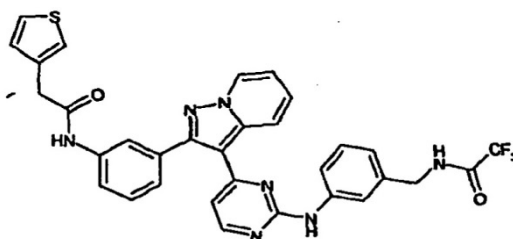


20

A una disolución de {3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}amina (135 mg, 0,4 mmoles) (véase el ejemplo 2, etapa A) en THF (5 mL) se le añadieron ácido 3-tienilacético (67 mg, 0,47 mmoles), hidrocloreto de 1,3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida (90 mg, 0,47 mmoles), *N*-hidroxibenzotriazol (63 mg, 0,47 mmoles) y diisopropiletamina (200 μL, 1,2 mmoles). Después de 20 horas a TA, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título con un rendimiento de 69%. ES-LC/MS m/z = 446 [M+H]⁺.

25

Etapa B: 2,2,2-trifluoro-*N*-{3-[[4-(2-{3-[(3-tienilacetil)amino]fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2-pirimidinil]amino]fenil]metil]acetamida



30

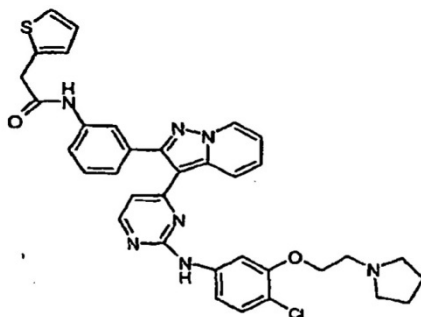
Una suspensión de *N*-(3-aminofenil)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (73 mg, 0,34 mmoles) y *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(3-tienil)acetamida (120 mg, 0,27 mmoles) en *i*-PrOH (4 mL) se acidificó con 3 gotas de HCl 12N y se agitó a 80°C durante la noche. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se adsorbió sobre gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para generar el compuesto del título con un rendimiento de 53%. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,28 (s, 1H), 9,98 (t, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,52 (d,

J = 9,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H). ES-LC/MS m/z = 628 [M+H]⁺.

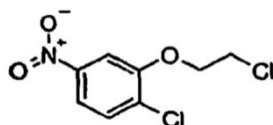
- 5 Etapa D: *N*-{3-[3-(2-[[3-(aminometil)fenil]amino]-4-pirimidinil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(3-tienil)acetamida (compuesto del título)

A una disolución de 2,2,2-trifluoro-*N*-[3-[[4-(2-{3-[[3-(3-tienilacetil)amino]fenil]pirazolo-[1,5-a]piridin-3-il)-2-pirimidinil]amino]fenil]metil]acetamida (87 mg, 0,14 mmoles) en THF (2 mL) se le añadió LiOH hidratado (12 mg, 0,28 mmoles) en agua (0,5 mL). La disolución se calentó a 50°C durante 1,5 horas y a continuación se diluyó con DCM, se lavó con Na₂CO₃ 1N, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para generar el compuesto del título con un rendimiento de 83%. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,40-7,56 (m, 4H), 7,08-7,32 (m, 5H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,66 (s, 2H). ES-LC/MS m/z = 532 [M+H]⁺.

- 15 Ejemplo 44: *N*-[3-(3-[2-[[4-cloro-3-[[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida

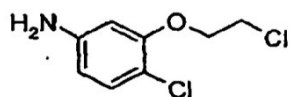


Etapa A: 1-cloro-2-[(2-cloroetil)oxi]-4-nitrobenzoceno



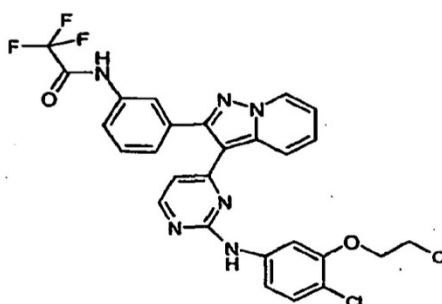
20 El compuesto se sintetizó a partir del 2-cloro-5-nitrofenol siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10, etapa A para dar el producto como un aceite con un rendimiento de 53%. ES-LC/MS m/z 235 (M+H).

Etapa B: 4-cloro-2-[(2-cloroetil)oxi]anilina



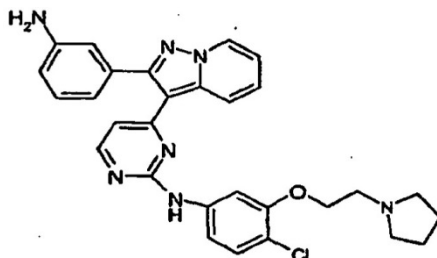
25 El compuesto se sintetizó a partir del 1-cloro-2-[(2-cloroetil)oxi]-4-nitrobenzoceno siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10, etapa B, para dar el producto como un aceite oscuro con un rendimiento de 61%. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,9 (m, 2 H) 4,2 (t, J = 5,2 Hz, 2 H) 5,2 (s, 2 H) 6,1 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H) 6,3 (d, J = 2,2 Hz, 1H) 7,0 (d, J = 8,6 Hz, 1H). ES-LC/MS m/z 206 (M+H).

Etapa C: *N*-(3-[3-[2-[[4-cloro-3-[[2-(2-cloroetil)oxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



El compuesto se sintetizó a partir de *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 1, etapa C) y 1-cloro-2-[(2-cloroetil)oxi]-4-nitrobenzoceno como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa C, para obtener un sólido de color amarillo oscuro con un rendimiento de 34%. ES-LC/MS *m/z* 587 [M+H]⁺.

- 5 Etapa D: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(4-cloro-3-[[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina

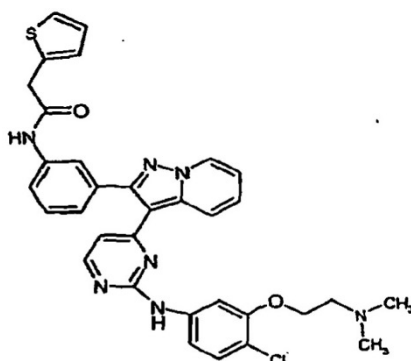


El compuesto se sintetizó a partir de *N*-(3-[3-[2-((4-cloro-3-[(2-cloroetil)oxi]fenil)amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida y pirrolidina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 10, etapa D, para obtener un sólido con un rendimiento de 50%. ES-LC/MS *m/z* 526 [M+H]⁺.

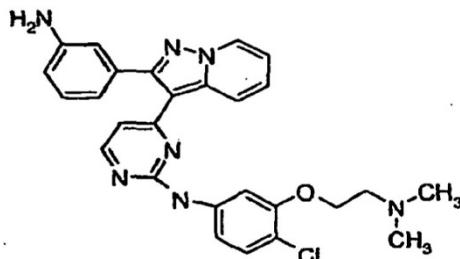
- 10 Etapa E: *N*-{3-[3-(2-[[3-(aminometil)fenil]amino]-4-pirimidinil)-4-pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2-(3-tienil)acetamida (compuesto del título)

El compuesto del título se preparó a partir de la 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(4-cloro-3-[[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina y cloruro de tiofenoacetilo usando las condiciones de acilación descritas en el ejemplo 1, etapa F, y purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de 0-20% EtOAc/MeOH w/NH₄OH para generar el producto con un rendimiento de 71%. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,7 (s, 4 H) 3,8 (s, 3 H) 4,0 (s, 3 H) 6,5 (s, 1H) 6,9 (d, *J* = 4,4 Hz, 2 H) 7,1 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H) 7,2 (t, *J* = 9,0 Hz, 2 H) 7,4 (m, 3 H) 7,5 (m, 2 H) 7,7 (s, 2 H) 7,9 (s, 1H) 8,2 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H) 8,4 (s, 1H) 8,8 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H) 9,7 (s, 1H) 10,3 (s, 1H). ES-LC/MS *m/z* 650 [M+H]⁺.

- 20 Ejemplo 45: *N*-{3-[3-(2-[[4-cloro-3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida



- Etapa A: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(4-cloro-3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina

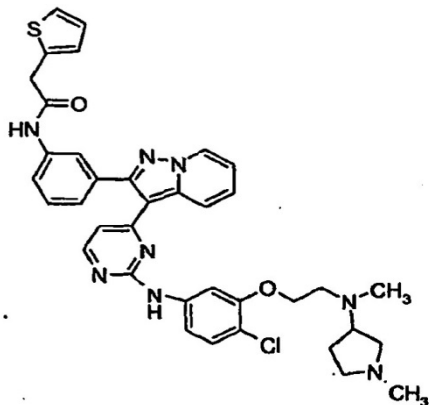


- 25 El compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(3-[3-[2-((4-cloro-3-[(2-cloroetil)oxi]fenil)amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 44, etapa C) mediante desplazamiento del cloruro con dimetilamina como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa D, para obtener el sólido con un rendimiento de 78%. ES-LC/MS *m/z* 500 [M+H]⁺.

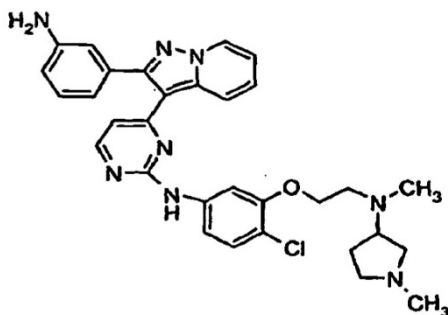
Etapa B: *N*-[3-(3-[2-[(4-cloro-3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

5 El compuesto del título se sintetizó a partir de la 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(4-cloro-3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina usando cloruro de 2-tienilacetilo como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa E, para dar un sólido amarillo con un rendimiento de 70%. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,2 (s, 6 H) 2,6 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H) 3,9 (s, 2 H) 4,0 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H) 6,6 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H) 7,0 (d, $J = 4,2$ Hz, 2 H) 7,2 (m, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,4 (m, 2 H) 7,5 (s, 1H) 7,6 (s, 1H) 7,8 (m, 2 H) 7,9 (s, 1H) 8,3 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H) 8,5 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H) 8,9 (d, $J = 6,7$ Hz, 2 H) 9,7 (s, 1H) 10,4 (s, 1H). ES-LC/MS m/z 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 46: *N*-[3-(3-[2-[[4-cloro-3-((2-[metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-etil]oxi)fenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida



Etapa A: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-[4-cloro-3-((2-[metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)etil]oxi)fenil]-2-pirimidinamina

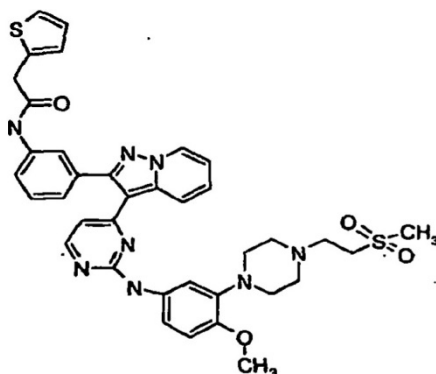


15 El compuesto se sintetizó a partir de la *N*-(3-(3-[2-[[4-cloro-3-((2-cloroetil)oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 44, etapa C) mediante desplazamiento del cloruro con *N*-1-dimetil-3-pirrolidinamina como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa D, para obtener el sólido con un rendimiento de 62%. LC/MS m/z 569 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

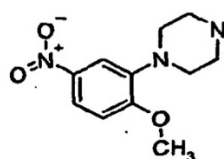
20 Etapa B: *N*-[3-(3-[2-[[4-cloro-3-((2-[metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)-etil]oxi)fenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

25 El compuesto del título se sintetizó a partir de la 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-[4-cloro-3-((2-[metil(1-metil-3-pirrolidinil)amino)etil]oxi)fenil]-2-pirimidinamina usando cloruro de 2-tienilacetilo como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa E, para obtener un sólido de color marrón con un rendimiento de 55%. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,7 (s, 2 H) 2,8 (m, 5 H) 3,0 (d, $J = 14,5$ Hz, 4 H) 3,1 (s, 2 H) 3,8 (s, 1H) 3,9 (s, 1H) 3,9 (s, 2 H) 4,0 (s, 1H) 6,5 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H) 6,9 (s, 2 H) 6,9 (s, 3 H) 7,1 (m, 2 H) 7,2 (m, 3 H) 7,4 (m, 2 H) 7,5 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H) 7,7 (d, $J = 20,0$ Hz, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,3 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H) 8,8 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H) 9,7 (s, 1H) 10,4 (s, 1H). ES-LC/MS m/z 693 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 47: *N*-(3-(3-[2-[[4-(metiloxi)-3-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]fenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida

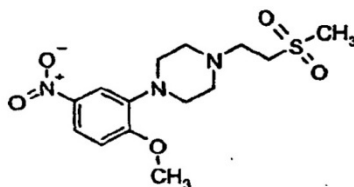


Etapa A: 1-[2-(metiloxi)-5-nitrofenil]piperazina



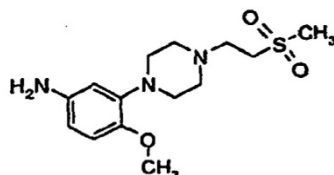
- 5 Se añadió gota a gota H_2SO_4 concentrado (60 mL) a 1-[2-(metiloxi)fenil]piperazina (11,0 g, 50,7 mmoles) y se agitó durante 4 horas a 0°C . A continuación, se añadió KNO_3 (7,2 g, 71,2 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche dejando que se calentara a TA. La reacción se detuvo con hielo y, a continuación, se añadió NaOH 2N (100 mL) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se cargaron directamente sobre gel de sílice. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 0-20% de MeOH/ NH_4OH en EtOAc. Se obtuvieron 5,7 g, rendimiento de 42%, de un sólido de color naranja. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,8 (m, 4 H) 2,9 (m, 4 H) 3,1 (m, 1H) 3,9 (s, 3 H) 7,1 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H) 7,6 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H) 7,9 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H).

Etapa B: 1-[2-(metiloxi)-5-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina



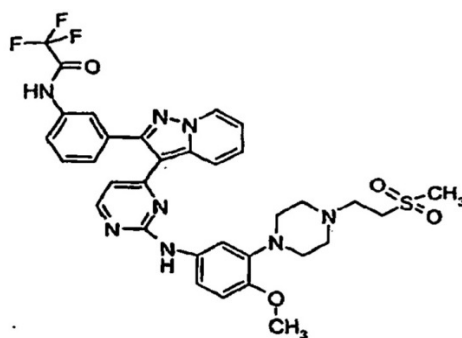
- 15 El compuesto se sintetizó calentando una disolución de 1-[2-(metiloxi)-5-nitrofenil]piperazina (0,5 g, 2,11 mmoles) y metil vinil sulfona (0,336 g, 16 mmoles) en *i*-PrOH (25 mL) a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a TA y se secó directamente sobre gel de sílice. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 0-20% de MeOH/ NH_4OH en EtOAc para obtener 0,5 g (rendimiento de 69%) del compuesto buscado como un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,6 (m, 4 H) 2,7 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H) 3,0 (m, 8 H) 3,9 (s, 3 H) 7,1 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) 7,6 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H) 7,9 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Hz, 1H).

Etapa C: 4-(metiloxi)-3-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}anilina



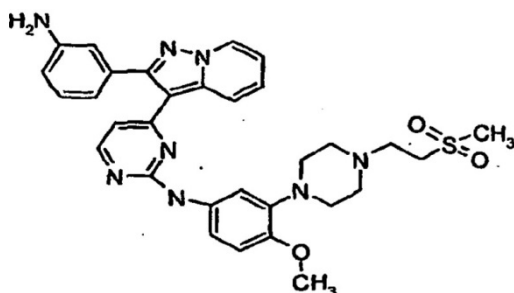
- 20 A una disolución de 0,5 g de 1-[2-(metiloxi)-5-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina (0,5 g, 1,46 mmoles) en EtOH (15 mL) se le añadió Pd al 10%/C (0,05 g) y la reacción se agitó en atmósfera de H_2 durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto buscado como un aceite amarillo, 0,36 g (rendimiento de 55%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,5 (m, 3 H) 2,7 (t, $J = 6,4$ Hz, 3 H) 2,9 (d, $J = 1,8$ Hz, 2 H) 2,9 (d, $J = 11,4$ Hz, 2 H) 3,0 (s, 4 H) 3,3 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H) 3,6 (s, 3 H) 6,1 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H) 6,2 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H) 6,6 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Etapa D: 2,2,2-trifluoro-*N*-[3-(3-[2-[(4-(metiloxi)-3-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)fenil]acetamida



El compuesto se sintetizó a partir de *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (véase el ejemplo 1, etapa C) y 4-(metiloxi)-3-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}anilina para obtener un sólido amarillo con un rendimiento de 42%. ES-LC/MS *m/z* 695 [M+H]⁺.

- 5 Etapa E: 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(4-(metiloxi)-3-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}fenil)-2-pirimidinamina

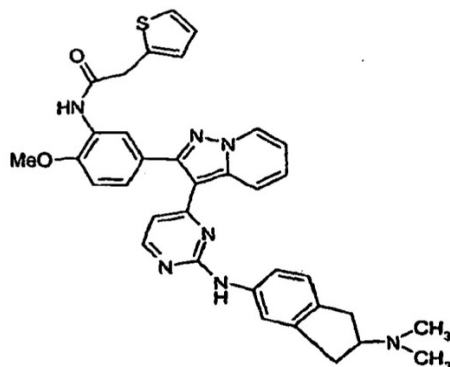


- 10 El compuesto se sintetizó a partir de la 2,2,2-trifluoro-*N*-{3-[3-{2-[(4-(metiloxi)-3-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}acetamida como se ha descrito en el ejemplo 1, etapa E para obtener un sólido de color parduzco con un rendimiento de 98%. ES-LC/MS *m/z* 599 [M+H]⁺.

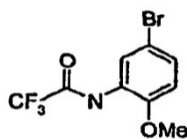
Etapa F: : *N*-{3-[3-{2-[(4-(metiloxi)-3-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de la 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(4-(metiloxi)-3-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}fenil)-2-pirimidinamina usando cloruro de 2-tienilacetilo como se ha descrito en el ejemplo 10, etapa E, para obtener un sólido de color marrón claro con un rendimiento de 47%. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,5 (m, 4 H) 2,7 (m, 3 H) 2,9 (m, 4 H) 3,0 (s, 3 H) 3,7 (s, 3 H) 3,9 (s, 2 H) 6,4 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H) 6,8 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H) 7,0 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H) 7,1 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H) 7,3 (m, 3 H) 7,4 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H) 7,4 (m, 2 H) 7,7 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,2 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H) 8,8 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H) 9,3 (s, 1H) 10,3 (s, 1H). ES-LC/MS *m/z* 723 [M+H]⁺.

- 20 Ejemplo 48: *N*-{5-[3-(2-{[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-2-metoxifenil}-2-(2-tienil)acetamida

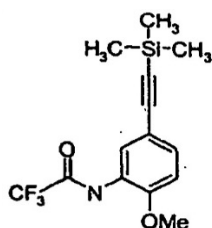


Etapa A: *N*-[5-bromo-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



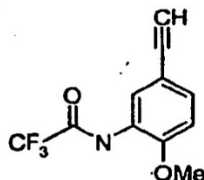
5 A una disolución de 4-bromo-2-nitroanisol (2,0 g, 0,009 moles) en EtOH absoluto (100 mL) se le añadió SnCl₂·2H₂O (11,68 g, 0,051 moles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a TA. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se puso en suspensión en EtOAc (100 mL), se lavó con NaOH 1M (100 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita. Se eliminó la fase orgánica, se concentró por evaporación rotatoria y se secó con alto vacío. A continuación, el residuo resultante se disolvió en DCM (150 mL) seguido por adición de TEA (5,19 g, 0,051 moles) y TFAA (4,52 g, 0,022 moles). Después de agitación durante la noche, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1M (50 mL), se concentró la fase orgánica y se purificó por cromatografía en columna (gradiente de 1-10% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título (1,53 g, rendimiento de 60%) como un sólido blanco. ESLC/MS m/z = 297 [M-H]⁺.

10 Etapa B: 2,2,2-trifluoro-*N*-{2-(metiloxi)-5-[(trimetilsilil)etinin]fenil}-acetamida



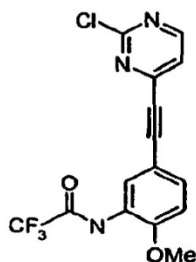
15 En un matraz secado en horno en atmósfera de N₂ se pusieron *N*-[5-bromo-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (1,53 g, 0,005 moles), THF anhidro desgasificado (100 mL), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,45 mg, 0,6 mmoles), yoduro de cobre (I) (73 mg, 0,38 mmoles) y trimetilsililacetileno (1,36 g, 0,013 moles). A continuación, se añadió gota a gota TEA (5,19 g, 0,05 moles) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto buscado (0,68 g, rendimiento de 42%) como un sólido de color blanco sucio. ES-LC/MS m/z = 314 [M-H]⁺.

20 Etapa C: *N*-[5-etinil-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



25 A una disolución de 2,2,2-trifluoro-*N*-{2-(metiloxi)-5-[(trimetilsilil)etinin]fenil}-acetamida (680 mg, 2,16 mmoles) en THF (50 mL) se le añadió gota a gota TBAF 1,0M en THF (2,59 mL, 2,59 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a TA. La reacción se detuvo con agua (50 mL), se concentró a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, el disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (5-25% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (500 mg, rendimiento de 96%) como un sólido de color blanco sucio. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,00 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 6,86 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 8,42 Hz, 2,01 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 2,01 Hz).

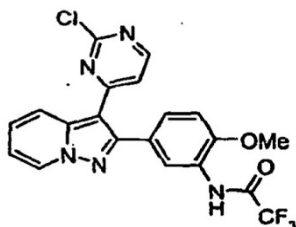
Etapa D: *N*-[5-[(2-cloro-4-pirimidinil)etinin]-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



30 En un matraz secado en horno en atmósfera de N₂ se pusieron 2,4-dicloropirimidina (860 mg, 5,76 mmoles), THF anhidro desgasificado (100 mL), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (81 mg, 0,12 mmoles), yoduro de cobre (I) (13 mg, 0,07 mmoles) y TEA (1,26 g, 0,013 moles). Después de calentar la mezcla de reacción a 60°C durante 30 min,

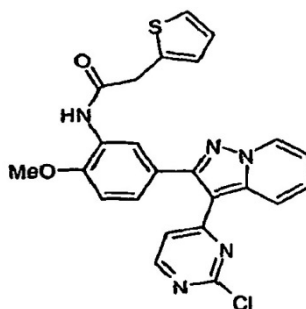
se añadió gota a gota *N*-[5-etinil-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (560 mg, 2,30 mmoles) como una disolución en THF (10 mL) y se dejó que la mezcla se calentara durante la noche. La mezcla de reacción en bruto, se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto buscado (0,68 g, rendimiento de 42%) como un sólido blanco. ES-LC/MS $m/z = 356 [M+H]^+$.

5 Etapa E: *N*-[5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



10 Una disolución de *N*-[5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)etinil]-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (534 mg, 1,50 mmoles), yoduro de aminopiridinio (670 mg, 3,01 mmoles) y K_2CO_3 (620 mg, 4,51 mmoles) en DMF (10 mL) se agitó a TA durante 3 horas. Se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria y el residuo se redisolvió en DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La fase orgánica se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (5-50% de EtOAc en hexanos) para obtener la pirazolopiridina (370 mg, rendimiento de 55%) como un sólido de color parduzco. ES-LC/MS $m/z = 448 [M+H]^+$.

Etapa F: *N*-[5-[3-(2-cloropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metoxifenil]-2-(2-tienil)acetamida

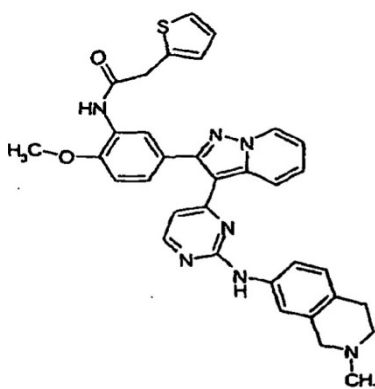


15 Una disolución de *N*-[5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (250 mg, 0,56 mmoles) y LiOH 1M (1,30 mL, 1,39 mmoles) en THF:H₂O 10:1 (5 mL) se calentó a 50°C durante la noche. Después de eliminar el THF por evaporación rotatoria, la mezcla de reacción se redisolvió en EtOAc y se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$. Después de filtración, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Después de eliminar el disolvente residual con alto vacío, la mezcla en bruto se disolvió en THF (5 mL) y a esto se le añadió tiofeno-2-acetilcloruro (0,10 mL, 0,84 mmoles). Después de agitación durante la noche, se añadió agua (0,5 mL) y se eliminó el THF por evaporación rotatoria. La mezcla de reacción se redisolvió en DCM (25 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (10 mL) y salmuera (10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener la amida buscada (210 mg, rendimiento de 79%) como un sólido de color blanco sucio. ES-LC/MS $m/z = 476 [M+H]^+$.

25 Etapa H: *N*-[5-[3-(2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metoxifenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

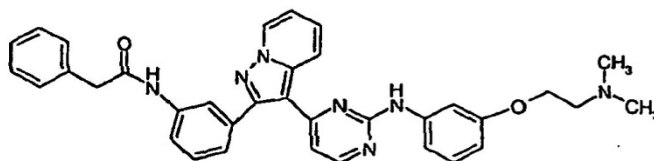
30 A una disolución de *N*-[5-[3-(2-cloropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metoxifenil]-2-(2-tienil)acetamida (90 mg, 0,19 mmoles) en *i*-PrOH anhidro (3 mL) se le añadió N,N -dimetilindano-2,5-diamina (37 mg, 0,21 mmoles) seguido por HCl 12M catalítico. Después de calentar durante 10 min en un horno microondas a 180°C, la reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (25 mL) y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. La fase acuosa se extrajo con DCM (25 mL), la fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna (1-10% de MeOH en DCM) para obtener el producto (27 mg, rendimiento de 24%) como un sólido de color amarillo. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,18 (s, 6H), 2,65-2,71 (m, 2H), 2,88-2,97 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,51 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 6,94-6,96 (m, 2H), 7,02-7,14 (m, 3H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 8,31 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 8,79 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz) 9,38 (s, 1H), 9,45 (s, 1H) ppm. ES-LC/MS $m/z = 616 [M+H]^+$.

Ejemplo 49: *N*-[2-metoxi-5-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirimidin-4-il}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida



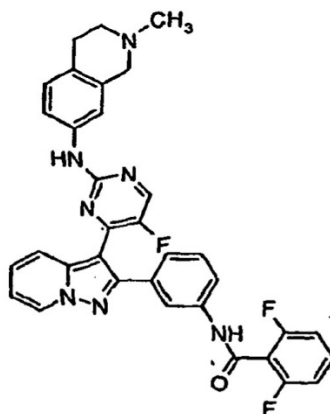
5 A una disolución de *N*-[5-[3-(2-cloropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metoxifenil]-2-(2-tienil)acetamida (110 mg, 0,23 mmoles) (véase el ejemplo 48, etapa F) en *i*-PrOH anhidro (3 mL) se le añadió 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina (39 mg, 0,24 mmoles), seguido por HCl 12M. Después de calentar durante 10 min en el horno microondas a 180°C, la reacción se detuvo con NaHCO₃ saturado (25 mL), el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y la fase acuosa se extrajo con DCM (25 mL). La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna (1-10% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto (74 mg, rendimiento de 53%) como un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,28 (s, 3H), 2,53-2,55 (m, 2H), 2,70-2,72 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 6,49 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,94-6,95 (m, 2H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,25-7,27 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,31 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,78 (d, 1H, J = 6,8 Hz) 9,38 (s, 1H), 9,45 (s, 1H) ppm. ES-LC/MS *m/z* = 602 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: *N*-[4-(3-[2-[(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-fenilacetamida

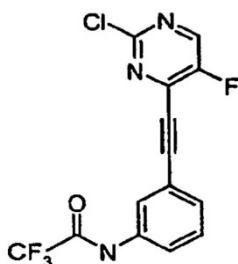


15 A una disolución agitada de 4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-[4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil]-2-pirimidinamina (50 mg, 0,11 mmoles) (véase el ejemplo 15, etapa A) en DCM (5 mL) se le añadió cloruro de fenilacetilo (20 mg, 0,12 mmoles). Después de 1,5 horas, el análisis por LC/MS indicó que la reacción había finalizado. La disolución se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (20 mL), la fase orgánica se separó y se purificó por LC (0%-20% de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (30 mg, rendimiento de 48%) como un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,80-8,82 (m, 1H), 8,49 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 7,87-7,88 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,38-7,52 (m, 3H), 7,20-7,31 (m, 7H), 7,09-7,14 (m, 2H), 6,49-6,52 (m, 1H), 6,45 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 5,85 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,57 (t, J = 5,85 Hz, 2H), 2,16 (s, 1H) ppm. ES-LC/MS *m/z* = 584 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 51: 2,6-difluoro-*N*-[3-(3-[5-fluoro-2-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]benzamida

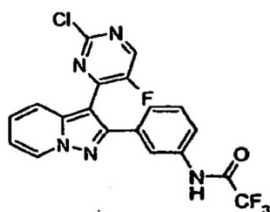


Etapla A: *N*-[3-[[2-(2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)etil]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



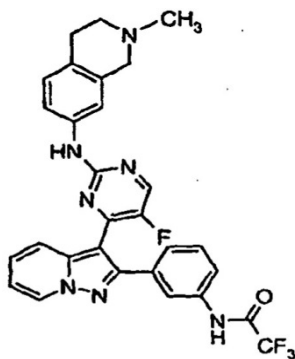
5 En un matraz secado en horno en atmósfera de N₂ se introdujeron 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,56 g, 9,4 mmoles), THF anhidro desgasificado (100 mL), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (62 mg, 0,09 mmoles), yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,05 mmoles) y TEA (0,164 g, 0,23 mmoles). Después de calentar el medio de reacción a 60°C durante 30 min, se añadió gota a gota *N*-(3-etilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,0 g, 4,69 mmoles) como una disolución en THF (25 mL) y se dejó que la mezcla resultante se calentara durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (2-10% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto buscado (1,25 g, rendimiento de 78%) como un sólido de color blanco sucio. ES-LC/MS m/z = 344 [M+H]⁺.

10 Etapa B: *N*, *N*-{3-[3-(2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida



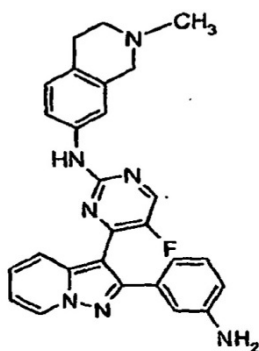
15 Una disolución de *N*-{3-[(2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)etil]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,25 g, 3,64 mmoles), yoduro de aminopiridinio (1,63 g, 7,34 mmoles) y K₂CO₃ (1,52 g, 11 mmoles) en DMF (50 mL) se agitó a TA durante 2 horas seguido por eliminación del disolvente. El residuo se puso en suspensión en agua (50 mL) y se extrajo dos veces con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (10-50% de EtOAc en hexanos) para obtener la pirazolopiridina (1,34 g, rendimiento de 85%) como un sólido de color blanco sucio. ES-LC/MS m/z = 436 (M+H)⁺.

Etapa C: 2,2,2-trifluoro-*N*-{3-[3-{5-fluoro-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}acetamida



20 Una disolución de *N*,*N*-{3-[3-(2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (20 mg, 0,05 mmoles), Pd₂(dba)₃ (8,4 mg, 0,009 mmoles), Xantfos (8,0 mg, 0,013 mmoles), carbonato de cesio (67 mg, 0,21 mmoles) y 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-isoquinolinamina (22,3 mg, 0,14 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro, que había sido desgasificado previamente con nitrógeno, se calentó a 100°C durante 48 horas. Después de este tiempo, el medio de reacción en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por LC (DCM a 10% de MeOH/DCM) para obtener el producto (13 mg, rendimiento de 50%) como un sólido de color parduzco. ES-LC/MS m/z = 562 [M+H]⁺.

25 Etapa D: *N*-{4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-5-fluoro-2-pirimidinil}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina

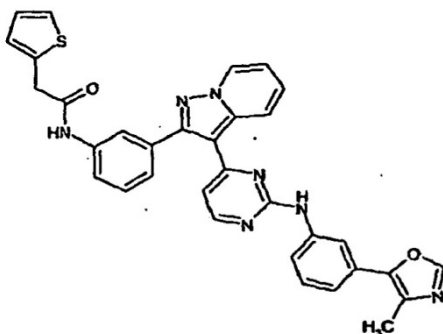


5 A una disolución de 2,2,2-trifluoro-N-[3-(3-(5-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino)-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]acetamida (13 mg, 0,023 mmoles) en THF:H₂O 5:1 (6 mL) se le añadió LiOH 1M (0,14 mL, 0,14 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El medio de reacción se lavó con salmuera (10 mL), la fase orgánica se separó y se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (0-10% de MeOH/DCM + 1% de NH₄OH) para obtener el compuesto del título (8,6 mg, rendimiento de 80%) como un sólido de color blanco sucio. ES-LC/MS m/z = 466 [M+H]⁺.

Etapa E: 2,6-difluoro-N-[3-(3-(5-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino)-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]benzamida (compuesto del título)

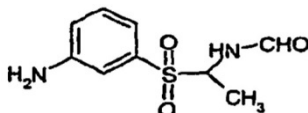
10 A una disolución de N-[4-[2-(3-aminofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-5-fluoro-2-pirimidinil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinamina (50 mg, 0,11 mmoles) en THF (5 mL) se le añadió cloruro de 2,6-difluorobenzóilo (20 mg, 0,11 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (0-10% de MeOH/DCM + 1% NH₄OH) para obtener el compuesto del título (15,4 mg, rendimiento del 24%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,86 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,86 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 8,45-8,46 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,30-7,47 (m, 4H), 7,20-7,24 (m, 3H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,66-2,69 (m, 2H), 2,49-2,51 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). ESLC/MS m/z = 606 [M+H]⁺.

Ejemplo 52: N-[3-[3-(2-[[3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida



20

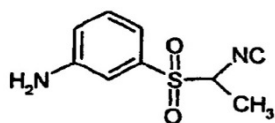
Etapa A: {1-[(3-aminofenil)sulfonyl]etil}formamida



25

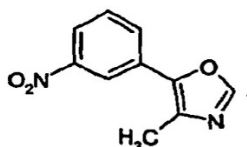
Un mezcla agitada de acetonitrilo seco (500 mL) y tolueno seco (500 mL) se enfrió a -30°C, seguido por adición de formamida (50,7 g, 1,1 mmoles), acetaldehído (37 g, 0,85 mmoles) y RMS-CL (106,4 g, 0,98 moles) a -30°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y se calentó a 55°C, a continuación se añadió ácido para-toluenosulfónico y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, seguido por adición de *ter*-butil éter (300 mL) y se agitó durante 1 hora. El precipitado blanco formado se filtró y se secó. El producto bruto (110 g) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: 3-[[1-(isocianoetil)etil]sulfonyl]anilina



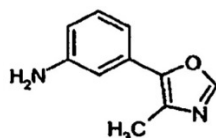
5 A una disolución enfriada (0°C) de {1-[(3-aminofenil)sulfonyl]etil}formamida (11 g, 0,484 moles) en THF seco (1 L), se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (148,4 g, 0,968 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota TEA (293,8 g, 2,9 moles) durante 30 min y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales a 0°C. Cuando ya no se observaron los materiales iniciales por TLC, la reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 350 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto en bruto (60 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: 4-metil-5-(3-nitrofenil)-1,3-oxazol



10 A una disolución enfriada (0°C) de 3-[[1-(isocianoetil)sulfonyl]anilina (60 g, 0,287 moles) en MeOH seco (800 mL) se le añadió K₂CO₃ seco en polvo y se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0°C y se añadió 3-nitrobenzaldehído (43 g, 0,287 moles). La mezcla de reacción se calentó a TA, seguido por calentamiento a 55°C durante la noche con agitación. El exceso de disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 350 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando 15% de EtOAc en éter de petróleo para obtener el producto como un sólido de color amarillo. Rendimiento 50 g (86%).

Etapa D: 3-(4-metil)-1,3-oxazol-5-il)anilina

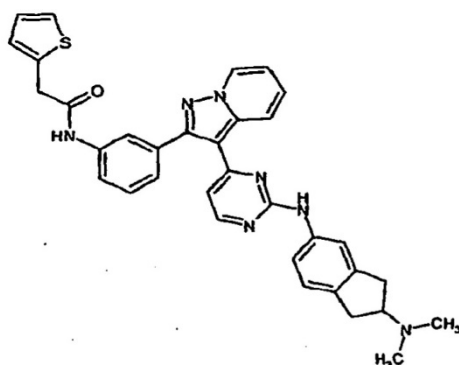


20 Se transfirió cuidadosamente Pd/C (5 g) a una disolución de 4-metil-5-(3-nitrofenil)-1,3-oxazol (50 g) en MeOH (600 mL) en un dispositivo de Parr con agitación y se hidrogenó a 3,5 kg de presión durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celita y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 40% de EtOAc en éter de petróleo para obtener un sólido de color amarillo. Rendimiento 18 g (42%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

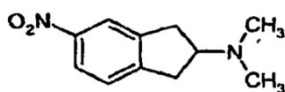
Etapa E: *N*-{3-[3-(2-[[3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

30 El compuesto del título se sintetizó a partir de *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida (véase el ejemplo 2, etapa B) y 3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)anilina siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 2, etapa E. El medio de reacción formó una suspensión al enfriar a TA. La suspensión se filtró y proporcionó el compuesto del título con un rendimiento de 81%. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,95 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). ES-LC/MS *m/z* = 585 [M+H]⁺.

Ejemplo 53: *N*-{3-[3-(2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida

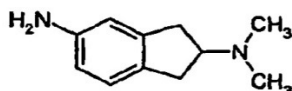


Etapa A: *N,N*-dimetil-5-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amina



5 Se combinaron en DCE (200 mL), hidroc্লoruro de (5-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)amina (5,52 g, 26 mmoles), paraformaldehído (4,1 g, 128 mmoles), cianoborohidruro de sodio (8,1 g, 128 mmoles) y HOAc (7,4 mL, 128 mmoles) y la suspensión se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió y la reacción se detuvo con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta obtener un aceite. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (0-100% (90% de DCM(9% de MeOH/1% de NH₄OH)/DCM para obtener 2,7 g (rendimiento de 52%) de un aceite de color amarillo que cristalizó mientras estaba en reposo sobre la mesa. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (m, 2 H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,34 (m, 4 H), 2,74 (s, 6 H).

Etapa B: (5-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)dimetilamina

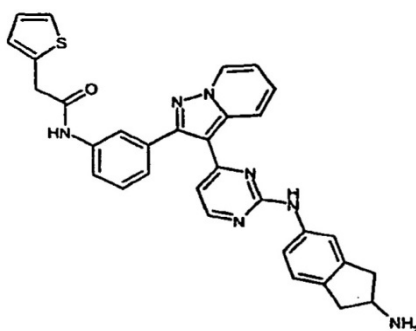


15 Se disolvió dimetil-(5-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)amina (1,5 g, 7,3 mmoles) en MeOH y se agitó vigorosamente con Pd al 5%/C (250 mg) en una atmósfera de 55 psi (379,2 KPa) durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el disolvente se eliminó a vacío. La reacción produjo 1,2 g (rendimiento de 94%) de un polvo blanco [(5-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)dimetilamina]. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,38-6,36 (m, 1H), 4,88 (s, 2 H), 3,86 (quint, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,16-2,88 (m, 4 H), 2,60 (s, 6 H).

20 Etapa C: *N*-{3-[3-(2-[(2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)amino]pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

25 El compuesto del título se sintetizó combinando *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (147 mg, 0,33 mmoles) (véase el ejemplo 2, etapa B) y (5-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)dimetilamina (70 mg, 0,40 mmoles) en *i*-PrOH (2 mL) y añadiendo ácido clorhídrico 1M en dietil éter (22 μ L, 0,03 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 180°C en un dispositivo de microondas durante 20 min, repetidamente hasta que el análisis por LC/MS de la mezcla de reacción mostró el agotamiento del material inicial. El producto de reacción se concentró hasta un residuo, se repartió entre cloroformo y NaHCO₃ acuoso saturado y la fracción orgánica se lavó con salmuera. La disolución orgánica en bruto se secó con Na₂SO₄ y se concentró el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (DCM: MeOH:NH₄OH(ac) 90:9:1). Por purificación se obtuvieron 43 mg (rendimiento de 22%) de un polvo de color marrón. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,21 (dd, *J* = 5,2, 4,1 Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 4 H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 2 H), 3,30 (s, 6 H), 3,02-2,86 (m, 2 H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,17 (s, 2 H). ES-LC/MS *m/z* = 586 [M+H]⁺.

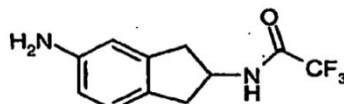
35 Ejemplo 54: *N*-{3-[3-(2-[(2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida



Etapa A: 2,2,2-trifluoro-N-(5-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida

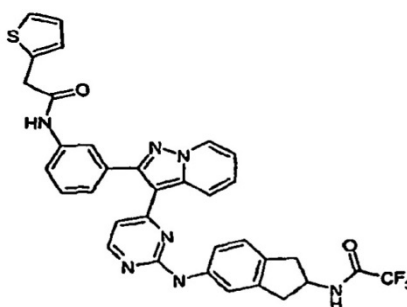
Se añadió gota a gota TFAA (361 μ L, 2,6 mmoles) a una disolución de hidrocloreuro de (5-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amina (500 mg, 2,3 mmoles), TEA (327 μ L, 2,3 mmoles) y DCM (20 mL) agitando a 0°C. Se dejó que el baño de hielo se calentara y la reacción se agitó a TA durante 15 horas. La mezcla de reacción se lavó en un embudo de separación con NaHCO₃ acuoso saturado seguido por salmuera y a continuación se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (DCM: 0-100% de DCM:MeOH:NH₄OH_(ac) 90:9:1). Por purificación se obtuvieron 476 mg (rendimiento de 84% del producto como un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 3,35 (dd, *J* = 16,8, 8,1 Hz, 2 H), 3,01 (dd, *J* = 16,5, 5,7 Hz, 2 H).

Etapa B: N-(5-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



Se disolvió 2,2,2-trifluoro-N-(5-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida (245 mg, 0,89 mmoles) en EtOAc y se agitó vigorosamente durante 15 horas con Pd al 5%/C (70 mg) en atmósfera de hidrógeno (1 atm). El medio de reacción se filtró a través de celita y el disolvente se eliminó a vacío. Por filtración se obtuvieron 214 mg (rendimiento de 98%) de la amina buscada como un polvo de color marrón. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,83 (s, 2 H), 4,43 (m, 1H), 3,01 (m, 2 H), 2,71 (m, 2 H); ES-LC/MS (M+H)⁺ = 245,11.

Etapa C: 2,2,2-trifluoro-N-(5-[[4-(2-{3-[(2-tienilacetil)amino]fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2-pirimidinil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida



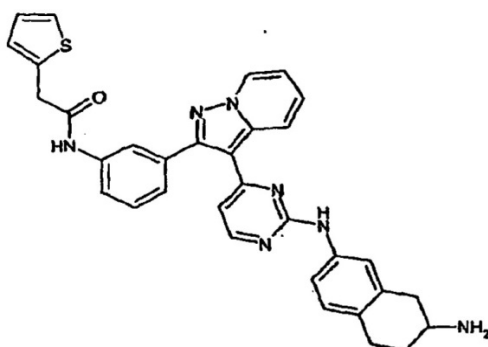
Se combinaron N-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (109 mg, 0,25 mmoles) (véase el ejemplo 2, etapa B) y N-(5-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (72 mg, 0,30 mmoles) en i-PrOH (2 mL) y ácido clorhídrico 1M en dietil éter (25 μ L, 0,025 mmoles) y se calentó a 180°C en un reactor de microondas durante 20 min. El producto de reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (30-100% de EtOAc en hexanos). Por purificación se obtuvieron 61 mg (rendimiento de 38%) de un aceite de color marrón. ES-LC/MS *m/z* = 654 [M+H]⁺.

Etapa D: N-[3-(3-{2-[(2-amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

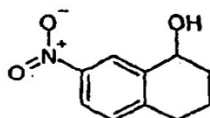
Se agitó 2,2,2-trifluoro-N-(5-[[4-(2-{3-[(2-tienilacetil)amino]fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2-pirimidinil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida (61 mg, 0,009 mmoles) con LiOH (20 mg, 0,47 mmoles) en MeOH (5 mL) a TA. Después de 24 horas se añadió LiOH adicional (20 mg, 0,47 mmoles) y el medio de reacción se agitó hasta que el análisis por LC/MS mostró que la conversión era completa. Se eliminó el MeOH a vacío y se repartió el residuo entre

EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (DCM: 0-100% de DCM:MeOH:NH₄OH_(ac) 90:9:1) y se obtuvieron 40 mg (rendimiento de 77%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46-7,32 (m, 4H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,42 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 15,5, 6,8 Hz, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,83 (s, 2H). ES-LC/MS *m/z* = 558 [M+H]⁺.

Ejemplo 55: N-[3-(3-[2-[(7-amino-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida

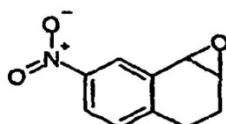


Etapas A: 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenol



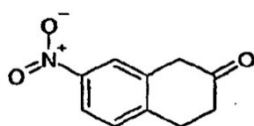
Se agitó 7-nitro-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona (5,0 g, 26,1 mmoles) con dimetilsulfuro-borano 2M en THF (14,4 mL, 28,8 mmoles) en THF (200 mL) a TA durante 15 horas. El medio de reacción se enfrió a 0°C y la reacción se detuvo con MeOH. Se eliminaron el disolvente y los subproductos de la reacción a vacío y se obtuvieron 5,0 g (rendimiento de 99%) del alcohol buscado como un polvo de color marrón. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H).

Etapas B: 6-nitro-1a,2,3-7b-tetrahidronaftol[1,2-*b*]oxireno



Se trató 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenol (4,0 g, 20,9 mmoles) con Amberlyst-15 (5,0 g) en tolueno (100 mL) a 100°C durante 15 horas. Se enfrió el medio de reacción y se eliminó el Amberlyst por filtración. El filtrado se concentró a vacío para obtener 3,33 g (rendimiento de 92%) del alqueno buscado como un aceite de color marrón. El 6-nitro-1,2-dihidronaftaleno (3,3 g, 18,9 mmoles) se combinó con ácido 3-cloroperóxibenzoico (5,1 g, 22,6 mmoles) en cloroformo (60 mL) y se calentó a reflujo durante 15 horas. El medio de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con K₂CO₃ acuoso al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (0-50% de EtOAc en hexanos). Por purificación se obtuvieron 1,3 g (rendimiento de 36%) del epóxido como un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H).

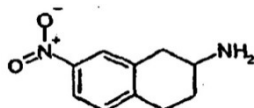
Etapas C: 7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-naftalenona



Se combinó 6-nitro-1a,2,3-7b-tetrahidronaftol[1,2-*b*]oxireno (1,3 g, 6,8 mmoles) con polvo de yoduro de zinc anhidro (1,0 g, 3,1 mmoles) en benceno y se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno en un recipiente oscuro durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía

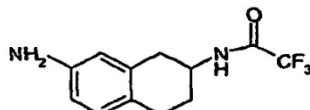
ultrarrápida en columna de gel de sílice (10-50% de EtOAc/hexanos) para obtener 750 mg (rendimiento de 58%) de la cetona buscada como un polvo de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,09 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,75 (s, 2 H), 3,15 (t, $J = 6,7$ Hz, 2 H), 2,50-2,43 (m, 4 H).

Etapa D: 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenamina



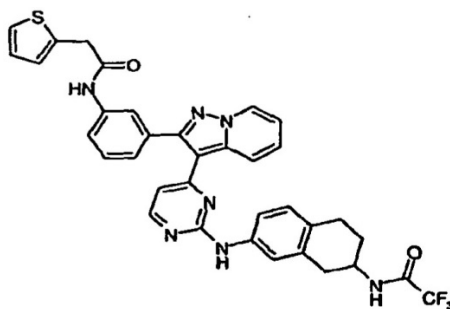
5 Se combinó 7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-naftalenona (200 mg, 1,1 mmoles) con acetato de amonio (807 mg, 10,5 moles), cianoborohidruro de sodio (86 mg, 1,4 mmoles) y MeOH (5 mL) y se calentó a 50°C durante 15 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con K_2CO_3 acuoso al 5%, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto bruto se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (0-100% (90% DCM/9% MeOH/1% NH_4OH)/DCM). Por purificación se obtuvieron 130 mg (rendimiento de 65%) de la amina buscada como un aceite de color marrón. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,90-7,89 (m, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,06-2,88 (m, 3 H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,54-2,44 (m, 2 H), 1,81 (d, $J = 35,2$ Hz, 2 H), 1,51-1,42 (m, 1 H).

Etapa E: N-(7-amino-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



15 Se acetiló 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenamina con TFAA como se ha descrito en el ejemplo 54, etapa A, con un rendimiento de 90% y, subsiguientemente, se redujo a la amina correspondiente como se ha descrito en el ejemplo 54, etapa B, con un rendimiento de 99%. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1 H), 6,23 (s, 1H), 4,78 (s, 2 H), 3,97-3,87 (m, 1H), 2,79-2,58 (m, 4 H), 1,91-1,84 (m, 1 H), 1,69-1,59 (m, 1H). ES-LC/MS $m/z = 259$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa F: 2,2,2-trifluoro-N-(7-[[4-(2-{3-[(2-tienilacetil)amino]fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2-pirimidinil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)acetamida

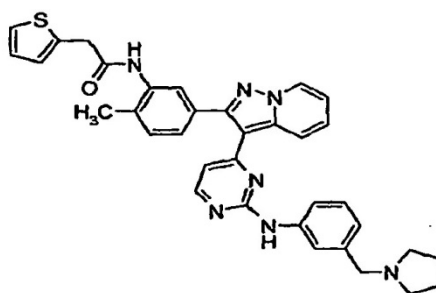


25 N-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (99 mg, 0,22 mmoles) (véase el ejemplo 2, etapa B) y N-(7-amino-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (69 mg, 0,26 mmoles) según el protocolo descrito en el ejemplo 54, etapa C. Por purificación se obtuvieron 60 mg (rendimiento de 41%) del aducto acoplado como un aceite. ES-LC/MS $m/z = 668$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

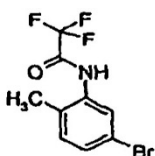
Etapa G: N-[3-(3-{2-[(7-amino-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil)-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

30 El compuesto del título se preparó tratando la 2,2,2-trifluoro-N-(7-[[4-(2-{3-[(2-tienilacetil)amino]fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2-pirimidinil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)acetamida (60 mg, 0,09 mmoles) con LiOH en MeOH como se ha descrito en el ejemplo 54, etapa D. Por purificación se obtuvieron 50 mg (rendimiento de 51%) de la amina buscada. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,32 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 4 H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,95-6,89 (m, 3 H), 6,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,85 (s, 2 H), 2,96 (m, 1H), 2,79-2,60 (m, 3 H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 3 H), 1,46-1,33 (m, 1H). ES-LC/MS $m/z = 572$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 56: N-{2-metil-5-[3-(2-[[3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida

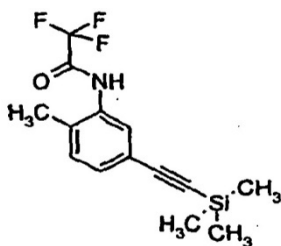


Etapa A: *N*-(5-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



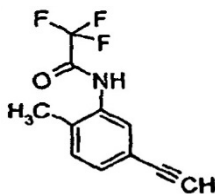
5 A una disolución de 5-bromo-2-metilfenilina (10 g, 54 mmoles) en DCM (500 mL) se le añadió TEA (11 mL, 81 mmoles) y TFAA (9 mL, 65 mmoles). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar el producto buscado (15 g, rendimiento de 99%) como un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,02 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,0$ y 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm.

Etapa B: 2,2,2-trifluoro-*N*-{2-metil-5-[(trimetilsilil)etnil]fenil}acetamida



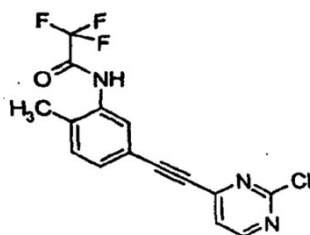
10 A una disolución de *N*-(5-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (15 g, 54 mmoles) en THF (300 mL) se añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3,79 g, 5,4 mmoles), CuI (513 mg, 2,7 mmoles) y TEA (23 mL, 162 mmoles). La disolución se calentó a 60°C. Se añadió gota a gota una disolución de trimetilsililacetileno (11,5 mL, 81 mmoles) en THF (200 mL) a través de un embudo de adición durante aproximadamente 60 min. Después de 16 horas, se concentró la
15 mezcla de reacción sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto buscado (10,92 g, rendimiento de 67%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 0,21 (s, 9H) ppm.

Etapa C: *N*-(5-etnil-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



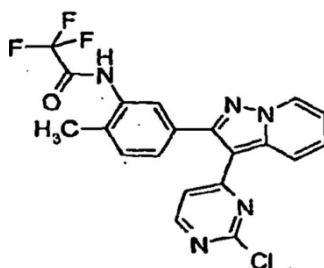
20 A una disolución de 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-metil-5-[(trimetilsilil)etnil]fenil}acetamida (10,9 g, 36 mmoles) en THF (350 mL) enfriada a 0°C se le añadió una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (40 mmoles, 40 mL). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las extracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron sobre gel de sílice. El material bruto se purificó por
25 cromatografía en columna para obtener el producto buscado (6,4 g, rendimiento de 78%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,00 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 4,19 (s, 1H), 2,17 (s, 3H) ppm.

Etapa D: *N*-{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)etnil]-2-metilfenil}-2,2,2-trifluoroacetamida



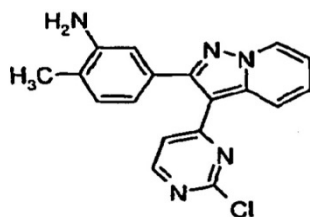
5 A una disolución de 2,4-dicloropirimidina (3,8 g, 25,5 mmoles) en THF (175 mL) se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,8 g, 2,6 mmoles), CuI (247 mg, 1,3 mmoles) y TEA (10,7 mL, 76,5 mmoles) y la mezcla se calentó a 60°C. Se añadió una disolución de *N*-(5-etinil-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (6,4 g, 28 mmoles) en THF (75 mL) a través de un embudo de adición durante 60 min. Después de 16 horas, la mezcla de reacción oscura se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y las impurezas se trituraron con DCM. El líquido restante se purificó de nuevo por cromatografía en columna para dar el producto buscado (2,7 g, rendimiento de 31%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,09 (s, 1H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,0 y 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H) ppm.

10 Etapa E: *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metilfenil}-2,2,2-trifluoroacetamida



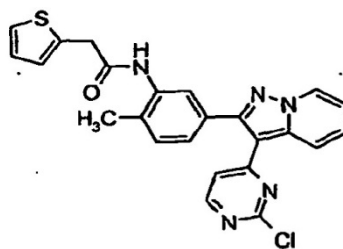
15 A una disolución de *N*-{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)etinil]-2-metilfenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (2,7 g, 8 mmoles) en DMF (50 mL) se añadió yoduro de *N*-aminopiridinio (3,6 g, 16 mmoles) y K₂CO₃ (3,3 g, 24 mmoles). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron sobre gel de sílice. El material bruto se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el sólido se trituró con DCM y hexanos para dar 1,92 g del producto buscado (rendimiento de 56%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,07 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H) ppm.

20 Etapa F: 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metilfenilmina



25 Una disolución de *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metilfenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,92 g, 4,45 mmoles) e hidróxido de litio acuoso 1M en THF (36 mL) y agua (4 mL) se agitó a 50°C. Cuando el material inicial se había consumido, la mezcla de reacción se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título (2,1 g, rendimiento de 100%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,42-8,38 (m, 2H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,80 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,10 (s, 3H) ppm.

Etapa G: *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metilfenil}-2-(2-tienil)acetamida

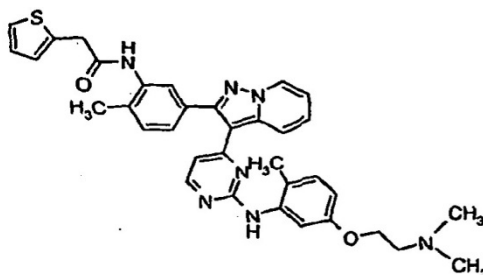


A una disolución de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metilfenil]acetamida (856 mg, 2,55 mmoles) en THF (25 mL) se le añadió tefeno-cloruro de 2-acetilo (0,33 mL, 2,68 mmoles). Cuando el análisis por TLC mostró que la reacción había finalizado, se añadió PS-trisamina. Después de 16 horas, se añadió TEA y la mezcla se filtró. El filtrado se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró sobre gel de sílice. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el producto buscado (1,13 g, rendimiento de 97%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,63 (s, 1H), 8,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,43-8,39 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,09-6,95 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,28 (s, 3H) ppm.

Etapa H: *N*-{2-metil-5-[3-(2-[(3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

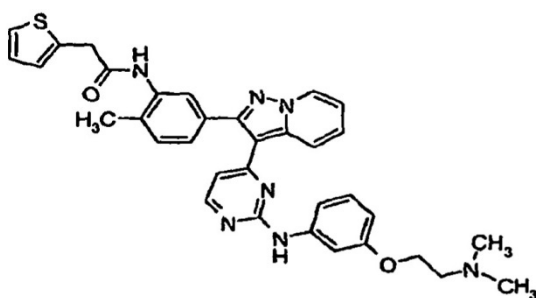
Se calentaron en un horno microondas a 180°C durante 1,0 min, *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metilfenil]-2-(2-tienil)acetamida (100 mg, 0,22 mmoles), 3-(1-pirrolidinilmetil)anilina (78 mg, 0,44 mmoles) y HCl conc. catalítico en *i*-PrOH (4 mL). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM. La disolución orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac) y agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró sobre gel de sílice. El material bruto se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones que contenían el producto puro, se concentraron, se recogieron en MeOH y se neutralizaron con MP-carbonato. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se trituró con DCM y hexanos para dar el compuesto del título (28 mg, rendimiento de 21%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,62 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,65-1,64 (m, 4H) ppm. ES-LC/MS *m/z* = 600 [M+H]⁺.

Ejemplo 57: *N*-[5-(3-[2-[(5-[2-(dimetilamino)etil]oxi)-2-metilfenil]amipol]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metilfenil]-2-(2-tienil)acetamida



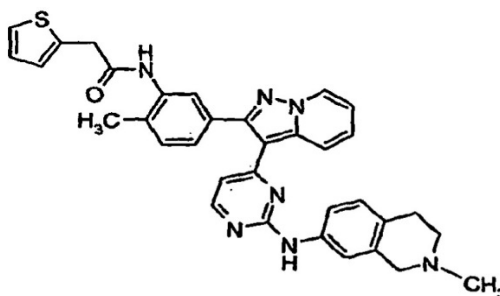
Se acoplaron *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metilfenil]-2-(2-tienil)acetamida (100 mg, 0,22 mmoles) e hidrocloreto de 5-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-2-metilfenil]anilina (102 mg, 0,44 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa H, para dar el compuesto del título (45 mg, rendimiento de 33%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,14 (s, 6H) ppm. ES-LC/MS *m/z* = 618 [M+H]⁺.

Ejemplo 58: *N*-[5-(3-[2-[(3-[2-(dimetilamino)etil]oxi)fenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metilfenil]-2-(2-tienil)acetamida



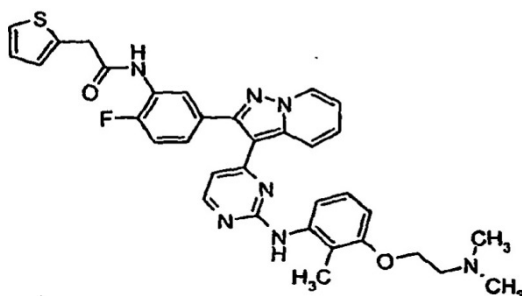
5 Se acoplaron *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metilfenil}-2-(2-tienil)acetamida (100 mg, 0,22 mmoles) y dihidrocloruro de 3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-anilina (112 mg, 0,44 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa H, para dar 25 mg del compuesto del título (rendimiento de 19%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,63 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,97-6,95 (m, 2H), 6,52-6,50 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,58 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 6H) ppm. ES-LC/MS $m/z = 604$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 59: *N*-[2-metil-5-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida



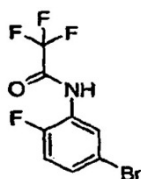
15 Se acoplaron *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-metilfenil}-2-(2-tienil)acetamida (100 mg, 0,22 mmoles) y 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinamina (72 mg, 0,44 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa H, para dar 31 mg del compuesto del título (rendimiento de 24%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,63 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,97-6,96 (m, 3H), 6,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H) ppm. ES-LC/MS $m/z = 586$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 60: *N*-[5-(3-{2-[(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-fluorofenil]-2-(2-tienil)acetamida



20

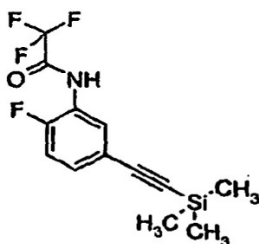
Etapa A: *N*-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



A una disolución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzono (10 g, 45 mmoles) en EtOH (400 mL) se le añadió cloruro de zinc (II) (34 g, 180 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción

- 5 se enfrió y se neutralizó con NaOH(ac). Se añadió acetato de etilo y el líquido se decantó separándolo del sólido varias veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta obtener un residuo de color naranja. El residuo se disolvió en DCM (400 mL) Se añadieron trietilamina (12,5 mL, 90 mmoles) y TFAA (7,5 mL, 54 mmoles). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró directamente sobre gel de sílice. El material bruto se purificó por cromatografía en columna y el producto se trituró con hexanos para dar el producto buscado (8,04 g, rendimiento de 62%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H) ppm.

Etapa B: 2,2,2-trifluoro-*N*-{2-fluoro-5-[(trimetilsilil)etnil]fenil}acetamida



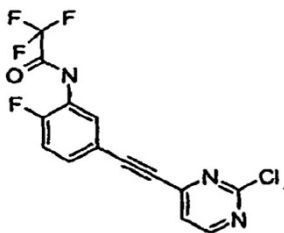
- 10 Se acoplaron *N*-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (8,04 g, 28 mmoles) y (trimetilsilil)acetileno (6 mL, 42 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa B, para dar el producto buscado (6,66 g, rendimiento de 78%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,32 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 0,21 (s, 9H) ppm.

Etapa C: *N*-(5-etnil-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



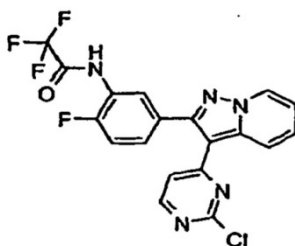
- 15 Se desililó la 2,2,2-trifluoro-*N*-{2-fluoro-5-[(trimetilsilil)etnil]fenil}acetamida (6,66 g, 22 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa C, para dar el producto buscado (5,32 g, rendimiento de 100%). El producto se usó sin purificar. ES-LC/MS m/z = 230 [M-H]⁻.

Etapa D: *N*-{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)etnil]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida



- 20 Se acoplaron *N*-(5-etnil-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (5,32 g, 22 mmoles) y 1,4-dicloropirimidina (3,13 g, 0,21 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa D, para dar el producto buscado (2,06 g, rendimiento de 29%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,47 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,2 y 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H) ppm.

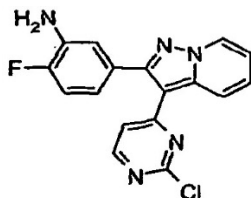
- 25 Etapa E: *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida



La *N*-{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)etnil]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (2,06 g, 6 mmoles) se sometió a ciclación según el procedimiento del ejemplo 56, etapa E, para dar el producto buscado (1,78 g, rendimiento de 68%). RMN

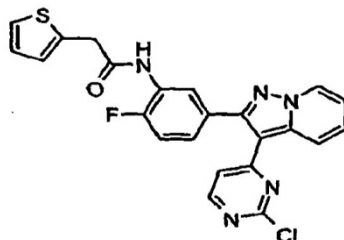
de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,41 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 7,2$ y $2,0$ Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H) ppm.

Etapa F: 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-fluoroanilina



5 Se desprotegió la *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-fluorofenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,78 g) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa F, para obtener el producto buscado (1,34 g, rendimiento de 97%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,8$ y $2,0$ Hz, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 5,34 (s, 2H) ppm.

Etapa G: *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-fluorofenil}-2-(2-tienil)acetamida

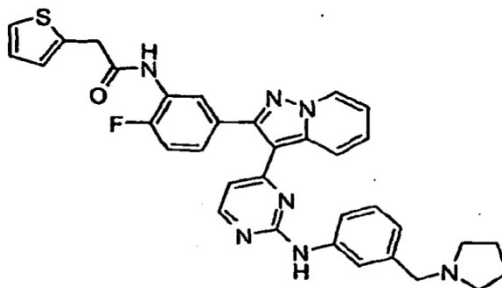


15 Se acoplaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-fluoroanilina (690 mg, 2,0 mmoles) y cloruro de tiofeno-2-acetilo (0,26 mL, 2,1 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa G, para dar el producto buscado (858 mg, rendimiento de 92%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 4,02 (s, 2H) ppm.

Etapa H: *N*-{5-[3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-fluorofenil}-2-(2-tienil)acetamida (producto del título)

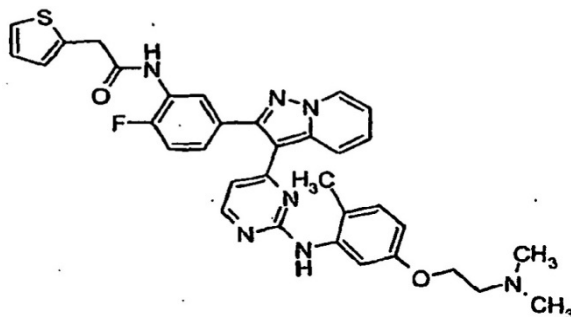
20 Se acoplaron *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-fluorofenil}-2-(2-tienil)acetamida (100 mg, 0,22 mmoles) e hidrocloreto de 3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)anilina (102 mg, 0,44 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa H, para dar el compuesto del título (31 mg, rendimiento de 23%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 8,10 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 4H), 7,13-6,94 (m, 5H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,06 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,65 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,04 (s, 3H) ppm. ES-LC/MS $m/z = 622$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 61: *N*-{2-fluoro-5-[3-(2-{[3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino}-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida



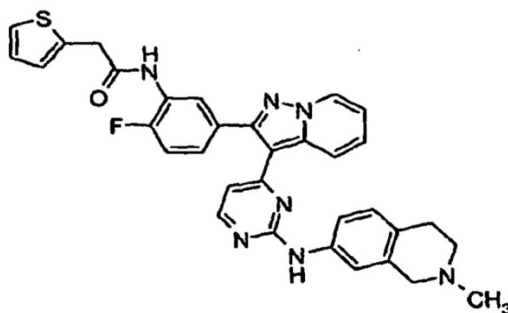
30 Se acoplaron *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-fluorofenil}-2-(2-tienil)acetamida (100 mg, 0,22 mmoles) y 3-(1-pirrolidinilmetil)anilina (78 mg, 0,44 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa H, para dar el compuesto del título (35 mg, rendimiento de 26%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,26-8,22 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 3H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,48 (br s, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,64 (m, 4H) ppm. ES-LC/MS $m/z = 604$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 62: N-[5-(3-{2-[(5-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-fluorofenil]-2-(2-tienil)acetamida



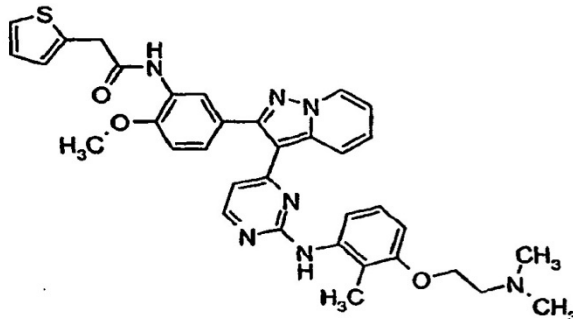
5 Se acoplaron *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-fluorofenil}-2-(2-tienil)acetamida (100 mg, 0,22 mmoles) e hidrocloreto de 5-[[2-(dimetilamino)etil]oxil-2-metilaniolina (102 mg, 0,44 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa H, para dar el compuesto del título (38 mg, 0,44 mmoles). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,26-8,19 (m, 2H), 8,12 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 4H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 7=6,96-6,94 (m, 2H), 6,68 (dd, $J = 8,4$ y 2,8 Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,97 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,15 (s, 6H) ppm. ES-LC/MS $m/z = 622$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 63: N-[2-fluoro-5-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida

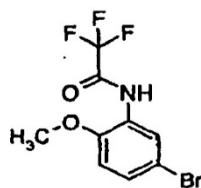


15 Se acoplaron *N*-{5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-2-fluorofenil}-2-(2-tienil)acetamida (100 mg, 0,22 mmoles) y 2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinamina (72 mg, 0,44 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa H, para dar el compuesto del título (42 mg, rendimiento de 32%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,09 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 3H), 6,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,72-2,70 (m, 2H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,27 (s, 3H) ppm, ES-LC/MS $m/z = 590$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 64: N-[5-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)fenil]-2-(2-tienil)acetamida

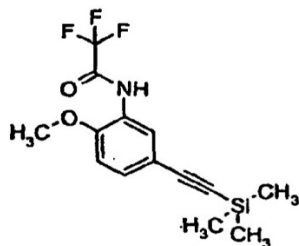


Etapa A: *N*-[bromo-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



Se redujo 4-bromo-2-nitroanisol (10 g, 43 mmoles) y se protegió según el procedimiento del ejemplo 60, etapa A, para dar el producto buscado (5,79 g, rendimiento de 45%). ES-LC/MS $m/z = 296$ [M-H]⁻.

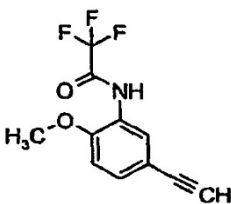
Etapa B: 2,2,2-trifluoro-*N*-{2-(metiloxi)-5-[(trimetilsilil)etnil]}fenil}-acetamida



5

Se acoplaron *N*-[bromo-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (5,79 g, 19,4 mmoles) y (trimetilsilil)acetileno (4,1 mL, 29,1 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa B, para dar el producto buscado (2,32 g, rendimiento de 38%). ES-LC/MS $m/z = 314$ [M-H]⁻.

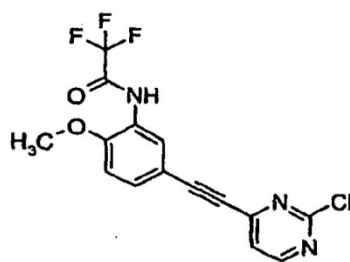
Etapa C: *N*-[5-etnil-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



10

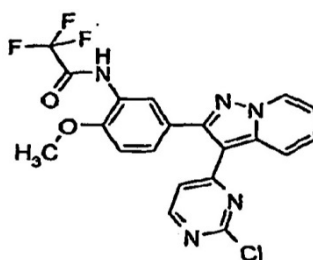
Se desprotegió la 2,2,2-trifluoro-*N*-{2-(metiloxi)-5-[(trimetilsilil)etnil]}fenil}-acetamida según el procedimiento del ejemplo 56, etapa C, para dar el producto buscado (1,80 g, rendimiento de 99%). ES-LC/MS $m/z = 242$ [M-H]⁻.

Etapa D: *N*-[5-[(2-cloro-4-pirimidinil)etnil]-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



15 Se acoplaron lotes de *N*-[5-etnil-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (2,01 g, 8,3 mmoles) y 2,4-dicloropirimidina (3,1 g, 20,8 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa D, para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento de 58%). ES-LC/MS $m/z = 356$ [M+H]⁺.

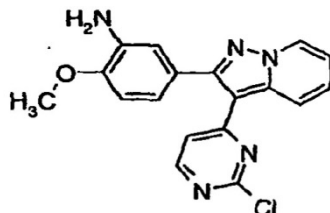
Etapa E: *N*-[5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolol[1,5-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



Se sometió a ciclación la *N*-[5-[(2-cloro-4-pirimidinil)etnil]-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (1,7 g, 4,8 mmoles) con yoduro de *N*-aminopiridinio (2,1 g, 9,6 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa E, para dar el producto buscado (1,15 g, rendimiento de 53%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,82 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,6$ y 1,8 Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm.

5

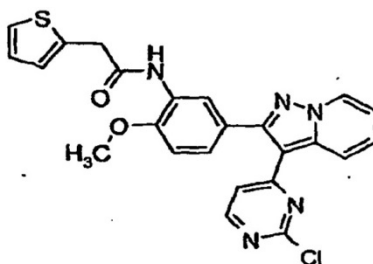
Etapa F: *N*-[5-[(2-cloro-4-pirimidinil)etnil]-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida



Se desprotegió la *N*-[5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (1,15 g, 2,6 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa F, para dar el producto buscado (898 mg, rendimiento de 98%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,84 (s, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,44-8,39 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,16 (dt, $J = 6,8$ y 1,2 Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,2$ y 2,2 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,82 (s, 3H) ppm.

10

Etapa G: *N*-[5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)fenil]-2-(2-tienil)acetamida



Se acoplaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)anilina (400 mg, 1,14 mmoles) y cloruro de tiofeno-2-acetilo (148 mL, 1,50 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa G, para dar el producto buscado (454 mg, rendimiento de 84%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,51 (s, 1H), 8,87 (D, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,42-8,38 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,4$ y 2,0 Hz, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,96-6,94 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,91 (s, 3H) ppm.

15

Etapa H: *N*-[5-[3-{2-[(3-[(2-dimetilamino)etil]oxi)-2-metilfenil]amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)fenil]-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

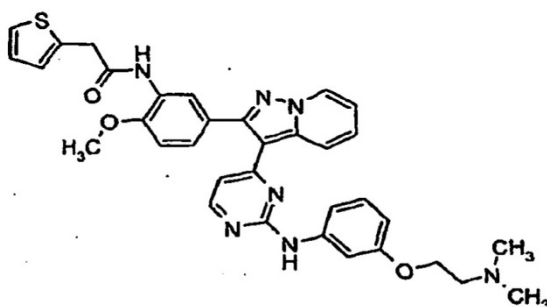
20

Se acoplaron *N*-[5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)fenil]-2-(2-tienil)acetamida (119, 0,25 mmoles) e hidroccloruro de 3-[(2-dimetilamino)etil]oxi)-2-metilfenilamina (115 mg, 0,50 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa H, para dar el compuesto del título (32 mg, rendimiento de 20%). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,04-7,03 (m, 2H), 6,88-6,82 (m, 3H), 6,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,22 (s, 3H) ppm. ES-LC/MS $m/z = 634$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

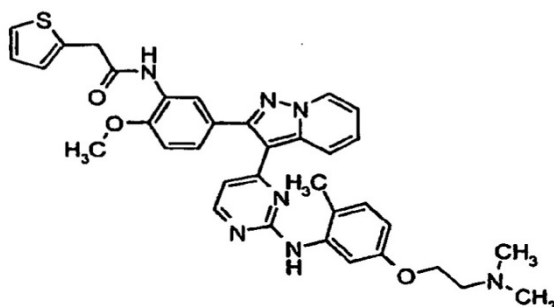
Ejemplo 65: *N*-[5-[3-{2-[(3-[(2-dimetilamino)etil]oxi)fenil]amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)fenil]-2-(2-tienil)acetamida

30



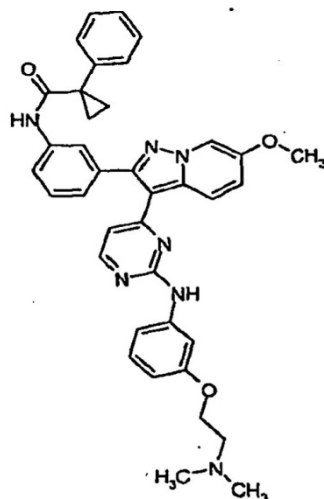
Se acoplaron *N*-[5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)fenil]-2-(2-tienil)acetamida (119, 0,25 mmoles) y dihidrocloruro de 3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-anilina (127 mg, 0,50 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa H, para dar el compuesto del título (46 mg, rendimiento de 32%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04-7,03 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,61-6,59 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,35 (s, 6H) ppm. ES-LC/MS m/z = 620 [M+H]⁺.

Ejemplo 66: *N*-[5-(3-{2-[(5-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il}-2-(metiloxi)fenil)-2-(2-tienil)acetamida

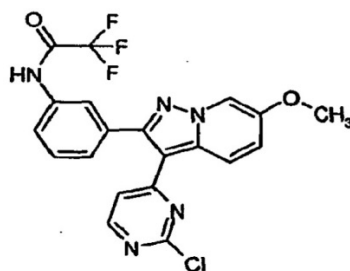


Se acoplaron *N*-[5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)fenil]-2-(2-tienil)acetamida (119, 0,25 mmoles) e hidrocloreto de 5-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-2-metil-anilina (116 mg, 0,50 mmoles) según el procedimiento del ejemplo 56, etapa H, para dar el compuesto del título (45 mg, rendimiento de 28%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04-7,03 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 3H), 6,63 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,28 (s, 3H) ppm. ES-LC/MS m/z = 634 [M+H]⁺.

Ejemplo 67: *N*-{3-[3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-1-fenilciclopropanocarboxamida



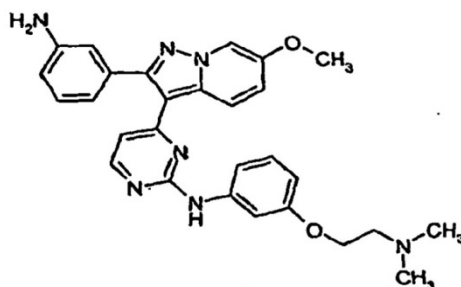
Etapa A: *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida



Se agitaron en DMF (60 mL) a TA durante 16 horas *N*-[3-(2-cloro-pirimidin-4-iletinil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (véase el ejemplo 1, etapa B) (2,0 g, 6,1 mmoles), 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-3-(metiloxi)piridinio (2,3

g, 12,3 mmoles) y K_2CO_3 (2,4 g, 18,4 mmoles). La mezcla de reacción se vertió a continuación en agua (300 mL) y se filtró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,264 g, rendimiento de 95%). ES-LC/MS $m/z = 448 [M+H]^+$. Además, también se aisló la *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-(metiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida, el compuesto de menor R_f (1,10 g, rendimiento de 40%). ES-LC/MS $m/z = 448 [M+H]^+$.

Etapa B: 4-[2-(3-aminofenil)-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)-2-pirimidinamina

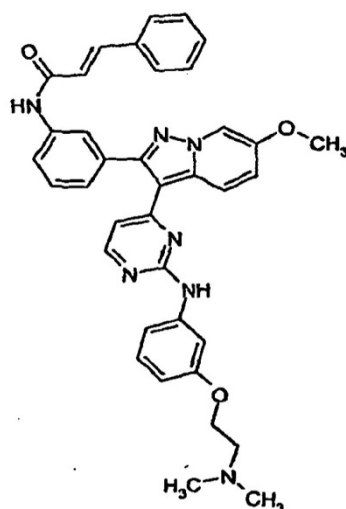


Se combinaron en *i*-PrOH (4 mL), *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (0,26 g, 0,58 mmoles) y dihidrocloruro de {2-[3-(aminofenil)oxi]etil}dimetilamina (0,18 g, 0,70 mmoles) y se sometió a microondas durante 15 min a 160°C. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para obtener *N*-{3-[3-{2-[3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil]amino}-4-pirimidinil]-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido de color marrón. El sólido se disolvió en THF (5 mL) y agua (0,5 mL) y se trató con NaOH 1N (3 mL) y se agitó a TA durante 16 horas, después de cuyo tiempo el análisis por LC/MS mostró que la reacción era incompleta. Se añadió NaOH 1N (1 mL) y la mezcla se calentó a 40°C durante 2 horas y a continuación se enfrió a TA y se diluyó con DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido bruto de color amarillo (320 mg, rendimiento >100%), que se utilizó tal cual en la etapa C. ES-LC/MS $m/z = 496 [M+H]^+$.

Etapa C: *N*-{3-[3-{2-[3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil]amino}-4-pirimidinil]-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-1-fenilciclopropanocarboxamida (compuesto del título)

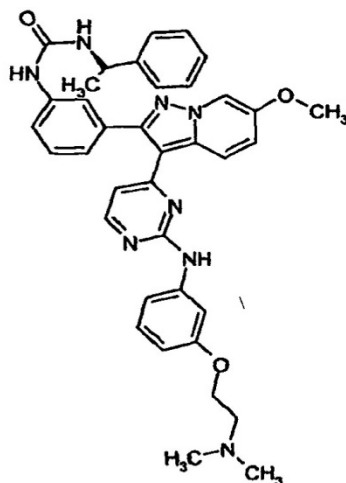
Se combinaron en DMF (1 mL) 4-[2-(3-aminofenil)-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)-2-pirimidinamina (100 mg, 0,21 mmoles), ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (41 mg, 0,25 mmoles) y diisopropilamina (0,10 mL, 1,0 mmoles) seguido por adición de HATU [hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio] (78 mg, 0,21 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas a TA después de cuyo tiempo se añadieron más HATU (0,10 mL, 1,0 mmoles), ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (40 mg, 0,25 mmoles) y diisopropilamina (0,10 mL, 1,0 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 horas después de cuyo tiempo la mezcla se vertió en agua, se extrajo con DCM y la fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (55 mg, rendimiento de 41%). RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,53 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,39-7,31 (m, 5 H), 7,28-7,20 (m, 4 H), 7,13 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,51 (dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,65-2,60 (m, 2 H), 2,20 (s, 6 H), 1,42 (m, 2 H), 1,09 (m, 2H). ES-LC/MS $m/z = 640 [M+H]^+$.

Ejemplo 68: (2*E*)-*N*-{3-[3-{2-[3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil]amino}-4-pirimidinil]-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-3-fenil-propenamida



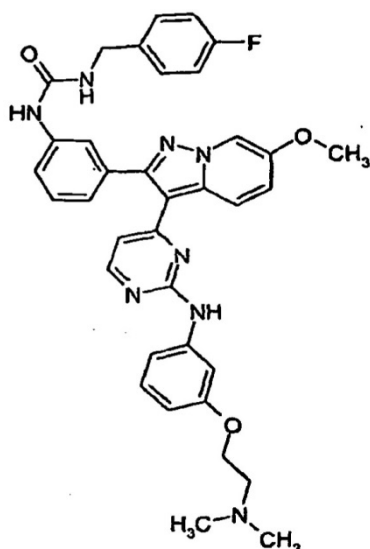
Se combinaron en THF (2 mL) 4-[2-(3-aminofenil)-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina (97 mg, 0,20 mmoles) y cloruro de (2E)-3-fenil-2-propenoilo (40 mg, 0,24 mmoles) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM y TEA (2 gotas), se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (56 mg, rendimiento de 45%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,23 (s, 6H). ES-LC/MS $m/z = 626$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 69: N-{3-[3-{2-[(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-N-[(1R)-1-feniletil]urea



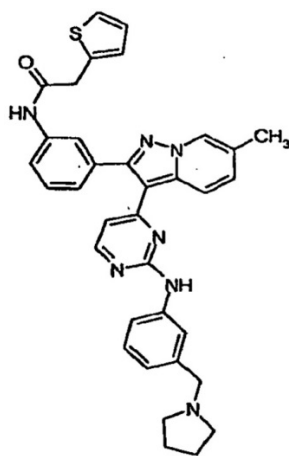
Se combinaron en THF (2 mL) 4-[2-(3-aminofenil)-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina (61 mg, 0,12 mmoles) y [(1R)-1-isocianoetil]benceno (34 mg, 0,23 mmoles) y se agitó durante 2 horas, después de cuyo tiempo se añadió [(1R)-1-isocianoetil]benceno adicional (10 mg, 0,068 mmoles) en porciones hasta que se completó la reacción según el análisis por LC/MS. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (34 mg, rendimiento de 44%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 8,45 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,32-7,19 (m, 7H), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,78 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,96 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,56 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,36 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). ES-LC/MS $m/z = 643$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 70: N-{3-[3-{2-[(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-N-[(4-fluorofenil)metil]urea



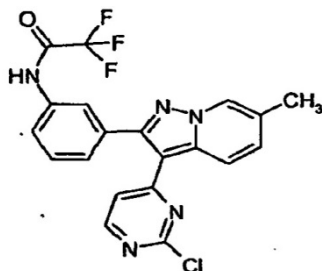
5 El compuesto del título se preparó a partir de 4-[2-(3-aminofenil)-6-(metiloxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)-2-pirimidinamina (57 mg, 0,12 mmoles) y 1-fluoro-4-(isocianatometil)benceno (46 mg, 0,30 mmoles) de forma similar a la del ejemplo 69. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2 H), 7,33-7,23 (m, 5 H), 7,14-7,04 (m, 4 H), 6,61 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,51-6,49 (m, 1H), 6,44 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 3,95 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 2,55 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,14 (s, 6 H). ES-LC/MS $m/z = 647$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 71: N-{3-[6-metil-3-(2-[[3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida



10

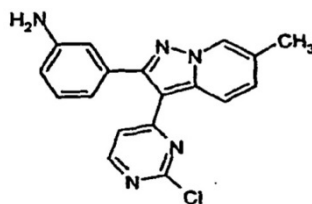
Etapa A: N-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida



15

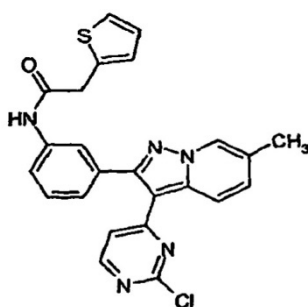
Se combinaron N-[3-(2-cloro-pirimidin-4-iletinil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (5,00 g, 18,45 mmoles) y nitrato de 1-amino-3-metilpiridinio (6,19 g, 36,90 mmoles) en un procedimiento análogo al del ejemplo 67, etapa A, para obtener 1,80 g del material bruto que se purificó mediante separación por HPLC para dar la N-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,70 g, rendimiento de 21%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 2 H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3 H).

Etapa B: {3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}amina



- 5 Se combinaron *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (1,70 g, 3,94 mmoles) y LiOH (0,50 g, 11,8 mmoles) en THF (30 mL) y agua (5 mL) y se agitaron a 40°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se concentró para eliminar el THF y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró para obtener la {3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}amina que se usó en bruto en la etapa C. ES-LC/MS $m/z = 336 [M+H]^+$.

Etapa C: *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida

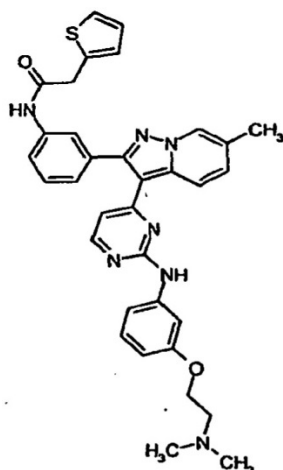


- 10 Se combinaron en THF (30 mL) {3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}amina (0,57 g, 1,68 mmoles) y cloruro de 2-tienilacetilo (0,25 mL, 2,00 mmoles) y se agitaron durante 16 horas. Se añadió cloruro de 2-tienilacetilo adicional hasta que el análisis por LC/MS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró hasta sequedad y se repartió entre NaHCO₃ acuoso (saturado) y DCM. Las fases orgánicas se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para obtener la *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida como un sólido de color amarillo (0,69 g, rendimiento de 89%). ES-LC/MS $m/z = 460 [M+H]^+$.

Etapa D: *N*-{3-[6-metil-3-(2-[[3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino]-4-pirimidinil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (compuesto del título)

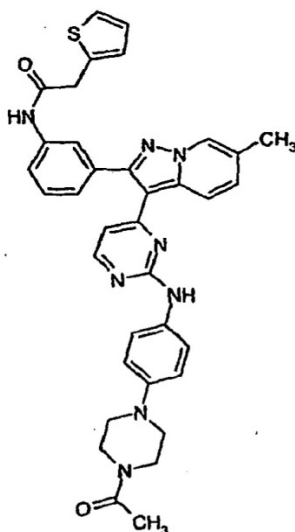
- 20 Se combinaron *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (100 mg, 0,22 mmoles), [3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amina (46 mg, 0,26 mmoles) y HCl 4N en dioxano (0,10 mL) en *i*-PrOH (3 mL) mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 67, etapa B, para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (70 mg, rendimiento de 53%). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 2 H), 7,48-7,36 (m, 3 H), 7,31-7,19 (m, 2 H), 7,00-7,01 (m, 2 H), 6,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,52-2,45 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H), 1,74-1,69 (m, 4 H). ES-LC/MS $m/z = 600 [M+H]^+$.

Ejemplo 72: *N*-[3-(3-{2-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida



Se combinaron en i-PrOH (3 mL), *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (100 mg, 0,22 mmoles) y dihidrocloruro de {2-[(3-aminofenil)oxi]etil}dimetilamina (66 mg, 0,26 mmoles) mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 67, etapa B, para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (84 mg, rendimiento de 63%). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,39 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 3 H), 7,32-7,27 (m, 2 H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 3 H), 6,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,02 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 2,63 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,22 (s, 6 H). ES-LC/MS $m/z = 604$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 73: *N*-{3-[3-(2-[(4-acetil-1-piperazinil)fenil]amino)-4-pirimidinil]-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida



Se combinaron en i-PrOH (3 mL), *N*-{3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}-2-(2-tienil)acetamida (60 mg, 0,13 mmoles), [4-(4-acetil-1-piperazinil)fenil]amina (35 mg, 0,16 mmoles) y HCl 4N en dioxano (0,04 mL) y se sometieron a microondas durante 10 min a 180°C para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (42 mg, rendimiento de 50%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,40-7,35 (m, 2 H), 7,30 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,95-6,93 (m, 2 H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,56-3,52 (m, 4 H), 3,03 (t, $J = 4,6$ Hz, 2 H), 2,96 (t, $J = 4,7$ Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H). ES-LC/MS $m/z = 643$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplos biológicos

Se ensayó la actividad inhibitora de la proteína tirosina quinasa de la familia ErbB en los compuestos de la presente invención mediante ensayos de fosforilación del sustrato y ensayos de proliferación celular.

A.- Ensayos enzimáticos

Se ensayó la actividad inhibitora de las proteínas tirosina quinasas EGFR, ErbB-2 y ErbB-4 en los compuestos de la presente invención mediante ensayos de fosforilación del sustrato usando enzimas purificadas a partir del sistema

de expresión de baculovirus. La producción de reactivo se realizó esencialmente como se ha descrito en el documento de Brignola, P. S. *et al.* (2002) *J. Biol. Chem.* 277 (2): 1576-1585.

5 El método mide la capacidad de la enzima aislada para catalizar la transferencia de gamma-fosfato a partir del ATP sobre el resto tirosina de un péptido sintético biotinado denominado "Péptido C" en el documento de Brignola, P. S. *et al.* (2002) *J. Biol. Chem.* 277 (2): 1576-1585. El grado de la fosforilación de la tirosina se midió usando un anticuerpo anti-fosfotirosina y se cuantificó por fluorescencia resuelta en el tiempo (HTRF).

10 Las reacciones se realizaron en placas negras de poliestireno de 384 pocillos de fondo plano con un volumen final de 20 μ L. Los análisis se realizaron añadiendo 10 μ L de cada una de las siguientes disoluciones, mezcla de sustrato y mezcla de enzima: la mezcla de sustrato contenía ácido 3-[(N-morfolino]propanosulfónico (MPOS) 100mM (pH 7,5), $MnCl_2$ 2mM, ATP 20 μ M, Tween 20 al 0,01%, 0,1 mg/mL de BSA, sustrato del péptido 0,8 μ M y ditiotreitól 1mM. La mezcla de enzima contenía MPOS 100mM (pH 7,5), Tween 20 al 0,01%, 0,1 mg/mL de BSA y bien EGFR 0,8nM, bien ErbB2 20nM o bien ErbB4 1nM.

15 Durante la realización de estos estudios, se usaron dos métodos separados para medir la potencia de los compuestos. En el método A, se añadió en primer lugar la mezcla de sustrato a las placas del compuesto y a continuación se inició la reacción añadiendo la mezcla de enzima. En el método B, se añadió la mezcla de enzima a las placas de compuesto y se incubaron las placas a 20°C durante 1 hora. A continuación se iniciaron las reacciones añadiendo la mezcla de sustrato.

20 Después de iniciada la reacción, con cualquiera de los métodos descritos anteriormente, se dejó que las reacciones continuaran durante 90 minutos a 20°C. A continuación, se terminaron las reacciones mediante la adición de 20 μ L de EDTA 100mM a cada pocillo. Se añadieron 40 μ L/pocillo de mezcla de detección de HTRF a las placas de ensayo. Las concentraciones finales de los reactivos de detección fueron: HEPES 100mM (pH 7,5), 0,1 mg/mL de BSA, alofocianina marcada con estreptavidina 15nM (Perkin Elmer) y anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio 1nM (Perkin Elmer). Las placas de ensayo se dejaron sin sellar y se contaron con un contador Wallac Multilabel 1420 (Perkin Elmer).

25 Los compuestos para el análisis se disolvieron en Me_2SO hasta 1,0mM y se diluyeron 1 a 3 en serie con Me_2SO mediante doce diluciones. Se transfirió 1 μ L de cada concentración al pocillo correspondiente en la placa de ensayo. Esto dio una concentración de compuesto final en el intervalo de 0,00027 a 47,6 μ M.

30 Los datos de las respuestas frente a la dosis se representaron como el % de inhibición calculada con los datos de la fórmula de reducción $100 \cdot (1 - (U1 - C2) / (C1 - C2))$ frente a la concentración del compuesto, donde U es el valor desconocido, C1 es el valor medio de control obtenido para DMSO al 4,76% y C2 es el valor medio de control obtenido para EDTA 0,035M. Los datos se ajustaron con una curva descrita por la ecuación:

$$Y = [(V_{max} \cdot x) / (K + x)] + Y2$$

donde V_{max} es la asíntota superior, Y2 es la ordenada en el origen y K es la CI_{50} . Los resultados de cada compuesto se registraron como pCI_{50} , calculado como sigue:

35
$$pCI_{50} = -\text{Log } 10(K)$$

Muchos de los compuestos ejemplificados en los ejemplos 1-73 se analizaron según el ensayo descrito y los resultados se recogen en la siguiente tabla 1. En la tabla siguiente:

"+" indica que ninguna medida de pCI_{50} es mayor que 6 frente a cualquiera entre ErbB2 o EGFR;

40 "++" indica que al menos una medida de pCI_{50} es mayor que 6 frente a cualquiera entre ErbB2 o EGFR, pero que no hay ninguna medida de pCI_{50} mayor que 7; y

"+++" indica que al menos una medida de pCI_{50} es mayor que 7 frente a cualquiera entre ErbB2 o EGFR.

Tabla 1

Ejemplo	Actividad (Método)	Ejemplo	Actividad (Método)	Ejemplo	Actividad (Método)	Ejemplo	Actividad (Método)
1	+++ (B)	21	+++ (B)	41	+++ (B)	61	++ (B)
2	+++ (B)	22	+++ (B)	42	+++ (B)	62	+ (B)
3	++ (A)	23	+++ (B)	43	+++ (B)	63	+++ (B)
4	++ (A)	24	+++ (B)	44	+++ (B)	64	+ (B)
5	+ (A)	25	++ (B)	45	++ (B)	65	+ (B)
6	++ (A)	26	++ (B)	46	+++ (B)	66	+ (B)
7	+++ (B)	27	++ (B)	47	+++ (B)	67	++ (B)
8	+++ (B)	28	+++ (B)	48	+ (B)	68	+++ (B)
9	+++ (B)	29	+ (B)	49	+ (B)	69	+++ (B)
10	+++ (B)	30	++ (B)	50	+++ (B)	70	+++ (B)
11	+++ (B)	31	++ (B)	51	+++ (B)	71	+++ (B)
12	+++ (B)	32	+ (B)	52	+++ (B)	72	+++ (B)
13	+++ (B)	33	++ (B)	53	+++ (B)	73	+++ (B)
14	+++ (B)	34	+++ (B)	54	+++ (B)		
15	+++ (B)	35	++ (B)	55	+++ (B)		
16	+++ (B)	36	++(B)	56	++ (B)		
17	+++ (B)	37	+++ (B)	57	++ (B)		
18	++ (B)	38	++ (B)	58	++ (B)		
19	+++ (B)	39	+++ (B)	59	++ (B)		
20	+++ (B)	40	+++ (B)	60	++ (B)		

B.- Ensayos celulares

Método A: Ensayo de inhibición de crecimiento con azul de metileno

- 5 Se cultivaron líneas celulares de tumor de mama (BT474) y tumor de cabeza y cuello (HN5) humanos en DMEM con bajo contenido de glucosa (Life Technologies 12320-032) que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10%. Se cultivaron líneas celulares de tumor de colon humano (Colo205) en DMEM (Invitrogen, 10564) que contenía FBS al 10%. La línea celular epitelial mamaria humana HB4a transformada con SV40, se transfectó bien con ADNc de H-ras humano (HB4a r4.2) o bien con ADNc de c-ErbB2 humano (HB4a c5.2). Los clones de HB4a se cultivaron en RPMI que contenía FBS al 10%, insulina (5 g/mL), hidrocortisona (5 g/mL), enriquecida con el agente de selección higromicina B (50 g/mL). Todas las líneas se cultivaron en un incubador humidificado a 37°C con 95% de aire y 5% de CO₂. Las células se recogieron usando tripsina/EDTA, se contaron utilizando un hemocitómetro, y se pusieron en placas con 100 microlitros del medio apropiado, a las siguientes densidades, en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Falcon 3075): BT474 10.000 células/pocillo y HN5 3.000 células/pocillo. Al día siguiente, se diluyeron los compuestos en DMEM que contenía 100 mg/mL de gentamicina, al doble de la concentración final requerida, a partir de disoluciones madre 10mM en DMSO. Se añadieron 100 microlitros/pocillo de estas diluciones a los 100 microlitros del medio presente en las placas de células. Se añadió un medio que contenía DMSO al 0,6% a los pocillos de control. Se añadieron los compuestos diluidos en DMEM a todas las líneas celulares. La concentración final de DMSO en todos los pocillos fue de 0,3%. Las células se volvieron a colocar en el incubador (37°C, 10% de CO₂) durante 3 días. A continuación, se separó el medio por aspiración. Se estimó la biomasa celular tiñendo las células con 90 microlitros por pocillo de azul de metileno (Sigma M9140, 0,5% en etanol:agua 1:1) e incubación a TA durante al menos 30 minutos. Se separó el tinte y se lavaron las placas por inmersión en agua desionizada y se secaron al aire. Para liberar el tinte de las células, se añadieron 100 microlitros de disolución de solubilización (1% de N-lauroil sarcosina, sal de sodio, Sigma L5125, en PBS) y las placas se agitaron suavemente durante aproximadamente 30 minutos. Se midió la densidad óptica a 620 nm en un lector de microplacas. Se calculó la inhibición porcentual de crecimiento celular con respecto a los pocillos de control tratados con el vehículo. La concentración de compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular del control (CI₅₀) se interpoló mediante regresión no lineal (Levenberg-Marquardt) y la ecuación
- 25

$$y = V_{\max} * (1 - (x / (K + x))) + Y_2, \text{ donde "K" es igual a la } CI_{50}.$$

Método B: Ensayo de inhibición de crecimiento Celltiter Glo®

Se incubaron células de tumor de mama humano (BT474) en RPMI (Invitrogen, 22400) que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10%. Se cultivaron células de tumor de cabeza y cuello humano (HN5) en DMEM con bajo contenido en glucosa (Invitrogen 12320) que contenía FBS al 10%. Se cultivaron células de tumor de colon humano Colo205) en DMEM (Invitrogen, 10564) que contenía FBS al 10%. Todas la líneas celulares se mantuvieron a 37°C en un incubador con 5% de CO₂ y 95% de aire. Las células se recogieron usando tripsina/EDTA, se contaron utilizando un hemocitómetro, y se pusieron en placas con 30 microlitros del medio apropiado descrito anteriormente, con las siguientes densidades, en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos de paredes negras con la mitad de superficie (Corning 3882): BT474 3.000 células/pocillo y HN5 500 células/pocillo y células Colo205 3.000 células/pocillo. Al día siguiente, se diluyeron los compuestos en DMEM que contenía 100 mg/mL de gentamicina a partir de disoluciones madre 10mM en DMSO. Se añadieron 30 microlitros/pocillo de estas diluciones a los 30 microlitros/pocillo del medio presente en las placas de células. Se añadió un medio que contenía DMSO al 0,6% a los pocillos de control. Se añadieron los compuestos diluidos en DMEM a todas las líneas celulares. La concentración final de DMSO en todos los pocillos fue de 0,3%. Las células se incubaron a 37°C, 5% de CO₂, durante 3 días. Se estimó la biomasa celular usando un dispositivo Celltiter Glo (Promega G7571). Brevemente, las placas se retiraron del incubador y se dejó que se equilibraran a TA durante 30 minutos. Se añadieron 60 microlitros de reactivo Celltiter Glo a cada pocillo de las células tratadas y se agitaron las placas en una placa con agitación orbital durante 2 min. Las placas se incubaron sin agitación durante 30 min más y se leyeron en un luminómetro con un tiempo de integración de 0,5 segundos por pocillo. Se calculó la inhibición porcentual de crecimiento celular con respecto a los pocillos de control tratados con el vehículo. La concentración de compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular del control (CI₅₀) se interpoló mediante regresión no lineal (Levenberg-Marquardt) y la ecuación $y = V_{\max} * (1 - (x / (K + x))) + Y_2$, donde "K" es igual a la CI₅₀.

Se analizaron los compuestos de los ejemplos elegidos según el ensayo descrito y los resultados se recogen en la tabla 2 siguiente. En la siguiente tabla:

“+” indica que el compuesto mostró una actividad > 1µM en ambas líneas celulares tumorales, BT474 y HN5;

“++” indica que el compuesto mostró una actividad entre 100nM y 1µM en al menos una de las líneas celulares tumorales, BT474 o HN5; y

“+++” indica que el compuesto mostró una actividad menor de 100nM en al menos una de las líneas celulares tumorales, BT474 o HN5.

Tabla 2

Ejemplo	Actividad (Método)	Ejemplo	Actividad (Método)	Ejemplo	Actividad (Método)	Ejemplo	Actividad (Método)
1	++ (A)	20	++ (B)	35	++ (B)	50	++ (B)
2	+++ (A)	21	++ (B)	36	++ (B)	51	++ (B)
3	+ (A)	22	+ (B)	37	+++ (B)	52	++ (B)
7	++ (B)	23	++ (B)	38	++ (B)	53	++ (A)
9	+ (A)	24	++ (A)	39	++ (A)	54	+++ (A)
10	++ (A)	25	+ (A)	40	++ (B)	55	++ (A)
11	++ (A)	26	+ (A)	41	++ (B)	56	+ (B)
12	++ (A)	27	+ (A)	42	++ (B)	57	+ (B)
13	++ (A)	28	+ (A)	43	++ (A)	58	++ (B)
14	++ (A)	29	+ (A)	44	+ (A)	59	++ (B)
15	++ (A)	30	+ (B)	45	+ (A)	61	++ (B)
16	++ (A)	31	+ (B)	46	+ (B)	62	+ (B)
17	++ (B)	32	+ (B)	47	++ (B)		
18	++ (B)	33	+ (B)	48	++ (B)		
19	++ (B)	34	++ (B)	49	+ (B)		

ES 2 421 450 T3

Se analizaron los compuestos de los ejemplos elegidos según el ensayo descrito usando líneas celulares Colo205 y los resultados se recogen en la tabla 2 siguiente. En la siguiente tabla:

“+” indica que el compuesto mostró una actividad > 1 μ M en las líneas celulares tumorales Colo205;

“++” indica que el compuesto mostró una actividad entre 100nM y 1 μ M en las líneas celulares tumorales Colo205; y

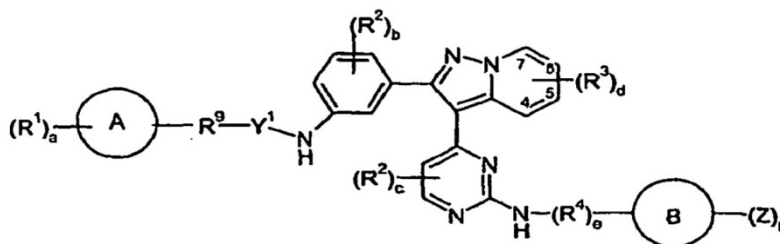
5 “+++” indica que el compuesto mostró una actividad menor de 100nM en las líneas celulares tumorales Colo205.

Tabla 3

Ejemplo	Actividad (Método)	Ejemplo	Actividad (Método)	Ejemplo	Actividad (Método)	Ejemplo	Actividad (Método)
1	++ (A)	20	++ (B)	35	+ (B)	50	++ (B)
2	++ (A)	21	+ (B)	36	++ (B)	51	++ (B)
3	+ (A)	22	+ (B)	37	++ (B)	52	++ (B)
7	++ (B)	23	++ (B)	38	++ (B)	53	++ (A)
9	+ (A)	24	++ (A)	39	++ (A)	54	++ (A)
10	++ (A)	25	++ (A)	40	++ (B)	55	++ (A)
11	++ (A)	26	+ (A)	41	++ (B)	56	+ (B)
12	++ (A)	27	+ (A)	42	+ (B)	57	+ (B)
13	++ (A)	28	+ (A)	43	+ (A)	58	++ (B)
14	++ (A)	29	+ (A)	44	+ (A)	59	+ (B)
15	++ (A)	30	+ (B)	45	+ (A)	61	++ (B)
16	++ (A)	31	+ (B)	46	+ (B)	62	++ (B)
17	++ (B)	32	+ (B)	47	+++ (B)		
18	+ (B)	33	+ (B)	48	+ +(B)		
19	+ (B)	34	++ (B)	49	++ (B)		

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 a es 0, 1, 2 ó 3;

10 cada R¹ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁶, -R⁴OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)R⁶, -R⁴C(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -R⁴C(O)NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -C(S)R⁶, -C(S)NR⁶R⁷, -S(O)_fR⁶, -R⁴S(O)_fR⁶, -S(O)₂NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -R⁴NR⁶R⁷, -N(R⁶)-R⁴-OR⁷, -N(R⁶)-R⁴-S(O)_fR⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN, -C(NH)NR⁶R⁷, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)S(O)₂R⁶, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂NR⁶R⁷, -CN y -NO₂;

f es 0, 1 ó 2;

Ay es un arilo opcionalmente sustituido 1, 2 ó 3 veces con un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, NH₂, N(H)alquilo C₁₋₃, N(alquil C₁₋₃)₂, CN y NO₂;

15 Het es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tienen 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre N, O y S, y opcionalmente sustituido 1, 2 ó 3 veces con un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxilo, oxo, C(O)(alquilo C₁₋₃), SO₃(H), SO₂(alquilo C₁₋₃), alquil C₁₋₃-SO₃(H), alquil C₁₋₃-SO₂(alquilo C₁₋₃), NH₂, N(H)alquilo C₁₋₃, N(alquil C₁₋₃)₂, CN y NO₂;

el anillo A se elige entre arilo, heterociclo y heteroarilo;

R⁹ es un alquileno C₁₋₄, alquenileno C₂₋₄ o cicloalquileno C₃₋₄;

20 Y¹ es -C(O)-, -N(H)C(O)-, -C(S)- o -N(H)C(S)-;

b y c son cada uno el mismo o diferente y son independientemente 0, 1 ó 2;

cada R² es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, -OR⁶, -S(O)_fR⁶, -NR⁶R⁷, -CN y -NO₂;

d es 0, 1 ó 2;

25 cada R³ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁶, -R⁴OR⁶, -OAY, -R⁴OAY, -OC(O)R⁶, -C(O)R⁶, -R⁴C(O)R⁶, -C(O)AY, -C(O)NR⁶R⁷, -R⁴C(O)NR⁶R⁷, -C(O)N(H)AY, -C(O)N(H)Het, -CO₂R⁶, -CO₂AY, -C(S)R⁶, -C(S)NR⁶R⁷, -S(O)_fR⁶, -R⁴S(O)_fR⁶, -S(O)_fAY, -S(O)₂NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -R⁴NR⁶R⁷, -N(R⁶)AY, -R⁴N(H)AY, -N(H)Het, -N(H)R⁴Het, -N(R⁶)-R⁴R⁷, -N(R⁶)-R⁴-OR⁷, -N(R⁶)-R⁴-S(O)_fR⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN, -C(NH)NR⁶R⁷, -N(H)C(O)R⁶, -N(H)C(O)AY, -N(H)SO₂R⁶, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂NR⁶R⁷, -CN y -NO₂;

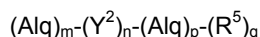
30 cada R⁴ es el mismo o diferente y es independientemente alquileno C₁₋₄ o alquenileno C₃₋₄;

e es 0 ó 1;

el anillo B se elige entre arilo y heteroarilo;

g es 0, 1, 2, 3 ó 4;

35 cada Z es el mismo o diferente y es independientemente un resto de fórmula ii:



en la que:

m, n y p son el mismo o diferente y son cada uno de ellos independientemente 0 ó 1;

cada Alq es el mismo o diferente y se elige independientemente entre alquileo C₁₋₄ y alquilenilo C₃₋₄;

Y² es -O-, -C(O)-, -S(O)_f-, -N(H)- o -N(Alq)-;

q es 1 ó 2;

5 cada R⁵ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre: H, halógeno, alquilo, alquenido, cicloalquilo, cicloalquenido, Ay, Het, oxo, -OR⁶, -OAY, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)Ay, -OC(O)Ay, -C(O)NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -CO₂Ay, -S(O)_fR⁶, -S(O)_fAy, -S(O)₂NR⁶R⁷, -C(S)R⁶, -C(S)NR⁶R⁷, -C(S)N(H)Ay, -NR⁶R⁷, -N(R⁸)Ay, -N(R⁸)Het, -N(R⁶)-R⁴R⁷, -N(R⁶)-R⁴-OR⁷, -N(R⁶)-R⁴-S(O)_fR⁷, -N(R⁶)-R⁴-CN, -NHC(O)R⁶, -N(H)SO₂R⁶, -C(NH)NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂-NR⁶R⁷, -N(R⁶)-C(O)-R⁴NR⁶R⁷, -N(R⁶)-S(O)₂-R⁴NR⁶R⁷, -CN y -NO₂;

10 cada R⁶ y R⁷ son el mismo o diferente y se eligen independientemente entre H, alquilo, alquenido, alquilenilo, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquenido C₃₋₆; y

cada R⁸ es el mismo o diferente y es H o alquilo;

y donde:

15 “alquilo” (y “alquileo”) se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique un número de átomos diferente. “Alquilo” también incluye los alquilos sustituidos. Los grupos alquilo (y alquileo) pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno o un hidroxilo;

20 “alquenido” (y “alquilenilo”) se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique un número de átomos diferente, y al menos de uno a tres dobles enlaces carbono-carbono. “Alquenido” (y “alquilenilo”) también incluye los alquidenos sustituidos. Los grupos alquenido pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno o un hidroxilo;

25 “alquilenilo” se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos, y al menos de uno a tres triples enlaces carbono-carbono. “Alquilenilo” también incluye los alquilenilos sustituidos. Los grupos alquilenilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno o un hidroxilo;

30 “cicloalquilo” se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos. “Cicloalquilo” también incluye los cicloalquilos sustituidos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono disponible con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃ (incluyendo haloalquilos, por ejemplo perfluoroalquilo), -OH y oxo;

35 “cicloalquenido” se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico no aromático que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos, y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. “Cicloalquenido” también incluye los cicloalquidenos sustituidos. El cicloalquenido puede estar opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono disponible con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃ (incluyendo haloalquilos, por ejemplo perfluoroalquilo), -OH y oxo;

“halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

“oxo”, como se usa en la presente memoria, se refiere al grupo =O unido directamente a un átomo de carbono de un anillo hidrocarbonado (por ejemplo, cicloalquenido, arilo, heterociclo o anillo heteroarilo) así como -N-óxidos, sulfonas y sulfóxidos en los que N o S son átomos de un anillo heterocíclico o heteroarilo;

40 “alcoxi” se refiere al grupo -O-alquilo. “Alcoxi” también incluye los alcoxi sustituidos. Los grupos alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno;

“arilo” se refiere a grupos carbocíclicos monocíclicos aromáticos y grupos carbocíclicos bicíclicos condensados que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos, y que tiene al menos un anillo aromático;

45 “heterociclo” y “heterocíclico” se refieren a grupos no aromáticos monocíclicos saturados o insaturados y grupos no aromáticos bicíclicos condensados saturados o insaturados, que tienen de 5 a 10 miembros (a menos que se especifique otro número) que incluyen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos;

50 “heteroarilo” se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y grupos bicíclicos condensados en los que al menos una anillo es aromático, que tienen de 5 a 10 miembros (a menos que se especifique otro número), que incluyen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos.

“Heteroarilo” también incluye grupos heteroarilo sustituidos con oxo, por ejemplo –N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 2.- El compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el anillo A es arilo o heteroarilo.
- 3.- El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y¹ es –C(O)- o –N(H)C(O)-.
- 4.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que c es 0.
- 10 5.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que d es 0 ó 1.
- 6.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que e es 0.
- 15 7.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el anillo B es arilo.
- 8.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que cada Alq es el mismo o diferente y es independientemente alquileo C₁₋₃.
- 9.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que cada R⁵ es el mismo o diferente y se elige independientemente entre H, halógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, Ay, Het, oxo, –OR⁶, –OAY, –C(O)R⁶, –OC(O)R⁶, –C(O)Ay, –C(O)NR⁶R⁷, –CO₂R⁶, –S(O)₂R⁶, –S(O)₂NR⁶R⁷, –C(S)NR⁶R⁷, –NR⁶R⁷, –N(R⁸)Ay, –N(R⁸)Het, –N(R⁶)-R⁴R⁷, –N(R⁶)-R⁴-OR⁷, –N(R⁶)-R⁴-S(O)₂R⁷, –N(R⁶)-R⁴-CN, –NHC(O)R⁶, –N(H)SO₂R⁶, –C(NH)NR⁶R⁷, –N(R⁶)-C(O)-NR⁶R⁷, –N(R⁶)-S(O)₂-NR⁶R⁷, –N(R⁶)-C(O)-R⁴NR⁶R⁷, –CN y –NO₂.
- 10.- El compuesto según la reivindicación 1, elegido entre:
- 25 *N*-[3-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida;
- N*-[3-(3-{2-[(3-{2-(1-pirrolidinil)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil) acetamida;
- N*-{5-[3-(2-[(2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino)pirimidin-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metoxifenil]-2-(2-tienil)acetamida;
- 30 *N*-[2-metoxi-5-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirimidin-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida;
- N*-{3-[3-(2-[(3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]amino)pirimidin-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil) acetamida;
- N*-{3-[3-(2-[(2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino)pirimidin-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil)acetamida;
- 35 *N*-{2-metil-5-[3-(2-[(3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil) acetamida;
- N*-[5-(3-{2-[(5-{2-(dimetilamino)etil]oxi)-2-metilfenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metilfenil]-2-(2-tienil)acetamida;
- N*-[5-(3-(2-[(3-{2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metilfenil]-2-(2-tienil) acetamida;
- 40 *N*-[2-metil-5-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida;
- N*-[5-(3-{2-[(3-{2-(dimetilamino)etil]oxi)-2-metilfenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-fluorofenil]-2-(2-tienil)acetamida;
- N*-{2-fluoro-5-[3-(2-[(3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil]-2-(2-tienil) acetamida;
- 45 *N*-[5-(3-{2-[(5-{2-(dimetilamino)etil]oxi)-2-metilfenil]amino]-4-pirimidinil]pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-fluorofenil]-2-(2-tienil)acetamida;

N-[2-fluoro-5-(3-{2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil)acetamida;

N-[5-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi) fenil]-2-(2-tienil)acetamida;

- 5 *N*-[5-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)fenil]-2-(2-tienil)acetamida;

N-[5-(3-{2-[(5-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi) fenil]-2-(2-tienil)acetamida;

N-(3-[6-metil-3-(2-[(3-(1-pirrolidinilmetil)fenil)amino]-4-pirimidinil}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil)-2-(2-tienil) acetamida;

- 10 *N*-[3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil}-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]-2-(2-tienil) acetamida; y

N-{3-[3-(2-[(4-(4-acetil-1-piperazinil)fenil)amino]-4-pirimidinil)-6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenil}2-(2-tienil) acetamida,

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 15 11.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12.- La composición farmacéutica según la reivindicación 11 que comprende además un agente quimioterapéutico.

13.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usarlo en terapia.

- 20 14.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usarlo en el tratamiento de un neoplasmo susceptible en un humano.

15.- El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un neoplasmo susceptible en un humano.