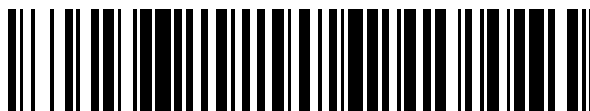


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 263**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09775222 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2373664**

54 Título: **Pirazoles bicíclicos como inhibidores de la proteinquinasa**

30 Prioridad:

19.12.2008 EP 08172429

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

10.09.2013

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**PULICI, MAURIZIO;
MARCHIONNI, CHIARA;
PIUTTI, CLAUDIA y
GASPARRI, FABIO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 422 263 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

Pirazoles bicíclicos como inhibidores de la proteinquinasa

La presente invención se refiere a ciertos compuestos 3,4-diaril-biciclo-pirazol sustituidos, que modulan la actividad de las proteinquinasas. Los compuestos de esta invención son por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por la actividad desregulada de la proteinquinasa. La presente invención también describe procedimientos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y procedimientos de tratamiento de las enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

La ruta clásica Ras, Raf, MEK (proteinquinasa activada por mitogen/quinasa regulada por señal extracelular) y la ERK (quinasa regulada por señal extracelular) juegan un papel central en la regulación de diversas funciones celulares que dependen del contexto celular, incluida la proliferación, la diferenciación, la supervivencia, la inmortalidad y la angiogénesis celular (revisado en Peyssonnaud y Eychene, *Biology of the Cell*, 2001, 93, 3-62). En esta ruta, los miembros de la familia Raf son reclutados a la membrana plasmática tras la unión al Ras cargado en trifosfato de guanosina (GTP) que da como resultado la fosforilación y la activación de las proteínas Raf. Las Raf activadas fosforilan y activan después las MEK, que a su vez fosforilan y activan las ERK. Tras la activación, las ERK se translocalizan desde el citoplasma hasta el núcleo dando como resultado la fosforilación y la regulación de la actividad de factores de transcripción como Elk-1 y Myc. Se ha informado que la ruta Ras/Raf/MEK/ERK contribuye al fenotipo tumorigénico mediante la inducción de la inmortalización, al crecimiento independiente del factor de crecimiento, a la insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento, a la capacidad para invadir y metastatizar, por estimulación de la angiogénesis e inhibición de la apoptosis (revisado en Kolch et al., *Exp. Rev. Mol. Med.*, 2002, 4, 1-18). De hecho, la fosforilación de ERK se potencia en aproximadamente el 30% de todos los tumores humanos (Hoshino et al., *Oncogene*, 1999, 18, 813-822). Este puede ser un resultado de una sobreexpresión y/o mutación de los miembros clave de la ruta.

Se han informado tres isoformas de proteinquinasa serina/treonina Raf, Raf-1/c-Raf, B-Raf y A-Raf (revisado en Mercer y Pritchard, *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, 1653, 25-40), cuyos genes se cree que han surgido de la duplicación de genes. Los tres genes Raf se expresan en la mayoría de los tejidos pero con diferencias: c-Raf se expresa de forma ubicua a niveles altos, mientras que la expresión a niveles altos de B-Raf se encuentra en el tejido neuronal y la A-Raf en el tejido urogenital. Los miembros de la familia Raf altamente homólogos tienen solapamientos pero distintas actividades bioquímicas y funciones biológicas (Hagemann y Rapp, *Expt. Cell Res.* 1999, 253, 34-46). La expresión de los tres genes Raf se requiere para el desarrollo normal de murino sin embargo ambos c-Raf y B-Raf se requieren para completar la gestación. Los ratones -/- B-Raf mueren a E12,5 debido a la hemorragia vascular causada por el aumento de la apoptosis de las células endoteliales (Wojnowski et al, *Nature Genet.* 1997, 16, 293-297). Se informa que B-Raf es la principal isoforma involucrada en la proliferación celular y el objetivo principal del Ras oncogénico. La activación de 5 mutaciones somáticas sin sentido se ha identificado exclusivamente con B-Raf, apareciendo con una frecuencia de 66% en los melanomas cutáneos malignos (Davies et al., *Nature*, 2002, 417, 949 - 954) y también presentes en una amplia gama de cánceres humanos, incluidos pero sin limitarse a los tumores papilares tiroideos (Cohen et al, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, 625-627), colangiocarcinoma (Tannapfel et al., *Gut*, 2003, 52, 706-712), cánceres de colon y de ovario (Davies et al., *Nature*, 10, 2002, 417, 949-954). La mutación más frecuente en B-Raf (80%) es una sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 600. Estas mutaciones aumentan la actividad de la quinasa basal de B-Raf y se piensa que desemparejan la señalización Raf/MEK/ERK a partir de las transmisiones de proliferación aguas arriba que incluyen la activación del receptor Ras y del factor de crecimiento dando como resultado la activación constitutiva de ERK. Las proteínas B-Raf mutadas se transforman en las células NIH3T3 (Davies et al., *Nature*, 2002, 15 417, 949-954) y los melanocitos (Wellbrock et al., *Cancer Res.* 2004, 64, 2338-2342), y también se ha demostrado que es esencial para la viabilidad y la transformación de células de melanoma (Hingorani et al., *Cancer Res.*, 2003, 63, 5198-5202). Como un motor clave de la cascada de señalización Raf/MEK/ERK, la B-Raf representa un punto probable de intervención en los tumores dependientes de esta ruta.

Los compuestos de pirazol sustituidos y su preparación se han descrito en US2003/055068 (Bebington D. et al., GB) y en W2007/105058 (Pfizer Prod. Inc., EE.UU.), y se indicaba su uso, respectivamente, como inhibidores de la quinasa e inhibidores de Raf.

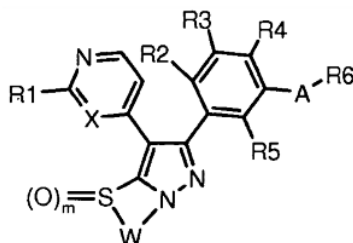
En DD103006 y DD157803 (Peseke, Klaus) se han descrito pirazolo-tiazoles y pirazolo-tiazinas sustituidos y su preparación, y en dicho lugar no se indica ningún uso específico para dichos derivados. Los derivados de pirazol-tiazol y su actividad como moduladores de proteinquinasas se han descrito también en WO02/12250 (Agouron Pharmaceuticals Inc., EE.UU.), WO2008/015340 (Sanofi-Aventis, FR) y WO2007/059341 (SGX Pharmaceuticals Inc., EE.UU.).

3-aril-pirazol-tiazoles sustituidos y su actividad como herbicidas se han descrito en WO9315074 (du Pont de Nemours, E.I., y Co, EE.UU.).

[0007]Los autores de la presente invención han descubierto ahora que compuestos de fórmula (I), descritos a continuación, son inhibidores de la quinasa y por tanto son útiles en terapia como agentes antitumorales y carecen,

tanto en términos de toxicidad como de efectos secundarios, de los inconvenientes mencionados anteriormente asociados con fármacos antitumorales actualmente disponibles.

En consecuencia, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto representado por la fórmula (I),



(I)

5

en donde:

X es CH o N;

R1 es hidrógeno, halógeno, NR7R8, NHCOR9, SR10 o SO₂R10, en donde:

10

R7 y R8 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈),

heterociclilo, arilo y heteroarilo, o R7 y R8 tomados juntos pueden formar un grupo ftalilo, R9 es OR10, NR11R12 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado

entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo,

15

R10 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo,

20

R11 y R12 son, independientemente uno de otro, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o tomados junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos R11 y R12 puede formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N ó NH;

R2, R3, R4 y R5 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, triclorometilo, ciano, OR13 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, y cicloalquilo (C₃-C₈), en donde:

25

R13 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado y cicloalquilo (C₃-C₈);

30

A es-O-, -CON(Y)-, -CON(Y)O-, -CON(Y)N(Y)-, -CON(Y)SO₂-, -SO₂N(Y)-, -SO₂N(Y)O-, -SO₂N(Y)N(Y)-, -SO₂N(Y)CO-, -SO₂N(Y)CON(Y)-, -SO₂N(Y)SO₂-, -N(Y)CO-, -N(Y)SO₂-, -N(Y)CON(Y)-, -N(Y)CSN(Y)-, -N(Y)CON(Y)N(Y)-, -N(Y)COO-, -N(Y)CON(Y)SO₂-, -N(Y)SO₂N(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)-, -C(R'R'')CSN(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)O-, -C(R'R'')CON(Y)N(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)SO₂-, -C(R'R'')SO₂N(Y)-, -C(R'R'')SO₂N(Y)O-, -C(R'R'')SO₂N(Y)N(Y)-, -C(R'R'')SO₂N(Y)CO-, -C(R'R'')SO₂N(Y)SO₂-, -C(R'R'')N(Y)CO-, -C(R'R'')N(Y)SO₂-, -C(R'R'')N(Y)CON(Y)-, -C(R'R'')N(Y)CSN(Y)-, -C(R'R'')N(Y)COO- ó -C(R'R'')N(Y)SO₂N(Y)-, en donde:

35

Y es hidrógeno o un alquilo (C₁-C₃) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y R' y R'' son, independientemente uno de otro, hidrógeno o un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos, R' y R'' pueden formar un cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido;

R6 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

m es un número entero de 0 a 2;

40

W es (CH₂)_n, en donde n es un número entero de 2 a 4, CH(R14)-CH(R15) ó C(R14)=C(R15), donde R14 y R15 son, independientemente uno de otro, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de

alquilo(C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o R14 es hidrógeno y R15 es COR16, o R15 es hidrógeno y R14 es COR16, en donde:

R16 es OR17, NR18R19 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre

5 alquilo (C₁-C₈) alquilo lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈)O alqueno (C₂-C₈), alquino (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde:

 R17 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado

 entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

10 R18 y R19 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R18 y R19 puede formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N ó NH;

y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

15 La presente invención también proporciona procedimientos para preparar los compuestos 3,4-diaril-biciclopirazol sustituidos, representados por la fórmula (I), preparados a través de un proceso que consiste en transformaciones sintéticas estándar.

20 La presente invención describe también un procedimiento para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad desregulada de la proteinkinasa, particularmente la familia RAF, la proteinkinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC- 1, STLK-2, DDR-2, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, MEK1, MAPK, EGF-R, R-PDGF, FGF-R, IGF-R, PI3K , wee 1 quinasa, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, la familia Cdk/ciclinquinasa, incluida la PLK-1 y PLK-3, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto 3,4-diarilpirazol sustituido representado por la fórmula (I) Como se ha definido anteriormente.

25 Un procedimiento preferido de la presente invención es el tratamiento de una enfermedad causada por y/o asociada con la actividad desregulada de la proteinkinasa seleccionada del grupo que consiste en cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones virales, y trastornos autoinmunes y neurodegenerativos.

30 Otro procedimiento preferido de la presente invención es el tratamiento de tipos específicos de cáncer, incluidos pero sin limitarse a: carcinomas como los de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluido el cáncer de de célula pequeña de pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluido el carcinoma de célula escamosa; tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico incluido el de leucemia, el de leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielocítico, incluidos leucemias mielógena agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluidos fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, tumores del sistema nervioso central y periférico, incluidos astrocitoma neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluidos melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

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

Otro procedimiento preferido de la presente invención es para el tratamiento de infecciones víricas, en particular, la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por el VIH.

45 Además, el procedimiento de la presente invención también proporciona la inhibición de la angiogénesis y metástasis tumoral, así como el tratamiento del rechazo en trasplante de órganos y la enfermedad del injerto contra el anfitrión.

En una realización preferida adicional, el procedimiento de la presente invención comprende además someter el mamífero que lo necesite a una terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

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

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I)O una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un excipiente vehículo o diluyente

farmacéuticamente aceptable,.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con tratamientos anticancerosos conocidos tales como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores COX-2), inhibidores de la matriz de la metaloproteasa, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosinquinasa, agentes anti-receptores del factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (por ejemplo, inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la vía de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión de tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, y similares. Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, o composiciones farmacéuticas de los mismos y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

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

Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I)O una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento con actividad anticancerígena.

Por último, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I)O una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer.

A menos que se especifique lo contrario, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) *per se* así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todos los hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, portadores, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en donde este mismo compuesto de fórmula (I) se transforma in vivo, por ejemplo, tras la administración a un mamífero que lo necesite. Típicamente, sin que represente, sin embargo, un ejemplo limitativo, tras la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado se puede transformar en diversos compuestos, por ejemplo incluyendo los derivados más solubles, como los derivados hidroxilados, que son fácilmente excretados. Por lo tanto, dependiendo de la vía metabólica que tenga lugar, cualquiera de estos derivados hidroxilados pueden ser considerados como un metabolito de los compuestos de fórmula (I).

Los profármacos son cualquier compuesto enlazado de forma covalente, que liberan in vivo el fármaco precursor activo según la fórmula (I).

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

Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención todas las formas de tal isómero o isómeros, incluidos enantiómeros y diastereómeros, están destinados a ser abarcados en este documento. Los compuestos que contienen un centro quiral pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida, o la mezcla racémica puede separarse utilizando técnicas bien conocidas y un enantiómero individual puede ser utilizado solo. En los casos en los que los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como los trans (E) están dentro del alcance de esta invención.

En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautómeras, tales como los tautómeros ceto-enol, cada forma tautómera se contempla como incluida dentro de esta invención sean ya existentes en equilibrio o predominantemente en una forma. Con el término "alquilo C₁-C₈) lineal o ramificado", se quiere indicar cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

Con el término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado", se quiere indicar cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

Con el término "alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado", se quiere indicar cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

Con el término "cicloalquilo C₃-C₈" se quiere indicar, a menos que se disponga otra cosa, un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros todos carbono, que puede contener uno o más dobles enlaces, pero no tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.

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

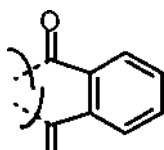
Con el término "alqueno C₂-C₈" se quiere indicar una cadena de hidrocarburo C₂-C₈ alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos representativos incluyen pero no se limitan a etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo ó 2-butenilo, y similares.

Con el término "alquino C₂-C₈" se quiere indicar una cadena de hidrocarburo C₂-C₈ alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos representativos incluyen pero no se limitan a etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo ó 2-butinilo, y similares.

El término "arilo" se refiere a un compuesto hidrocarbonado mono-, bi- o poli-carbocíclico con 1 a 4 sistemas de anillos, además opcionalmente condensados o unidos entre sí por enlaces sencillos, en donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", en donde el término "aromático" se refiere al sistema de unión de electrones π completamente conjugado. Ejemplos no limitativos de tales grupos arilo son grupos fenilo, α -naftilo o β -naftilo, o bifenilo.

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

El término "ftalilo" significa



Según la presente invención y a menos que se disponga otra cosa, la frase "opcionalmente sustituido" aplicado a cualquiera de los grupos definidos anteriormente, significa que tales grupos pueden estar opcionalmente sustituidos, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, independientemente seleccionados de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo (C₁-C₈) alquilo, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilendioxo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi, heterocicilcarboniloxi, alquilidenaminooxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloiloxycarbonilo, heterocicilalquiloiloxycarbonil-amino, ureido, alquilamino, di-alquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltiofosfonato y alquiltiofosfonato. A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido adicionalmente por uno o más de los grupos mencionados anteriormente.

Con el término átomo de halógeno se quiere indicar un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término alquilo polifluorado o alcoxi polifluorado se quiere indicar cualquiera de los anteriores grupos alquilo o alcoxi C₁-C₈ lineales o ramificados de que están sustituidos por más de un átomo de flúor, tales como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

Con el término hidroxialquilo se quiere indicar cualquiera de los alquilo C₁-C₈ anteriores, que llevan un grupo hidroxilo, tal como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

A partir de todo lo anterior, está claro para la persona experta que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto tal como, por ejemplo, arilamino tiene que entenderse de interpretar convencionalmente las partes de las cuales se deriva, por ejemplo, por un grupo amino que está sustituido adicionalmente con arilo, en donde el arilo es como se ha definido anteriormente.

Del mismo modo, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino,

alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilamino, cicloalquilocarbonilo y similares, incluyen grupos en los que los restos alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterociclilo son como se ha definido anteriormente. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, nítrico, hidrocórico, hidrobromico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, fumárico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metansulfónico, isetiónico y salicílico.

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

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

A es-O-, -CON(Y)-, -CON(Y)SO₂-, -SO₂N(Y)-, -N(Y)CO-, -N(Y)SO₂-, -N(Y)CON(Y)-, -N(Y)CSN(Y)-, en donde:

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

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

R1 es hidrógeno o NR₇R₈, en donde:

R7 y R8 son, independientemente uno de otro, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo.

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

R2, R3, R4 y R5 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, triclorometilo o ciano.

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

R6 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo, lineales o ramificados.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos enumerados a continuación:

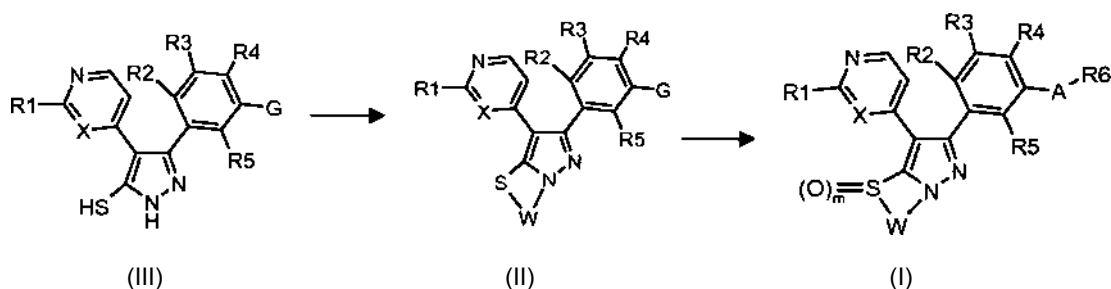
- 1) 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea,
- 2) 1-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-p-tolil-urea,
- 3) 1-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 4) 3-fluoro-N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-bencensulfonamida,
- 5) 1-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 6) 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-urea,
- 7) 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol,
- 8) 3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenol,
- 9) 2,5-difluoro-N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-bencensulfonamida,
- 10) 3-(1,1-dioxo-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol,
- 11) 2,5-difluoro-N-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-bencensulfonamida,
- 12) N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida,
- 13) amida del ácido [3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-furan-2-sulfónico,
- 14) [3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-3-sulfónico,
- 15) N-(4-ter-butil-fenil)-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-benzamida,
- 16) Amida del ácido 7-piridin-4-il-6-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico,
- 17) Amida del ácido 6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-fenil]-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico,
- 18) 1-(4-ter-butil-fenil)-3-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-urea,
- 19) 1-[3-(1-oxo-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 20) 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol,
- 21) 2,5-difluoro-N-[3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-bencensulfonamida,
- 22) 1-[3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 23) N-[2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida,
- 24) 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-N-(4-trifluoro-metil-fenil)-benzamida,
- 25) 2,6-dibromo-3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol,
- 26) N-[4-[6-(3-hidroxi-fenil)-pirazolo[5,1-b]tiazol-7-il]-piridin-2-il]-acetamida,
- 27) 3-[7-(2-amino-pirimidin-4-il)-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il]-fenol,
- 28) N-[2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida,

- 29) N-(4-{6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-fenil]-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-7-il}-piridin-2-il)-acetamida,
- 30) N-[4-(6-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-7-il}-piridin-2-il)-acetamida,
- 31) 1-[3-(7-pirimidin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 32) 1-{3-[7-(2-amino-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 33) N-(4-{6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-fenil]-pirazolo[5,1b]-tiazol-7-il}-piridin-2-il)-acetamida,
- 34) N-[4-(6-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-pirazolo[5,1-b]-tiazol-7-il}-piridin-2-il)-acetamida,
- 35) 1-[3-(7-pirimidin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluoro-metil-fenil)-urea,
- 36) 1-{3-[7-(2-amino-pirimidin-4-il)-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- 37) N-(4-{6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-2,6-difluoro-fenil]-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-7-il}-piridin-2-il)-acetamida,
- 38) N-(4-{6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-2,6-difluoro-fenil]-pirazolo[5,1-b]tiazol-7-il}-piridin-2-il)-acetamida,
- 39) N-[2,4-difluoro-3-(7-pirimidin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida,
- 40) N-[3-[7-(2-amino-pirimidin-4-il)-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida,
- 41) 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida,
- 42) 3-(7-pirimidin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida,
- 43) 3-[7-(2-amino-pirimidin-4-il)-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il]-N-(4-trifluoro-metil-fenil)-benzamida y
- 44) 3-(7-pirimidin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, mediante el uso de las rutas de reacción y esquemas de síntesis que se describen a continuación, empleando las técnicas disponibles en la técnica y materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos que siguen, pero los expertos normales en la técnica comprenderán que las preparaciones descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis puede llevarse a cabo por simples modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo mediante la protección apropiada de los grupos que interfieren, mediante el uso de reactivos adecuados conocidos en la técnica, o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones que se refiere en la presente memoria o conocidas en la técnica serán reconocidas de tener la capacidad de adaptación para la preparación de los compuestos de la invención.

El Esquema 1 informado muestra de la preparación de un compuesto de fórmula (I).

Esquema 1



en donde

G es un grupo amino o hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo nitro, un halógeno, preferiblemente bromo, un grupo ciano o un éster carboxílico adecuado, y

X, R1, R2, R3, R4, R5 y W son como se han definido anteriormente.

El compuesto intermedio de fórmula (III) se prepara según el procedimiento A descrito a continuación.

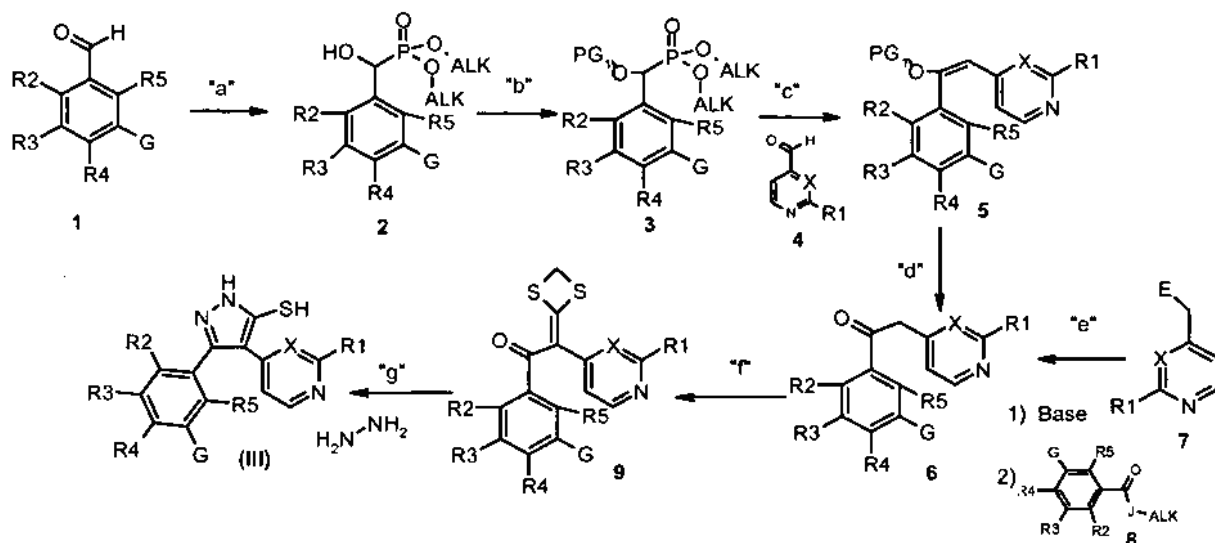
El compuesto intermedio de fórmula (II) se preparó según el procedimiento B descrito a continuación.

Un compuesto de fórmula (II) se puede transformar opcionalmente en otro compuesto de fórmula (II) según cualquiera de los procedimientos C y D que se describen a continuación.

Un compuesto de fórmula (I) se prepara según cualquiera de los procedimientos E, F, G y H descritos a continuación.

Un compuesto de fórmula (I) se puede transformar opcionalmente en otro compuesto de fórmula (I) según cualquiera de los procedimientos J, K, L e I descritos a continuación.

Procedimiento A



En el esquema anterior, X, R1, R2, R3, R4, R5 y G son como se han definido anteriormente, J es oxígeno o un grupo-N(CH₃)O-, PG₁ es un grupo protector tal como derivados de sililo o los derivados de acilo o tetrahidropirano, Alk es alquilo C₁-C₆ y E es hidrógeno o alcocarbonilo.

En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (III), que se describe en el procedimiento A, en la etapa "a" un compuesto de fórmula 1 se hace reaccionar con un dialquilfosfito para producir un hidroxialquilfosfonato de fórmula 2. En las etapas "b" y "c" la protección de la función alcohólica seguida de reacción de tipo Wittig con un adecuado 4-piridil- o 4-pirimidinil-carboxaldehído de fórmula 4 se obtiene un compuesto de fórmula 5 que en la etapa "d" es convenientemente hidrolizado para producir una cetona representada por la fórmula 6. En la etapa "e", este último se puede obtener también a partir de un compuesto de fórmula 7 que se transforma en el correspondiente anión del metal y se hace reaccionar con un alquil-carboxilato aromático o amida de Weinreb de fórmula 8. En la etapa "f" la transformación de un compuesto de fórmula 6 en un ditiocetal de fórmula 9 se lleva a cabo mediante la reacción con disulfuro de carbono en presencia de un derivado de dihalometano. Este último finalmente se condensa con hidracina para dar un derivado de pirazol de fórmula (III).

Según la etapa "a" del procedimiento A, la condensación entre un aldehído aromático de fórmula 1 con un dialquilfosfito puede llevarse a cabo en diversas formas según procedimientos convencionales. Preferiblemente se lleva a cabo en presencia de una base, tal como trietilamina (TEA) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), amida de diisopropililitio (LDA), metóxido de sodio o similar, preferiblemente en un disolvente tal como, por ejemplo, acetato de etilo, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas.

Según la etapa "b" del procedimiento A, la protección de la función alcohólica se puede lograr en diversas maneras según procedimientos convencionales que pueden ser fácilmente comprendidos por todos los expertos en la técnica. Por ejemplo, un grupo alcohólico de este tipo se puede proteger como derivados de sililo mediante tratamiento con un agente de sililación adecuado, tal como cualquier haluro de alquilsililo o azida en presencia de una base, tal como, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), o por tratamiento con 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano en presencia de cantidades submolares de yodo o de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico. Tales reacciones se pueden realizar utilizando diversos disolventes tales como diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas. Una vez más, dicha protección puede lograrse mediante acilación después del tratamiento con un agente de acilación adecuado, tal como cloruro de ácido o anhídrido en presencia de una base usando diversos disolventes tales como diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo o similar, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas. Más preferiblemente, dicha protección puede llevarse a cabo utilizando 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de un catalizador ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico (PTSA) utilizando disolventes tales como tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas.

Según la etapa "c" del procedimiento A, la reacción de un compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula 4 se puede realizar en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, amida de diisopropililitio o trietilamina en diversos disolventes tales como tetrahidrofurano, 1,4-

dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, diclorometano, o similar, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas.

- 5 Según la etapa "d" del procedimiento A, la transformación de un compuesto de fórmula 5 en un compuesto de fórmula 6 se puede lograr en diversas formas conocidas en la técnica, dependiendo de la naturaleza del propio grupo protector. Por ejemplo, cuando el grupo protector instalado en la etapa "b" del procedimiento A es tetrahidropiraniilo, la transformación se realiza empleando cualquiera de los procedimientos hidrolíticos conocidos en la bibliografía, por ejemplo utilizando una solución acuosa de ácido hidroclicórico en un co-disolvente adecuado, por ejemplo metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo o similar, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas. Cuando, por ejemplo, tal grupo protector es un grupo siliilo, la desprotección puede llevarse a cabo utilizando ácidos fuertes como el ácido trifluoroacético, ácido perclórico, ácido hidroclicórico, ácido hidroflicórico, así como fluoruro de tetrabutilamonio y derivados del mismo, en un disolvente adecuado, tal como el tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, acetonitrilo, diclorometano, o similar, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos a aproximadamente 24 horas.
- 15 Cuando, por ejemplo, tal grupo protector es un grupo acilo, la desprotección se puede realizar usando álcali acuoso, tal como NaOH, KOH, LiOH o similar, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como etanol, metanol, tetrahidrofurano o similar.

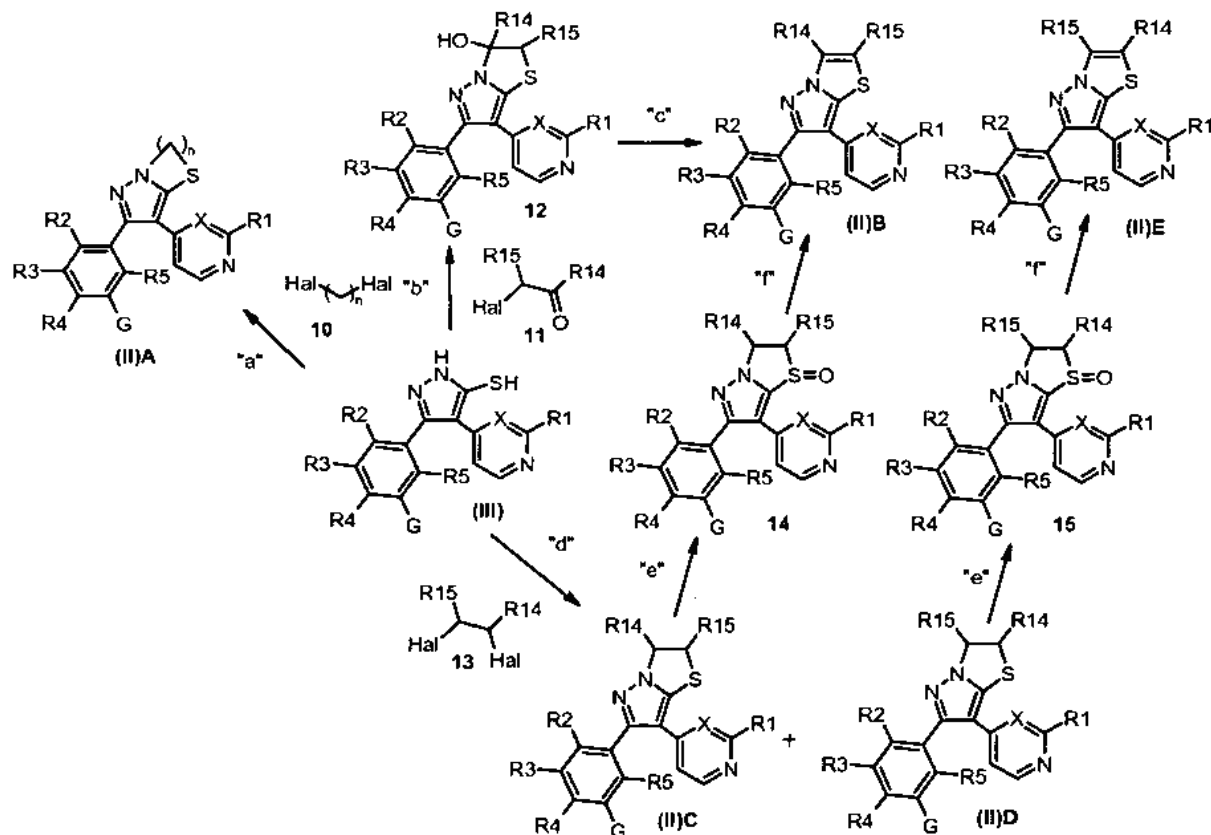
- 20 Según la etapa "e" del procedimiento A, un compuesto de fórmula 7 se transforma en un compuesto de fórmula 6 por reacción con una base fuerte tal como hexametildisilazano de sodio (NaHMDS), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), amida de diisopropilitio (LDA), un reactivo de Grignard y similares, tras la condensación con un alquilcarboxilato aromático o una amida de Weinreb de fórmula 8. Dicha reacción se lleva a cabo típicamente usando diversas disolventes tales como tolueno, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, o similar, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas.

- 25 Según la etapa "f" del procedimiento A, la síntesis del derivado ditiocetal de fórmula 9 se lleva a cabo usando disulfuro de carbono y un derivado de dihalometano, tal como, por ejemplo dibromometano, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaH, K₂CO₂, Cs₂CO₃, NaOH, DBU, LiHMDS y similares, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares. Dichas reacciones pueden llevarse a cabo a temperaturas que varían desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.
- 30

- 35 Según la etapa "g" del procedimiento A, la transformación de un compuesto de fórmula 9 en un compuesto de fórmula 10 se logra mediante el uso de hidracina en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, acetonitrilo, ácido acético, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas.

El compuesto intermedio de fórmula (II) Se puede preparar según el procedimiento B descrito a continuación.

Procedimiento B



En el esquema anterior, X, R1, R2, R3, R4, R5, R14, R15, G y n son como se han definido anteriormente, y Hal es halógeno.

- 5 En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (II), que se describe en el procedimiento B, en la etapa "a" un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un dihaluro de alquilo terminal adecuado de fórmula 10 para formar un compuesto de fórmula (II)A, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde W es $(\text{CH}_2)_n$ y n es como se ha definido anteriormente. Alternativamente, un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un alfa-halo-cetoderivado, tal como por ejemplo un bromoalquilpiruvato, o un 2,3 dibromo propionato de alquilo, o 1,2,3 tribromopropano de fórmula 13 para dar un compuesto de fórmula 12. Este último es entonces deshidratado para formar un compuesto de fórmula (II)B, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde W es $\text{C}(\text{R}14)=\text{C}(\text{R}15)$. Como otra alternativa, un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un di-haloderivado vecinal, tal como, por ejemplo, un 2,3 dibromo propionato de alquilo, o 1,2,3 tribromopropano de fórmula 13 para formar una mezcla de compuestos regioisómeros de fórmula (II)C, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde W es $\text{CH}(\text{R}14)-\text{CH}(\text{R}15)$, con el carbono sustituido con R15 cerca del átomo de azufre del anillo, y (II)D, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde W es $\text{CH}(\text{R}15)-\text{CH}(\text{R}14)$, con el carbono sustituido con R14 cerca del átomo de azufre del anillo, que puede ser convenientemente separado y purificado por procedimientos conocidos, tales como cromatografía en gel de sílice o HPLC preparativa. Los compuestos (II)C y (II)D como se han definido anteriormente, pueden entonces ser oxidados a los correspondientes sulfóxidos de fórmula 14 y 15 respectivamente. Un compuesto de fórmula 14 y 15, respectivamente, puede experimentarse una redistribución Pummerer tras la eliminación, que suministra, respectivamente, un compuesto de fórmula (II)B, y (II)E, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde W es $\text{C}(\text{R}14)=\text{C}(\text{R}15)$ con el carbono sustituido con R15 cerca del átomo de azufre del anillo.

Según la etapa "a" del procedimiento B, la condensación de un compuesto de fórmula (III) con un alfa-omega dihaloalcano de fórmula $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{Hal}$, para dar un compuesto de fórmula (II)A se lleva a cabo utilizando un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares. Dicha reacción puede llevarse a cabo a temperaturas que varían desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.

Según la etapa "b" del procedimiento B, la condensación de un compuesto de fórmula (III) con un alfa-halo-cetoderivados se lleva a cabo utilizando un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-

dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares, a temperaturas que varían desde 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.

5 Según la etapa "c" del procedimiento B, la deshidratación de un compuesto de fórmula 12 en un compuesto de fórmula (II)B se lleva a cabo usando un agente deshidratante adecuado, tal como, por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloruro de fosforilo y similares, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno y similares, a temperaturas que varían desde 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.

10 Según la etapa "d" del procedimiento B, la condensación de un compuesto de fórmula (III) con un dihaloalcano vecinal de fórmula 13, para dar un compuesto de fórmula (II)C y (II)D se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares. Dichas reacciones pueden llevarse a cabo a temperaturas que varían desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas. Los compuestos de fórmula (II)C y (II)D puede ser convenientemente separados y purificados por procedimientos conocidos tales como cromatografía sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

15 Según la etapa "e" del procedimiento B, el compuesto de fórmula (II)C y (II)D se oxida al correspondiente sulfóxido por reacción con un agente oxidante adecuado, tal como oxona, ácido m-cloroperbenzoico, y similares. Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno y similares, a temperaturas que varían desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía de 30 minutos hasta aproximadamente 4 horas.

20 Según la etapa "f" del procedimiento B, el compuesto de fórmula 14 ó 15 se trata con un compuesto tal como anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloruro de fosforilo y similares, a temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, y similares, tras el calentamiento hasta reflujo durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas, para producir el compuesto de fórmula (II)B y (II)E, respectivamente .

25 Un compuesto de fórmula (II)B o (II)E también puede ser transformado adicionalmente en otro compuesto de fórmula (II)B o (II)E, dicha transformación se lleva a cabo por una o más de las reacciones siguientes:

30 1) hidrólisis en ácido o condición básica de un compuesto de fórmula (II)B o (II)E donde uno de R14 y R15 es hidrógeno y el otro es COR16, en donde R16 es OR17 y R17 es como se ha definido anteriormente, pero no es hidrógeno, para dar el correspondiente derivado en donde R17 es hidrógeno. Esta reacción se lleva a cabo según procedimientos estándar como se informa en *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, Saul Patai, Interscience Publisher (John Wiley & Sons 1969);

35 2) amidación de un compuesto de fórmula (II)B o (II)E donde uno de R14 y R15 es hidrógeno y el otro es COR16, en donde R16 es OR17 y R17 es como se ha definido anteriormente, pero no es hidrógeno, para dar el correspondiente derivado en donde R16 es NR18R19.

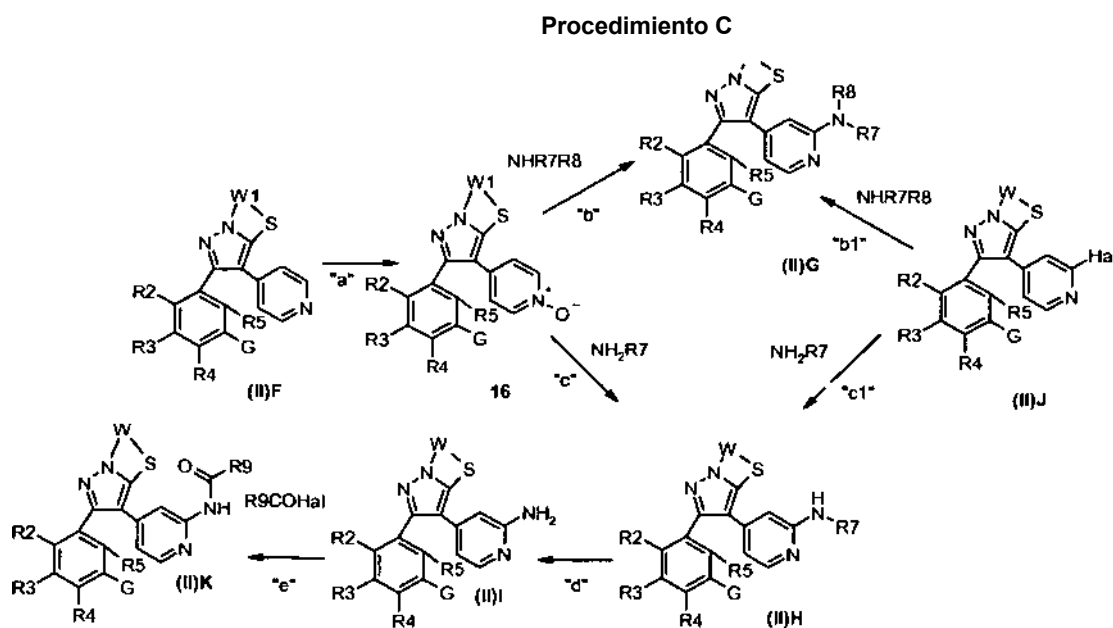
Esta reacción se lleva a cabo por reacción directa con aminas primarias o secundarias adecuadas según procedimientos estándar como se informa en *The Chemistry of Amides*, Saul Patai, Interscience Publisher (John Wiley & Sons 1970);

40 3) amidación de un compuesto de fórmula (II)B o (II)E en donde uno de R14 y R15 es hidrógeno y el otro es COR16, en donde R16 es OR17 y R17 es hidrógeno, para dar el correspondiente derivado en donde R16 es NR18R19;

Esta reacción se lleva a cabo por reacción directa con aminas primarias o secundarias adecuadas según procedimientos estándar como se informa en *The Chemistry of Amides*, Saul Patai, Interscience Publisher (John Wiley & Sons 1970).

45 Compuestos de fórmula (II)Preparados según el procedimiento B, se pueden transformar adicionalmente en otro compuesto de fórmula (II) según procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

50 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II)F, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde W es W1 que es C(R14)=C(R15) ó C(R15)=C(R14), X es un grupo CH y R1 es hidrógeno, o un compuesto de fórmula (II)J, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde W es como se ha definido anteriormente, X es un grupo CH y R1 es halógeno, dicho compuesto se puede transformar además en otro compuesto de fórmula (II)G, (II)H, (II)I o (II)K, en donde R1 es NR7R8, respectivamente, NHR7, NH₂ o NHCOR9, según el procedimiento C que se describe a continuación.



En el esquema anterior, W, R2, R3, R4, R5, G, R7, R8, R9 y Hal son como se ha definido anteriormente, y W1 es C(R14)=C(R15) ó C(R15)=C(R14).

En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (II)G, (II)H, (II)I y (II)K que se describe en el procedimiento C, en la etapa "a" el nitrógeno de la piridina un compuesto de fórmula (II)F se oxida para formar un derivado de N-óxido de fórmula 16. En la etapa "b", y "c", respectivamente, la reacción de este último con una especie electrófila adecuada, tales como anhídrido de tosilo en presencia de o después del tratamiento con un nucleófilo adecuado tal como una amina secundaria (NHR7R8) o una primaria (NH2R7) amina produce un compuesto de fórmula (II)G, y (II)H, respectivamente. Alternativamente, en la etapa "b1" y "c1", respectivamente, un compuesto de fórmula (II) J se hace reaccionar con un nucleófilo adecuado tal como una amina secundaria (NHR7R8) o primaria (NH2R7) para producir un compuesto de fórmula (II)G y (II)H, respectivamente. Opcionalmente, en la etapa "d", cuando R7 está representado por un grupo t-butilo, un grupo bencilo o similar, dichos grupos se pueden eliminar, por ejemplo, por tratamiento con ácidos o en condiciones reductoras para producir un compuesto de fórmula (II)I. En la etapa "e" este último opcionalmente se puede acilar usando un electrófilo adecuado tal como un haluro de acilo para formar un compuesto de fórmula (II)K. Según la etapa "a" del procedimiento C, la oxidación del nitrógeno de la piridina se lleva a cabo usando agentes oxidantes bien conocidos por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno en un disolvente tal como ácido acético o ácido m-cloroperbenzoico en disolventes tales como diclorometano, acetona, tetrahidrofurano o similar a temperaturas que varían desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.

Según la etapa "b" y "c" del procedimiento C, la transformación de un compuesto de fórmula 16 en un compuesto de fórmula (II)G o (II)H se lleva a cabo mediante la activación de la N-óxido-piridina y hacerla reaccionar con, respectivamente, una amina secundaria o primaria. La activación se lleva a cabo normalmente usando un reactivo electrófilo adecuado, tal como cloruro de oxalilo, cloruro de trifluoro-metansulfonilo, cloruro de tosilo, cloruro de fosforilo (POCl₃), cloruro de benzoilo, anhídrido acético, anhídrido de tosilo y similares, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, trifluorometilbenceno y similares. Se prefiere el uso de anhídrido de tosilo en trifluorometilbenceno. La reacción se lleva normalmente a cabo en presencia de la amina secundaria o primaria, y se puede llevar a cabo a temperaturas que varían desde 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.

De acuerdo a las etapas "b1" y "c1" del procedimiento C, la transformación de un compuesto de fórmula (II) J en un compuesto de fórmula (II)G o (II)H se lleva a cabo por reacción del mismo respectivamente con un amina secundaria o primaria en disolventes tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona, dimetilsulfóxido, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano, etanol y similares, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K₂CO₃, NaOH, trietilamina, a temperaturas que varían desde 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.

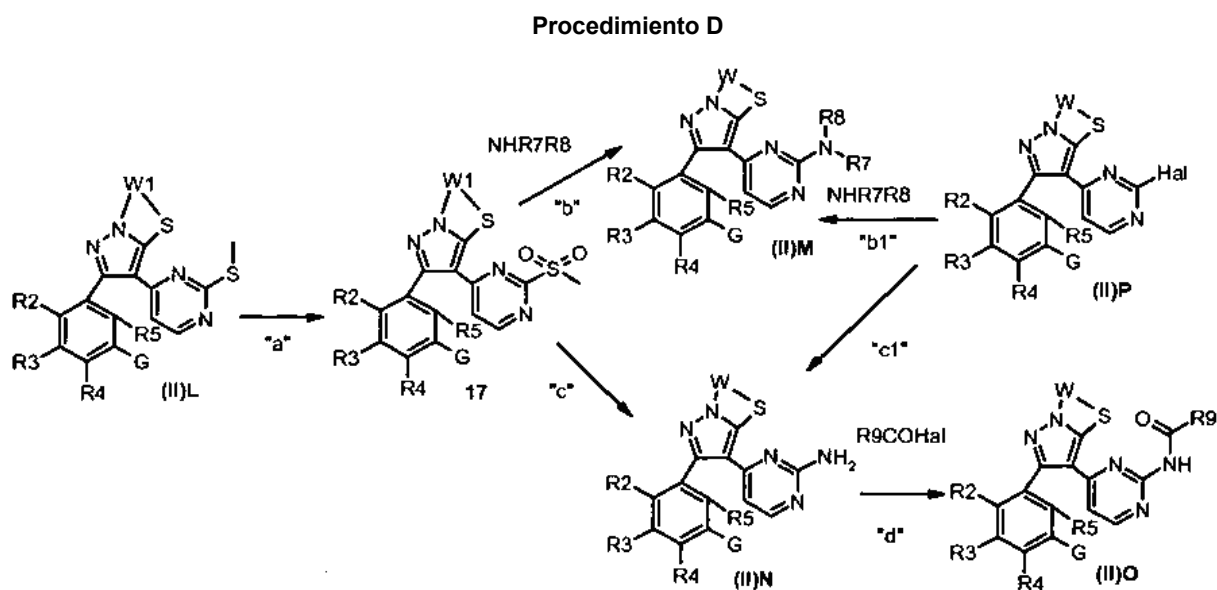
Según la etapa "d" del procedimiento C, cuando una amina primaria tal como t-butilamina o bencilamina se ha utilizado en la etapa b, se puede retirar el residuo alquílico de dicha amina. La reacción, se lleva a cabo normalmente utilizando ácidos fuertes, tales como el ácido trifluoroacético, opcionalmente en la presencia de co-disolvente adecuado, tal como diclorometano, a temperaturas que varían desde 20 °C hasta reflujo y durante un

tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas. Alternativamente, dicha reacción se lleva a cabo usando condiciones reductoras, como H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado. El catalizador de hidrogenación es generalmente un metal, lo más frecuentemente paladio, que se puede utilizar como tal o soportado sobre carbón, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, metanol, acetato etilo, o una mezcla de los mismos.

Según la etapa "e" del procedimiento C, un compuesto de fórmula (II) se transforma en la correspondiente carboxamida de fórmula (II)K. Está claro para la persona experta que esta reacción se puede lograr en diversas maneras y condiciones operativas, que son ampliamente conocidos en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como un ejemplo, un compuesto de fórmula (II)I que se acila con un compuesto de fórmula R₉COHal, en donde Hal es un halógeno, tal como cloruro; la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, DBU y similares, a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

Un compuesto de fórmula (II)Preparado según el procedimiento B, se puede transformar adicionalmente en otro compuesto de fórmula (II) según procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II)L, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde W₁ es C(R₁₄)=C(R₁₅) ó C(R₁₅)=C(R₁₄), X es nitrógeno y R₁ es tiometilo, o un compuesto de fórmula (II)P, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde W es como se ha definido anteriormente, X es nitrógeno y R₁ es halógeno, dicho compuesto puede además ser transformado en otro compuesto de fórmula (II)M, (II)N o (II)O en donde R₁ es, respectivamente, NR₇R₈, NH₂ ó NHCOR₉, según el procedimiento D que se describe a continuación.



En el esquema anterior, W, W₁, R₂, R₃, R₄, R₅, G, R₇, R₈, R₉ y Hal son como se han definido anteriormente.

En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (II)M, (II)N y (II)O, que se describe en el procedimiento D, en la etapa "a" la reacción de un compuesto de fórmula (II)L con un agente oxidante produce un derivado de sulfonilo de fórmula 17. En la etapa "b", este último se trata con un nucleófilo adecuado tal como una amina primaria o secundaria de fórmula NHR₇R₈ para dar un compuesto de fórmula (II)M. En la etapa "c" el derivado de sulfonilo de fórmula 17 se trata con cloruro de amonio para formar un compuesto de fórmula (II)N. Alternativamente, en la etapa "b1" y "c1", un compuesto de fórmula (II)P se hace reaccionar con un nucleófilo adecuado tal como una amina primaria o secundaria de fórmula (NHR₇R₈)O con cloruro de amonio para producir un compuesto de fórmula (II)M y (II)N, respectivamente. Un compuesto de fórmula (II)N puede estar opcionalmente acilado usando un electrófilo adecuado de fórmula R₉COHal, en donde Hal es un haluro, tal como cloruro o similar para formar un compuesto de fórmula (II)O.

Según la etapa "a" del procedimiento D, la oxidación del grupo tiometilo se lleva a cabo usando agentes oxidantes bien conocidos por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, oxona en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano, acetona, opcionalmente en presencia de agua como un co-disolvente, o ácido m-cloroperbenzoico en disolventes tales como diclorometano, acetona, tetrahidrofurano o similar a temperaturas que varían desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.

Según la etapa "b" y "b1" del procedimiento D, la transformación de un compuesto de fórmula 17 en un compuesto de fórmula (II)M se lleva a cabo usando una amina primaria o secundaria de fórmula R7R8NH en disolventes tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona, dimetilsulfóxido, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano, etanol y similares, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K₂CO₃, NaOH, trietilamina, a temperaturas que varían desde 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.

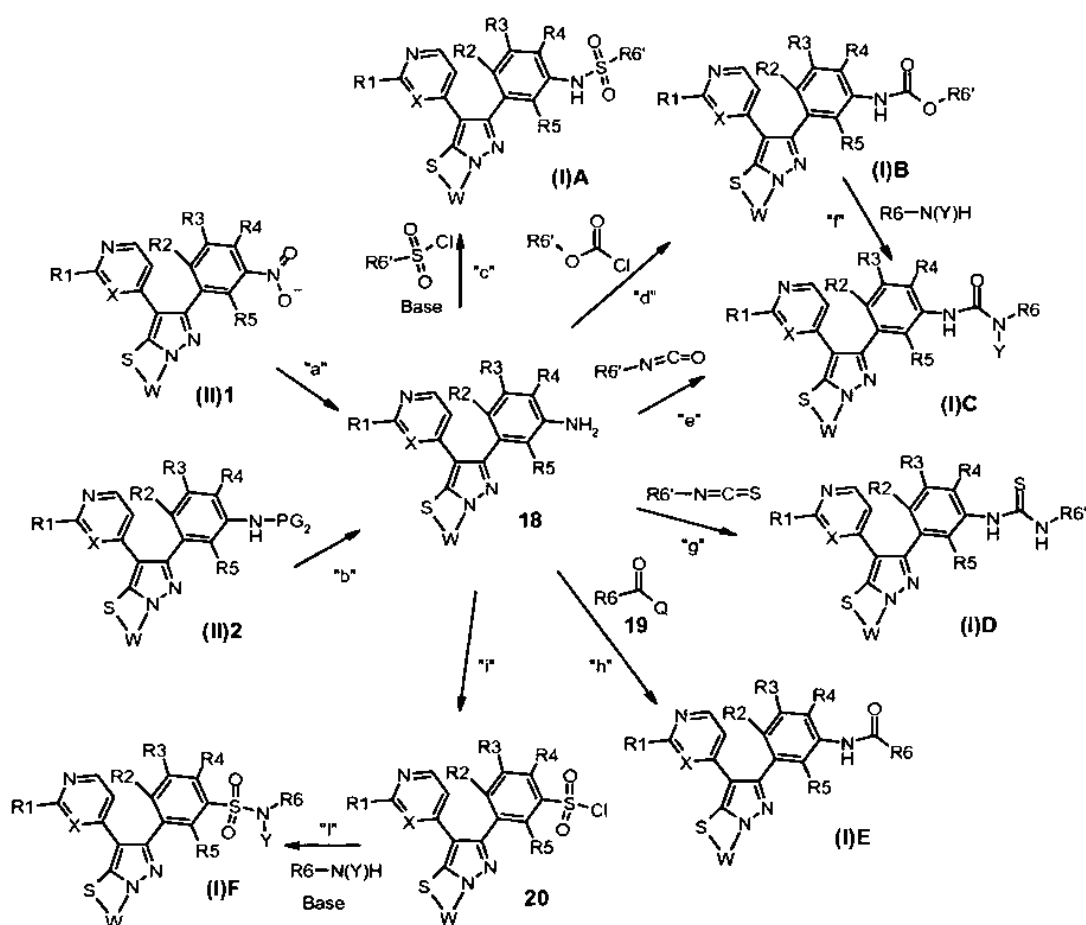
Según la etapa "c" y "d" del procedimiento D, la formación de un compuesto (II)N a partir de un compuesto intermedio de fórmula 17 o de un compuesto de fórmula (II)P, respectivamente, se lleva a cabo utilizando una solución de amoníaco en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, etanol y similares, o sales de amonio tal como, por ejemplo, acetato de amonio en disolventes tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil pirrolidona, dimetilsulfóxido y similares a temperaturas que varían desde 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas.

Según la etapa "d" del procedimiento D, un compuesto de fórmula (II)N puede transformarse en una carboxamida de fórmula (II)O. Está claro para la persona experta que esta reacción se puede lograr en diversas maneras y condiciones operativas, que son ampliamente conocidas en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como un ejemplo, un compuesto de fórmula (II) que se acila con un compuesto de fórmula R₉COHal, en donde Hal es un halógeno, tal como cloruro; la reacción se lleva a cabo como se describe en la etapa "e" del procedimiento C.

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse según cualquiera de los procedimientos de E, F, G, H e I que se describen a continuación, a condición de que los grupos amino que interfieren estén protegidos por la introducción de grupos protectores adecuados, como pueden comprender los expertos en la técnica.

Según el procedimiento E que se describe a continuación, a partir de un compuesto de fórmula (II)1, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde G es nitro, o de un compuesto de fórmula (II)2, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde G es un grupo amino protegido, se prepara un compuesto de fórmula (I)A, (I)B, (I)C, (I)D, (I)E o (I)F en donde A es, respectivamente NHSO₂, NHCOO, NHCON(Y), NHCSNH, NHCO ó SO₂N(Y).

Procedimiento E



25

En el esquema anterior, W, X, R1, R2, R3, R4, R5, R6 e Y son como se definieron anteriormente, R6' es R6 como se ha descrito anteriormente pero no es hidrógeno, Q es un grupo saliente adecuado tal como hidroxilo o halógeno, y PG2 es un grupo protector adecuado del resto amino, tal como bencilo, bis-bencilo, p-metoxibencilo, tritilo, ftaloilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, y similares.

- 5 En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de las fórmulas desde (I)A a (I)F que se describe en el procedimiento E, en la etapa "a" un compuesto de fórmula (II)1 es reducido para dar un compuesto de fórmula 18 mediante la reducción del grupo nitro a grupo amino. En la etapa "b", dicho compuesto de fórmula 18 se obtiene por eliminación de un grupo protector adecuado del resto amino a partir de un compuesto de fórmula (II)2. En la etapa "c", "d", "e", "g" y "h" dicho compuesto de fórmula 18 se hace reaccionar con diferentes tipos de electrófilo para proporcionar, respectivamente, un compuesto de fórmula (I)A, (I)B, (I)C, (I)D y (I)E. En la etapa "f", un compuesto de fórmula (I)B se transforma en un compuesto de fórmula (I)C por reacción con una amina primaria o secundaria adecuada. En la etapa "i" un compuesto de fórmula 18 se somete a una reacción de diazotación en las condiciones de Sandmeier tras la reacción con SO₂ en presencia de ácido hidroclicórico y un catalizador de cobre adecuado para formar un cloruro de sulfonilo de fórmula 20. En la etapa "l" el último compuesto se hace reaccionar con una amina primaria adecuada para producir un compuesto de fórmula (I)F.

Según la etapa "a" del procedimiento E, el grupo nitro de un compuesto de fórmula (II)1 es reducido a grupo amino para producir un compuesto de fórmula 18. La reacción puede llevarse a cabo en diversas formas y condiciones operativas, que son ampliamente conocidas en la técnica para la reducción de un grupo nitro a un grupo amino. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, agua, metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, o por tratamiento con ciclohexeno o ciclohexadieno y un catalizador de hidrogenación, o por tratamiento con cloruro de estaño (II), o por tratamiento con cinc o cloruro de cinc (II) y ácido hidroclicórico acuoso o ácido acético o cloruro de amonio, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas. El catalizador de hidrogenación es generalmente un metal, lo más frecuentemente paladio, que se puede utilizar como tal o soportado sobre carbón.

Según la etapa "b" del procedimiento E, cuando el PG₂ es un grupo protector tal como un grupo bencilo (NHCH₂Ph), bisbencilo (N(CH₂Ph)₂), p-metoxibencilo, p-metoxifenilo, tritilo, benciloxicarbonilo, o p-nitrobenciloxicarbonilo, la desprotección se puede lograr usando H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado. El catalizador de hidrogenación es generalmente un metal, lo más frecuentemente paladio, o un derivado de metal, tal como Pd(OH)₂, que se puede utilizar como tal o soportado sobre carbón, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano, N,N-dimetilformamida, metanol, acetato de etilo, o una mezcla de los mismos. Alternativamente, dicha desprotección se puede llevar a cabo usando ácidos fuertes, tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido hidroclicórico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometansulfónico o similar en presencia de un disolvente adecuado tal como tolueno, acetonitrilo, diclorometano o similar, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas. Además, cuando un grupo protector es un grupo p-metoxifenilo, la desprotección puede llevarse a cabo también en condiciones oxidantes, usando por ejemplo nitrato de amonio y cerio (CAN) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, dioxano, metiletilcetona en agua o mezcla de los mismos, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas. Cuando dicho grupo protector está representado por un grupo ftaloilo la eliminación del grupo protector se puede lograr utilizando hidrazina en un disolvente adecuado tal como etanol, agua, dioxano, tetrahidrofurano y similares, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 96 horas.

Según la etapa "c" del procedimiento E, un compuesto de fórmula 18 se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, piridina, N-metilmorfolina, diisopropil-etilamina, en el apropiado disolvente tal como piridina, diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 7 días.

Según la etapa "d" del procedimiento E, un compuesto de fórmula 18 se hace reaccionar preferiblemente con el cloroformiato apropiado en el disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los de los mismos, a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas. La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un aceptor de protones oportuno tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina.

Según la etapa "e" del procedimiento E, un compuesto de fórmula 18 se hace reaccionar con el isocianato apropiado en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o tetrahidrofurano para dar una urea de fórmula (I)C La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

Según la etapa "f" del procedimiento E, un compuesto de fórmula (I)C se obtiene también a partir de un compuesto de fórmula (I)B por reacción con una amina apropiada de fórmula R6N(Y)H. Dicha reacción se lleva a cabo

típicamente en el disolvente apropiado tal como dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de una base adicional tal como TEA, DIPEA DBU o un reactivo organometálico tal como un reactivo de Grignard o trimetilaluminio, a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

Según la etapa "g" del procedimiento E, un compuesto de fórmula 18 se hace reaccionar con un tioisocianato apropiado en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano para producir una tiourea de fórmula (I)D. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

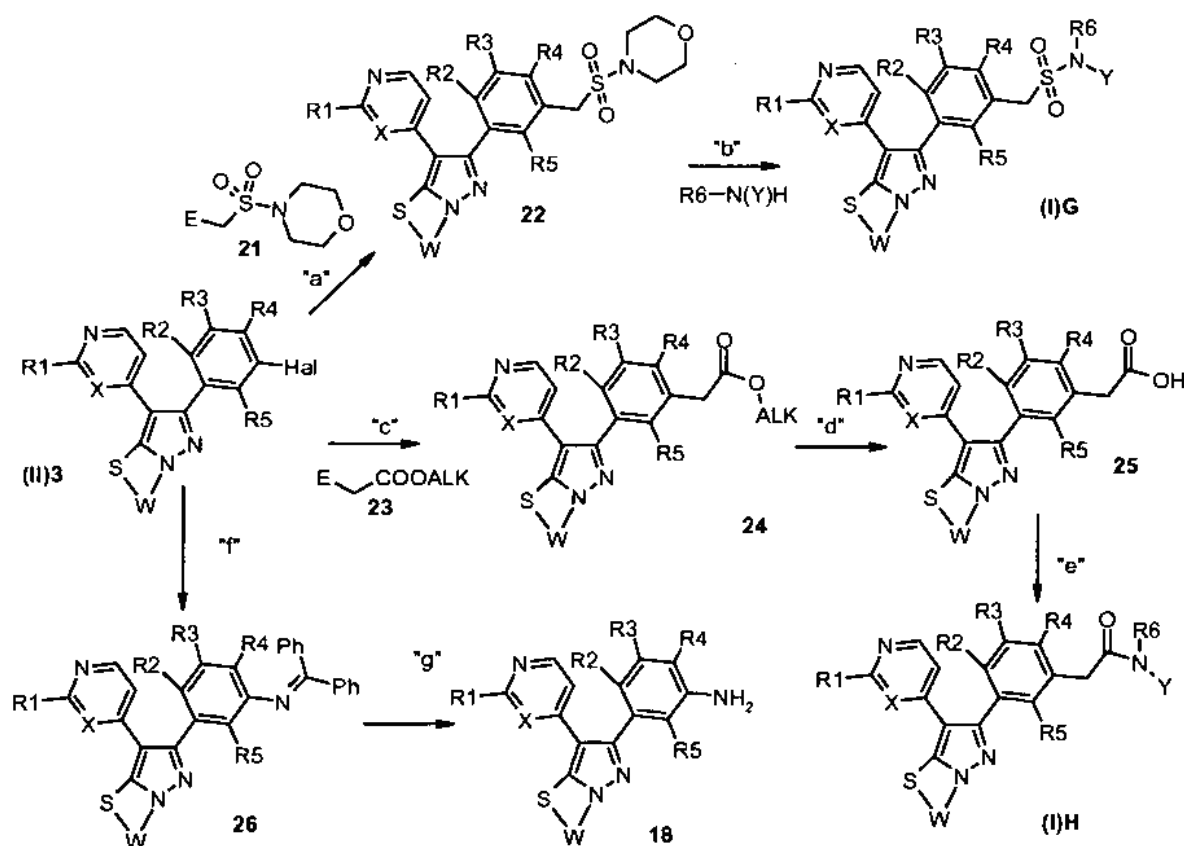
[104]Según la etapa "h" del procedimiento E, un compuesto de fórmula 18 se condensa con un derivado de fórmula 19 para dar una amida de fórmula (I) E. Está claro para la persona experta que esta reacción se puede lograr en diversas maneras y condiciones operativas, que son ampliamente conocidas en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como un ejemplo, cuando Q es un halógeno tal como cloruro, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N, N -dimetilformamida o similar a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas. La reacción se lleva a cabo en presencia de un aceptor de protones oportuno tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina. Cuando Q es un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1,3-diciclohexil-carbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilpoliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metilpoliestireno, en un adecuado disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N-dimetilformamida a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas. Dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina, o en presencia de un reactivo de acoplamiento adicional tal como N-hidroxibenzotriazol. Alternativamente, esta misma reacción también se lleva a cabo, por ejemplo, a través de un procedimiento de anhídrido mixto, usando un cloroformiato de un alquilo tal como cloroformiato de etilo, iso-butilo o iso-propilo, en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano, o N,N-dimetilformamida, a una temperatura que varía desde aproximadamente -30 °C hasta la temperatura ambiente.

Según la etapa "i" del procedimiento E, el grupo amino de un compuesto de fórmula 18 se somete a una reacción de diazotación en las condiciones de Sandmeier tras la reacción con SO₂ en presencia de ácido hidrocórico y un catalizador de cobre adecuado para formar un cloruro de sulfonilo de fórmula 20. La reacción de diazotación se lleva a cabo utilizando nitrito de sodio en agua o en disolventes acuosos, en presencia de un ácido mineral, tal como ácido hidrocórico, ácido sulfúrico y similares, o empleando nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetoxietano, tetrahidrofurano y similares a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas. A continuación, la sal de diazonio se hace reaccionar típicamente con SO₂ en la presencia de CuCl₂ en el disolvente adecuado tal como agua, ácido acético o mezclas de los mismos a una temperatura que varía desde 0 °C hasta aproximadamente 50 °C y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 6 horas.

Según la etapa "j" del procedimiento E, un compuesto de fórmula 20 se hace reaccionar con una amina adecuada para producir un compuesto de fórmula (I)F. Dicha reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N-dimetilformamida o similar, a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un aceptor de protones oportuno tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina.

Según el procedimiento F se describe a continuación, a partir de un compuesto de fórmula (II) 3, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde G es halógeno, se prepara un compuesto de fórmula (I)G o (I)H en donde A es, respectivamente CH₂SO₂N(Y) ó CH₂CON(Y).

Procedimiento F



En el esquema anterior, W, X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, E, Alk, e Y son como se definió anteriormente, y Hal es halógeno, preferiblemente bromo.

- 5 En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (I) G y (I)H que se describe en el procedimiento F, en la etapa "a" un compuesto de fórmula (II) 3 se hace reaccionar con una metansulfonamida adecuada o acetato de alquilsulfonilamida de fórmula 21, en presencia de una base adecuada, catalizador base de paladio catalizador y ligando, para dar un compuesto de fórmula 22. En la etapa "b" el último compuesto es el que se hace reaccionar con una amina adecuada para formar un compuesto de fórmula (I) G.
- 10 Como alternativa, en la etapa "c" un compuesto de fórmula (II) 3 se hace reaccionar con una sal de malonato de alquilo en presencia de un catalizador de cobre adecuado para formar un compuesto de fórmula 24 que en la etapa "d" se hidroliza a continuación hasta el ácido carboxílico correspondiente de fórmula 25 por medio de cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante el uso de hidróxido de litio en presencia de disolventes adecuados tales como mezclas de THF, metanol y agua. Dicho compuesto de fórmula 25 en la etapa "e" se condensa a continuación con una amina adecuada para formar un compuesto de fórmula (I)H.

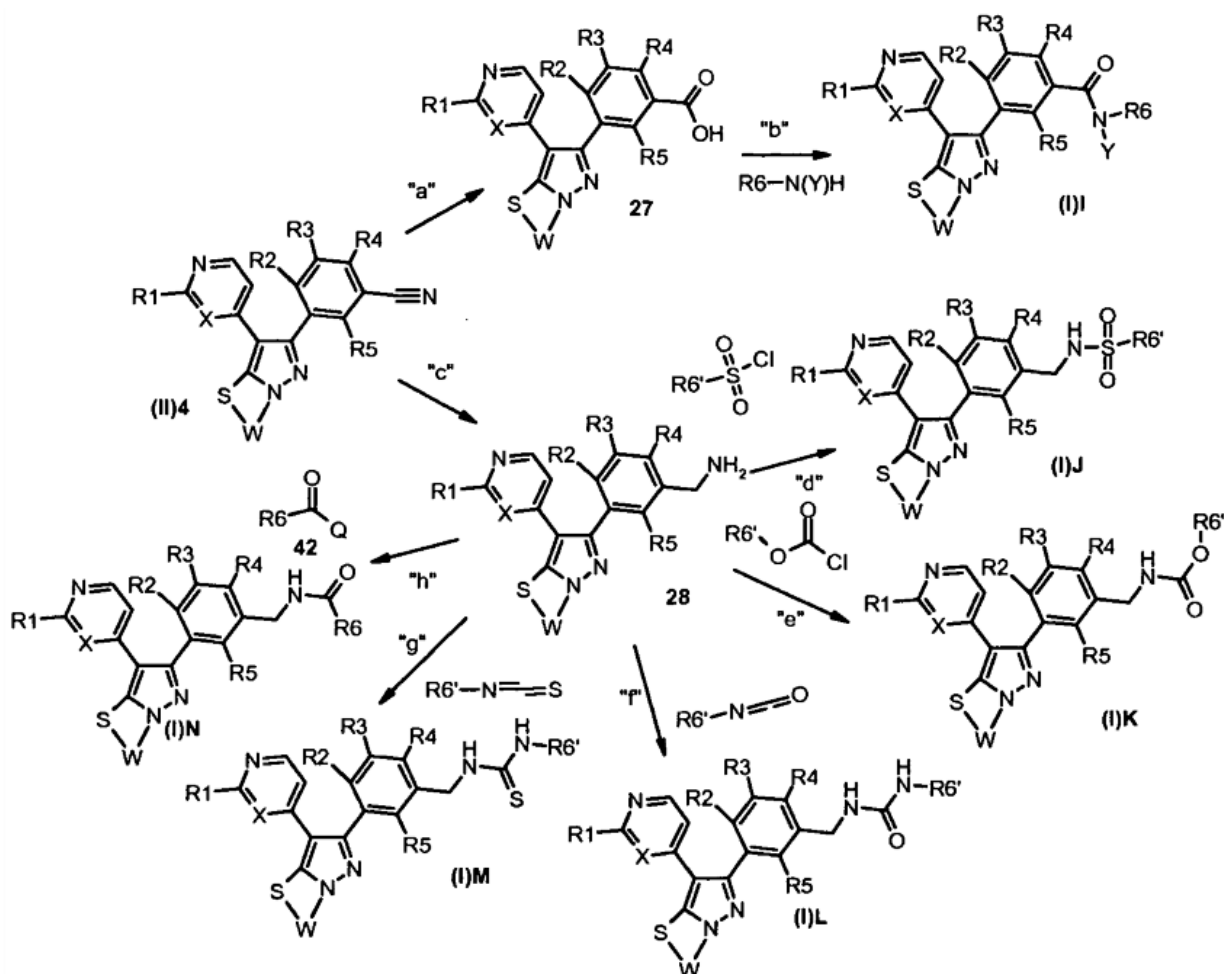
15 Como alternativa, en la etapa "f" un compuesto de fórmula (II) 3 se amina bajo las condiciones de reacción de Buchwald-Hartwig utilizando benzofenona imina, una base adecuada y un catalizador de paladio para formar un compuesto de fórmula 26. En la etapa "g", este último se hidroliza en condiciones ácidas, por ejemplo usando ácido hidrocórico para formar un compuesto de fórmula 18 que se somete a cualquiera de las reacciones informados en el procedimiento E mostrado anteriormente.

20 Según la etapa "a" del procedimiento F, la reacción entre un compuesto de fórmula (II)3 y una metilsulfonamida adecuada de fórmula 21, tal como 4-metanosulfonil-morfolina, se lleva a cabo según las condiciones informadas por Gimm, J.B.; Katcher, M.H.; Witter, D.J.; Northrup, A.B. (J. Org. Chem. 2007, 72 (21), 8135-8138), utilizando una base tal como, por ejemplo, ter-butóxido de sodio, un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd(OAc)₂, un ligando, tal como trifenilfosfina o tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfonio. Dicha reacción se lleva a cabo normalmente en disolventes tales como dioxano, dimetoxietano y similares, a una temperatura que varía desde aproximadamente 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

25

- En caso de que se utilice un acetato de alquilsulfonilamida (compuestos 21 en donde E es un grupo alquiloxycarbonilo), dicha reacción es seguida por tratamiento con diversas bases, tales como, por ejemplo K_2CO_3 o amida sódica en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, dimetil sulfóxido N,N-dimetilformamida o similar a una temperatura que varía desde aproximadamente 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.
- Según la etapa "b" del procedimiento F, la reacción entre un compuesto de fórmula 22 y una amina se lleva a cabo normalmente en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N- dimetilformamida o similar a una temperatura que varía desde aproximadamente 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.
- Según la etapa "c" del procedimiento F, la reacción entre un compuesto de fórmula (II)3 y un adecuado acetato de alquilo o malonato de alquilo de fórmula 23, se lleva a cabo usando una base tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, un catalizador adecuado, tal como $CuBr$, $Pd(OAc)_2$ o $PdCl_2$, y un ligando, tal como, por ejemplo trifenilfosfina. Dicha reacción se lleva a cabo normalmente en disolventes tales como dioxano, dimetoxietano y similar, a una temperatura que varía desde aproximadamente 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.
- En caso de que se utilice un malonato de alquilo (un compuesto de fórmula 23 donde E es un grupo alquiloxycarbonilo) dicha reacción es seguida por tratamiento con una base, tal como, por ejemplo K_2CO_3 o amida sódica en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, dimetil sulfóxido N,N-dimetilformamida o similar a una temperatura que varía desde aproximadamente 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.
- Según la etapa "d" del procedimiento F, la hidrólisis del éster de alquilo de fórmula 24 se lleva a cabo según procedimientos bien conocidos, por ejemplo en presencia de soluciones alcalinas acuosas tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio acuosos en disolventes tales como tetrahidrofurano, metanol, agua, y mezclas de los mismos. Dicha reacción requiere normalmente de 30 minutos a 96 horas y se lleva a cabo a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo.
- Según la etapa "e" del procedimiento F, un compuesto de fórmula 25 se condensa con una amina adecuada para dar una amida de fórmula (I)H. Está claro para la persona experta que esta reacción se puede lograr en diversas maneras y condiciones operativas, que son ampliamente conocidas en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como un ejemplo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilpoliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metilpoliestireno, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N-dimetilformamida, a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas. Dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina, o en presencia de un reactivo de acoplamiento adicional tal como N-hidroxibenzotriazol. Alternativamente, esta misma reacción se lleva a cabo también, por ejemplo, a través de un procedimiento de anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de etilo, iso-butilo o iso-propilo, en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano, o N,N-dimetilformamida, a una temperatura que varía desde aproximadamente -30 °C hasta la temperatura ambiente.
- Como alternativa, según la etapa "f" del procedimiento F, un compuesto de fórmula (II) 3 se hace reaccionar con una benzofenonaimina para dar un compuesto de fórmula 26. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, tal como ter-butóxido de sodio, un catalizador adecuado, tal como, $Pd(dba)_3$, y opcionalmente un ligando adicional, tal como 2,2'-bis (difenilfosfin)-1,1'-binaftilo (BINAP), en un disolvente adecuado, tal como tolueno, dimetoxietano, dioxano y similares, a una temperatura que varía desde aproximadamente 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.
- Según la etapa "g" del procedimiento F, la hidrólisis de un compuesto de fórmula 26 se lleva a cabo usando un ácido tal como ácido hidrocórico en dioxano. Dicha reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura que varía desde aproximadamente 0 °C hasta 40 °C y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.
- Un compuesto de fórmula 18 puede ser sometido a cualquiera de las reacciones llevadas a cabo según el procedimiento E descrito anteriormente.
- Según el procedimiento G que se describe a continuación, a partir de un compuesto de fórmula (II)4, es decir, un compuesto de fórmula (II) en donde G es ciano, se prepara un compuesto de fórmula (I)I, (I)J, (I)K, (I)L, (I)M o (I)N en donde A es, respectivamente, $CON(Y)$, CH_2NHSO_2 , CH_2NHCOO , $CH_2NHCONH$, $CH_2NHCSNH$ ó CH_2NHCO .

Procedimiento G



En el esquema anterior, W, X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R6', Y y Q son como se ha definido anteriormente.

5 En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula de (I)I a (I)N, que se describe en el procedimiento G, en la etapa "a", el grupo ciano de un compuesto de fórmula (II)4 se hidroliza para formar un compuesto de fórmula 27. Este último en la etapa "b" se condensa después con una amina adecuada para formar un compuesto de fórmula (I)I.

10 Como alternativa en la etapa "c", el grupo ciano de un compuesto de fórmula (II)4 es reducido para formar un compuesto de fórmula 28. En la etapa "d", "e", "f", "g" y "h" dicho compuesto de fórmula 28 se hace reaccionar a continuación con diferentes tipos de electrófilo para proporcionar, respectivamente, un compuesto de fórmula (I)J, (I)K, (I)L, (I)M y (I)N.

15 Según la etapa "a" del procedimiento G, la hidrólisis del grupo ciano se lleva a cabo mediante el uso de cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica, preferiblemente mediante el uso de ácido hidrocórico acuoso bajo calentamiento por microondas a una temperatura que varía desde 80 hasta 200 °C durante un tiempo entre 3 y 120 minutos.

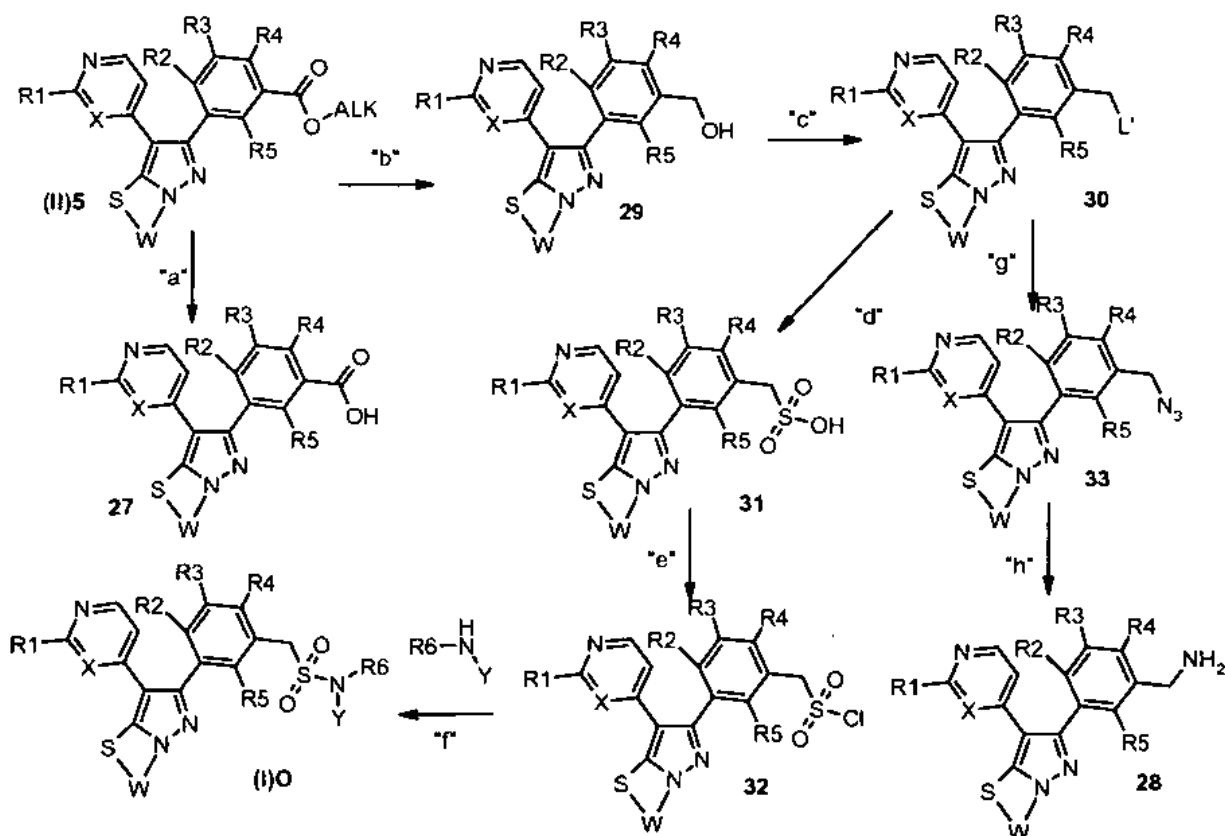
20 Según la etapa "b" del procedimiento G, un compuesto de fórmula 27 se transforma en una amida de fórmula (I)I por condensación con una amina adecuada. Está claro que para la persona experta esta reacción se puede lograr en diversas maneras y condiciones operativas, que son ampliamente conocidas en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como un ejemplo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida, N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilpoliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metilpoliestireno, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N-dimetilformamida a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas. Dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo 4-

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

Según la etapa "c" del procedimiento G, un compuesto de fórmula (II)4 se reduce en un compuesto de fórmula 28 mediante el uso de un agente reductor adecuado, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y boro, complejo de sulfuro de dimetilo y borano, borano o similar, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, diclorometano, éter dietílico del etilenglicol y similar, a una temperatura que varía desde -50 hasta reflujo, durante un tiempo de reacción adecuado, por ejemplo, entre 30 minutos y 48 horas.

Las etapas de "d" a "h" del procedimiento G, se llevan a cabo respectivamente, como se describe en las etapas "c" a "h" de E. Según el procedimiento H que se describe a continuación, a partir de un compuesto de fórmula (II)5, es decir, se prepara un compuesto de fórmula (II) en donde G es un éster carboxílico adecuado, un compuesto de fórmula (I)O en donde A es $OCH_2SO_2N(Y)$

Procedimiento H



En el esquema anterior, W, X, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y Alk son como se ha definido anteriormente, y L 'es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un tosilato, mesilato o triflato.

En un proceso sintético descrito en el procedimiento H, en la etapa "a" el grupo alcoxicarbonilo de un compuesto de fórmula (II)5 se hidroliza para dar un compuesto de fórmula 27. Este último se somete luego a una reacción de amidación según lo descrito en el procedimiento G, la etapa "b".

Como alternativa en la etapa "b", el grupo alcoxicarbonilo de un compuesto (II)5 es reducido para dar un compuesto de fórmula 29. En la etapa "c", el grupo hidroxilo de este último se sustituye entonces por un grupo saliente más adecuado, por ejemplo bromo, un tosilato, mesilato o triflato.

En la etapa "g", un compuesto de fórmula 30 se hace reaccionar con azida sódica para dar un compuesto de fórmula

33. En la etapa "h", este último es reducido para formar un compuesto de fórmula 28 que se ha funcionalizado adicionalmente según el tratamiento con el electrófilo apropiado como se informó en el procedimiento G, etapas "d" a "h".

5 Como alternativa, en la etapa "d" un compuesto de fórmula 30 se hace reaccionar con un nucleófilo adecuado, tal como sulfito de sodio, para formar un compuesto de fórmula 31. En la etapa "e", este último se transforma entonces en el derivado de cloruro correspondiente y entonces en la etapa "f", este último se trata con una amina adecuada para dar un compuesto de fórmula (I)O.

10 Según la etapa "a" del procedimiento H, la hidrólisis del éster de alquilo se lleva a cabo según procedimientos bien conocidos, por ejemplo en presencia de soluciones alcalinas acuosas tales como hidróxido de sodio o hidróxido de litio acuosos en disolventes tales como tetrahidrofurano, metanol, agua y mezclas de los mismos. Dicha reacción requiere típicamente de 30 minutos a 96 horas y se lleva a cabo a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo.

15 Según la etapa "b" del procedimiento H, la reducción de un compuesto de fórmula (II)5 se lleva a cabo mediante el uso de un agente reductor adecuado, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y boro, borano o similar, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, diclorometano y similar adecuado, a una temperatura que varía desde -50 hasta reflujo, durante un tiempo de reacción adecuado, por ejemplo, entre 30 minutos y 48 horas.

20 Según la etapa "c" del procedimiento H, el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula 29 se transforma en un grupo saliente más adecuado según procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, su transformación en un átomo de bromo se puede lograr usando un agente de bromación adecuado, como Ph_3PBr_2 , PBr_3 , SOBr_2 o similar en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, y similar, durante un tiempo que varía entre 30 minutos y 24 horas y se lleva a cabo a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo. La transformación del grupo hidroxilo en un grupo tosilato, mesilato o triflato se lleva a cabo generalmente utilizando reactivos adecuados tal como, por ejemplo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, respectivamente.

25 Según la etapa "d" del procedimiento H, un compuesto de fórmula 30 se hace reaccionar con reactivos tales como sulfito de sodio en disolventes tales como agua, N,N-dimetilformamida, acetona o mezcla de los mismos, opcionalmente en la presencia adicional de un compuesto tal como bromuro de tetrabutilamonio o similar, a una temperatura que varía desde 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas.

30 Según la etapa "e" del procedimiento H, un compuesto de fórmula 31 se hace reaccionar con reactivos tales como PCl_5 , POCl_3 , SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$ o similar, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, diclorometano o similar a una temperatura que varía desde 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía desde 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas para formar compuestos de fórmula 32.

35 Según la etapa "f" del procedimiento H, un compuesto de fórmula 30 se hace reaccionar con una amina adecuada para producir un compuesto de fórmula (I)O. Dicha reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N-dimetilformamida o similar, a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un aceptor de protones oportuno tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina.

40 La transformación de un compuesto de fórmula 30 en un compuesto de fórmula 28 se puede lograr en diversas maneras y condiciones operativas bien establecidas entre los expertos en la técnica. Sólo como ejemplo aquí se informa de una secuencia en dos etapas que implica la formación de una azida de alquilo de fórmula 29 y su reducción hasta un compuesto amino de fórmula 28.

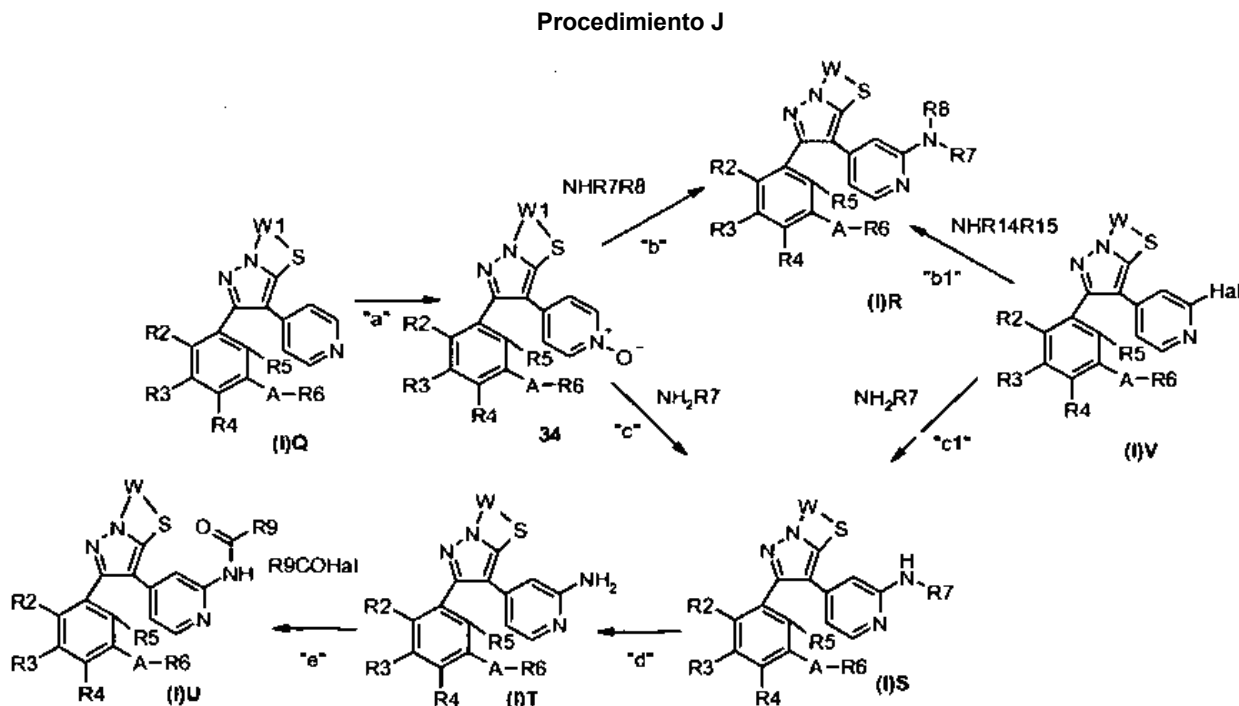
45 Por consiguiente, en la etapa "g" del procedimiento H, un compuesto de fórmula 30 se hace reaccionar con un compuesto tal como azida sódica en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, acetona, tetrahidrofurano, etanol, a una temperatura que varía desde aproximadamente 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

50 Según la etapa "h" del procedimiento H, un compuesto de fórmula 29 es reducido para formar un compuesto de fórmula 28. Dicha reducción se lleva a cabo usando cualquier agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, PPh_3 , SnCl_2 , BH_3 o similar en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, etanol, N,N-dimetilformamida o similar a una temperatura que varía desde aproximadamente 20 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

55 Un compuesto de fórmula (I) preparado según el procedimiento E, el procedimiento F, el procedimiento G o el procedimiento H puede ser transformado adicionalmente en otro compuesto de fórmula (I) según procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)Q, es decir, un compuesto de fórmula (I) en donde W es W1 que es C(R14)=C(R15) ó C(R15)=C(R14), X es un grupo CH y R1 es hidrógeno o un compuesto de fórmula (I)V, es decir, un compuesto de fórmula (I) en donde W es como se ha definido anteriormente, X es un grupo CH y R1 es halógeno, dicho compuesto se puede transformar además en otro compuesto de fórmula (I)R, (I)S, (I)T o (I)U que R1 es NR7R8, respectivamente, NHR7, NH₂ o NHCOR9, según el procedimiento J que se describe a continuación.

5



En el esquema anterior, W, W1, R2, R3, R4, R5, A, R6, R7, R8, R9 y Hal se definen como antes.

En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (I)R, (I)S, (I)T y (I)U que se describe en el procedimiento J, en la etapa "a" el nitrógeno de la piridina de un compuesto de fórmula (I)Q se oxida para formar un derivado de N-óxido de fórmula 34. En las etapas "b" y "c", respectivamente, la reacción del último con una especie electrófila adecuada, tal como anhídrido de tosilato en presencia de o después del tratamiento con un nucleófilo adecuado tal como una amina secundaria (NHR7R8) o primaria (NH₂R7) produce un compuesto de fórmula (I)R y (I)S respectivamente. Alternativamente, en las etapas "b1" y "c1", respectivamente, un compuesto de fórmula (I)V se hace reaccionar con un nucleófilo adecuado tal como una amina secundaria (NHR7R8) o una amina primaria (NH₂R7) para dar un compuesto de fórmula (I)R y (I)S respectivamente. Opcionalmente, en la etapa "d", cuando R7 está representado por un grupo t-butilo, un grupo bencilo o similar, dicho grupo se elimina por ejemplo por tratamiento con ácidos o en condiciones reductoras para producir un compuesto de fórmula (I)T. En la etapa "e", el último se acila utilizando opcionalmente un electrófilo adecuado tal como un cloruro de acilo para formar un compuesto de fórmula (I)U.

20

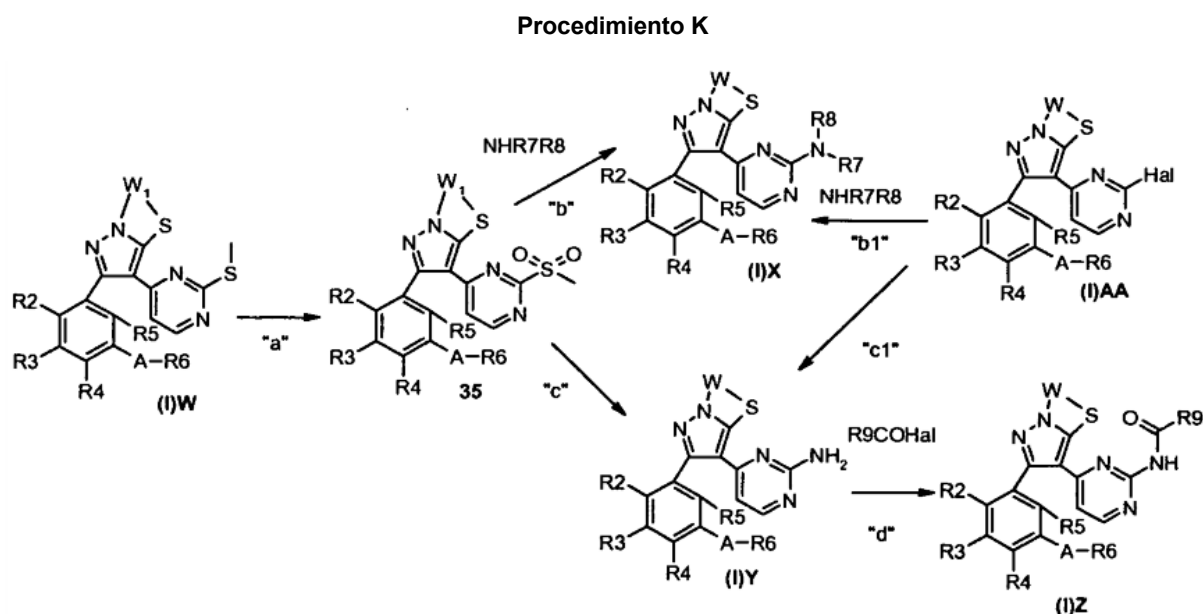
Las reacciones de las etapas "a", "b", "c", "d", "c1", "d1" y "e" del procedimiento J se llevan a cabo de manera análoga a las de las etapas "a", "b", "c", "d", "c1", "d1" y "e" del procedimiento C que se ha mostrado anteriormente.

25

Un compuesto de fórmula (I) preparado según el procedimiento E, el procedimiento F, el procedimiento G, el procedimiento H o el procedimiento I se puede transformar además en otro compuesto de fórmula (I) según procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

30

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)W, es decir, un compuesto de fórmula (I) en donde W es W1 que es C(R14)=C(R15) ó C(R15)=C(R14), X es nitrógeno y R1 es tiometilo o un compuesto de fórmula (I)AA es decir, un compuesto de fórmula (I) en donde W es como se ha definido anteriormente, X es nitrógeno y R1 es halógeno, dicho compuesto puede ser transformado además en otro compuesto de fórmula (I)X, (I)Y o (I)Z en donde R1 es NR7R8, respectivamente, NH₂ ó NHCOR9, según el procedimiento K que se describe a continuación.



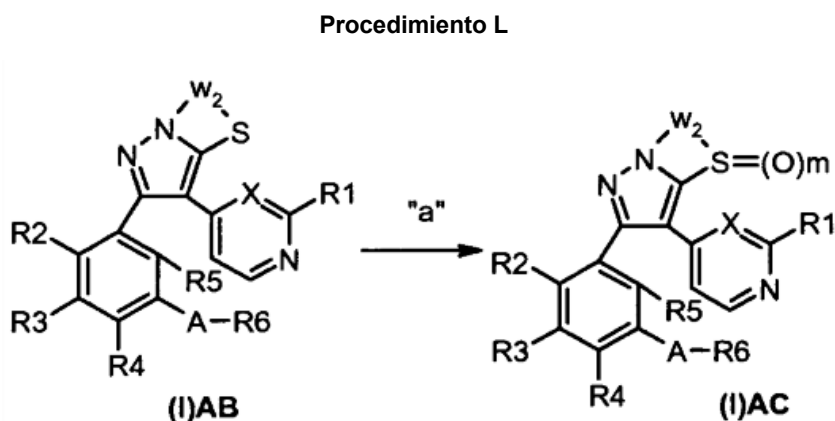
En el esquema anterior, W, W1, R2, R3, R4, R5, R6, A, R7, R8, R9 y Hal se definen como antes.

- En un proceso sintético para la preparación de compuestos de fórmula (I)X, (I)Y y (I)Z, que se describe en el procedimiento K, en la etapa "a" la reacción de un compuesto de fórmula (I) W con un agente oxidante produce un derivado de sulfonilo de fórmula 35. En la etapa "b", este último se trata con un nucleófilo adecuado tal como una amina primaria o secundaria de fórmula NHR7R8 para dar un compuesto de fórmula (I)X. En la etapa "c" el derivado de sulfonilo de fórmula 35 se trata con cloruro de amonio para formar un compuesto de fórmula (I)Y. Alternativamente, en las etapas "b1" y "c1", un compuesto de fórmula (I)AA se hace reaccionar con un nucleófilo adecuado tal como una amina primaria o secundaria de fórmula (NHR7R8) o con cloruro de amonio para producir un compuesto de fórmula (I)X y (I)Y, respectivamente. Un compuesto de fórmula (I)Y es acilado utilizando opcionalmente un electrófilo adecuado de fórmula R9COHal, en donde Hal es un haluro tal como cloruro o similar para formar un compuesto de fórmula (I)Z.

- Las reacciones de las etapas "a", "b", "c", "b1", "c1" y "d" del procedimiento K se llevan a cabo de manera análoga a las de las etapas "a", "b", "c", "b1", "c1" y "d" del procedimiento D mostrado anteriormente.

Un compuesto de fórmula (I) preparado según el procedimiento E, el procedimiento F, el procedimiento G, el procedimiento H o el procedimiento I se puede transformar además en otro compuesto de fórmula (I) según procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

- Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)AB, es decir, un compuesto de fórmula (I) en donde W es W2 que es CH(R14)-CH(R15), CH(R15)-CH(R14) o (CH₂)_n y X y R1 son como se han definido anteriormente, dicho compuesto puede ser transformado además en otro compuesto de fórmula (I)AC, es decir, un compuesto de fórmula (I) en donde W es W2 que es como se ha definido anteriormente y m es 1, según el procedimiento L que se describe a continuación.



- En el esquema anterior, R1, R2, R3, R4, R5, A, R6 y m son como se han definido anteriormente, W₂ es

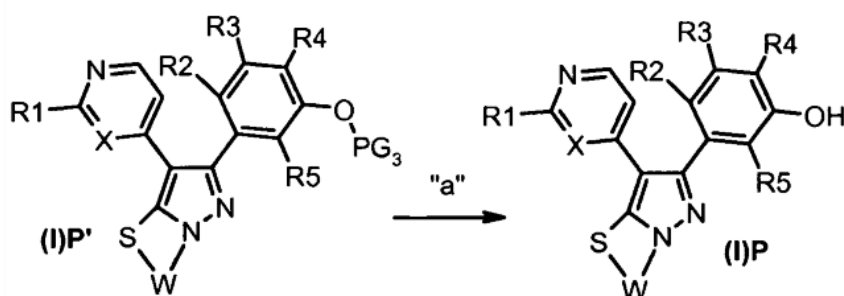
CHR14CHR15 ó $(CH_2)_n$, en donde n, R14 y R15 son como se han definido anteriormente.

En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (I)AC, que se describe en el procedimiento L, en la etapa "a" un compuesto de fórmula (I)AB es oxidado a un compuesto de fórmula (I)AC.

5 Según la etapa "a" del procedimiento L, la oxidación del átomo de azufre se lleva a cabo usando cualquier agente oxidante adecuado tal como, por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), oxona, peryodato de sodio y similar, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, a una temperatura que varía desde aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

10 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)P', es decir, un compuesto de fórmula (I) en donde A es oxígeno y R6 es alquilo opcionalmente sustituido, dicho compuesto puede ser transformado además en otro compuesto de fórmula (I) P en donde R6 es hidrógeno, según el procedimiento I que se describe a continuación.

Procedimiento I



15 En el esquema anterior, W, X, R1, R2, R3, R4 y R5 son como se ha definido anteriormente, y PG_3 es un grupo protector adecuado del resto hidroxilo, tal como metilo, bencilo, p-metoxibencilo, tritilo y similar.

En un proceso sintético descrito en el procedimiento I, un compuesto de fórmula (I) P se obtiene mediante la eliminación del grupo protector PG_3 a partir de un compuesto de fórmula (I)P'. Se quiere indicar fácilmente por los expertos en la técnica, que diversas procedimientos, que son bien conocidos en la técnica, se pueden utilizar para eliminar un grupo protector de este tipo dependiendo de la naturaleza del PG_3 .

20 Según la etapa "a" del procedimiento I, cuando el PG_3 es un grupo protector tal como un grupo metilo, la desprotección puede llevarse a cabo usando un trihaluro de boro o aluminio, tal como BBr_3 o $AlCl_3$ en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, nitrobenzono o similar, o con el uso de bromuro o yoduro de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo ácido acético. Dichas reacciones se llevan a cabo normalmente a una temperatura que varía desde aproximadamente $-20\text{ }^\circ\text{C}$ hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

30 Cuando dicho grupo protector es, por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo o tritilo, la transformación de un compuesto de fórmula (I)P' en un compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo usando ácidos fuertes tales como, por ejemplo ácido trifluoroacético en un co-disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura que varía desde $20\text{ }^\circ\text{C}$ hasta reflujo o más elevada, siempre que la reacción se lleve a cabo en un vial sellado calentando, por ejemplo, con un horno de microondas, durante un tiempo que varía entre 30 minutos y aproximadamente 24 horas.

Un compuesto de fórmula (I)P preparó según el procedimiento I se puede transformar además en otro compuesto de fórmula (I)P según procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

35 Como ejemplo, un compuesto de fórmula (I)P en donde tanto R4 como R5 son hidrógeno, se puede transformar en otro compuesto de fórmula (I)P en donde tanto R4 como R5 son bromo según el procedimiento presentado en: S. Fujisaki, H. Eguchi, A. Omura, A. Okamoto, A. Nishida Bull. Chem. Soc. Jpn. 1993, 66, 1576-1579.

Todos aquellos con una experiencia normal en la técnica comprenderán que cualquier transformación realizada según dichos procedimientos pueden requerir modificaciones estándar, tal como, por ejemplo, la protección de los grupos que interfieren, cambiar a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o hacer modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

40 Los materiales de partida del proceso objeto de la presente invención, que abarca cualquier variante posible, así como cualquier sustancia reaccionante de los mismos, son compuestos conocidos y si no están disponibles comercialmente *per se* pueden ser preparados como se describe en la sección experimental.

Farmacología**Ensayos**

Ensayo de proliferación celular in vitro

5 Se sembraron células de melanoma humano A375 (con un B-RAF mutado) que crecen exponencialmente y las células de melanoma humano Mewo (con B-Raf en estado natural) y se incubaron a 37 °C en una atmósfera de CO₂ humidificado al 5%. Después de 24 horas, se añadieron dosis escalares del compuesto al medio y las células se incubaron durante 72 horas. Al final del tratamiento, las células se lavaron y se contaron. El número de células se determinó mediante un sistema de control de trifosfato de adenosina celular. La proliferación celular se comparó con las células de control y se calculó la concentración de inhibición del crecimiento celular en un 50%.

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

15 Células A375 de melanoma humano, que tienen un B-RAF mutado, se siembran en placas (Matrix) de 384 pocillos recubiertas con poli-lisina a una densidad de 1.000 células/pocillo con un medio apropiado suplementado con 10% de FCS y se incubaron durante 16-24 horas. Las células se trataron durante 1,5 ó 2 horas con dosis crecientes de los compuestos (dosis inicial de 10 µM, factor de dilución 2,5). Al final del tratamiento las células se fijan con p-formaldehído al 3,7% durante 15-30 min, después se lavó dos veces con D-PBS (80 l/pocillo) y permeabilizadas con D-PBS que contenía 0,1% de Triton X-100 y 1% de BSA (Sigma-Aldrich) durante 15 minutos a temperatura ambiente (solución de tinción). Anticuerpo monoclonal E10 anti-fosfo-MAPK (T202/Y204) (Cell Signaling, cat. n° 9106) diluido 1:100 es añadido en la solución de tinción e incubado durante 1 hora a 37 °C. Después de retirar de la solución de anticuerpo primaria, se añade el anticuerpo secundario (Amersham) anti-ratón conjugado con Cy® 2 (Green) diluido 20 1:500 en solución de tinción que contiene 2 µg/ml de DAPI. La placa se incubó durante 1 hora a 37 °C, se lava dos veces y después se lee con un equipo ArrayScan VTI de Cellomics (4 campos/pocillo, algoritmo de CytoNucTrans).

El parámetro "MEAN_RingAvgIntenCh2", que mide la intensidad media de fluorescencia citoplasmática asociada a la tinción p-MAPK, se informa como el resultado final.

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

30 Teniendo en cuenta los ensayos anteriores, los compuestos de fórmula (I) son el resultado de poseer una notable actividad en inhibir la proliferación celular, con valores de IC₅₀ inferiores a 10 µM en la estirpe celular con B-Raf (A375) mutado, y superiores a la estirpe de células en estado natural B-Raf (Mewo), según se informa en la siguiente tabla.

35 En la misma tabla, se informa también de los datos obtenidos con los compuestos de fórmula (I) en el ensayo del ArrayScan y demuestran la capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la vía de transducción de señal controlada por la activación de B-RAF en estirpe de células A375 con B-RAF mutado. Los valores de IC₅₀ son siempre inferiores a 10 µM y están según los valores de IC₅₀ obtenidos en el ensayo de proliferación en la misma estirpe celular, lo que confirma que la actividad antiproliferativa de los compuestos se debe a la inhibición de la actividad de B-RAF.

Tabla 1. Datos de proliferación y de ArrayScan

| Comp. | Nombre químico | Proliferación | | ArrayScan |
|-------|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | IC ₅₀ A375 (M) | IC ₅₀ Mewo (M) | IC ₅₀ A375 (M) |
| 1 | 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea | 2,48 | 3,59 | 7,37 |
| 2 | 1-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b]-[1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-p-tolil-urea | 3,69 | 7,25 | 5,57 |
| 3 | 1-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b]-[1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea | 0,91 | 2,54 | 0,77 |
| 4 | 3-fluoro-N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-bencensulfonamida | 7,51 | >10 | 1,62 |
| 5 | 1-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea | 0,43 | 2,63 | 0,60 |

(continuación)

| Comp. | Nombre químico | Proliferación | | ArrayScan |
|-------|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | IC ₅₀ A375 (M) | IC ₅₀ Mewo (M) | IC ₅₀ A375 (M) |
| 6 | 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-urea | 2,33 | 5,95 | 1,38 |
| 7 | 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol | 0,95 | >10 | 0,75 |
| 8 | 3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenol | 1,51 | >10 | 2,04 |
| 9 | 2,5-difluoro-N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-bencensulfonamida | 1,28 | 4,29 | 0,46 |
| 10 | 3-(1,1-dioxo-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-1H-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol | 1,98 | >10 | 0,62 |
| 11 | 2,5-difluoro-N-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-bencensulfonamida | 0,66 | >10 | 0,26 |
| 12 | N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida | 3,88 | >10 | 6,39 |
| 13 | Amida del ácido [3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-furan-2-sulfónico | 9,28 | >10 | 3,03 |
| 14 | Amida del ácido T [3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-tiofen-3-sulfónico | 7,07 | >10 | 4,69 |
| 15 | N-(4-ter-butil-fenil)-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-benzamida | 0,68 | 3,09 | 0,48 |
| 17 | Amida del ácido 6-[3-(2,5-Difluoro-bencensulfonilamino)-fenil]-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico | 1,34 | >10 | 1,17 |
| 18 | 1-(4-ter-butil-fenil)-3-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-urea | 2,16 | >10 | 2,29 |
| 19 | 1-[3-(1-oxo-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea | 7,68 | >10 | 4,69 |
| 20 | 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol | 1,17 | >10 | 0,36 |
| 21 | 2,5-difluoro-N-[3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-bencensulfonamida | 3,13 | >10 | 0,21 |
| 22 | 1-[3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea | 1,03 | 5,41 | 0,44 |
| 23 | N-[2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida | 0,29 | >10 | 0,02 |
| 24 | 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida | 1,23 | 5,09 | 1,46 |

A partir de todo lo anterior, los nuevos compuestos de fórmula (I) de la invención parecen ser particularmente ventajosos en la terapia de enfermedades causadas por la actividad desregulada de la proteinquinasa, tal como el cáncer.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar ya sea como agentes únicos o, alternativamente, en combinación con tratamientos anticancerosos conocidos tales como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con, por ejemplo, agentes antihormonales, tales como antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes con destino a los microtúbulos, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes que dañan o que se intercalan en el ADN, antimetabolitos antineoplásicos, otros inhibidores de quinasa, otros agentes anti-angiogénicos, inhibidores de quinesinas, anticuerpos terapéuticos monoclonales, inhibidores de mTOR, inhibidores de la histona deacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa, e inhibidores de la respuesta hipóxica.

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse secuencialmente con agentes anticáncer conocidos cuando una

combinación de formulación es inadecuada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo, a un ser humano, se pueden administrar por las vías habituales y el nivel de dosificación depende de la edad, peso y estado del paciente y de la vía de administración.

- 5 Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 1 g por dosis, desde 1 a 5 veces diarias. Los compuestos de la invención pueden administrarse en diversas formas de dosificación, por ejemplo, por vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o de película, soluciones líquidas o suspensiones; por vía rectal en forma de supositorios; parenteralmente, por ejemplo, por vía intramuscular, o a través de inyección o infusión por vía intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

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

- 15 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente según procedimientos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada.

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

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

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

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

- 30 Las suspensiones o las soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaína.

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

- 35 Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de polioxietilensorbitán o lecitina.

Sección experimental

- 40 Para una referencia a cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y las reivindicaciones. Haciendo referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando los procedimientos descritos en este documento, u otros procedimientos, que son bien conocidos en la técnica.

Las formas cortas y abreviaturas utilizadas en este documento tienen el siguiente significado:

- | | | |
|----|------------------------------|---------------------------------|
| 45 | g (gramos) | mg (miligramos) |
| | ml (mililitros) | mM (milimolar) |
| | μM (micromolar) | mmol (milimoles) |
| | h (horas) | MHz (Megahertzios) |
| | mm (milímetros) | Hz (Hertzio) |
| 50 | M (molar) | min (minutos) |
| | mol (moles) | TLC(cromatografía de capa fina) |
| | r.t. (temperatura ambiente) | TEA (trietilamina) |
| | TFA (ácido trifluoroacético) | DMF (N,N-dimetilformamida) |

| | | |
|---|--|---|
| 5 | DIPEA (N,N-diisopropil-N-etilamina) THF (tetrahidrofurano) MeOH (Metanol) TIPS (triisopropilsililo) TBDMS (dimetil-ter-butilsililo) BOC (terbutiloxicarbonilo) NaH = hidruro de sodio, 60% en aceite mineral | DCM (diclorometano) Hex (hexano) DMSO (dimetilsulfóxido) bs ó br. s (singlete ancho) Ac (acetilo) Ac ₂ O (anhídrido acético) ESI = ionización por electropulverización |
|---|--|---|

TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)

- 10 RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa). Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, se dan ahora los siguientes ejemplos.

Tal como se utiliza en este documento los símbolos y convenciones utilizados en los procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los utilizados en la publicaciones científicas contemporáneas, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*.

- 15 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales, de la mejor calidad y se utilizaron sin purificación adicional. Disolventes anhidros como DMF, THF, CH₂Cl₂ y tolueno se obtuvieron de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que implican compuestos sensibles al aire o a la humedad se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno o de argón.

Purificación general y procedimientos de análisis

- 20 La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice (Merck, grado 9395, 60A). La HPLC se realizó en una columna Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3,5 mm) utilizando un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector de PDA Waters 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones para electropulverización (ESI). La fase móvil A era tampón 5 mM de acetato amónico (pH 5,5 con ácido acético-acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B era acetonitrilo-agua (5:95). Gradiente desde 10 hasta 90% de B en 8 minutos, sostenimiento de 2 minutos con 90% de B. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Caudal de 1 ml/min. Volumen de inyección de 10 microlitros. Barrido completo, intervalo de masa de 100 a 800 uma. La tensión capilar era de 2,5 KV; la temperatura de la fuente era de 120 °C; cono era 10 V. Los tiempos de retención (t. de ret. en HPLC) se dan en minutos a 220 nm o a 254 nm. Las masas se dan como relaciones m/z.

- 30 Si era necesario, los compuestos se purificaban mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 μm) o en una columna Waters X Terra RP 18 (30 x 150 mm, 5 μm) utilizando un equipo de HPLC preparativa Waters 600 equipado con un detector de PDA 996 Waters y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZMD, ionización por electropulverización, modo positivo. La fase móvil A era agua-ácido trifluoroacético al 0,01%, y la fase móvil B era acetonitrilo. Gradiente desde 10 hasta 90% de B en 8 min, sostenimiento de 2 minutos con 90% de B. Caudal de 20 ml/min. En la alternativa, la fase móvil A era agua- 0,1% de NH₃, y la fase móvil B era acetonitrilo. Gradiente desde 10 hasta 100% de B en 8 min, sostenimiento de 2 min. con 100% de B. Caudal de 20 ml/min.

La espectrometría ¹H-RMN se realizó en un Mercury VX 400 que funciona a 400,45 MHz equipado con una sonda de doble resonancia de 5 mm [¹H (15N-31P) ID_PFG Varian].

- 40 Preparación de 2-(3-bromo-fenil)-3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiamina [(II)3, X = CH, R¹, R₂, R₃, R₄, R₅ = H, W = (CH₂)₃]

Procedimiento A

Etapa e

1-(3-bromofenil)-2-piridin-4-iletanona

- 45 A 66 ml (0,066 moles) de hexametildisilazano de sodio 1 M en tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno y 0 °C, se añadieron 3,2 ml (0,033 moles) de 4-picolina. Después de 60 minutos de agitación se añadieron 5 ml (7,15 g; 0,03 moles) de acetato de 3-bromobenzoato de etilo y la mezcla se mantuvo en las mismas condiciones durante 1,5 horas. A continuación, se añadió HCl 2N, la mezcla se hizo básica con NaOH 2N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. 7,5 g (rendimiento 82%) del compuesto del título cristalizaron en el seno de AcOEt-Et₂O.

- 50 HPLC (254 nm): R_t: 4,79 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,19 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,05 (ddd, J = 1,0, 1,6, 7,8 Hz, 1 H), 7,89 (ddd, J = 1,0, 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,19-7,33 (m, 2 H), 4,53 (s, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₃H₁₁BrNO [M + H]⁺ 276,0019, encontrado 276,0023.

Etapa f

1-(3-bromo-fenil)-2-[1,3]ditietan-2-iliden-2-piridin-4-il-etanona

5 1-(3-bromo-fenil)-2-piridin-4-il-etanona (150 mg, 0,54 mmol), dibromometano (114 ul, 1,62 mmol) y disulfuro de carbono (77 ul, 1,62 mmol) se hicieron reaccionar a temperatura ambiente en DMSO seco en presencia de K₂CO₃ (225 mg, 1,62 mmol) durante tres horas. La reacción, evaporada hasta sequedad, se trató con agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación. El material en bruto se purificó mediante una rápida elución con acetato de etilo a través de una almohadilla de sílice para dar el producto limpio con un rendimiento del 74%.

10 HPLC (254 nm): R_t: 5,42 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,47-8,51 (m, 2 H), 7,58 (ddd, J = 1,3, 1,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,15 (dt, J = 1,3, 7,7 Hz, 1 H), 7,8-7,13 (m, 2 H), 4,35 (s, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₁BrNOS₂ [M + H]⁺ 363,9460, encontrado 363,9471.

Etapa g

15 5-(3-bromo-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol

1-(3-bromo-fenil)-2-[1,3]ditietan-2-iliden-2-piridin-4-il-etanona (150 mg, 0,41 mmol) se sometió a reflujo en 4 ml de THF en la presencia de 1 ml de NH₂NH₂ 1 M en THF para formar el intermedio tiopirazol. La reacción se evaporó hasta sequedad, se diluyó con una pequeña cantidad de etanol absoluto a partir de la cual el producto se precipitó con THF. El compuesto en bruto se aisló por filtración y se sometió a la siguiente etapa sin purificación.

20 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,97 (br. s, 1H), 10,18 (br. s, 1 H), 8,42 (d, J = 4,02 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,51 (br. s, 1 H), 7,31 (t, J = 7,86 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,02 (br. s, 2 H).

Procedimiento B

Etapa a

2-(3-bromo-fenil)-3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazina

25 5-(3-bromo-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol (60 mg, 0,22 mmol), 1,3-dibromopropano (22 ul, 0,22 mmol), K₂CO₃ (152 mg, 1,1 mmol) y DMF en seco (5 ml) se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:1) para dar un sólido de color blanco (rendimiento 50% en dos etapas).

30 (rendimiento 50% en dos etapas).

HPLC (254 nm): R_t: 5,65 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,53 (d, J = 4,63 Hz, 2 H), 7,53 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 4,29 (t, J = 5,91 Hz, 2 H), 3,17-3,22 (m, 2 2 H), 2,34-2,40 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₅BrN₃S [M+ H]⁺ 372,0165, encontrado 372,0179.

35 Preparación de 6-(3-bromo-fenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol [(II)3, X = CH, R', R2, R3, R4, R5=H, W=(CH₂)₂]

40 5-(3-bromo-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol (preparado como se describió anteriormente) (60 mg, 0,22 mmol), 1,2-dibromoetano (19 ul, 0,22 mmol), K₂CO₃ (152 mg, 1,1 mmol) y DMF en seco (5 ml) se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:1) para dar un sólido de color blanco (rendimiento 50% en dos etapas).

HPLC (254 nm): R_t: 5,40 min.

45 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,48-8,52 (m, 2 H), 7,59 (m, 2 H), 7,36 (m, 2 H) 7,08 (m, 2 H), 4,47 (t, J = 7,56 Hz, 2 H), 4,01 (t, J = 7,56 Hz, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₂BrN₃S [M+ H]⁺ 358,0008, encontrado 358,0016.

Preparación de 2-(3-bromo-fenil)-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4-tia-1,8a-diaza-azuleno [(II)3, X = CH, R', R2, R3,

R4, R5 = H, W = (CH₂)₄

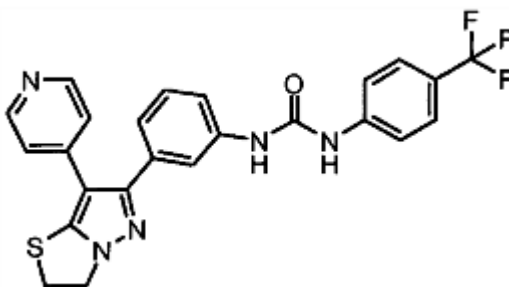
5 5-(3-bromo-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol (preparado como se describió anteriormente) (60 mg, 0,22 mmol), 1,4-dibromobutano (32 μ l, 0,22 mmol), K₂CO₃ (152 mg, 1,1 mmol) y DMF en seco (5 ml) se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:1) para dar un sólido de color blanco (rendimiento 50% en dos etapas).

HPLC (254 nm): R_t: 7,22 min.

10 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,56 (d, J = 5,97 Hz, 2 H), 7,52 (br. s, 1H), 7,50 (br. s, 1H), 7,28 (br. m, 1H), 7,26 (m ancho, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,50-4,54 (m, 2 H), 2,75-2,79 (m, 2 H), 2,05-2,13 (m, 2 H), 1,75-1,84 (m, 2 H). HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₆BrN₃S [M+ H]⁺ 386,0321, encontrado 386,0338.

Ejemplo 1

Preparación de 1-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometilfenil)-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = CH₂CH₂, R6 = 4-trifluorometilfenil] (Comp. n° 5)



15

Procedimiento A

Etapa a

Éster dimetílico del ácido [hidroxi-(3-nitro-fenil)-metil]-fosfónico

20 Se disolvió 3-nitro-benzaldehído (20 g, 0,132 moles) en 100 ml de acetato de etilo. Se añadió trietilamina (22 ml, 0,158 mol, 1,2 eq), seguido de dimetilfosfito (15,7 ml, 0,171 mmol, 1,3 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con 150 ml de acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con éter etílico para obtener un sólido de color beige, que se filtró y se secó bajo vacío a 40 °C durante 1 h (26,7 g, rendimiento del 77%).

25 HPLC (254 nm): R_t: 3,15 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,30 (q, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,14-8,20 (m, 1 H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 5,9, 14,1 Hz, 1 H), 5,30 (dd, J = 5,9, 14,0 Hz, 1 H), 3,67 (d, J = 7,4 Hz, 3 H), 3,64 (d, J = 7,4 Hz, 3 H).

HRMS (ESI) calculado para C₉H₁₂NO₆P [M + H]⁺ 262,0475, encontrado 262,0478.

30 Etapa b

Éster dimetílico del ácido [(3-nitro-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-fosfónico

35 Éster dimetílico del ácido [hidroxi-(3-nitro-fenil)-metil]-fosfónico (26,7 g, 0,102 moles) se suspendió en tolueno seco (340 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (20,6 ml, 0,228 mol, 2,2 eq), seguido de ácido p-toluensulfónico (590 mg, 0,003 mol, 0,03 eq) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida, se recogió con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento cuantitativo en forma de un sólido de color amarillo (mezcla de 2 diastereómeros).

HPLC (254 nm): R_t: 4,88 min.

40 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) (diastereómero principal) δ = 8,25 (q, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,23 (dt, J = 2,5, 8,2 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,38 (d, J = 17,3 Hz, 1 H), 4,43 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 3,85-3,97

(m, 1 H), 3,73 (d, J = 10,5 Hz, 3 H), 3,65 (d, J = 10,5 Hz, 3 H), 3,48-3,56 (m, 1 H), 1,49-1,82 (3m, 6 H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{20}NO_7P$ $[M + H]^+$ 346,105, encontrado 346,1043.

Etapa c

4-[2-(3-nitro-fenil)-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-vinil]-piridina

- 5 Éster dimetilico del ácido [(3-nitro-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]éster del ácido dimetil-fosfónico (40,7 g, 0,105 mol) fue disuelto en THF seco (1 L) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) (6,3 g, 0,158 mol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a gota 4-picolinaldehído puro (10 ml, 0,105 moles, 1 eq) y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta 1/3 del volumen original y después se diluyó con agua (500 ml). El pH se ajustó a 7-8 añadiendo una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad. Se obtuvo un aceite (37,7 g), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa d

1-(3-nitro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona

- 15 El aceite obtenido en la etapa anterior se disolvió en metanol (570 ml). Se añadió HCl 1 N (57 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró después a presión reducida y se diluyó con agua (200 ml). El pH se ajustó a 7-8 añadiendo $NaHCO_3$. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 60 °C durante 1 h obteniendo 23,7 g de un sólido de color marrón. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) y después se trató con éter etílico para obtener un sólido de color blancuzco, que se secó al vacío a 40 °C durante 1 h (15 g, rendimiento del 59% en tres etapas).

HPLC (254 nm): R_t : 4,29 min.

1H RMN (401 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8,74 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,52-8,55 (m, 2 H), 8,52 (m, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 7,89 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,30-7,34 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{10}N_2O_3$ $[M + H]^+$ 243,0764, encontrado 243,0772.

25 Etapa f

2-[1,3]-ditiétan-2-iliden-1-(3-nitro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona

- 30 A una solución de 1-(3-nitro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona (5 g, 20,64 mmol) en $DMSO$ seco (80 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato de potasio sólido (8,56 g, 61,92 mmol, 3 eq) a temperatura ambiente, seguido de disulfuro de carbono (3,73 ml, 61,92 mmol, 3 eq) y dibromometano (4,35 ml, 61,92 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se vertió en agua con hielo agitada (600 ml). El precipitado de color naranja se filtró, se lavó con agua y se secó a 60 °C a presión reducida durante 1 hora. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (SP1, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 2:8) para obtener 5,2 g de un sólido de color amarillo (76%).

HPLC (254 nm): R_t : 4,93 min.

- 35 1H RMN (401 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8,49-8,52 (m, 2 H), 8,23 (ddd, J = 1,2, 2,4, 8,0 Hz, 1 H), 8,04 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,60-7,64 (m, 1 H), 7,52-7,59 (m, 1 H), 7,15 a 7,17 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{11}N_2O_3S_2$ $[M + H]^+$ 331,0206, encontrado 331,0203.

Etapa g

5-(3-nitro-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol

- 40 2-[1,3]-ditiétan-2-iliden-1-(3-nitro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona (5,2 g, 15,7 mmol) se suspendió en etanol absoluto (60 ml) y se calentó a 60 °C. Se añadió gota a gota hidrazina monohidrato (3,05 ml, 63 mmol, 4 eq) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La suspensión se concentró hasta aproximadamente 1/4 del volumen original, se diluyó con THF (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El sólido se filtró, se lavó con THF y se secó a 50 °C durante 2 horas. Se obtuvieron 3,92 g de 5-(3-nitro-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol en forma de un sólido de color naranja (84%)

- 45 MS (ESI): 299 $[M + H]^+$.

Procedimiento B

Etapa a

6-(3-nitro-fenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol

5 5-(3-nitro-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol (298 mg, 1,0 mmol) se disolvió en DMF en seco (12,5 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato de potasio sólido (690 mg, 5 mmol, 5 eq) seguido por 1,2-dibromoetano (0,086 ml, 1 mmol, 1 eq) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 280 mg de 6-(3-nitro-fenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol en forma de un sólido de color blancuzco (87%).

10 MS (ESI): 325[M + H]⁺.

Procedimiento E

Etapa a

3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenilamina

15 6-(3-nitro-fenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol (150 mg, 0,463 mmol) se suspendió en una mezcla 5:1 dioxano/agua (3 ml). Se añadió polvo de cinc (121 mg, 1,852 mmol, 4 eq), seguido de cloruro de amonio (247 mg, 4,63 mmol, 10 eq) y la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se basificó mediante la adición de Na₂HPO₄ sólido y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron y se concentraron hasta sequedad.

20 Se obtuvieron 100 mg de 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenilamina en forma de un sólido de color blancuzco (73%). HPLC (254 nm): R_t: 4,55 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,46 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2 H), 7,6-7,12 (m, 2 H), 7,02 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,66 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,58 (ddd, J = 0,9, 2,3, 8,0 Hz, 1 H), 6,48 (ddd, J = 1,0, 1,2, 7,8 Hz, 1 H), 5,19 (s ancho., 2 H), 4,44 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,00 (t, J = 7,6 Hz, 2 H).

25 HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₅N₄S [M+ H]⁺ 295,1012, encontrado 295,1010.

Etapa e

1-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea (Comp. n° 5)

30 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenilamina (52 mg, 0,177 mmol) se disolvió en DCM seco en atmósfera de nitrógeno. Se añadió isocianato de p-trifluorometil-fenilo (0,030 ml, 0,212 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 96:4) para dar 73 mg (86%) de 1-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea en forma de polvo de color blanco.

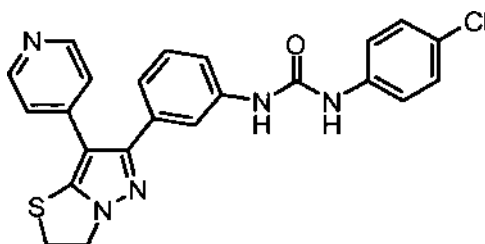
HPLC (254 nm): R_t: 6,52 min.

35 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,05 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,43-8,51 (m, 2 H), 7,63 (m, 4 H), 7,57 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,48-7,52 (m, 1 H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,6-7,11 (m, 2 H), 6,98-7,02 (m, 1 H), 4,47 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,01 (t, J = 7,6 Hz, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₁₉F₃N₅OS [M+ H]⁺ 482,1257, encontrado 482,1257.

Operando de una manera análoga se obtuvieron los siguientes compuestos:

40 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y=H, W=CH₂CH₂, R6 = 4-clorofenil] (Comp. n° 6)

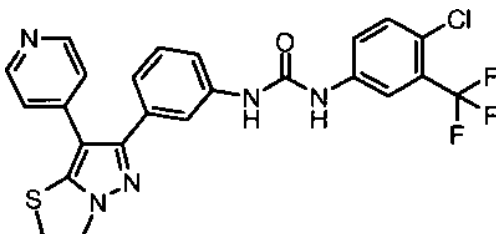


HPLC (254 nm): R_t: 6,22 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,76 (s, 2H), 8,47-8,51 (m, 2 H), 7,55 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,44-7,52 (m, 3 H), 7,28-7,35 (m, 3 H), 7,7-7,12 (m, 2 H), 6,99 (dt, J = 1,1, 7,6 Hz, 1 H), 4,48 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,02 (t, J = 7,6 Hz, 2 H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₁₉ClN₅OS [M+ H]⁺ 448,0994, encontrado 448,0999.

- 5 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-urea [(I)C, X = CH, R', R₂, R₃, R₄, R₅, Y = H, W = CH₂CH₂, R₆ = 4-cloro-3-trifluorometil-fenil]

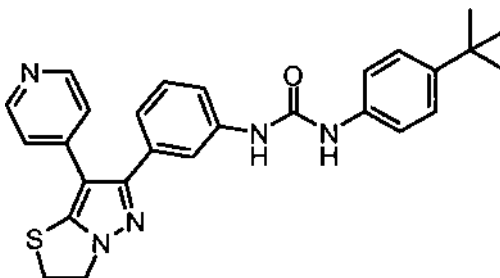


HPLC (254 nm): R_t: 6,84 min.

- 10 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,11 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,45-8,53 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,60-7,63 (m, 2 H), 7,59 (t, J = 1,83 Hz, 1 H), 7,48-7,52 (m, 1 H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,06-7,13 (m, 2 H), 7,01 (ddd, J = 1,0, 1,2, 7,8 Hz, 1 H), 4,48 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,01 (t, J = 7,6 Hz, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₁₈ClF₃N₅OS [M + H]⁺ 516,0867, encontrado 516,0864.

1-(4-ter-butil-fenil)-3-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-urea [(I)C, X = CH, R', R₂, R₃, R₄, R₅, Y = H, W = CH₂CH₂, R₆ = 4-ter-butil-fenil] (Comp. n° 18)



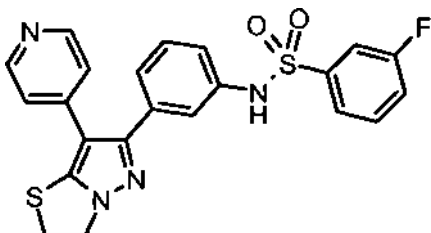
HPLC (254 nm): R_t: 6,88 min.

- 15 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,66 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,45-8,48 (m, 2 H), 7,54 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,45-7,50 (m, 1 H), 7,25-7,36 (m, 5 H), 7,06-7,10 (m, 2 H), 6,95 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,47 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,00 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,26 (s, 9 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₈N₅OS [M + H]⁺ 470,2009, encontrado 470,2015.

Ejemplo 2

- 20 Preparación de 3-fluoro-N-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-bencensulfonamida [(I)A, X = CH, R', R₂, R₃, R₄, R₅ = H, W = CH₂CH₂, R₆ = 3-fluorofenil]



Procedimiento E

Etapa c

- 25 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenilamina (preparada como se describe en el Ejemplo 1) (30 mg, 0,102 mmol) Se disolvió en DCM seco (1 ml). A temperatura ambiente, se añadió cloruro de 3-fluorobencensulfonilo

(0,014 ml, 0,107 mmol, 1,05 eq) Seguido por NMM (0,012 ml, 0,107 mmol, 1,05 eq) y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente DCM/MeOH 96:4) para dar 27 mg de 3-fluoro-N-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-bencensulfonamida.

5

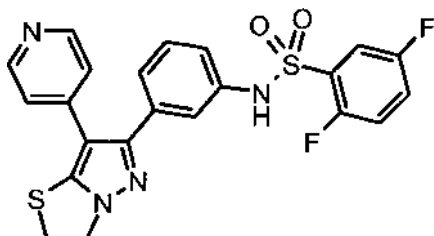
HPLC (254 nm): R_t: 5,77 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,45 (s, 1 H), 8,41-8,46 (m, 2 H), 7,62 (td, J = 8,1, 5,5 Hz, 1 H), 7,44-7,56 (m, 3 H), 7,26-7,31 (m, 1 H), 7,15-7,18 (m, 1 H), 7,13-7,18 (m, 1 H), 7,08 (dt, J = 1,3, 7,7 Hz, 1 H), 6,94-6,98 (m, 2 H), 4,45 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,99 (t, J = 7,6 Hz, 2 H).

10 HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₈FN₄O₂S₂ [M + H]⁺ 453,0850, encontrado 453,0851.

Operando en forma análoga se obtuvieron las siguientes sulfonamidas:

2,5-difluoro-N-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-bencensulfonamida[(I)A, X = CH, R', R₂, R₃, R₄, R₅ = H, W = CH₂CH₂, R₆ = 2,5-difluoro-fenil] (Compuesto n° 11)

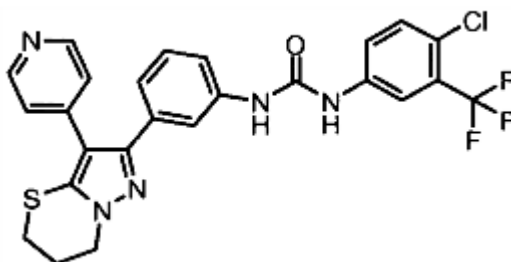


HPLC (254 nm): R_t: 5,81 min.

15 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,82 (s, 1 H), 8,42-8,46 (m, 2 H), 7,46-7,62 (m, 3 H), 7,26-7,32 (m, 1 H), 7,13-7,19 (m, 2 H), 7,09 (dt, J = 1,3, 7,7 Hz, 1 H), 6,93-6,97 (m, 2 H), 4,45 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,00 (t, J = 7,6 Hz, 2 H). HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₇F₂N₄O₂S₂ [M + H]⁺ 471,0756, encontrado 471,0755.

Ejemplo 3

20 Preparación de 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea [(I)C, X = CH, R', R₂, R₃, R₄, R₅, Y = H, W = (CH₂)₃, R₆ = 4-cloro-3-trifluorometil]



Procedimiento B

Etapa a

2-(3-nitro-fenil)-3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazina

25 2-(3-nitro-fenil)-3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazina se preparó como se describe en el Ejemplo 1 (Procedimiento B, etapa a), usando 1,3-dibromopropano en lugar de 1,2-dibromoetano.

HPLC (254 nm): R_t: 5,17 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,51-8,59 (m, 2 H), 8,15-8,23 (m, 2 H), 7,74 (dt, J = 1,3, 7,8 Hz, 1 H), 7,60-7,67 (m, 1 H), 7,14-7,21 (m, 2 H), 4,34 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,20-3,25 (m, 2 H), 2,40 (t, J = 4,8 Hz, 2 H).

30 HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₅N₄O₂S [M + H]⁺ 339,091, encontrado 339,0903.

Procedimiento E

Etapa a

3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenilamina

5 3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenilamina se obtuvo por reducción de 2-(3-nitro-fenil)-3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo-[5,1-b][1,3]tiazina según el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (Procedimiento D, Etapa a).

HPLC (254 nm): R_i: 3,92 min.

10 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,44-8,52 (m, 2 H), 7,06-7,16 (m, 2 H), 6,94 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,65 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,52 (ddd, J = 0,9, 2,3, 8,0 Hz, 1 H), 6,38 (ddd, J = 1,0, 1,2, 7,7 Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,26 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,11-3,23 (m, 2 H), 2,28-2,45 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₇N₄S [M + H]⁺ 309,1169, encontrado 309,1156.

Procedimiento E

Etapa e

15 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea [(I)C, X=CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = (CH₂)₃, R6 = 4-cloro-3-trifluorometil-fenil]

20 3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenilamina (50 mg, 0,162 mmol) se disolvió en DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo (43 mg, 0,195 mmol, 1,2 eq), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 100% acetato de etilo) para dar 64 mg (75%) de 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea en forma de polvo de color blanco.

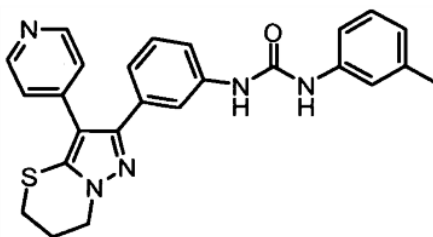
HPLC (254 nm): R_i: 6,28 min.

25 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,07 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,48-8,52 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 7,60 (s, 2 H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,42-7,47 (m, 1 H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,09-7,16 (m, 2 H), 6,90 (dd, J = 0,9, 7,6 Hz, 1 H), 4,29 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,15-3,23 (m, 2 H), 2,33-2,43 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₀ClF₃N₅OS [M + H]⁺ 530,1024, encontrado 530,1016.

Operando de una manera análoga se obtuvieron las siguientes ureas:

1-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-m-tolil-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = (CH₂)₃, R6 = 3-metil-fenil]



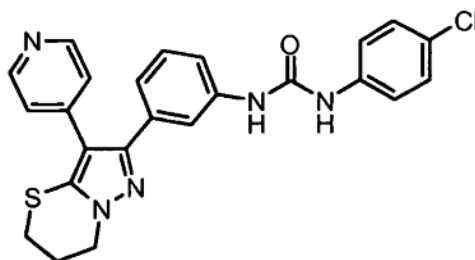
30

HPLC (254 nm): R_t: 5,47 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,64 (s, 1 H), 8,49-8,52 (m, 3 H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,43 (dt, J = 1,0, 8,2 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,13-7,25 (m, 3 H), 7,11-7,14 (m, 2 H), 6,85 (dd, J = 1,0, 7,6 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,29 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,17-3,24 (m, 2 H), 2,33-2,42 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H).

35 HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₄N₅OS [M + H]⁺ 442,1696, encontrado 442,1700.

1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = (CH₂)₃, R6 = 4-clorofenil] (Comp. n° 1)

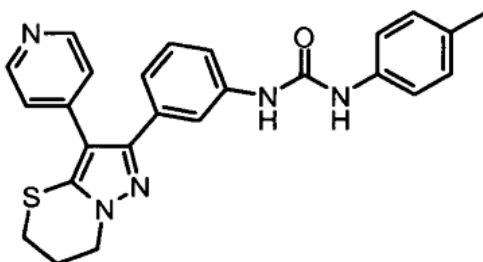


HPLC (254 nm): R_t : 6,34 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,73 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,48-8,54 (m, 2 H), 7,51 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,42-7,47 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,10-7,16 (m, 2 H), 6,88 (ddd, J = 1,1, 1,2, 7,8 Hz, 1 H), 4,30 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,17-3,24 (m, 2 H), 2,34-2,43 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 462,1150, encontrado 462,1137.

1-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-p-tolil -urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = $(\text{CH}_2)_3$, R6 = 4-metilfenil] (Comp. n° 2)

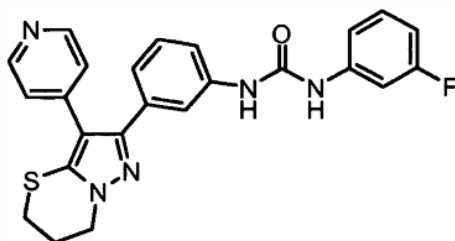


10 HPLC (254 nm): R_t : 6,13 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,62 (s, 1 H), 8,49-8,53 (m, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 7,49-7,53 (m, 1 H), 7,44 (ddd, J = 0,9, 2,2, 8,2 Hz, 1 H), 7,28-7,34 (m, 2 H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,12-7,15 (m, 2 H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,86 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 4,30 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,17-3,23 (m, 2 H), 2,39 (quin, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 442,1696, encontrado 442,1683.

15 1-(3-fluoro-fenil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = $(\text{CH}_2)_3$, R6 = 3-fluorofenil]

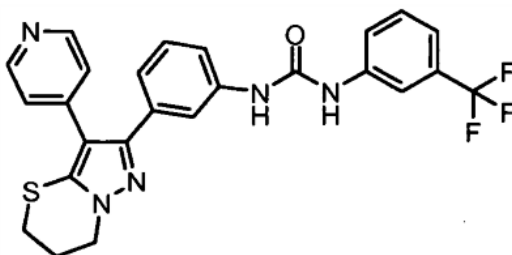


HPLC (254 nm): R_t : 6,09 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,82 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,52 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,42-7,49 (m, 2 H), 7,27-7,33 (m, 1 H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,12-7,15 (m, 2 H), 7,10 (ddd, J = 1,0, 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 6,89 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 6,78 (ddd, J = 0,8, 2,6, 17,0 Hz, 1 H), 4,30 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,18-3,23 (m, 2 H), 2,34-2,45 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 446,1446, encontrado 446,1455.

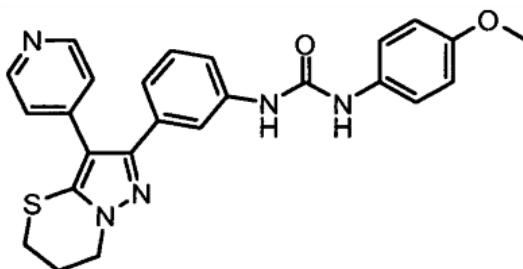
25 1-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = $(\text{CH}_2)_3$, R6 = 3-trifluorometilfenil]



HPLC (254 nm): R_t: 5,57 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,97 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,47-8,54 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,54-7,58 (m, 2 H), 7,51 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,46 (ddd, J = 1,0, 2,2, 8,2 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,12-7,16 (m, 2 H), 6,90 (ddd, J = 0,8, 1,0, 7,3 Hz, 1 H), 4,30 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,16-3,24 (m, 2 H), 2,34-2,45 (m, 2 H). HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₁F₃N₅OS [M + H]⁺ 496,1414, encontrado 496,1413.

1-(4-metoxi-fenil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = (CH₂)₃, R6 = 4-metoxifenil]

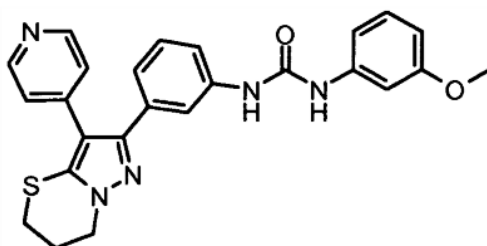


10 HPLC (254 nm): R_t: 5,72 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,58 (s, 1 H), 8,49-8,53 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 7,49-7,52 (m, 1 H), 7,44 (Ddd, J = 1,3, 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,29-7,36 (m, 2 H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,11-7,16 (m, 2 H), 6,80-6,91 (m, 3 H), 4,30 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,17-3,24 (m, 2 H), 2,39 (dq, J = 5,7, 6,0 Hz, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₄N₅O₂S [M + H]⁺ 458,1645, encontrado 458,1650.

15 1-(3-metoxi-fenil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = (CH₂)₃, R6 = 3-metoxifenil]

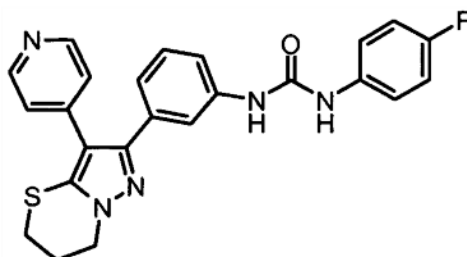


HPLC (254 nm): R_t: 5,88 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,65 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,48-8,55 (m, 2 H), 7,52 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,43 (ddd, J = 1,0, 2,1, 8,1 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,15-7,20 (m, 2 H), 7,12-7,15 (m, 2 H), 6,84-6,93 (m, 2 H), 6,55 (dd, J = 2,1, 7,9 Hz, 1 H), 4,30 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,20 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 2,35-2,43 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₄N₅O₂S [M + H]⁺ 458,1645, encontrado 458,1645.

1-(4-fluoro-fenil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = (CH₂)₃, R6 = 4-fluorofenil]

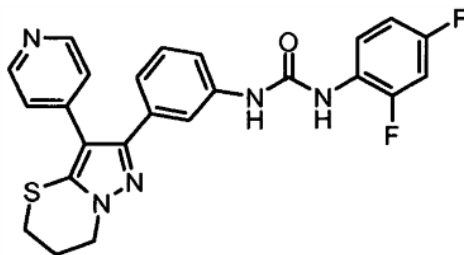


HPLC (254 nm): R_t : 5,91 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,67 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,49-8,53 (m, 2 H), 7,51 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,38-7,49 (m, 3 H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,8-7,16 (m, 4 H), 6,88 (ddd, J = 1,0, 1,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,30 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 2,35-2,45 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 446,1446, encontrado 446,1463.

1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = $(\text{CH}_2)_3$, R6 = 2,4-difluorofenil]

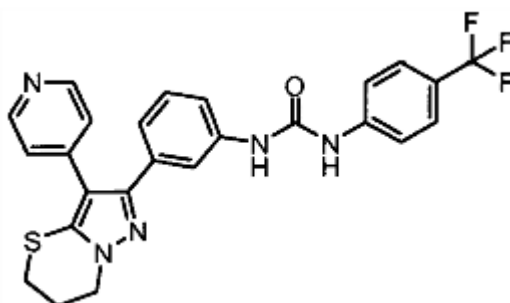


10 HPLC (254 nm): R_t : 6,12 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,01 (s, 1 H), 8,49-8,56 (m, 2 H), 8,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,06 (td, J = 6,2, 9,3 Hz, 1 H), 7,52 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,44 (ddd, J = 0,9, 2,2, 8,1 Hz, 1 H), 7,30 (ddd, J = 2,9, 8,9, 11,6 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,12-7,15 (m, 2 H), 7,04 (ddd, J = 2,1, 8,2, 10,0 Hz, 1 H), 6,89 (ddd, J = 1,0, 1,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,30 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3.16-3.23 (m, 2 H), 2,35-2,44 (m, 2 H).

15 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 464,1351, encontrado 464,1366.

1-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = $(\text{CH}_2)_3$, R6 = 4-trifluorometilfenil] (Comp. n° 3)

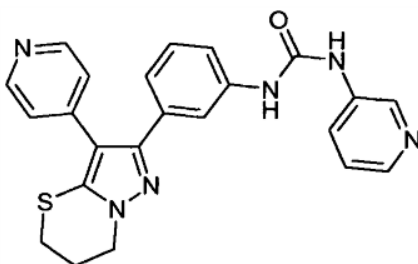


20 HPLC (254 nm): R_t : 6,65 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,02 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,42-8,61 (m, 2 H), 7,64 (s, 4 H), 7,54 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,46 (ddd, J = 1,0, 2,2, 8,2 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,11-7,17 (m, 2 H), 6,91 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 4,30 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,15-3,24 (m, 2 H), 2,39 (dq, J = 5,6, 5,9 Hz, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 496,1414, encontrado 496,1408.

1-piridin-3-il-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = (CH₂)₃, R6 = 3-piridinil]

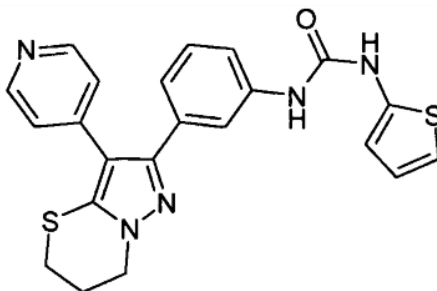


HPLC (254 nm): R_t: 5,01 min.

- 5 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,82 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,59 (d ancho, J = 2,2 Hz 1 H), 8,51 (dd, 2 H), 8,19 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 1 H), 7,91 (ddd, 1 H), 7,53 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,46 (ddd, J = 1,0, 2,2, 8,1 Hz, 1 H), 7,31 (ddd, 1H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 6,90 (ddd, J = 1,0, 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 4,30 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,20, (m, 2 H), 2,39 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₀N₆OS [M + H]⁺ 429,1492, encontrado 429,1494.

- 10 1-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-tiofen-2-il-urea[(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = (CH₂)₃, R6 = 2-tiofenilo]



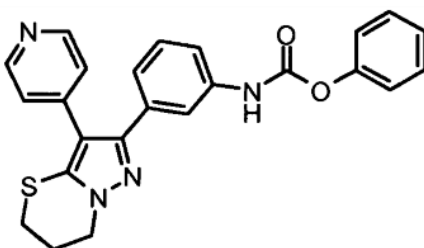
HPLC (254 nm): R_t: 5,70 min.

- 15 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,55 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 7,55 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 0,9, 2,2, 8,1 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 3,7, 5,5 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 1,5, 3,7 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,39 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₉N₅OS₂ [M + H]⁺ 434,1104, encontrado 434,1107.

Ejemplo 4

- 20 Preparación de éster fenólico del ácido [3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]carbámico [(I)B, X = CH, R', R2, R3, R4, R5 = H, W = (CH₂)₃, R'6 = fenil]



Procedimiento E

Etapa d

3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenilamina (preparada como se describe en el Ejemplo 3)

(30 mg, 0,097 mmol) Se disolvió en DCM seco (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron trietilamina (0,018 ml, 0,126 mmol, 1,3 eq) y cloroformiato de fenilo (0,015 ml, 0,117 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió con éter etílico y se filtró para dar 27 mg (65%) de éster fenólico del ácido [3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-carbámico en forma de un sólido de color blanco.

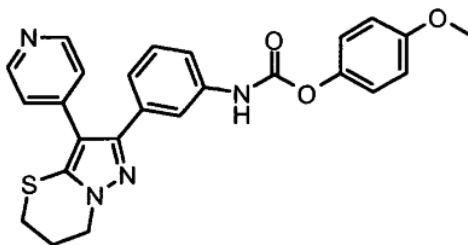
HPLC (254 nm): R_t: 6,17 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,24 (br. s, 1 H), 8,51 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,49-7,54 (m, 1 H), 7,40-7,47 (m, 2 H), 7,24-7,30 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,11-7,13 (m, 2 H), 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,29 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,20 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 2,33-2,45 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₁4O₂S [M+ H]⁺ 429,1380, encontrado 429,1377.

Operando de una manera análoga se preparó el compuesto siguiente:

Éster 4-metoxi-fenílico del ácido [3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-carbámico [(I)B, X= H, R', R₂, R₃, R₄, R₅ = H, W = (CH₂)₃, R'₆ = 4-metoxifenil]



15

El producto se obtuvo con un rendimiento del 72% en forma de polvo de color blanco.

HPLC (254 nm): R_t: 6,15 min.

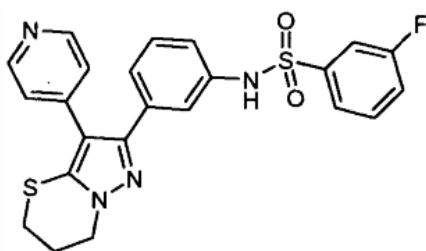
¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,17 (s, 1 H), 8,49-8,52 (m, 2 H), 7,58-7,63 (m, 1 H), 7,48-7,54 (m, 1 H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,8-7,16 (m, 4 H), 6,96 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 6,92 (ddd, J = 1,0, 1,2, 7,8 Hz, 1 H), 4,29 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,15-3,23 (m, 2 H), 2,32-2,43 (m, 2 H).

20

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₃N₄O₃S [M+ H]⁺ 459,1486, encontrado 459,1490.

Ejemplo 5

Preparación de 3-fluoro-N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-bencensulfonamida [(I)A, X = CH, R', R₂, R₃, R₄, R₅ = H, W = (CH₂)₃, R'₆ = 3-fluorofenil] (Comp. n° 4)



25

Etapa c

3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenilamina (preparada como se describe en el Ejemplo 3) (30 mg, 0,097 mmol) Se disolvió en DCM seco (1 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro de 3-fluorobencensulfonilo (0,013 ml, 0,097 mmol, 1 eq) seguido por NMM (0,011 ml, 0,097 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó durante 2 horas. A continuación se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente DCM/MeOH/NH₃ 7 N en MeOH 95:5:0,5) para dar 42 mg (93%) de 3-fluoro-N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-bencensulfonamida.

30

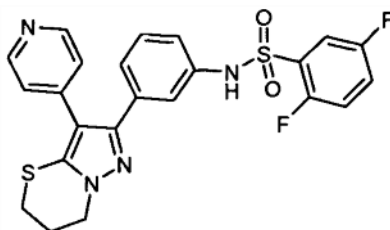
HPLC (254 nm): R_t: 5,92 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,40 (s, 1 H), 8,46-8,51 (m, 2 H), 7,62 (td, J = 7,9, 5,5 Hz, 1 H), 7,48 -7,54 (m, 2 H), 7,42-7,48 (m, 1 H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,13 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,09 (ddd, J = 1,0, 2,3, 8,0 Hz, 1 H), 6,98-7,04 (m, 3 H), 4,27 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,19 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 2,25-2,45 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ [M + H] $^+$ 467,1006, encontrado 467,1014.

5 Operando de un modo análogo se prepararon los siguientes compuestos:

2,5-difluoro-N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-bencensulfonamida [(I)A, X=CH, R', R2, R3, R4, R5 = H, W = (CH $_2$) $_3$, R'6 = 2,5-difluorofenil] (Comp. n° 9)

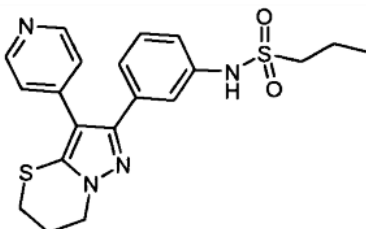


HPLC (254 nm): R $_t$: 5,94 min.

10 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,74 (br. s, 1 H), 8,43-8,50 (m, 2 H), 7,46-7,63 (m, 3 H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,09 (ddd, J = 1,0, 2,2, 8,1 Hz, 1 H), 7,00-7,03 (m, 2 H), 6,99-7,01 (m, 1 H), 4,27 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,15-3,22 (m, 2 H), 2,31-2,43 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ [M + H] $^+$ 485,0912, encontrado 485,0914.

15 [3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico [(I)A, X = CH, R', R2, R3, R4, R5 = H, W = (CH $_2$) $_3$, R'6 = propil]

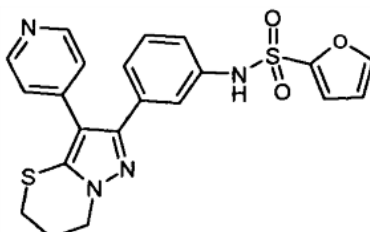


HPLC (254 nm): R $_t$: 5,46 min.

20 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,78 (s, 1 H), 8,49-8,52 (m, 2 H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,17 (ddd, J = 1,1, 8,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,10-7,13 (m, 2 H), 7,07 (ddd, J = 1,2, 1,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,29 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 2,89-2,97 (m, 2 H), 2,34-2,43 (m, 2 H), 1,62 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

RMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ [M + H] $^+$ 415,1257, encontrado 415,1255.

[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-sulfónico [(I)A, X=CH, R', R2, R3, R4, R5 = H, W = (CH $_2$) $_3$, R'6 = 2-furilo] (Comp. n°13)



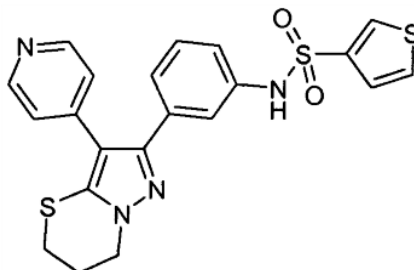
25 HPLC (254 nm): R $_t$: 5,53 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,67 (s, 1 H), 8,55 (m, 2 H), 7,94 (dd, J = 0,9, 1,8 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,16 (m, 3 H) 7,13 (dt, J = 1,1, 8,0 Hz, 1 H), 7,02-7,6 (m, 2 H), 6,62 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1 H), 4,29 (t, J = 5,9 Hz,

2H), 3,18-3,24 (m, 2 H), 2,34-2,43 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_3S_2$ $[M + H]^+$ 439,0893, encontrado 439,0898.

[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]-tiazin-2-il)-fenil]-amida del ácido tioen-3-sulfónico [(I)A, X = CH, R', R2, R3, R4, R5 = H, W = (CH₂)₃, R'6 = 3-tiofenilo] (Comp. n° 14)



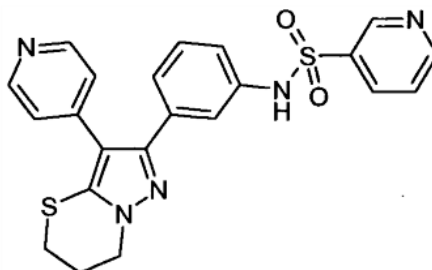
5

HPLC (254 nm): R_t: 5,65 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,24 (s, 1H), 8,44-8,57 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 1,3, 3,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 3,0, 5,1 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,11 (ddd, J = 1,1, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,99 (dt, J = 1,3, 7,7 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14-3,23 (m, 2H), 2,31-2,42 (m, 2H).

10 HRMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_2S_3$ $[M + H]^+$ 455,0665, encontrado 455,0667.

[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]-tiazin-2-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico [(I)A, X = CH, R', R2, R3, R4, R5 = H, W = (CH₂)₃, R'6 = 3-piridinil] (Comp. n° 15)



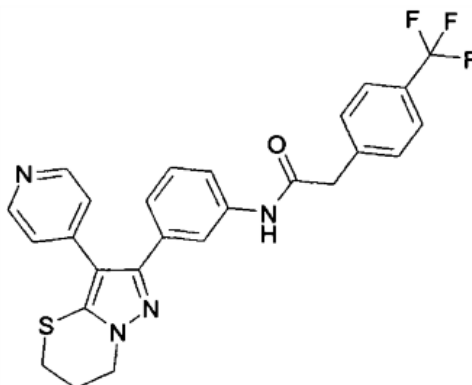
HPLC (254 nm): R_t: 5,12 min.

15 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,51 (s, 1H), 8,80 (td, J = 1,6, 4,1 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,04 (ddd, J = 1,6, 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J = 0,9, 4,8, 8,1 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07-7,15 (m, 4H), 7,04 (dt, J = 1,3, 7,8 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,15-3,23 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{19}N_5O_2S_2$ $[M + H]^+$ 450,1053, encontrado. 450,1051.

Ejemplo 6

20 Preparación de N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida [(I)E, X = CH, R', R2, R3, R4, R5 = H, W = (CH₂)₃, R6 = 4-trifluorometilfenilmetilo] (Comp. n° 12)



Procedimiento E

Etapa h

5 A una solución de 3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenilamina (preparada como se describe en el Ejemplo 3) (100 mg, 0,324 mmol) en diclorometano (8 ml), se añadieron en el siguiente orden: ácido (4-trifluoro-metilfenil)-acético (132 mg, 0,648 mmol), DIPEA (125 mg, 166 μ L, 0,972 mmol) y TBTU (312 mg, 0,972 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se vertió en una solución de NaHCO_3 saturado, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó dos veces con NaHCO_3 saturado, y dos veces con agua. El disolvente orgánico se evaporó hasta sequedad y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (98:2) como sistema eluyente. Se obtuvo N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en forma de un sólido incoloro (115 mg, 72%).

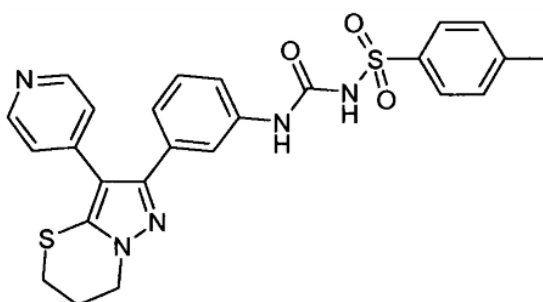
HPLC (254 nm): R_t : 6,50 min.

15 ^1H RMN (401 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,26 (s, 1 H), 8,50 (m, 2 H), 7,73 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,60 (dt, J = 1,0, 8,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 6,90 (ddd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 4,28 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,75 (s, 2H), 3,18-3,21 (m, 2 H), 2,38 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 495,1461, encontrado 495,1459.

Ejemplo 7

Preparación de 1-(4-metil-bencenosulfonil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = $(\text{CH}_2)_3$, R6 = 4-metilfenilsulfonil]



Procedimiento E

Etapa e

25 A una solución de 3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenilamina (preparada como se describe en el Ejemplo 3) (50 mg, 0,162 mmol) en diclorometano (5 ml), isocianato de 4-metil-bencenosulfonilo (28 mg, 0,178 mmol) se añadió en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó hasta sequedad. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (97:3) como sistema eluyente. Se obtuvo 1-(4-metil-bencenosulfonil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo-[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea en forma de un sólido incoloro (21 mg, 32%).

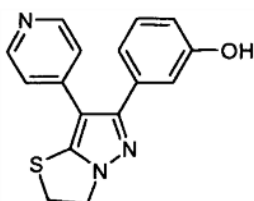
HPLC (254 nm): R_t : 5,35 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,83 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,46, (m, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,34, (m, 2H).

5 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 506,1315, encontrado 506,1317.

Ejemplo 8

Preparación de 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol [(I)P, X = CH, R', R2, R3, R4, R5 = H, W=(CH₂)₂] (Comp. n° 7)



10 Procedimiento A

Etapa e

1-(3-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanona

15 A una solución de 4-metil-piridina (1,04 ml, 10,74 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución 1 M de hexametildisilazida sódica en tetrahidrofurano (21,5 ml, 21,5 mmol, 2 eq) y la reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió 3-metoxibenzoato de metilo puro (1,8 g, 10,74 mmol, 1 eq) y la reacción se agitó a 0 °C durante una hora. La reacción se vertió en una solución saturada de cloruro amónico y, después de la basificación con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se recogió con n-hexano y se filtró para dar 1,75 g (72%) del producto deseado en forma de sólido de color beige (1,775 g, 50%).

20

HPLC (254 nm): R_t : 5,13 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,52 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 7,66 (ddd, J = 0,9, 1,6, 7,7 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 1,6, 2,4 Hz, 1 H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,25 (ddd, J = 0,9, 2,7, 8,2 Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H).

25 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 228,1019, encontrado 228,1017.

Procedimiento A

Etapa f

2-[1,3]ditietan-2-iliden-1-(3-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanona

30 A una solución de 1-(3-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanona (1 g, 4,40 mmol) en DMSO seco (22 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato de potasio sólido (1,8 g, 13,20 mmol, 3 eq) a temperatura ambiente, seguido de disulfuro de carbono (0,796 ml, 13,20 mmol, 3 eq) y dibromometano (0,926 ml, 13,20 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se vertió en agua con hielo agitada (150 ml). El precipitado amarillo se filtró, se lavó con agua y se secó a 60 °C a presión reducida durante 1 hora para dar 1,18 g (83%) de 2-[1,3]ditietan-2-ilideno-1-(3-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanona.

35 HPLC (254 nm): R_t : 5,67 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,46-8,50 (m, 2 H), 7,13-7,20 (m, 1 H), 7,06-7,11 (m, 2 H), 6,91-6,98 (m, 1 H), 6,74-6,80 (m, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,58 (s, 3 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 316,0461, encontrado 316,0459.

Procedimiento A

Etapa g

5-(3-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol

5 2-[1,3]ditiolan-2-iliden-1-(3-metoxi-fenil)-2-piridin-4-il-etanona (1,18 g, 3,17 mmol) se suspendió en una solución 1 M de hidrazina en THF y se calienta a 70 °C durante dos horas. La suspensión se concentró después a presión reducida, se recogió con un pequeño volumen de etanol y se diluyó con THF (10 ml) y se agitó durante 5 minutos. El sólido se filtró, se lavó con THF y se secó a 50 °C durante 2 horas. Se obtuvieron 1,26 g de 5-(3-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol en forma de un sólido de color naranja y se utilizaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 MS (ESI): 284[M + H]⁺.

Procedimiento B

Etapa a

6-(3-metoxi-fenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol

15 5-(3-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol (630 mg, 2,22 mmol) se disolvió en DMF en seco (22 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato de potasio sólido (1,5 g, 11,1 mmol, 5 eq) seguido por 1,2-dibromo-etano (0,192 ml, 2,22 mmol, 1 eq) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad para dar 420 mg (61% en dos etapas) de 6-(3-metoxi-fenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20

MS (ESI): 310[M + H]⁺.

Procedimiento I

3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol [(I)P, X = CH, R', R2, R3, R4, R5 = H, W = (CH₂)₂]

25 6-(3-metoxi-fenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol (420 mg, 1,36 mmol) se disolvió en DCM seco (8 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de tribromuro de boro en DCM (5,4 ml, 5,4 mmol, 4 eq) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A continuación se añadió hielo a la mezcla de reacción, seguido de NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH 6. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con una mezcla de acetato de etilo/metanol. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95:5) para dar 200 mg (50%) del producto deseado en forma de espuma blanca.

30

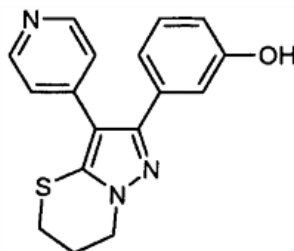
HPLC (254 nm): R_t: 4,66 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,48 (s, 1 H), 8,44-8,50 (m, 2 H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,5-7,9 (m, 2 H), 6,75-6,82 (m, 3 H), 4,45 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,00 (t, J = 7,6 Hz, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₄N₃OS [M + H]⁺ 296,0852, encontrado 296,0853.

35 Ejemplo 9

Preparación de 3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenol [(I)P, X = CH, R', R2, R3, R4, R5=H, W = (CH₂)₃] (Comp. n° 8)



40 El compuesto anterior se preparó a partir de 5-(3-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol como se describe en el Ejemplo 8, pero utilizando 1,3-dibromopropano en lugar de 1,2-dibromoetano como agente de alquilación.

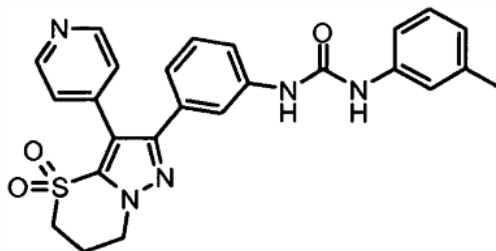
HPLC (254 nm): R_t : 4,84 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,40 (s, 1 H), 8,49-8,52 (m, 2 H), 7,11-7,14 (m, 3 H), 6,76-6,79 (m, 1 H), 6,68-6,75 (m, 2 H), 4,27 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,16-3,22 (m, 2 H), 2,37 (br. s, 2 H)..

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 310,1009, encontrado 310,1015.

5 Ejemplo 10

Preparación de 1-(3-(4,4-dioxo-3-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-m-tolil-urea [(I)AC, X = CH, R1, R2, R3, R4, R5 = H, W2 = $(\text{CH}_2)_3$, m = 2, A = NHCONH, R6 = 3-metilfenil]



Procedimiento L

- 10 1-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]-tiazin-2-il)-fenil]-3-m-tolil-urea (preparado como se describe en el Ejemplo 3) (29 mg, 0,066 mmol) Se disolvió en una mezcla etanol/agua 2:1 (1 ml). Se añadió oxona (162 mg, 0,263 mmol, 4 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se diluyó con agua y NaHCO_3 acuoso saturado se añadió hasta pH 7. Después, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar 14 mg del producto deseado.

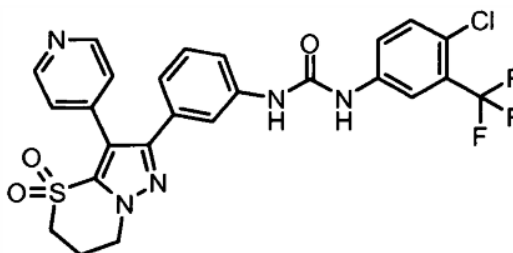
HPLC (254 nm): R_t : 4,69 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,69 (s, 1 H), 8,58-8,63 (m, 2 H), 8,52 (s, 1 H), 7,59 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,42 (ddd, J = 0,9, 2,1, 8,1 Hz, 1 H), 7,31-7,36 (m, 2 H), 7,26-7,29 (m, 1 H), 7,19-7,25 (m, 2 H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,73-6,85 (m, 2 H), 4,50 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70-3,94 (m, 2 H), 2,64 (br. s, 2 H), 2,28 (s, 3 H).

- 20 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 474,1595, encontrado 474,1586.

Operando de un modo análogo se prepararon los siguientes compuestos:

1-(4-cloro-trifluorometil-fenil)-3-[3-(4,4-dioxo-3-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea [(I)AC, X = CH, R1, R2, R3, R4, R5 = H, W2 = $(\text{CH}_2)_3$, m = 2, A = NHCONH, R6 = 4-cloro-3-trifluorometil-fenil]

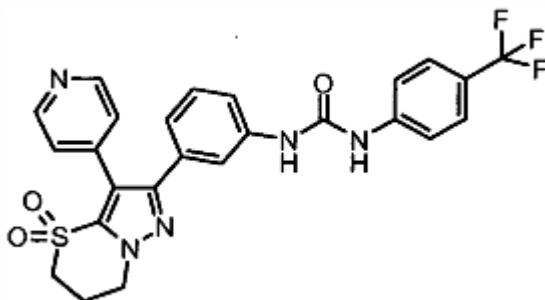


- 25 HPLC (254 nm): R_t : 5,62 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,10 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,60 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,61-7,63 (m, 2 H), 7,60 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,44 (ddd, J = 0,9, 2,2, 8,1 Hz, 1 H), 7,30-7,35 (m, 2 H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,84 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 4,50 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,77-3,84 (m, 2 H), 2,58-2,70 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 562,0922, encontrado 562,0923.

- 30 1-[3-(4,4-dioxo-3-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)urea [(I)AC, X=CH, R1, R2, R3, R4, R5 = H, W2 = $(\text{CH}_2)_3$, m = 2, A = NHCONH, R6 = 4-trifluorometilfenil]

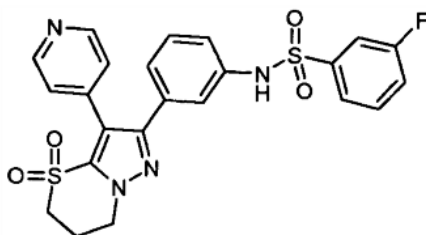


HPLC (254 nm): Rt: 6,25 min.

- 5 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,05 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,55-8,66 (m, 2 H), 7,64 (s, 4 H), 7,60 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,44 (ddd, J = 1,1, 1,2, 7,1 Hz, 1 H), 7,31-7,36 (m, 2 H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,84 (ddd, J = 1,2, 1,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,50 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,76-3,86 (m, 2 H), 2,59-2,69 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 528,1312, encontrado 528,1312.

- 10 N-[3-(4,4-dioxo-3-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-fluorobencensulfonamida [(I)AC, X = CH, R1, R2, R3, R4, R5 = H, W2 = $(\text{CH}_2)_3$, m = 2, A = NHSO_2 , R6 = 3-fluorofenil]

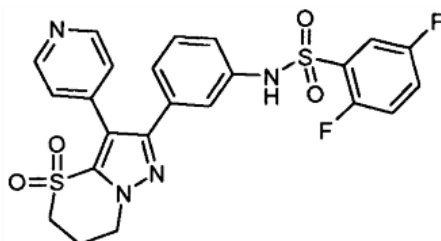


HPLC (254 nm): Rt: 5,47 min.

- 15 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,44 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 7,62 (td, J = 7,9, 5,5 Hz, 1 H), 7,48-7,56 (m, 2 H), 7,42-7,47 (m, 1 H), 7,19 a 7,23 (m, 3 H), 7,06 a 7,14 (m, 2 H), 6,96 (ddd, J = 1,2, 1,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,46 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,79 (d, J = 11,8 Hz, 2 H), 2,58-2,66 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 499,0905, encontrado 499,0901.

N-[3-(4,4-dioxo-3-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-2,5-difluorobencensulfonamida [(I)AC, X = CH, R1, R2, R3, R4, R5 = H, W2 = $(\text{CH}_2)_3$, m = 2, A = NHSO_2 , R6 = 2,5-difluorofenil]

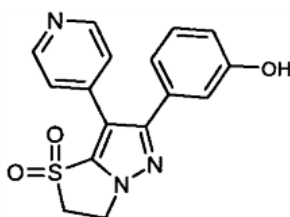


20 HPLC (254 nm): Rt: 5,48 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,81 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,57-7,64 (m, 1 H), 7,46-7,54 (m, 2 H), 7,20-7,27 (m, 3 H), 7,09-7,13 (m, 2 H), 6,97 (ddd, J = 1,2, 1,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,46 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,76-3,83 (m, 2 H), 2,57-2,66 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 517,0811, encontrado 517,0799.

3-(1,1-dioxo-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol [(I)AC, X = CH, R1, R2, R3, R4, R5, R6 = H, W2 = (CH₂)₂, m = 2, A = O] (Comp. n° 10)



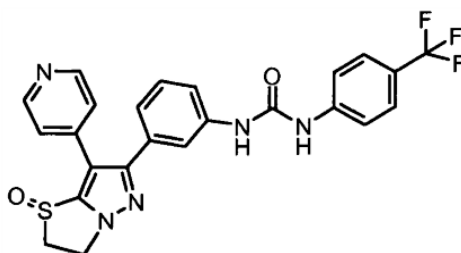
HPLC (254 nm): R_i: 4,46 min.

5 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,60 (s, 1 H), 8,58-8,62 (m, 2 H), 7,26-7,29 (m, 2 H), 7,19-7,26 (m, 1 H), 6,80-6,87 (m, 3 H), 4,83-4,89 (m, 2 H), 4,38-4,45 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₄N₃O₃S [M+ H]⁺ 328,0751, encontrado 328,0757.

Ejemplo 11

10 Preparación de 1-[3-(1-oxo-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea [(I)AC, X = CH, R1, R2, R3, R4, R5 = H, W2 = (CH₂)₂, m = 1, A = NHCONH, R6 = 4-trifluorometilfenil] (Comp. n° 19)



Procedimiento L

15 1-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)fenil]-urea (preparada como se describe en el Ejemplo 1) (135 mg, 0,280 mmol) se disolvió en DCM (3 ml). Se añadió metaperyodato de sodio al 10% en gel de sílice (675 mg, 0,280 mmol, 1 eq) recién preparado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se hizo una adición adicional de reactivo (130 mg) y la mezcla se agitó durante 3 horas más. Después se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente DCM/MeOH 95:5) para dar 94 mg de sulfóxido en forma de polvo blanco (rendimiento 68%).

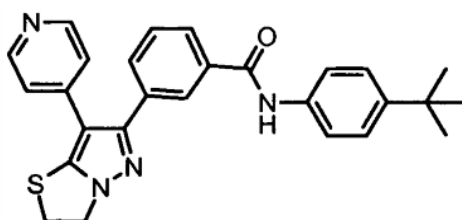
HPLC (254 nm): R_i: 5,82 min.

20 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,07 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,60 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2 H), 7,59-7,68 (m, 5 H), 7,52 (ddd, J = 1,0, 2,1, 8,2 Hz, 1 H), 7,28-7,37 (m, 3 H), 7,02 (ddd, J = 1,0, 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 4,95 (ddd, J = 6,4, 7,9, 12,1 Hz, 1 H), 4,74 (ddd, J = 2,2, 8,2, 12,1 Hz, 1 H), 4,20 (dt, J = 8,1, 13,7 Hz, 1 H), 3,77 (ddd, J = 2,2, 6,3, 13,7 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₁₉F₃N₅O₂S [M+ H]⁺ 498,1206, encontrado 498,1207.

25 Ejemplo 12

Preparación de N-(4-ter-butil-fenil)-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-benzamida [(I)I, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = (CH₂)₂, R6 = 4-ter-butilfenil] (Comp. n° 15)



Procedimiento A

Etapa a

Éster metílico del ácido 3-cianofenil-hidroximetil]-fosfónico

5 3-cianobenzaldehído (10 g, 76,25 mmoles) se disolvió en acetato de etilo (80 ml). Se añadió trietilamina (16 ml, 0,115 mmol, 1,5 eq), seguido de dimetilfosfito (9,1 ml, 99,13 mmol, 1,3 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se secó al vacío a 40 °C durante 2 h para dar 15 g de éster dimetílico del ácido (3-ciano-fenil)-hidroxi-metil]-fosfónico en forma de un sólido blanco (rendimiento 82%).

10 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,81 (q, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,77 (dt, J = 1,8, 7,8 Hz, 2 H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,51 (dd, J = 5,9, 14,4 Hz, 1 H), 5,16 (dd, J = 5,9, 13,9 Hz, 1 H), 3,64 (d, J = 10,2 Hz, 3H), 3,62 (d, J = 10,2 Hz, 3 H). HRMS (ESI) calculado para C₁₀H₁₃NO₄P [M + H]⁺ 242,0577, encontrado 242,0576.

Procedimiento A

Etapa b

15 Éster dimetílico del ácido [(3-ciano-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi) metil]fosfónico

20 3,4-dihidro-2H-pirano (10,83 g, 128,70 mmol) y ácido p-toluensulfónico (0,34 g, 1,75 mmol) se añadió a una solución de éster dimetílico del ácido [(3-cianofenil-hidroximetil]-ácido fosfónico éster de dimetilo (14,10 g, 58,50 mmol) en tolueno seco (195 ml) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó después al vacío y el residuo se recogió con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (1 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el producto bruto éster dimetílico del ácido [(3-ciano-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-fosfónico en forma de un aceite de color amarillo (19 g, 58,46 mmol, 100%).

25 ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,85-7,74 (m, 3 H), 7,63-7,58 (m, 1 H), 5,24 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 5,24 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 4,96 (t, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,39 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 3,89 (dt, J = 6,0, 11,7 Hz, 1 H), 3,71 (d, J = 10,5 Hz, 3 H), 3,64 (d, J = 10,5 Hz, 3 H), 3,64 (td, J = 7,6, 10,4 Hz, 2 H), 3,51 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 1,87-1,31 (m, 6 H). HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₂₀NO₅P [M + H]⁺ 326,1152, encontrado 326,1158.

Procedimiento A

Etapa c

3-[(E)-2-piridin-4-il-1-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-vinil]-benzonitrilo

30 Se añadió hidruro sódico (2,28 g, 94,98 mmol) a una solución de éster dimetílico del ácido [(3-ciano-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-fosfónico (20,58 g, 63,3 mmol) en THF seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadió piridin-4-carbaldehído (6,78 g, 63,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. Con el fin de afectar a la terminación se requiere una nueva adición de piridin-4-carbaldehído (0,68 g, 6,33 mmol). El agua destilada (40 ml) Se vertió lentamente en la mezcla de reacción y el disolvente (THF) Se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con EtOAC (3 x 100 ml), DCM (1 x 100 ml) y las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄. El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el producto en bruto 3-[(E)-2-piridin-4-il-1-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-vinil]-benzonitrilo en forma de un aceite de color marrón (19,0 g, 62,10 mmoles, 98%).

MS ESI (M + H) calculado 307,1441; encontrado. 307,1436 (C₁₉H₁₈N₂O₂).

40 Procedimiento A

Etapa d

3-(piridin-4-il-acetil)-benzonitrilo

45 3-[(E)-2-piridin-4-il-1-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-vinil]-benzonitrilo (19,0 g, 62,1 mmol) Se disolvió en metanol (0,4 ml) y se añadió una solución de HCl 1 N (0,04 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente y una solución saturada de NaHCO₃ se añadió gota a gota a la capa acuosa de la izquierda que conduce a la precipitación de 3-(piridin-4-il-acetil)-benzonitrilo (4) en forma de un sólido de color amarillo (9,65 g, 43,4 mmoles, 70%).

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,49-8,57 (m, 3 H), 8,32 (dt, J = 1,2, 8,6 Hz, 1 H), 8,15 (ddd, J = 1,2, 1,4, 7,9 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 0,5, 15,6 Hz, 1 H), 7,28-7,35 (m, 2 H), 4,57 (s, 2 H).

MS ESI (M + H) calculado 223,0866; encontrado. 223,0864 (C₁₄H₁₀N₂O).

Procedimiento A

Etapa f

3-(2-[1,3]ditieta-2-iliden-2-piridin-4-il-acetil)-benzonitrilo

- 5 JA una solución de 3-(piridin-4-il-acetil)-benzonitrilo (12,5 g, 56 mmol) en DMSO seco (280 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato de potasio sólido (23,36 g, 169 mmol, 3 eq) a temperatura ambiente, seguido de disulfuro de carbono (10,2 ml, 169 mmol, 3 eq) y dibromometano (11,86 ml, 169 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vertió en agua con hielo agitada (1,5 L ml). El precipitado de color naranja se filtró, se lavó con agua y se secó a 60 °C a presión reducida durante 1 hora. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (SP1, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 2:8) para obtener 10,1 g de sólido de color amarillo (58%).

HPLC (254 nm): R_t: 5,41 min.

[444]¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,45-8,51 (m, 2 H), 7,85 (dt, J = 1,8, 6,8 Hz, 1 H), 7,65 (ddd, J = 1,0, 1,1, 1,8 Hz, 1 H), 7,42-7,52 (m, 2 H), 7,08-7,13 (m, 2 H), 4,37 (s, 2 H).

- 15 HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₁N₂OS₂ [M + H]⁺ 311,0308, encontrado 311,0312.

Procedimiento A

Etapa g

3-(5-mercapto-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo

- 20 3-(2-[1,3]ditieta-2-iliden-2-piridin-4-il-acetil)-benzonitrilo (5 g, 16,1 mmol) se suspendió en etanol absoluto (50 ml) y se calentó a 60 °C. Se añadió gota a gota monohidrato de hidrazina (3,13 ml, 64,4 mmol, 4 eq) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La suspensión se concentró hasta aproximadamente % del volumen original, se diluyó con THF (50 ml) y se agitó durante 5 minutos. El sólido de color amarillo se filtró, se lavó con THF y se secó a 50 °C durante 1 hora. El producto en bruto (4,59 g) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ESI): 279 [M + H]⁺.

- 25 Procedimiento B

Etapa a

3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-benzonitrilo

- 30 3-(5-mercapto-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo (4,59 g, 16,1 mmol) se disolvió en DMF seco (200 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato de potasio sólido (11,1 g, 80,5 mmol, 5 eq) seguido por 1,2-dibromoetano (1,53 ml, 17,71 mmol, 1,1 eq) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trató con metanol y el sólido se filtró y se desechó. El licor madre se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente DCM/MeOH 97:3) para dar 1,27 g de 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]-tiazol-6-il)-benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (26% en 2 etapas).

HPLC (254 nm): R_t: 5,35 min.

¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,52 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 7,87 (dt, J = 1,4, 7,7 Hz, 1 H), 7,83 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,71 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1 H), 7,62 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2 H), 4,49 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,03 (t, J = 7,6 Hz, 2 H).

- 40 HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₃N₄S [M + H]⁺ 305,0856, encontrado 305,0854.

Procedimiento G

Etapa a

Ácido 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-benzoico

- 45 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-benzonitrilo (80 mg, 0,263 mmol) se suspendió en HCl 3 N (4 ml) y se irradió en el horno de microondas a 150 °C durante 45 minutos. Mientras se enfriaba a temperatura ambiente, el producto cristalizó en forma de hidrocioruro. Se filtró y se lavó con agua. El sólido se recogió con tolueno y se evaporó hasta sequedad tres veces y después se secó bajo vacío. Se obtuvieron 90 g del hidrocioruro del ácido 3-

(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-benzoico en forma de un sólido de color beige (rendimiento 76%).

HPLC (254 nm): Rt: 2,79 min.

HRMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{14}N_3O_2S$ $[M + H]^+$ 324,0801, encontrado 324,0793.

Procedimiento B

5 Etapa b

N-(4-ter-butil-fenil)-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-benzamida del hidrocloreto del ácido 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)benzoico (45 mg, 0,125 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (1 ml) y se agitó a 60 °C durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación y el residuo se recogió con tolueno, se evaporó hasta sequedad y se secó a alto vacío durante 1 h. El cloruro de ácido se disolvió después en piridina seca (1 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió 4-ter-butylanilina (0,030 ml, 0,187 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente DCM/EtOH 95:5 para dar 44 mg de N-(4-ter-butil-fenil)-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-benzamida en forma de un sólido de color blanco (77%).

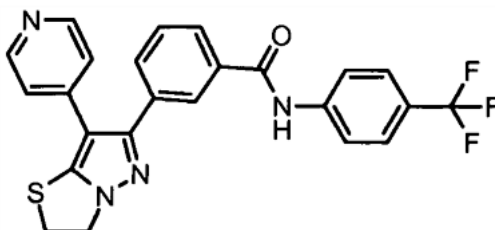
15 HPLC (254 nm): Rt: 6,97 min.

1H RMN (401 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 10,21 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,2-8,9 (m, 1 H), 7,93-8,01 (m, 1 H), 7,63-7,69 (m, 2 H), 7,52-7,54 (m, 2 H), 7,31-7,38 (m, 2 H), 7,5-7,10 (m, 2 H), 4,49 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,2 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,27 (s, 9 H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{27}N_4OS$ $[M + H]^+$ 455,1900, encontrado 455,1900.

20 Operando de un modo análogo se prepararon los siguientes compuestos:

3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida [(I)], X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = $(CH_2)_2$, R6 = 4-trifluorometilfenil] (Comp. n° 24)

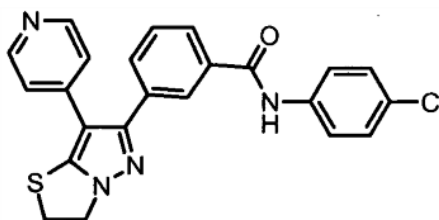


HPLC (254 nm): Rt: 6,38 min.

25 1H RMN (401 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 10,59 (s, 1 H), 8,44-8,48 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 7,94-8,01 (m, 3 H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,52-7,57 (m, 2 H), 7,2-7,7 (m, 2 H), 4,47 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,00 (t, J = 7,5 Hz, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{18}F_3N_4OS$ $[M + H]^+$ 467,1148, encontrado 467,1144.

N-(4-cloro-fenil)-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-benzamida[(I)], X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = $(CH_2)_2$, R6 = 4-clorofenil]



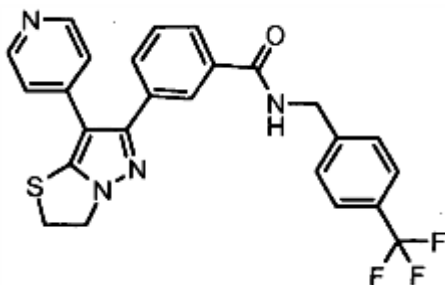
30

HPLC (254 nm): Rt: 6,05 min.

1H RMN (401 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 10,41 (s, 1 H), 8,44-8,53 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 7,98 (td, J = 1,8, 4,5 Hz, 1 H), 7,75-7,84 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,37-7,43 (m, 2 H), 7,03-7,10 (m, 2 H), 4,49 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,3 (t, J = 7,5 Hz, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{18}ClN_4OS$ $[M + H]^+$ 433,0885, encontrado 433,0882.

3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-N-(4-trifluorometil-bencil)-benzamida[(I)], X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = $(CH_2)_2$, R6 = 4-trifluorometilbencil]

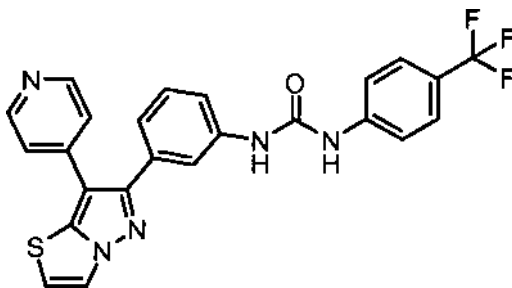


- 5 HPLC (254 nm): R_t : 6,28 min.
- 1H RMN (401 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 9,18 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,43-8,51 (m, 2 H), 8,00-8,02 (m, 1 H), 7,91 (ddd, J = 1,8, 2,5, 6,2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,47-7,52 (m, 4 H), 7,03-7,07 (m, 2 H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 4,48 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,02 (t, J = 7,6 Hz, 2 H).

- 10 HRMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{20}F_3N_4OS$ $[M + H]^+$ 481,1305, encontrado 481,1312.

Ejemplo 13

Preparación de 1-[3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = CHCH, R6 = 4-trifluorometilfenil] (Comp. n° 22)



- 15 Procedimiento B

Etapas b

3-hidroxi-6-(3-nitrofenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol

- 5-(3-nitro-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol (preparado como se describe en el Ejemplo 1) (3,92 g, 13,14 mmol) Se disolvió en una mezcla 1:1 THF/agua (130 ml). Se añadió cloroacetaldehído (55% en agua, 2,31 ml, 19,71 mmol, 1,5 eq) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvieron 3,25 g de producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (72%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC (254 nm): R_t : 5,04 min.

- 25 1H -RMN (401 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8,51-8,55 (m, 2 H), 8,24-8,28 (m, 2 H), 7,83 (ddd, J = 1,2, 1,3, 7,8 Hz, 1 H), 7,68-7,74 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,12-7,15 (m, 2 H), 6,17 (td, J = 1,5, 5,8 Hz, 1 H), 4,25 (dd, J = 5,9, 12,0 Hz, 1 H), 3,68 (dd, J = 1,7, 12,1 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{13}N_4O_3S$ $[M + H]^+$ 341,0703, encontrado 341,0706.

Procedimiento B

Etapa c

6-(3-nitrofenil)-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol

5 3-hidroxi-6-(3-nitrofenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol (1 g, 2,938 mmol) Se disolvió en dimetoxietano (15 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron anhídrido trifluoroacético (0,8 ml, 5,664 mmol, 2 eq) y trietilamina (0,41 ml, 2,938 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución se diluyó a continuación con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 97:3) para dar 417 mg (44%) de 6-(3-nitrofenil)-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol en forma de sólido de color blanco.

10 HPLC (254 nm): Rt: 5,89 min.

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,44 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 8,34 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,30 (ddd, J = 1,0, 2,4, 8,2 Hz, 1 H), 7,95 (ddd, J = 1,0, 1,3, 8,0 Hz, 1 H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 7,19-7,31 (m, 2 H). HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₁N₄O₂S [M+ H]⁺ 323,0597, encontrado 323,0588.

Procedimiento E

15 Etapa a

3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenilamina

20 6-(3-nitrofenil)-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol (410 mg, 1,272 mmol) se disolvió en una mezcla 3:1 de dioxano/agua (8 ml). Se añadieron polvo de cinc (333 mg, 5,094 mmol, 4 eq) y cloruro de amonio (680 mg, 12,72 mmol, 10 eq) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. A continuación se diluyó con agua, se hizo básica mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 97:3) para dar 255 mg (68%) de 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenilamina en forma de un sólido de color blanco.

HPLC (254 nm): Rt: 4,80 min.

25 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,44-8,54 (m, 2 H), 8,35 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,18-7,24 (m, 2 H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,74 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,63 (ddd, J = 1,0, 2,3, 8,1 Hz, 1 H), 6,59 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,7 Hz, 1 H), 5,19 (s ancho., 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₃N₄S [M+ H]⁺ 293,0856, encontrado 293,0861.

Procedimiento E

30 Etapa e

1-[3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea

35 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenilamina (50 mg, 0,171 mmol) se disolvió en DCM seco (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió isocianato de p-trifluorometilfenilo (0,025 ml, 0,179 mmol, 1,05 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se evaporó hasta sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 96:4) para dar 80 mg de un aceite, que después de la trituración con éter etílico dio 63 mg de 1-[3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluoro-metil-fenil)-urea en forma de un sólido de color blanco.

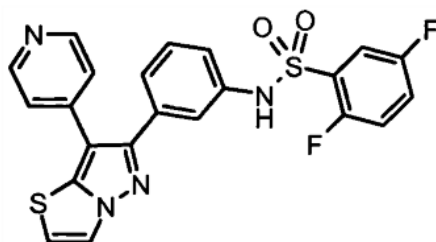
HPLC (254 nm): R_t: 6,73 min.

40 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,07 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,49-8,57 (m, 2 H), 8,40 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,60-7,66 (m, 4 H), 7,53-7,59 (m, 2 H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,21-7,24 (m, 2 H), 7,13 (ddd, J = 1,1, 1,3, 7,8 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₁₇F₃N₅OS [M+ H]⁺ 480,1101, encontrado 480,1094.

Ejemplo 14

45 Preparación de 2,5-difluoro-N-[3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-bencensulfonamida [(I)A, X = CH, R', R₂, R₃, R₄, R₅ = H, W = CHCH, R'₆ = 2,5-difluorofenil] (Comp. n° 21)



Procedimiento E

Etapas c

5 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenilamina preparado como se describe en el Ejemplo 13 (60 mg, 0,205 mmol) Se disolvió en piridina seca (1 ml), se añadió cloruro de 2,5-difluorobencensulfonilo (0,030 ml, 0,226 mmol, 1,1.eq) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 73 mg del producto deseado como un aceite, que se trató con éter etílico para dar, después de secado 57 mg de un sólido de color amarillo pálido (59%).

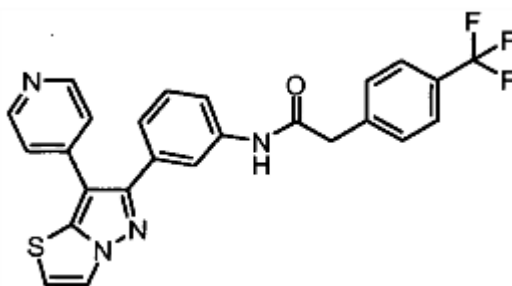
HPLC (254 nm): R_t: 6,00 min.

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,88 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,38 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 7,46-7,62 (m, 3 H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,17-7,24 (m, 2 H), 7,6 a 7,11 (m, 2 H).

15 HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₅F₂N₄O₂S₂ [M + H]⁺ 469,0599, encontrado 469,0583.

Ejemplo 15

Preparación de N-[3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida [(I) E, X = CH, R¹, R₂, R₃, R₄, R₅, Y = H, W = CHCH, R₆ = (4-trifluorometilfenil) metil]



20

Procedimiento E

Etapas h

25 Ácido p-trifluorometilfenilacético (45 mg, 0,222 mmol, 1,3 eq) se disolvió en DCM seco (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron cloruro de oxalilo (0,028 ml, 0,333 mmol, 1,95 eq) y DMF seca (0,005 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se mantuvo bajo alto vacío durante 1 h.

30 El cloruro de ácido se disolvió entonces en DCM seco (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y una solución de 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenilamina (preparada como se describe en el Ejemplo 13) (50 mg, 0,171 mmol, 1 eq) en DCM seco (1 ml) Se añadió, seguido de trietilamina (0,036 ml, 0,257 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 98:2) para dar 25 mg (30%) de N-[3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida como un sólido de color blancuzco.

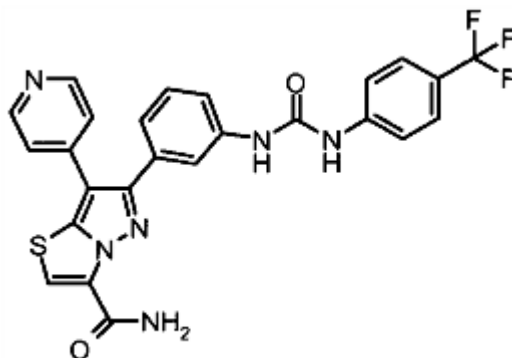
HPLC (254 nm): R_t : 6,36 min.

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,34 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,38 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,83 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,65-7,73 (m, 3 H), 7,51-7,57 (m, 3 H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,18-7,22 (m, 2 H), 7,16 (dt, J = 1,2, 7,8 Hz, 1 H), 3,77 (s, 2 H).

- 5 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 479,1148 encontrado 479,1149.

Ejemplo 16

Preparación de amida del ácido 7-piridin-4-il-6-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazolo[5,1-b]-tiazol-3-carboxílico [(I)C, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, Y = H, W = CH_2CONH_2 , R6 = 4-trifluorometilfenil] (Comp. n° 16)



- 10 Procedimiento B

Etapa b

Éster etílico del ácido 3-hidroxi-6-(3-nitrofenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1 b]tiazol-3-carboxílico

- 15 5-(3-nitro-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol (preparado como se describe en el Ejemplo 1) (100 mg, 0,335 mmol) se disolvió en dioxano seco (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromopiruvato de etilo (0,050 ml, 0,358 mmol, 1,07 eq) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó a continuación con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOH 97:3) para dar 88 mg (64%) de éster etílico del ácido 3-hidroxi-6-(3-nitrofenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1 b]tiazol-3-carboxílico.

HPLC (254 nm): R_t : 5,66 min.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,54 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2 H), 8,27 (dt, J = 1,2, 8,2 Hz, 1 H), 8,24 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,80 (ddd, J = 1,2, 1,4, 7,9 Hz, 1 H), 7,70 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,12-7,17 (m, 2 H), 4,41 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,15 (s ancho., 1 H), 3,96 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 413,0914, encontrado 413,0911.

Procedimiento B

- 25 Etapa c

Éster etílico del ácido 6-(3-nitrofenil)-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico

- 30 Éster etílico del ácido 3-hidroxi-6-(3-nitrofenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1 b]tiazol-3-carboxílico (306 mg, 0,743 mmol) se disolvió en oxiclورو de fósforo (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se sometió a reflujo durante 9 horas. Los volátiles se separaron por destilación a presión reducida y el residuo se recogió con DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

MS (ESI): 395[$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Procedimiento E

Etapa a

- 35 Éster etílico del ácido 6-(3-amino-fenil)-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico

5 Éster etílico del ácido 6-(3-nitrofenil)-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]-tiazol-3-carboxílico (200 mg, 0,508 mmol) se disolvió en una mezcla dioxano/agua 5:1 (3 ml). Se añadieron polvo de cinc (133 mg, 2,03 mmol, 4 eq) y cloruro de amonio (271 mg, 5,08 mmol, 10 eq) y la mezcla se agitó a 100 °C. Después de 4 horas se hizo una adición de polvo de cinc (37 mg) y se continuó el calentamiento durante 1,5 horas más. A continuación se diluyó con agua, se hizo básica mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 82 mg de 6-(3-amino-fenil)-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]éster etílico del ácido tiazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color blancuzco, que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

MS (ESI): 365[M + H]⁺.

10 Procedimiento E

Etapa e

Éster etílico del ácido 7-piridin-4-il-6-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico

15 Éster etílico del ácido 6-(3-amino-fenil)-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico (33 mg, 0,091 mmol) se disolvió en DCM seco (0,5 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió isocianato de p-trifluorometilfenilo (0,014 ml, 0,100 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se evaporó hasta sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 97:3) para dar 31 mg (61%) de éster etílico del ácido 7-piridin-4-il-6-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico.

MS (ESI): 552[M + H]⁺.

20 Éster etílico del ácido 7-piridin-4-il-6-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico (31 mg, 0,056 mmol) se suspendió una solución 7 N de amoníaco en metanol (1,5 ml) en un tubo de Pyrex con tapón de rosca. La mezcla se agitó a 60 °C durante 32 horas y después se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El sólido suspendido se filtró, se lavó con DCM y se en seco a 50 °C bajo alto vacío para dar 13 mg de 7-piridin-4-il-6-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-pirazolo[5,1-b]tiazol-amida del ácido 3-carboxílico (46%) como un sólido blanco blancuzco.

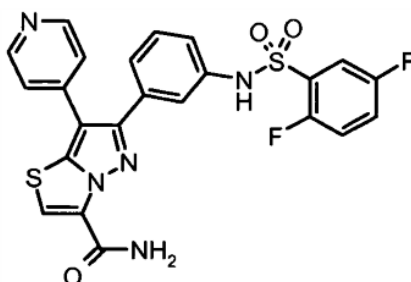
HPLC (254 nm): R_t: 5,22 min.

¹H-RMN (401MHz, DMSO-d₆) δ = 9,10 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,56 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2 H), 8,46 (s, 1 H), 8,40 (br. s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,68 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,60-7,66 (m, 5 H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,21-7,31 (m, 2 H), 7,17 (dt, J = 1,0, 7,0 Hz, 1 H).

30 HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₁₈F₃N₆O₂S [M+ H]⁺ 523,1159, encontrado 523,1161.

Ejemplo 17

Preparación de 6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-fenil]-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-amida del ácido carboxílico [(I)A, X = CH, R', R₂, R₃, R₄, R₅ = H, W = CHCCONH₂, R'₆ = 2,5-difluorofenil] (Comp. n° 17)



35 Procedimiento E

Etapa c

Éster etílico del ácido 6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-fenil]-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico

40 Éster etílico del ácido 6-(3-amino-fenil)-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico (33 mg, 0,091 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 16) se disolvió en piridina seca (0,5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de difluorobencensulfonilo (0,013 ml, 0,100 mmol, 1,1 eq) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró entonces a presión reducida, se recogió con acetato de etilo y se

lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 97:3) para dar 30 mg (61%) del producto deseado.

MS (ESI): 541[M + H]⁺.

Amida del ácido 6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-fenil]-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico

- 5 Éster etílico del ácido 6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-fenil]-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico (30 mg, ácido 0,055 mmol) se suspendió en una solución de amoníaco 7 N en metanol (1 ml) a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se recogió con DCM y se evaporó hasta sequedad tres veces. El sólido de color beige se secó bajo vacío a temperatura ambiente para dar 26 mg (93%) de la amida del ácido 6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-fenil]-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico.

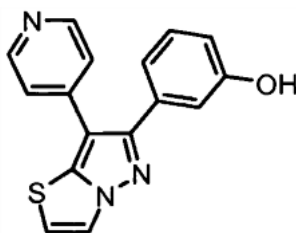
- 10 HPLC (254 nm): R_t: 4,44 min.

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,89 (s, 1 H), 8,51 (br. s, 2 H), 8,39 (br. s, 1 H), 8,37 (br. s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,46-7,62 (m, 3 H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,25 (dt, J = 1,5, 6,0 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 1,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,11-7,18 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₁₆F₂N₅O₃S₂ [M + H]⁺ 512,0657, encontrado 512,0656.

- 15 Ejemplo 18

Preparación de 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol [(I)P, X = CH, R', R2, R3, R4, R5, W = CHCH] (Comp. n° 20)



- 20 Procedimiento B

Etapas

6-(3-metoxi-fenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-ol

- 25 5-(3-metoxi-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-tiol preparado como se describe en el Ejemplo 8 (115 mg, 0,406 mmol) se disolvió en una mezcla de THF/agua 1:1 (3 ml). Se añadió una solución acuosa al 55% de cloroacetaldehído (0,071 ml, 0,609 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar 123 mg (93%) de producto bruto, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

MS (ESI): 326[M + H]⁺.

- 30 Procedimiento b

Etapas

6-(3-metoxi-fenil)-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol

- 35 6-(3-metoxi-fenil)-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-ol en bruto (120 mg, 0,369 mmol) se disolvió en dimetoxietano seco (2 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron anhídrido trifluoroacético (0,200 ml, 1,416 mmol, 3,8 eq) y trietilamina (0,100 ml, 0,718 mmol, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se diluyó a continuación con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 97:3) para dar 69 mg (61%) de 6-(3-metoxi-fenil)-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol en forma de sólido de color blanco.

- 40 HPLC (254 nm): R_t: 5,62 min.

^1H -RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 8,39 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,19-7,22 (m, 2 H), 7,5 hasta 7,9 (m, 2 H), 7,03 (ddd, J = 8,2, 2,6,1,0 Hz, 1 H); 3,74 (s, 3 H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 308,0852, encontrado 308,0851.

Procedimiento I

5 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol

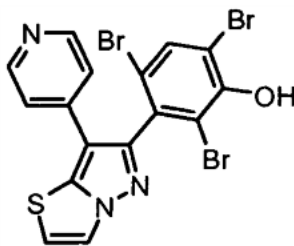
6-(3-metoxi-fenil)-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol (65 mg, 0,212 mmol) se disolvió en DCM seco (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en DCM (0,850 ml, 0,848 mmol, 4 eq) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió hielo a la mezcla de reacción, seguido de NaHCO_3 acuoso saturado hasta pH 6. La fase acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó y se evaporó hasta sequedad. Un sólido insoluble formado durante la extracción y que se filtró y se combinó con la capa orgánica. El producto en bruto se recogió con tolueno y se concentró hasta sequedad tres veces y el mismo tratamiento se repitió con DCM. Se obtuvieron 50 mg de 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol (80%) en forma de sólido de color amarillo pálido.

HPLC (254 nm): R_t : 5,02 min.

15 ^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,57 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,37 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,18-7,22 (m, 2 H), 6,88-6,95 (m, 2 H), 6,84 (ddd, J = 1,0, 2,4, 8,1 Hz, 1 H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 294,0696, encontrado 294,0690.

Ejemplo 19

20 Preparación de 2,4,6-tribromo-3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol [(I)P, X = CH, R' = H, R3 = H, R4, R5 = Br, W = CHCH]



25 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol preparado como se describe en el Ejemplo 18 (50 mg, 0,171 mmol) se suspendió en DCM seco (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió diisopropilamina (0,007 ml, 0,050 mmol, 0,3 eq). Una solución de N-bromosuccinimida (61 mg, 0,342 mmol, 2 eq) en DCM (2 ml) y después se añadió lentamente en aproximadamente 30 minutos y se continuó la agitación durante 2 horas. A continuación se añadió DMF (2 ml) para proporcionar la disolución completa, seguido de una segunda alícuota de NBS (25 mg, 0,171 mmol, 1 eq) y se continuó la agitación durante 2 horas más. La mezcla se diluyó a continuación con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 96:4) y después se trató con éter etílico para dar 52 mg (67%) de 30 2,4,6-tribromo-3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol en forma de un sólido de color amarillo.

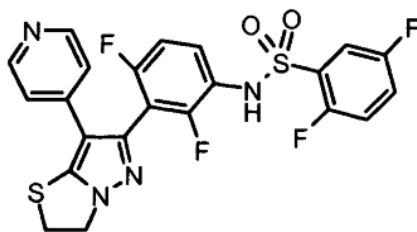
HPLC (254 nm): R_t : 5,53 min.

^1H RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,5 (br. s, 1 H), 8,51 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,48 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 6,91-7,09 (m, 2 H).

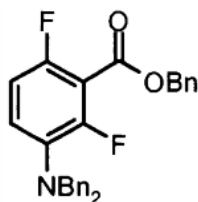
HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Br}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 527,8011, encontrado 527,7997.

35 Ejemplo 20

Preparación de N-[2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida [(I)A, X = CH, R' = H, R3, R4 = H, R2, R5 = F, W = CH_2CH_2 , R'6 = 2,5-difluoro-fenil] (Comp. n° 23)



Éster bencílico del ácido 3-dibencilamino-2,6-difluoro-benzoico (8)



5 A 2,4-difluoro-fenilamina (a, 2,0 g, 15.5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadieron carbonato potásico (6,0 g, 45 mmol) y bromuro de bencilo (5,49 ml, 35 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano para dar dibencil-(2,4-difluoro-fenil)-amina como un aceite incoloro (4,34 g, 90%).

10 A dibencil-(2,4-difluoro-fenil)-amina (3,097 g, 10,02 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, enfriada a -78 °C en baño de acetona/hielo seco, se añadió lentamente n-butil-litio (1,6 M en hexano, 6,88 ml, 11,02 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, se añadió cloroformiato de bencilo (1,54 ml, 11,02 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5% acetato de etilo en hexano al 10% de clasificación de acetato para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,0 g, 90%).

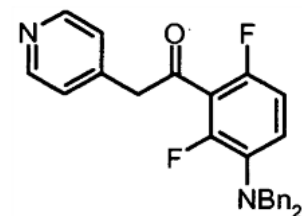
HPLC (254 nm): R_t: 8,67 min. ¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,20-7,46 (m, 15 H), 7,15 (m, 1 H), 6,98 (td, J = 1,5, 9,2 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 4,27 (s, 4 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₂₃F₂NO₂ [M + H]⁺ 444,1770, encontrado 444,1771.

20 Procedimiento A

Etapa e

1-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona



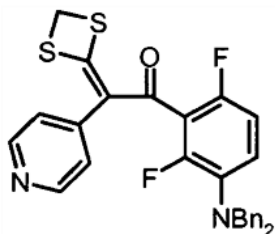
25 A 4-metil-piridina (806 μl, 8,33 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (35 ml) se añadió a 0 °C hexametildisilazida sódica 1 M en tetrahidrofurano (16,66 ml, 16,66 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos. Se disolvió éster bencílico del ácido 3-bencilamino-2,6-difluoro-benzoico (3,691 g, 8,33 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió gota a gota a la solución con 4-metil-piridina, la reacción se agitó a 0 °C durante una hora. La reacción se vertió en una solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 30% en hexano para dar el compuesto del título (1,775 g, 50%).

MS (ESI): 429[M + H]⁺.

Procedimiento A

Etapa f

1-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-2-[1,3]ditietan-2-iliden-2-piridin-4-il-etanona



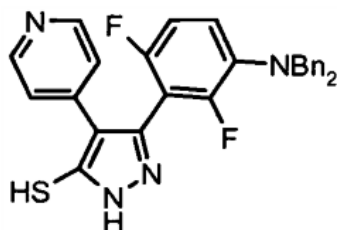
- 5 A una solución de 1-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-2-piridin-4-il-etanona (2,14 g, 4,994 mmol) en DMSO seco (22 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato de potasio sólido (2,07 g, 15 mmol, 3 eq) a temperatura ambiente, seguido de disulfuro de carbono (0,9 ml, 15 mmol, 3 eq) y dibromometano (1,05 ml, 15 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se vertió en agua con hielo agitada (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo 7:3-6:4) para obtener 1,26 g de 1-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-2-[1,3]ditietan-2-iliden-2-piridin-4-il-etanona en forma de un sólido de color amarillo (49%).

MS (ESI): 517[M + H]⁺.

Procedimiento A

15 Etapa g

5-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il-tiol



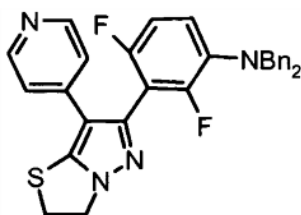
- 20 1-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-2-[1,3]ditietan-2-iliden-2-piridin-4-il-etanona (1,26 g, 2,44 mmol) se suspendió en etanol absoluto (10 ml). Se añadió gota a gota hidrazina monohidrato (0,473 ml, 9,755 mmol, 4 eq) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La suspensión se concentró a presión reducida, se recogió con tolueno (2 x 20 ml) y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto (1,35 g) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ESI): 485[M + H]⁺.

Procedimiento B

Etapa a

25 Dibencil-[2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-amina



5-(3-dibencilamino-2,6-difluoro-fenil)-4-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il-tiol (1,26 g, 2,6 mmol) se disolvió en DMF seco (33 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato de potasio sólido (1,8 g, 13 mmol, 5 eq) seguido por 1,2-

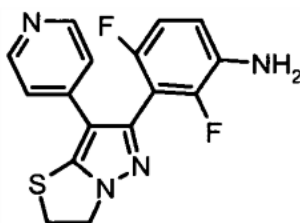
5 dibromoetano (0,252 ml, 2,86 mmol, 1,1 eq) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación se eliminó la DMF a presión reducida y el residuo se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvieron 537 mg de dibencil-[2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-amina en forma de un sólido de color blanco (47% en 2 etapas).

MS (ESI): 511[M + H]⁺.

Procedimiento E

Etapa b

2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenilamina



10 A dibencil-[2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-amina (180 mg, 0,34 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió ácido trifluoro-metansulfónico (3,5 ml) en un vial sellable en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó bajo irradiación con microondas a 120 °C durante diez minutos. El producto en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con solución de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se aisló por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo: hexano (1:1) (115 mg).

MS (ESI): 331[M + H]⁺.

Procedimiento E

Etapa c

20 N-[2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida

25 A 2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il) fenilamina (115 mg, 0,54 mmol) en piridina (3 ml) se añadió cloruro de 2,5-difluoro-bencensulfonilo (88 µl, 0,81 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante una hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se secó. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar una mezcla de mono y bis-sulfonamida. El producto en bruto se disolvió en THF (4 ml). Se añadió una solución de KOH 1 M (4 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. N-[2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida (64 mg, 37%) se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexano.

HPLC (254 nm): R_t: 5,58 min.

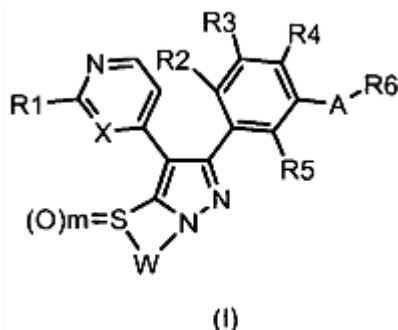
¹H RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,71 (br. s, 1 H), 8,40-8,43 (m, 2H), 7,51-7,60 (m, 1 H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,22 (td, J = 1,4, 8,8 Hz, 1 H), 6,78-6,83 (m, 2 H), 4,48 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 7,6 Hz, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₅F₄N₄O₂S₂ [M + H]⁺ 507,0567, encontrado 507,0575.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

5 X es CH o N;

R1 es hidrógeno, halógeno, NR7R8, NHCOR9, SR10 o SO₂R10, en donde:

10 R7 y R8 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o R7 y R8 tomados juntos pueden formar un grupo ftalilo,

R9 es OR10, NR11R12 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo (C₁-C₈) alquilo lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈) o alqueno (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo,

15 R10 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo,

20 R11 y R12 son, independientemente uno de otro, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos R11 y R12 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo o grupo heteroatómico adicional seleccionado entre S, O, N o NH;

25 R2, R3, R4 y R5 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, triclorometilo, ciano, OR13 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, y cicloalquilo (C₃-C₈), en donde:

R13 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado y cicloalquilo (C₃-C₈);

30 A es -O-, -CON(Y)-, -CON(Y)O-, -CON(Y)N(Y)-, -CON(Y)SO₂-, -SO₂N(Y)-, -SO₂N(Y)O-, -SO₂N(Y)N(Y)-, -SO₂N(Y)CO-, -SO₂N(Y)CON(Y)-, -SO₂N(Y)SO₂-, -N(Y)CO₂-, -N(Y)SO₂-, -N(Y)CON(Y)-, -N(Y)CSN(Y)-, -N(Y)CON(Y)N(Y)-, -N(Y)COO-, -N(Y)CON(Y)SO₂-, -N(Y)SO₂N(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)-, -C(R'R'')CSN(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)O-, -C(R'R'')CON(Y)N(Y)-, -C(R'R'')CON(Y)SO₂-, -C(R'R'')SO₂N(Y)-, -C(R'R'')SO₂N(Y)O-, -C(R'R'')SO₂N(Y)N(Y)-, -C(R'R'')SO₂N(Y)CO-, -C(R'R'')SO₂N(Y)SO₂-, -C(R'R'')N(Y)CO-, -C(R'R'')N(Y)SO₂-, -C(R'R'')N(Y)CON(Y)-, -C(R'R'')N(Y)CSN(Y)-, -C(R'R'')N(Y)COO- ó -C(R'R'') N(Y)SO₂N(Y)-, en donde:

35 Y es hidrógeno o un alquilo (C₁-C₃) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, y R' y R'' son, independientemente uno de otro, hidrógeno o un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente, o tomado junto con el átomo de carbono al que están unidos R' y R'' pueden formar un cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido;

40 R6 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; m es un número entero de 0 a 2;

W es $(CH_2)_n$, en donde n es un número entero de 2 a 4, $CH(R_{14})-CH(R_{15})$ ó $C(R_{14})=C(R_{15})$, en donde

5 R14 y R15 son, independientemente uno de otro, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o R14 es hidrógeno y R15 es COR16, o R15 es hidrógeno y R14 son COR16, en donde:

R16 es OR17, NR18R19 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde:

10 R17 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

15 R18 y R19 son, independientemente uno de otro, un hidrógeno, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo, arilo y heteroarilo, o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R18 y R19 puede formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional o grupo heteroatómico seleccionado de S, O, N ó NH;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 2. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1, en donde:

A es-O-, -CON(Y)-, -CON(Y)SO₂-, -SO₂N(Y)-, -N(Y)CO-, -N(Y)SO₂-, -N(Y)CON(Y)-, -N(Y)CSN(Y)-, en donde: Y, R' y R" son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 2, en donde:

R1 es hidrógeno o NR7R8, en donde:

25 R7 y R8 son, independientemente uno de otro, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo, arilo y heteroarilo.

4. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 2, en donde:

R2, R3, R4 y R5 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, triclorometilo o ciano.

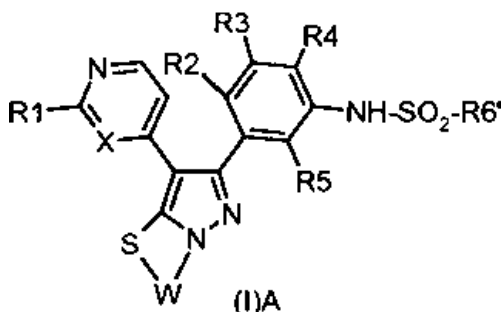
30 5. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 2, en donde:

R6 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo, arilo y heteroarilo.

6. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable como se define en las reivindicaciones 1 a 5, que se selecciona del grupo constituido por:

35 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-urea,
1-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-p-tolil-urea,
1-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
3-fluoro-N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-bencensulfonamida,
40 1-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-urea,
3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol,
3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenol,
2,5-difluoro-N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-bencensulfonamida,
3-(1,1-dioxo-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol,
45 2,5-difluoro-N-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-bencensulfonamida,
N-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida,
amida del ácido [3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-furan-2-sulfónico,
amida del ácido [3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)-fenil]-tiofen-3-sulfónico,
N-(4-ter-butil-fenil)-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-benzamida,
50 Amida del ácido 7-piridin-4-il-6-[3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico,
Amida del ácido 6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-fenil]-7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-3-carboxílico,
1-(4-ter-butil-fenil)-3-[3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-urea,

- 1-[3-(1-oxo-7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol,
 2,5-difluoro-N-[3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-bencensulfonamida,
 1-[3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
 5 N-[2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida,
 3-(7-piridin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-N-(4-trifluoro-metil-fenil)-benzamida,
 2,6-dibromo-3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol,
 N-{4-[6-(3-hidroxi-fenil)-pirazolo[5,1-b]tiazol-7-il]-piridin-2-il}-acetamida,
 3-[7-(2-amino-pirimidin-4-il)-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il]-fenol,
 10 N-[2,4-difluoro-3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida,
 N-(4-{6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-fenil]-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-7-il}-piridin-2-il)-
 acetamida,
 N-[4-(6-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-7-il}-piridin-2-il)-acetamida,
 15 1-[3-(7-pirimidin-4-il-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
 1-{3-[7-(2-amino-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
 N-(4-{6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-fenil]-pirazolo[5,1b]-tiazol-7-il}-piridin-2-il)-acetamida,
 N-[4-(6-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-pirazolo[5,1-b]-tiazol-7-il}-piridin-2-il)-acetamida,
 1-[3-(7-pirimidin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-3-(4-trifluoro-metil-fenil)-urea, 1-{3-[7-(2-amino-pirimidin-
 4-il)-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
 20 N-(4-{6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-2,6-difluoro-fenil]-2,3-dihidro-pirazolo[5,1-b]tiazol-7-il}-piridin-2-
 il)-acetamida,
 N-(4-{6-[3-(2,5-difluoro-bencensulfonilamino)-2,6-difluoro-fenil]-pirazolo[5,1-b]tiazol-7-il}-piridin-2-il)-
 acetamida,
 N-[2,4-difluoro-3-(7-pirimidin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida,
 25 N-{3-[7-(2-amino-pirimidin-4-il)-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencensulfonamida,
 3-(7-piridin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida,
 3-(7-pirimidin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida,
 3-[7-(2-amino-pirimidin-4-il)-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il]-N-(4-trifluoro-metil-fenil)-benzamida y
 3-(7-pirimidin-4-il-pirazolo[5,1-b]tiazol-6-il)-fenol.
- 30 7. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)A:

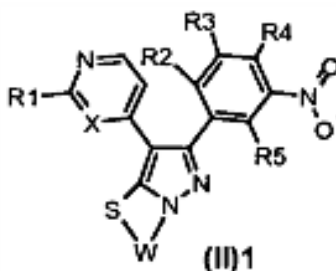


en donde

R6' es como el R6 definido en la reivindicación 1 pero no es hidrógeno, y

- 35 W, X, R1, R2, R3, R4 y R5 son como se definen en la reivindicación 1, caracterizado porque el proceso comprende las siguientes etapas:

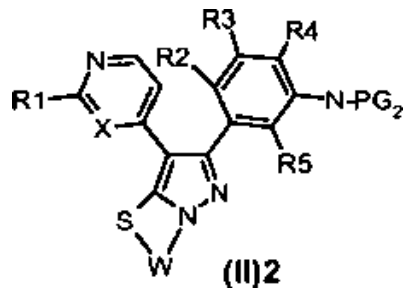
a) bien la reducción de un compuesto de fórmula (II) 1:



en donde W, X, R1, R2, R3, R4 y R5 son como se han definido anteriormente;

o

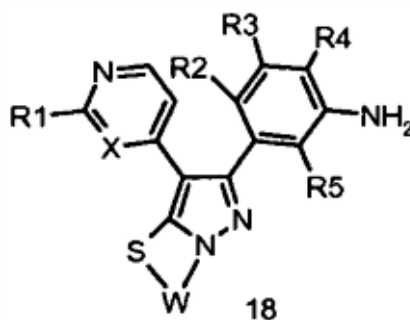
b) eliminando el grupo protector del resto amino de un compuesto de fórmula (II)2:



5 en donde PG₂ es un grupo protector adecuado del resto amino, tal como bencilo, bis-bencilo, p-metoxibencilo, tritilo, ftaloilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, y similar, y

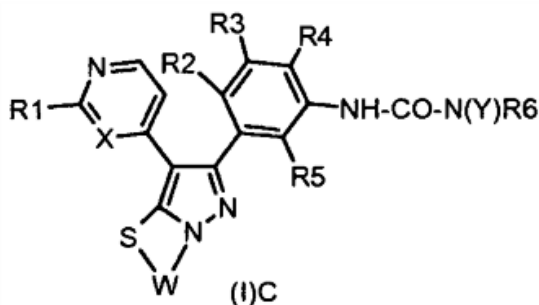
W, X, R1, R2, R3, R4 y R5 son como se ha definido anteriormente;

c) acoplado el compuesto resultante de fórmula 18:



10 en donde W, X, R1, R2, R3, R4 y R5 son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula R6'SO₂Cl, en donde R6' es como se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (I)A como se ha definido anteriormente, separando opcionalmente el compuesto resultante de fórmula (I)A en los isómeros individuales, y/o transformándolo en otro derivado de fórmula (I)A y o en una sal farmacéuticamente aceptable.

15 8. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)C:

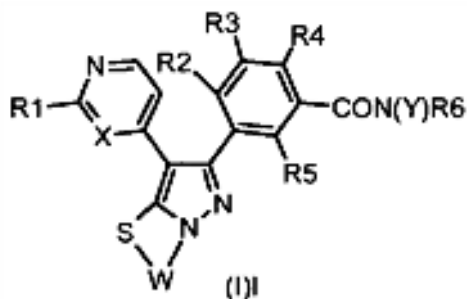


en donde R6 es como se define en la reivindicación 1 a excepción de hidrógeno; W, X, R1, R2, R3, R4, y R5 son como se definen en la reivindicación 1, e Y es hidrógeno, caracterizado porque el proceso comprende las siguientes etapas:

20 e) acoplado el compuesto de fórmula 18, tal como se define en la reivindicación 7, con un compuesto de fórmula R6'NCO, en donde R6' es como se define en la reivindicación 8, para dar un compuesto de fórmula (I)C, tal como se ha definido anteriormente, separando opcionalmente el

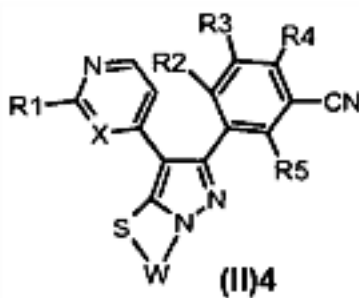
compuesto resultante de fórmula (I)C en los isómeros individuales, y/o su transformación en otro derivado de fórmula (I)C y/o en una sal farmacéuticamente aceptable.

9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)I:



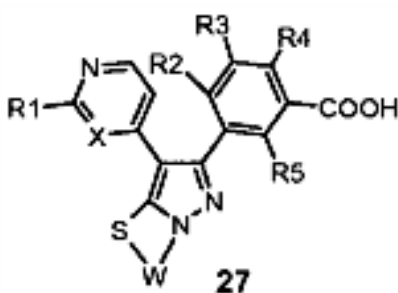
- 5 en donde W, X, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se definen en la reivindicación 1, caracterizado porque el proceso comprende las siguientes etapas:

- a) hidrolizar un compuesto de fórmula (II)4:



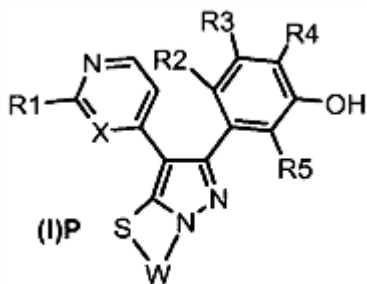
en donde W, X, R1, R2, R3, R4 y R5 son como se han definido anteriormente;

- 10 b) condensar el compuesto resultante de fórmula 27:



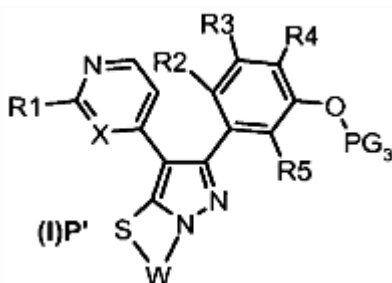
- 15 en donde W, X, R1, R2, R3, R4 y R5 son como se han definido anteriormente, con una amina primaria o secundaria de fórmula R6-N(Y)H, en donde R6 e Y son como se definen en la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula (I)I como se ha definido anteriormente, separar opcionalmente el compuesto resultante de fórmula (I)I en los isómeros individuales, y/o transformarlo en otro derivado de fórmula (I)I y/o en una sal farmacéuticamente aceptable.

10. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)P:



en donde W, X, R1, R2, R3, R4 y R5 son como se definen en la reivindicación 1, caracterizado porque el proceso comprende la siguiente etapa:

a) desproteger el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (I)P':



5

en donde X, X, R1, R2, R3, R4 y R5 son como se han definido anteriormente y PG₃ es un grupo protector adecuado del resto hidroxilo, tales como metil bencilo, p-metoxibencilo, tritilo y similar, para dar un compuesto de fórmula (I)P como se ha definido anteriormente, separar opcionalmente el compuesto resultante de fórmula (I)P en los isómeros individuales, y/o transformarlo en otro derivado de fórmula (I)P y/o en una sal farmacéuticamente aceptable.

10

11. Un procedimiento in vitro para inhibir la actividad de la familia RAF, que comprende poner en contacto dicho receptor con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 1.

15

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

13. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, o composiciones farmacéuticas de la misma como se han definido en la reivindicación 12 y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

20

14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, para su uso como un medicamento.

15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para tratar el cáncer.