

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 466**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4184** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2004 E 10195498 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2305250**

54 Título: **Derivados de bencimidazol y sus usos como inhibidores de proteína quinasas**

30 Prioridad:

**03.07.2003 GB 0315657**

**03.07.2003 US 484685 P**

**24.10.2003 US 514374 P**

**24.10.2003 GB 0324919**

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

**25.04.2014**

73 Titular/es:

**ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)**

**Milton Road**

**Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, GB**

72 Inventor/es:

**BERDINI, VALERIO;**

**O'BRIEN, MICHAEL ALISTAIR;**

**CARR, MARIA GRAZIA;**

**EARLY, THERESA RACHEL;**

**NAVARRO, EVA FIGUEROA;**

**GILL, ADRIAN LIAM;**

**HOWARD, STEVEN;**

**TREWARTH, GARY;**

**WOOLFORD, ALISON JO-ANN;**

**WOODHEAD, ANDREW JAMES y**

**WYATT, PAUL GRAHAM**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 457 466 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de bencimidazol y sus usos como inhibidores de proteína quinasas

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirazol que inhiben o modulan la actividad de Quinasas dependientes de Ciclinas (CDK), Glucógeno Sintasa Quinasas (GSK) y Aurora quinasas, al uso de los compuestos en el tratamiento o profilaxis de estados de enfermedad o afecciones mediadas por las quinasas, y a nuevos compuestos que tienen actividad de inhibición o de modulación de quinasas. Además se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen a los compuestos y a nuevos compuestos intermedios químicos.

10

**Antecedentes de la invención**

15 Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia diversidad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I y II, Academic Press, San Diego, CA). Las quinasas se pueden clasificar en familias mediante los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos en secuencias que corresponden generalmente a cada una de estas familias de quinasas (por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9: 576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253: 407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70: 419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73: 585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBOJ., 20 13: 2352-2361 (1994)).

25 Las proteína quinasas se pueden caracterizar por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras quinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido, e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína quinasa individual puede estar regulada por más de un mecanismo.

30 Las quinasas regulan muchos procesos celulares diferentes que incluyen, pero no se limitan a, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, mediante la adición de grupos fosfato a proteínas diana. Estos sucesos de fosforilación actúan como interruptores de activación/desactivación molecular que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La fosforilación de proteínas diana se produce como respuesta a una diversidad de señales extracelulares (factores hormonales, neurotransmisores, de crecimiento y de diferenciación, etc.), sucesos en el ciclo celular, tensiones ambientales o nutricionales, etc. Las funciones apropiadas de proteína quinasa en las vías de señalización para activar o inactivar (directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, 35 proteína del citoesqueleto, canal o bomba de iones, o factor de transcripción. La señalización no controlada debida a un control defectuoso de la fosforilación de proteínas ha sido implicada en un número de enfermedades, que incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmune, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central, y angiogénesis.

40 Quinasas Dependientes de Ciclinas

El proceso de división celular eucariota se puede dividir ampliamente en una serie de fases secuenciales denominadas G1, S, G2 y M. Se ha mostrado que la progresión correcta a través de las diversas fases del ciclo celular depende críticamente de la regulación espacial y temporal de una familia de proteínas conocidas como 45 quinasas dependientes de ciclinas (cdk) un conjunto diverso de sus asociados de proteínas afines denominados ciclinas. Las Cdk son proteínas homólogas serina-treonina quinasa cdc2 (también conocidas como cdk1) que son capaces de usar ATP como un sustrato en la fosforilación de diversos polipéptidos en un contexto dependiente de secuencias. Las ciclinas son una familia de proteínas caracterizadas por una región de homología, que contiene aproximadamente 100 aminoácidos, denominada la "caja de ciclina" que se usa en la unión a, y en la definición de la selectividad hacia, proteínas asociadas cdk específicas.

50 La modulación de los niveles de expresión, velocidades de degradación, y niveles de activación de diversas cdk y ciclinas a través el ciclo celular conduce a la formación cíclica de una serie de complejos cdk/ciclina, en los que las cdk son enzimáticamente activas. La formación de estos complejos controla el paso a través de puntos de control discretos del ciclo celular y por lo tanto permite que el proceso de división celular continúe. Si no se satisfacen los criterios bioquímicos requeridos previamente en un punto de control dado del ciclo celular, es decir fracaso al formar un complejo requerido de cdk/ciclina, puede conducir a la detención del ciclo celular y/o apoptosis celular. La proliferación celular anómala, tal como se manifiesta en el cáncer, a menudo se puede atribuir a la pérdida del control correcto del ciclo celular. Por lo tanto, la inhibición de la actividad enzimática de cdk proporciona un medio con el cual las células que se dividen de forma anómala pueden presentar su división detenida y/o se pueden 60 eliminar. La diversidad de cdk, y complejos de cdk, y sus papeles críticos en la mediación del ciclo celular, proporciona un amplio espectro de dianas terapéuticas potenciales mencionadas en base a una explicación bioquímica definida.

65 La progresión desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular está regulada principalmente por cdk2, cdk3, cdk4 y cdk6 a través de la asociación con miembros de las ciclinas de tipo D y E. Las ciclinas de tipo D parecen fundamentales

en el permiso para pasar más allá del punto de restricción de G1, donde el complejo cdk2/ciclina E es fundamental para la transición de la fase G1 a S. Se cree que el avance posterior a través de la fase S y la entrada en G2 requiere el complejo cdk2/ciclina A. Tanto la mitosis, como la fase de transición de G2 a M que la desencadena, están reguladas por complejos de cdk1 y las ciclinas de tipo A y B.

5 Durante la fase G1, la proteína del Retinoblastoma (Rb), y proteínas de bolsillo relacionadas tales como p130, son sustratos para complejos cdk(2, 4, y 6)/ciclina. El avance a través de G1 está facilitado en parte por la hiperfosforilación, y por lo tanto inactivación, de Rb y de p130 por los complejos cdk(4/6)/ciclina-D. La hiperfosforilación de Rb y p130 causa la liberación de factores de transcripción, tales como E2F, y por lo tanto la  
10 expresión de genes necesarios para el avance a través de G1 y para la entrada en la fase S, tal como el gen para la ciclina E. La expresión de ciclina E facilita la formación del complejo cdk2/ciclina E que amplifica, o mantiene, los niveles de E2F a través de la fosforilación adicional de. El complejo cdk2/ciclina E también fosforila otras proteínas necesarias para la replicación del ADN, tales como NPAT, que ha sido implicada en la biosíntesis de histonas. El avance de G1 y la transición G1/S también están reguladas a través de la vía Myc estimulada por mitógenos, que se  
15 alimenta en la vía de cdk2/ciclina E. Además, Cdk2 está conectada a la vía de respuesta al daño en el ADN mediada por p53 a través de la regulación de p53 de los niveles de p21. p21 es un inhibidor de proteínas de cdk2/ciclina E y por lo tanto es capaz de bloquear, o de retrasar, la transición G1/S. Por lo tanto, el complejo cdk2/ciclina E puede representar un punto donde los estímulos bioquímicos desde las vías de Rb, Myc y p53 están integrados en cierta medida. Por lo tanto, cdk2 y/o el complejo cdk2/ciclina E representan buenas dianas para agentes terapéuticos  
20 diseñados para detener, o recuperar el control del ciclo celular en células que se dividen de forma anómala.

El papel exacto de cdk3 en el ciclo celular no está claro. Hasta el momento no se ha identificado ningún asociado de ciclina afín, sino una forma negativa dominante de células retardadas cdk3 en G1, lo que sugiere por lo tanto que cdk3 en un papel en la regulación de la transición de G1/S.

25 Aunque la mayoría de las cdk han sido implicados en la regulación del ciclo celular, existen evidencias de que determinados de la familia de cdk están implicados en otros procesos bioquímicos. Esto se observa modo de ejemplo con la cdk5 que es necesaria para el desarrollo neuronal correcto y que también ha sido implicada en la fosforilación de varias proteínas neuronales tales como Tau, NUDE-1, sinapsina 1, DARPP32 y el complejo  
30 Munc18/Syntaxina 1A. La cdk5 neuronal se activa convencionalmente mediante unión a las proteínas p35/p39. Sin embargo, la actividad de cdk5 se puede desregular mediante la unión de p25, una versión truncada de p35. La conversión de p35 en p25, y la desregulación posterior de la actividad de cdk5, puede estar inducida por isquemia, excitotoxicidad, y péptidos β-amiloides. En consecuencia, p25 ha sido implicado en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer, y por lo tanto es de interés como una diana para agentes terapéuticos  
35 dirigidos frente a estas enfermedades.

La cdk7 es una proteína nuclear que tiene actividad CAK de cdc2 y se une a la ciclina H. La cdk7 se ha identificado como componente del complejo de transcripción TFIIH que tiene actividad de dominio C-terminal de la ARN polimerasa II (CTD). Esto se asocia con la regulación de la transcripción de HIV-1 a través de una ruta bioquímica  
40 mediada por Tat. La cdk8 se une a la ciclina C y ha sido implicada en la fosforilación del CTD de la ARN polimerasa II. De forma análoga, el complejo cdk9/ciclina-T1 (complejo P-TEFb) ha sido implicado en el control de la elongación de la ARN polimerasa II. PTEF-b también es necesario para la activación de la transcripción del genoma de HIV-1 mediante el trans activador viral Tat a través de su interacción con la ciclina T1. Por lo tanto, cdk7, cdk8, cdk9 y el complejo P-TEFb son dianas potenciales para agentes terapéuticos antivirales.

45 A un nivel molecular, la mediación de la actividad del complejo cdk/ciclina requiere una serie de sucesos de fosforilación estimuladora o inhibidora, o de desfosforilación. La fosforilación de cdk se realiza mediante un grupo de quinasas que activan a cdk (CAK) y/o quinasas tales como wee1, Myt1 y Mik1. La desfosforilación se realiza mediante fosfatasas tales como cdc25 (a y c), pp2a, o KAP.

50 La actividad del complejo cdk/ciclina se puede regular adicionalmente con dos familias de inhibidores endógenos celulares proteicos: la familia Kip/Cip, o la familia INK. Las proteínas INK unen específicamente cdk4 y cdk6. p16<sup>ink4</sup> (también conocido como MTS1) es un gen supresor tumoral potencial que está mutado, o suprimido, en un gran número de cánceres primarios. La familia Kip/Cip contiene proteínas tales como p21<sup>Cip1, Waf1</sup>, p27<sup>Kip1</sup> y p57<sup>Kip2</sup>. Tal  
55 como se ha analizado anteriormente, p21 está inducido por p53 y es capaz de inactivar de los complejos cdk2/ciclina (E/A) y cdk4/ciclina (D1/D2/D3). Se han observado niveles de expresión de p27 atípicamente bajos en cánceres de mama, colon y próstata. Por el contrario, se ha mostrado que la sobreexpresión de la ciclina E en tumores sólidos se correlaciona con mal pronóstico en pacientes. La sobreexpresión de la ciclina D1 ha sido asociada con carcinomas de esófago, mama, escamoso, y de pulmón de células no pequeñas.

60 Los papeles fundamentales de las cdk, y de sus proteínas asociadas, en la coordinación y la conducción del ciclo celular en células en proliferación se han perfilado anteriormente. También se han descrito algunas de las rutas bioquímicas en las que las cdk desempeñan un papel fundamental. Por lo tanto, el desarrollo de monoterapias para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cánceres, usando agentes terapéuticos dirigidos  
65 genéricamente a las cdk, o a cdk específicas, es potencialmente muy deseable. Los inhibidores de cdk también se podrían usar posiblemente para tratar las afecciones tales como infecciones virales, enfermedades autoinmunes y

enfermedades neurodegenerativas, entre otras. Los agentes terapéuticos dirigidos por cdk también pueden proporcionar beneficios clínicos en el tratamiento de las enfermedades que se han descrito anteriormente cuando se usan en terapia de combinación con agentes terapéuticos existentes, o nuevos. Las terapias anticáncer dirigidas por cdk podrían tener potencialmente ventaja sobre muchos agentes antitumorales actuales ya que podrían no interactuar directamente con el ADN y por lo tanto reducirían el riesgo de desarrollo de tumores secundarios.

### Aurora Quinasas

De forma relativamente reciente, se ha descubierto una nueva familia de serina/treonina quinasas conocidas como las Aurora quinasas que están implicadas en las fases G2 y M del ciclo celular, y que son importantes reguladores de la mitosis.

El papel preciso de las Aurora quinasas aún no se ha dilucidado pero desempeñan una función en el control de punto de control mitótico, dinámica de cromosomas y citoquinesis (Adams et al., Trends Cell Biol., 11: 49-54 (2001)). Las Aurora quinasas están ubicadas en los centrosomas de las células en interfase, en los polos del huso bipolar y en la parte media del aparato mitótico.

Se han encontrado tres miembros de la familia Aurora quinasas en mamíferos hasta el momento (E. A. Nigg, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2: 21-32, (2001)). Éstos son:

Aurora A (también mencionada en la bibliografía como Aurora 2);

Aurora B (también mencionada en la bibliografía como Aurora 1); y

Aurora C (también mencionada en la bibliografía como Aurora 3).

Las Aurora quinasas tienen dominios catalíticos altamente homólogos pero difieren considerablemente en sus partes N-terminales (Katayama H, Brinkley WR, Sen S.; The Aurora kinases: role in cell transformation and tumorigenesis; Cancer Metastasis Rev. diciembre de 2003; 22 (4): 451-64).

Los sustratos de las Aurora quinasas A y B se han identificado como que incluyen una proteína motora de tipo quinesina, proteínas del huso mitótico, proteína histona H3, proteína del cinetocoro y la proteína supresora de tumores p53.

Se cree que las Aurora A quinasas están implicadas en la formación del huso y se llegan a localizar en el centrosoma durante la fase G2 temprana donde se fosforilan proteínas asociadas al huso (Prigent et al., Cell, 114: 531-535 (2003). Hirota et al, Cell, 114: 585-598, (2003) encontraron que las células empobrecidas en proteína quinasa Aurora A eran incapaces de entrar en mitosis. Además, se ha encontrado (Adams, 2001) que la mutación de la interrupción del gen de Aurora A en diversas especies conduce a anomalías mitóticas, que incluyen separación del centrosoma y defectos de maduración, anomalías en el huso y defectos de segregación de cromosomas.

Las Aurora quinasas se expresan generalmente en un bajo nivel en la mayoría de los tejidos normales, siendo las excepciones tejidos con una alta proporción de células que se dividen tales como el timo y los testículos. Sin embargo, se han encontrado niveles elevados de Aurora quinasas en muchos cánceres humanos (Giet et al., J. Cell. Sci. 112: 3591-361, (1999) y Katayama (2003). Además, la Aurora A quinasa funciona en la región 20q13 del cromosoma que se ha encontrado frecuentemente que está amplificado en muchos cánceres humanos.

Por lo tanto, por ejemplo, se ha detectado sobreexpresión significativa de Aurora A en cánceres humanos de mama, ovarios y pancreáticos (véase Zhou et al., Nat. Genet. 20: 189-193, (1998), Tanaka et al., Cancer Res., 59: 2041-2044, (1999) y Han et al., cancer Res., 62: 2890-2896, (2002).

Además, Isola, American Journal of Pathology 147, 905-911 (1995) ha informado que la amplificación del sitio de Aurora A (20q13) se correlaciona con un mal diagnóstico para pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos.

La amplificación y/o sobreexpresión de Aurora-A se observa en cánceres de vejiga humana y la amplificación de Aurora-A esta asociada con aneuploidía y comportamiento clínico agresivo, véase Sen et al., J. Natl. Cancer Inst, 94: 1320-1329 (2002).

Se ha detectado expresión elevada de Aurora-A en más de un 50 % de cánceres colorrectales, (véase Bischoff et al., EMBOJ., 17: 3052-3065, (1998) y Takahashi et al., Jpn. J. Cancer Res., 91: 1007-1014 (2000)), cánceres de ovarios (véase Gritsko et al. Clin. Cancer Res., 9: 1420-1426 (2003), y tumores gástricos, (véase Sakakura et al., British Journal of Cancer, 84: 824-831 (2001)).

Tanaka et al. Cancer Research, 59: 2041-2044 (1999) encontraron evidencias de sobreexpresión de Aurora A en un 94 % de adenocarcinomas ductales invasivos de la mama.

Además se han encontrado altos niveles de Aurora A quinasa en líneas celulares tumorales renal, cervical, neuroblastoma, melanoma, linfoma, pancreática y de próstata Bischoff et al. (1998), EMBO J., 17: 3052-3065 (1998); Kimura et al. J. Biol. Chem., 274: 7334-7340 (1999); Zhou et al., Nature Genetics, 20: 189-193 (1998); Li et al., Clin Cancer Res. 9 (3): 991-7 (2003)].

5 Aurora-B está altamente expresada en múltiples líneas celulares tumorales humanas, incluyen células leucémicas [Katayama et al., Gene 244: 1-7]. Los niveles de esta enzima aumentan como una función de la etapa de Duke en cánceres colorrectales primarios [Katayama et al., J. Natl Cancer Inst., 91: 1160-1162 (1999)].

10 Se han detectado altos niveles de Aurora-3 (Aurora-C) en varias líneas celulares tumorales, a pesar de que esta quinasa tiende a estar restringida en células germinales en tejidos normales (véase Kimura et al. Journal of Biological Chemistry, 274: 7334-7340 (1999)). También se informó de la sobreexpresión de Aurora-3 en aproximadamente un 50 % de cánceres colorrectales en el artículo de Takahashi et al., Jpn J. Cancer Res. 91: 1007-1014 (2001)].

15 Otros informes de la función de las Aurora quinasa en trastornos proliferativos se pueden encontrar en Bischoff et al., Trends in Cell Biology 9: 454-459 (1999); Giet et al. Journal of Cell Science, 112: 3591-3601 (1999) y Dutertre, et al. Oncogene, 21: 6175-6183 (2002).

20 Royce *et al* informan que la expresión del gen de Aurora 2 (conocido como STK15 o BTAK) se ha observado en aproximadamente un cuarto de los tumores de mama primarios. (Royce ME, Xia W, Sahin AA, Katayama H, Johnston DA, Hortobagyi G, Sen S, Hung MC; la expresión de STK15/Aurora-A en tumores de mama primarios está correlacionada con el grado nuclear pero no con el diagnóstico; Cancer. 1 de enero de 2004; 100 (1): 12-9).

25 El carcinoma de endometrio (EC) comprende al menos dos tipos de cáncer: los carcinomas endometrioides (EEC) son tumores relacionados con estrógenos, que son frecuentemente euploides y tienen un buen diagnóstico. Los carcinomas no endometrioides (NEEC; formas de células serosas y transparentes) no están relacionados con estrógenos, son frecuentemente aneuploides, y son clínicamente agresivos. También se ha encontrado que Aurora estaba amplificada en un 55,5 % de los NEEC pero no en cualquier EEC ( $P < 0,001$ ) (Moreno-Bueno G, Sanchez-Estevez C, Cassia R, Rodriguez-Perales S, Diaz-Urriarte R, Dominguez O, Hardisson D, Andujar M, Prat J, Matias-Guiu X, Cigudosa JC, Palacios J. CancerRes., 15 de septiembre de 2003: 63 (18): 5697-702).

30 Reichardt et al (Oncol Rep., Sep-Oct de 2003; 10 (5): 1275-9) han informado que el análisis cuantitativo de ADN por PCR para buscar la amplificación de Aurora en gliomas reveló que cinco de cada 16 tumores (31 %) de diferentes grados WHO (1x grado II, 1x grado III, 3x grado IV) mostró amplificación de ADN del gen de Aurora 2. Se hizo la hipótesis de que la amplificación del gen de Aurora 2 puede ser una alteración genética no aleatoria en gliomas humanos que desempeña un papel en las vías genéticas de la tumorigénesis.

35 Los resultados de Hamada et al (Br. J. Haematol., Mayo de 2003; 121 (3): 439-47) también sugieren que Aurora 2 es un candidato eficaz para indicar no solamente la actividad de la enfermedad sino también la tumorigénesis del linfoma no Hodgkin. El retraso del crecimiento celular tumoral resultante de la restricción de las funciones de este gen podrían ser un enfoque terapéutico para el linfoma no Hodgkin.

40 En un estudio de Gritsko et al (Clin Cancer Res. abril de 2003; 9 (4): 1420-6)), la actividad de quinasa y los niveles de proteína de Aurora A se examinaron en 92 pacientes con tumores de varios primarios. Análisis de quinasa *in vitro* revelaron actividad elevada de Aurora A quinasa en 44 casos (48 %). Niveles aumentados de proteína Aurora A se detectaron en 52 (57 %) muestras. Los niveles elevados de proteína Aurora A se correlacionaron bien con la actividad de quinasa elevada.

45 Los resultados obtenidos por Li et al (Clin. Cancer Res., marzo de 2003; 9 (3): 991-7) mostraron que el gen de Aurora A se sobreexpresa en tumores pancreáticos y en líneas celulares de carcinoma y sugieren que la sobreexpresión de Aurora A pueden desempeñar un papel en la carcinogénesis pancreática.

50 De forma análoga, se ha mostrado que la amplificación del gen de Aurora A y la expresión aumentada asociada de la quinasa mitóticos que codifica están asociadas con comportamiento clínico de aneuploidía y agresivo en el cáncer humano de vejiga. (J. Natl. Cancer Inst., 4 de septiembre de 2002; 94 (17): 1320-9).

55 La investigación de varios grupos (Dutertre S, Prigent C., Aurora-A overexpression leads to override of the microtubule-kinetochore attachment checkpoint; Mol. Interv., mayo de 2003; 3 (3): 127-30 y Any S, Penrhyn-Lowe S, Venkitaraman AR., Aurora-A amplification overrides the mitotic spindle assembly checkpoint, inducing resistance to Taxol, Cancer Cell. enero de 2003; 3 (1): 51-62) sugieren que la sobreexpresión de la actividad de Aurora quinasa está asociada con resistencia a algunas terapias actuales frente al cáncer. Por ejemplo, la sobreexpresión de Aurora A en fibroblasto de embrión de ratón pueden reducir la sensibilidad de estas células a los efectos citotóxicos de derivados de taxano. Por lo tanto, los inhibidores de Aurora quinasa pueden encontrar uso en particular en pacientes  
60 que han desarrollado resistencia a las terapias existentes.  
65

Sobre la base de los trabajos realizados hasta la fecha, se prevé que la inhibición de las Aurora quinasas, particularmente Aurora quinasa A y Aurora quinasa B, demostrar un medio eficaz para detener el desarrollo tumoral.

5 Harrington et al (Nat Med., marzo de 2004; 10 (3): 262-7) han demostrado que un inhibidor de las Aurora quinasas suprime el crecimiento tumoral e induce la regresión del tumor *in vivo*. En el estudio, el inhibidor de Aurora quinasa bloqueó la proliferación de células cancerígenas, y también desencadenó la muerte celular en una gama de líneas celulares de cáncer que incluyen líneas celulares de leucemia, colorrectal y de mama.

10 Los cánceres que pueden ser particularmente susceptibles a los inhibidores de Aurora incluyen de mama, vejiga, colorrectal, pancreático, ovarios, linfoma no Hodgkin, gliomas y carcinomas endometriales no endometrioides.

### Glucógeno Sintasa Quinasas

15 La Glucógeno Sintasa Quinasa-3 (GSK3) es una serina-treonina quinasa que se produce como dos isoformas expresadas de forma ubicua en seres humanos (GSK3 $\alpha$  y beta GSK3 $\beta$ ). GSK3 ha sido implicada como que tiene papeles en el desarrollo embrionario, síntesis de proteínas, proliferación celular, diferenciación celular, dinámica de microtúbulos, motilidad celular y apoptosis celular. Como tal, GSK3 ha sido implicada en la progresión de estados de enfermedad tales como diabetes, cáncer, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, epilepsia, enfermedad de neuronas motoras y/o traumatismo craneal. Filogenéticamente, la GSK3 está más estrechamente relacionada con las quinasas dependientes de ciclinas (CDK).

25 La secuencia consenso de sustratos peptídicos reconocida por GSK3 es (Ser/Thr)-X-X-X-(pSer/pThr), donde X es cualquier aminoácido (en las posiciones (n+1), (n+2), (n+3)) y pSer y pThr son fosfo-serina y fosfo-treonina respectivamente (n+4). La GSK3 fosforila la primera serina, o treonina, en la posición (n). La fosfo-serina, o fosfo-treonina, en la posición (n+4) parece necesaria para cebar GSK3 para dar una renovación máxima del sustrato. La fosforilación de GSK3 $\alpha$  en Ser21, o de GSK3 $\beta$  en Ser9, conduce la inhibición de GSK3. La mutagénesis y estudios de competición por péptidos han llevado al modelo donde el extremo N fosforilado de GSK3 es capaz de competir con sustratos fosfo-peptídicos (S/TXXXpS/pT) a través del mecanismo de autoinhibición. También existen datos que sugieren que GSK3 $\alpha$  y GSK3 $\beta$  se pueden regular de forma sutil mediante la fosforilación de las tirosinas 279 y 216 respectivamente. La mutación de estos restos para un Phe causó una reducción en la actividad de quinasa *in vivo*. La estructura cristalográfica por Rayos X de GSK3  $\beta$  ha ayudado a arrojar luz sobre todos los aspectos de esta activación y la regulación de GSK3.

35 GSK3 forma parte de la vía de respuesta en mamíferos y es capaz de fosforilar, y por lo tanto inactivar, la glucógeno sintasa. La regulación positiva de la actividad de glucógeno sintasa, y por lo tanto la síntesis de glucógeno, a través de la inhibición de GSK3, se ha considerado de este modo un medio potencial para combatir la diabetes mellitus no dependiente de insulina, de tipo II (NIDDM): una afección donde los tejidos corporales sea tan resistentes a la estimulación de la insulina. La respuesta de la insulina celular en tejidos de hígado, adiposo, o muscular, se desencadena mediante la insulina se une a un receptor de insulina extracelular. Esto causa la fosforilación, y el posterior reclutamiento a la membrana plasmática, de las proteínas del sustrato receptor de insulina (IRS). Además, la fosforilación de las proteínas IRS inicia el reclutamiento de la fosfoinosítido-3 quinasa (PI3K) a la membrana plasmática donde es capaz de liberar el segundo mensajero 3,4,5-trisfosfato de fosfatidilinositol (PIP3). Esto facilita la co-localización de la proteína quinasa 1 dependiente del 3-fosfoinosítido (PDK1) y de la proteína quinasa B (PKB o Akt) a la membrana, donde PDK1 activa a PKB. PKB es capaz de fosforilar, y por lo tanto inhibir, GSK3 $\alpha$  y/o GSK3 $\beta$  a través de la fosforilación de Ser9, o Ser21, respectivamente. La inhibición de GSK3 desencadena a continuación la regulación positiva de la actividad de glucógeno sintasa. Los agentes terapéuticos capaces de inhibir GSK3 pueden de este modo ser capaces de inducir respuestas celulares parecidas a las observadas en la estimulación de insulina. Un sustrato de GSK3 adicional *in vivo* es el factor 2B de inicio de la síntesis de proteínas eucariotas (eIF2B). eIF2B sé inactiva a través de fosforilación y por lo tanto es capaz de suprimir la biosíntesis de proteínas. La inhibición de GSK3, por ejemplo por inactivación de la proteína "diana de rapamicina en mamíferos" (mTOR), puede de este modo aumentar la regulación de la biosíntesis de proteínas. Finalmente, existen algunas evidencias de la regulación de la actividad de GSK3 a través de la ruta de proteína quinasa activada por nitrógenos (MAPK) a través de fosforilación de GSK3 por quinasas tales como proteína quinasa 1 activada por proteína quinasa activada por nitrógenos (MAPKAP-K1 o RSK). Éstos datos sugieren que la actividad de GSK3 se puede modular con estímulos mitogénicos, insulina y/o aminoácidos.

60 Además, se ha demostrado que GSK3 $\beta$  es un componente fundamental en la vía de señalización de Wnt en vertebrados. Se ha demostrado que esta ruta bioquímica es crítica para el desarrollo embrionario normal y regula la proliferación celular en tejidos normales. GSK3 se inhibió como respuesta a los estímulos de Wnt. Esto puede conducir a la desfosforilación de sustratos de GSK3 tales como Axin, el producto genético de poliposis coli adenomatosa (APC) y  $\beta$ -catenina. La regulación anómala que la vía de Wnt se ha asociado con muchos cánceres. Las mutaciones en APC, y/o  $\beta$ -catenina, son comunes en cáncer colorrectal y otros tumores. También se ha demostrado que  $\beta$ -catenina tiene importancia en la adhesión celular. Por lo tanto, GSK3 también puede modular procesos de adhesión celular está cierto punto. Aparte de las rutas bioquímicas que ya se han descrito, también existen datos que implican a GSK3 en la regulación de la división celular a través de fosforilación de la ciclina-D1, en

- la fosforilación de factores de transcripción tales como c-Jun, CCAAT/proteína  $\alpha$  de unión a potenciadores (C/EBP  $\alpha$ ), c-Myc y/o otros sustratos tales como Factor Nuclear de linfocitos T Activados (NFATc), Factor de Choque Térmico-1 (HSF-1) y la proteína de unión a elementos de respuesta de c-AMP (CREB). GSK3 también parece que desempeña un papel, aunque específico de tejidos, en la regulación de la apoptosis celular. El papel de GSK3 en la modulación de la apoptosis celular, a través de un mecanismo pro-apoptótico, puede ser de relevancia particular para afecciones médicas en las que se puede producir apoptosis neuronal. Ejemplos de éstas son traumatismo craneal, apoplejía, epilepsia, enfermedad de Alzheimer y de neuronas motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, y enfermedad de Pick. *In vitro* ha demostrado que GSK3 es capaz de hiperfosforilar la proteína Tau asociada a microtúbulos. La hiperfosforilación de Tau interrumpe su unión normal a microtúbulos y además puede conducir a la formación de filamentos Tau intracelulares. Se cree que la acumulación progresiva de estos filamentos conduce a una disfunción y degeneración neuronal final. La inhibición de la fosforilación de Tau, a través de la inhibición de GSK3, puede proporcionar de este modo un medio para limitar y/o prevenir efectos neurodegenerativos.
- 5 El documento WO 02/34721 de Du Pont divulga una clase de indeno [1,2-c]pirazol-4-onas como inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas.
- 10 El documento WO 01/81348 de Bristol Myers Squibb describe el uso de 5-tio-, sulfinil- y sulfonilpirazolo[3,4-b]-piridinas como inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas.
- 20 El documento WO 00/62778 también de Bristol Myers Squibb divulga una clase de inhibidores de proteína tirosina quinasa.
- 25 El documento WO 01/72743A1 de Ciclacel describe 4-heteroaril-pirimidinas sustituidas en la posición 2 y su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso como inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (cdk) y por lo tanto su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como cáncer, leucemia, psoriasis y similares.
- 30 El documento WO 99/21845 de Agouron describe derivados de 4-aminotiazol para inhibir quinasas dependientes de ciclinas (cdk), tales como CDK1, CDK2, CDK4, y CDK6. La invención también se refiere al uso terapéutico o profiláctico de composiciones farmacéuticas que contienen a dichos compuestos y a métodos para tratar neoplasias y otros trastornos mediante la administración de cantidades eficaces de dichos compuestos.
- 35 El documento WO 01/53274 del Agouron divulga, como inhibidores de CDK quinasa, una clase de compuestos que pueden comprender un anillo de benceno sustituido con amida unido a un grupo heterocíclico que contiene N. Aunque no se mencionan genéricamente compuestos de indazol, uno de los compuestos a modo de ejemplo comprende un resto de anilida de ácido indazol 3-carboxílico unido a través de un grupo metilsulfanilo a una pirazolopirimidina.
- 40 El documento WO 01/98290 (Farmacia y Upjohn) divulga una clase de derivados de 3-aminocarbonil-2-carboxamido tiofeno como inhibidores de proteína quinasa. Se indica que los compuestos tienen actividad múltiple de proteína quinasa.
- 45 El documento WO 01/53268 y el documento WO 01/02369 de Agouron divulgan compuestos que median o que inhiben la proliferación celular a través de la inhibición de proteína quinasas tales como quinasa o tirosina quinasa dependientes de ciclinas. Los compuestos de Agouron tienen un anillo de arilo o heteroarilo unido directamente o a través de un grupo CH=CH o CH=N a la posición 3 de un anillo de indazol.
- 50 El documento WO 00/39108 y el documento WO 02/00651 (ambos de Du Pont Pharmaceuticals) describen clases amplias de compuestos heterocíclicos que son inhibidores de enzimas serina proteasa de tipo tripsina, especialmente factor Xa y trombina. Se indica que los compuestos son útiles como anticoagulantes o para la prevención de trastornos tromboembólicos.
- 55 En el documento WO 01/1978 (Cor Therapeutics) y en el documento US 2002/0091116 (Zhu et al.) también se divulgan compuestos heterocíclicos que tienen actividad frente al factor Xa.
- El documento WO 03/035065 (Aventis) divulga una clase amplia de derivados de bencimidazol como inhibidores de proteína quinasa, pero no divulgan actividad frente a quinasas CDK o quinasas GSK.
- 60 El documento WO 97/36585 la patente de Estados Unidos N° 5.874.452 (ambos de Merck) divulgan compuestos de biheteroarilo que son inhibidores de la farnesil transferasa.
- El documento WO 03/066629 (Vertex) divulga benzimidazolilpirazol aminos como inhibidores de GSK-3.
- 65 El documento WO 97/12615 (Warner Lambert) divulga benzimidazoles como inhibidores de la 15-lipoxigenasa.

**Sumario de la Invención**

La invención proporciona compuestos que tienen actividad de inhibición o de modulación de quinasas dependiente de ciclinas y actividad de inhibición o de modulación de glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3), y/o actividad de inhibición o de modulación de Aurora quinasa, y que se prevé que serán útiles para prevenir o tratar estados de enfermedad o afecciones mediadas por las quinasas.

Por lo tanto, por ejemplo, se prevé que los compuestos de la invención serán útiles para aliviar o reducir la incidencia del cáncer.

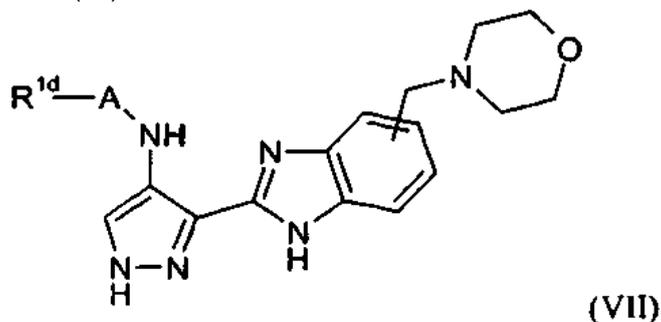
Por consiguiente, la invención proporciona, *entre otros*:

- El uso de un compuesto de una combinación tal como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o afección mediados por una quinasa o glucógeno sintasa quinasa-3 dependiente de ciclinas.
- Una combinación tal como se define en el presente documento para su uso en un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o afección mediados por una quinasa o glucógeno sintasa quinasa-3 dependientes de ciclinas, método que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una combinación tal como se define en el presente documento.
- Una combinación tal como se define en el presente documento para su uso en un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o afección mediados por una quinasa o glucógeno sintasa quinasa-3 dependientes de ciclinas, método que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una combinación tal como se define en el presente documento.
- Una combinación tal como se define en el presente documento para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección se comprende o que aparece a partir de crecimiento celular anómalo en un mamífero, método que comprende administrar al mamífero una combinación tal como se define en el presente documento, en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento celular anómalo.
- Una combinación tal como se define en el presente documento para su uso en un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección se comprende o que aparece a partir de crecimiento celular anómalo en un mamífero, método que comprende administrar al mamífero una combinación tal como se define en el presente documento, en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento celular anómalo.
- una combinación tal como se define en el presente documento, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección se comprende o que aparece a partir de crecimiento celular anómalo en un mamífero, , método que comprende administrar al mamífero una combinación tal como se define en el presente documento, en una cantidad eficaz para inhibir una actividad de quinasa cdk (tal como cdk1 o cdk2) o de glucógeno sintasa quinasa-3.
- Una combinación tal como se define en el presente documento, para su uso en un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección se comprende o que aparece a partir de crecimiento celular anómalo en un mamífero, método que comprende administrar al mamífero una combinación, tal como se define en el presente documento, en una cantidad eficaz para inhibir una actividad de quinasa cdk (tal como cdk1 o cdk2) o de glucógeno sintasa quinasa-3.
- Una combinación tal como se define en el presente documento, para su uso en un método para inhibir una quinasa o glucógeno sintasa quinasa-3 dependientes de ciclinas, método que comprende poner en contacto la quinasa con una combinación que inhibe quinasas tal como se define en el presente documento.
- Una combinación tal como se define en el presente documento, para su uso en un método para modular un proceso celular (por ejemplo división celular) mediante la inhibición de la actividad de una quinasa o glucógeno sintasa quinasa-3 dependientes de ciclinas usando una combinación tal como se define en el presente documento.
- El uso de una combinación tal como se define en el presente documento, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una regulación positiva de una Aurora quinasa (por ejemplo, Aurora A quinasa o Aurora B quinasa).
- El uso de un compuesto de una combinación tal como se define en el presente documento, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer uno que está caracterizado por la regulación positiva de una Aurora quinasa (por ejemplo, Aurora A quinasa o Aurora B quinasa).

- El uso de una combinación tal como se define en el presente documento, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado entre una sub-población que posee la variante lle31 del gen de Aurora A.
- 5 • El uso de una combinación tal como se define en el presente documento, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cáncer en un paciente que ha sido diagnosticado como que forma parte de una sub-población que posee la variante lle31 del gen de Aurora A.
- Una combinación tal como se define en el presente documento, para su uso en un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una regulación positiva de una Aurora quinasa (por ejemplo, Aurora A quinasa o Aurora B quinasa), comprendiendo el método administrar una combinación tal como se define en el presente documento.
- 10 • Una combinación tal como se define en el presente documento, para su uso en un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección caracterizada por una regulación positiva de una Aurora quinasa (por ejemplo, Aurora A quinasa o Aurora B quinasa), comprendiendo el método administrar una combinación tal como se define en el presente documento.
- 15 • Una combinación tal como se define en el presente documento, para su uso en un método para la profilaxis o tratamiento de (o para aliviar o reducir la incidencia de) cáncer en un paciente que padece o que se sospecha que padece cáncer; método que comprende (i) someter a un paciente a un ensayo de diagnóstico para determinar si el paciente posee la variante lle31 del gen de Aurora A; y (ii) cuando el paciente posee dicha variante, administrar al paciente a partir de ese momento una combinación tal como se define en el presente documento, que tiene actividad de inhibición de Aurora quinasa.
- 20 • Una combinación tal como se define en el presente documento, para su uso en un método para la profilaxis o tratamiento de (o para aliviar o reducir la incidencia de) un estado de enfermedad o afección caracterizado por una regulación positiva de una Aurora quinasa (por ejemplo, Aurora A quinasa o Aurora B quinasa); método que comprende (i) someter a un paciente a un ensayo de diagnóstico para detectar un marcador característico de regulación positiva de la Aurora quinasa y (ii) cuando el ensayo de diagnóstico es indicativo de regulación positiva de Aurora quinasa, administrar a partir de ese momento al paciente una combinación tal como se define en el presente documento, que tiene actividad de inhibición de Aurora quinasa.
- 25 • Una combinación tal como se define en el presente documento, para su uso en un método para la profilaxis o tratamiento de (o para aliviar o reducir la incidencia de) un estado de enfermedad o afección caracterizado por una regulación positiva de una Aurora quinasa (por ejemplo, Aurora A quinasa o Aurora B quinasa); método que comprende (i) someter a un paciente a un ensayo de diagnóstico para detectar un marcador característico de regulación positiva de la Aurora quinasa y (ii) cuando el ensayo de diagnóstico es indicativo de regulación positiva de Aurora quinasa, administrar a partir de ese momento al paciente una combinación tal como se define en el presente documento, que tiene actividad de inhibición de Aurora quinasa.
- 30 • Una combinación tal como se define en el presente documento, para su uso en un método para la profilaxis o tratamiento de (o para aliviar o reducir la incidencia de) un estado de enfermedad o afección caracterizado por una regulación positiva de una Aurora quinasa (por ejemplo, Aurora A quinasa o Aurora B quinasa); método que comprende (i) someter a un paciente a un ensayo de diagnóstico para detectar un marcador característico de regulación positiva de la Aurora quinasa y (ii) cuando el ensayo de diagnóstico es indicativo de regulación positiva de Aurora quinasa, administrar a partir de ese momento al paciente una combinación tal como se define en el presente documento, que tiene actividad de inhibición de Aurora quinasa.

Las combinaciones de la invención comprenden:

(i) un compuesto de fórmula (VII):



o una sal, N-óxido o solvato del mismo; donde

A es  $-(CH_2)_m-(B)_n-$ ; donde m es 0 o 1, n es 1 y B es C=O o  $NR^9(C=O)$ ;

$R^9$  es hidrógeno;

$R^{1d}$  es un grupo  $R^1$  donde  $R^1$  es hidrógeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros en el anillo, o un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido;

donde los sustituyentes opcionales para el grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  se seleccionan entre hidroxí, oxo, alcoxi, carboxi, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o di-hidrocarbílamo  $C_{1-4}$ , y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo;

y, donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos en cada caso están sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos sustituyentes  $R^{10}$  seleccionados entre halógeno, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi,

amino, mono- o di-hidrocarbílamo  $C_{1-4}$ , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo; un grupo  $R^a-R^b$  donde  $R^a$  es un enlace, O, CO,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$ ,  $X^1C(X^2)X^1$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,  $SO_2NR^c$  o  $NR^cSO_2$ ; y  $R^b$  se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, y un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxí, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbílamo  $C_{1-4}$ ,

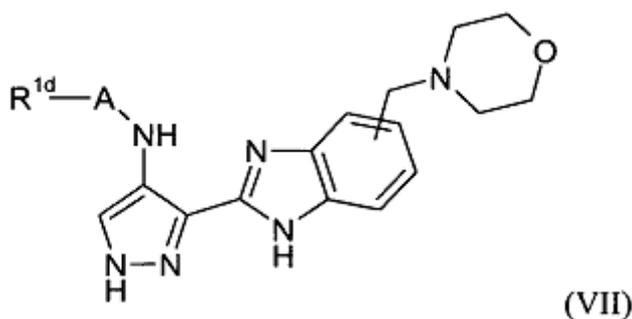
grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  pueden estar opcionalmente reemplazados con O, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$  o  $X^1C(X^2)X^1$ ; o dos grupos adyacentes  $R^{10}$ , junto con los átomos de carbono o heteroátomos a los que están unidos pueden formar un anillo de heteroarilo de 5 miembros o un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, donde los grupos heteroarilo y heterocíclico mencionados contienen hasta 3 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O y S;

$R^c$  se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo  $C_{1-4}$ ; y

$X^1$  es O, S o  $NR^c$  y  $X^2$  es =O, =S o = $NR^c$ ; y con la condición de que cuando el grupo sustituyente  $R^{10}$  comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, el grupo carbocíclico o heterocíclico mencionado puede estar sin sustituir o en sí mismo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes adicionales  $R^{10}$  y donde (a) dichos grupos sustituyentes adicionales  $R^{10}$  incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, que no están sustituidos adicionalmente por sí mismos; o (b) los sustituyentes adicionales mencionados no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos pero de otro modo se seleccionan entre los grupos que se han enumerado anteriormente en la definición de  $R^{10}$ ; y

(ii) uno u otros agentes terapéuticos más.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (VII):



o una sal, N-óxido o solvato del mismo; donde

A es  $-(CH_2)_m-(B)_n$ ; donde m es 0 o 1, n es 1 y B es  $C=O$  o  $NR^g(C=O)$ ;

$R^g$  es hidrógeno;

$R^{1d}$  es un grupo  $R^1$  donde  $R^1$  es hidrógeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros en el anillo, o un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido;

donde los sustituyentes opcionales para el grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  se seleccionan entre hidroxilo, oxo, alcoxi, carboxi, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino  $C_{1-4}$ , y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo;

y, donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos en cada caso están sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos sustituyentes  $R^{10}$  seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino  $C_{1-4}$ , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo;

un grupo  $R^a-R^b$  donde  $R^a$  es un enlace, O, CO,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$ ,  $X^1C(X^2)X^1$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,  $SO_2NR^c$  o  $NR^cSO_2$ ; y  $R^b$  se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, y un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino  $C_{1-4}$ , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  pueden estar opcionalmente reemplazados con O, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$  o  $X^1C(X^2)X^1$ ; o dos grupos adyacentes  $R^{10}$ , junto con los átomos de carbono o heteroátomos a los que están unidos pueden formar un anillo de heteroarilo de 5 miembros o un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, donde los grupos heteroarilo y heterocíclico mencionados contienen hasta 3 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O y S;

$R^c$  se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo  $C_{1-4}$ ; y

$X^1$  es O, S o  $NR^c$  y  $X^2$  es =O, =S o = $NR^c$ ;

y con la condición de que cuando el grupo sustituyente  $R^{10}$  comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, el grupo carbocíclico o heterocíclico mencionado puede estar sin sustituir o en sí mismo puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes adicionales  $R^{10}$  y donde (a) dichos grupos sustituyentes adicionales  $R^{10}$  incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, que no están sustituidos adicionalmente por sí mismos; o (b) los sustituyentes adicionales mencionados no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos pero de otro modo se seleccionan entre los grupos que se han enumerado anteriormente en la definición de  $R^{10}$ ;

para uso en el tratamiento de una enfermedad que es:

- infecciones víricas; o

- enfermedades inflamatorias crónicas; o
- trastornos neurodegenerativos; o
- 5 - enfermedades cardiovasculares; o
- glomerulonefritis; o
- síndrome mielodisplásico; o
- 10 - lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, apoplejía o lesión por reperfusión; o
- enfermedades hepáticas inducidas por toxinas relacionadas con el alcohol; o
- 15 - enfermedades hematológicas; o
- enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético; o
- rinosinusitis sensible a la aspirina; o
- 20 - fibrosis quística; o
- esclerosis múltiple; o
- 25 - enfermedades renales; o
- dolor por cáncer.

30 Los métodos y usos que se han mencionado anteriormente, y cualquier otro método y uso terapéutico y de diagnóstico, y métodos para tratar animales y plantas que se definen en el presente documento, también pueden usar cualquier subgrupo, subgénero, preferencia o ejemplo que entre dentro de la fórmula (VII), a menos que el contexto lo indique de otro modo.

#### 35 Preferencias y Definiciones Generales

Las siguientes preferencias y definiciones generales se aplicarán a cada uno de los restos  $R^1$  y  $R^{10}$ , y sus diversos subgrupos, subdefiniciones, ejemplos y realizaciones a menos que el contexto lo indique de otro modo. En la presente memoria descriptiva, una letra super índice a continuación del número de un grupo R indica que el grupo R es un subgrupo del grupo R designado solamente con el número. Por lo tanto, por ejemplo  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  son todos subgrupos de  $R^1$ . Por lo tanto, a menos que se indique de otro modo, las preferencias, definiciones y ejemplos generales que se exponen, por ejemplo, para  $R^1$  se aplican también a sus subgrupos  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  etcétera, y de forma similar con los otros grupos R.

45 Cualquier referencia a la fórmula (VII) en el presente documento también se tomará como referencia a cualquier subgrupo de compuestos dentro de la fórmula (VII) a menos que el contexto lo requiera de otro modo.

50 El término regulación positiva de Aurora quinasa, tal como se usa en el presente documento, se define como que incluye la expresión elevada o sobreexpresión de Aurora quinasa, que incluye amplificación genética (es decir múltiples copias de genes) y mayor expresión de un efecto de transcripción, e hiperactividad y activación de Aurora quinasa, que incluye la activación por mutaciones.

55 Las referencias a grupos "carbocíclico" y "heterocíclico", tal como se usan en el presente documento, incluirán, a menos que el contexto lo indique de otro modo, sistemas de anillos tanto aromáticos como no aromáticos. Por lo tanto, por ejemplo, la expresión "grupos carbocíclicos y heterocíclicos" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7, y 8 miembros en el anillo, más habitualmente de 3 a 7, y preferentemente 5 o 6 miembros en el anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son los que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros en el anillo, y más habitualmente 9 o 10 miembros en el anillo.

65 Los grupos carbocíclicos o heterocíclicos pueden ser grupos arilo o heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo. El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carbocíclico que tiene carácter aromático y el término "heteroarilo" se usa en el presente documento para indicar un grupo heterocíclico que tiene carácter aromático. Los términos "arilo" y "heteroarilo" incluyen sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclico) donde uno o más anillos no son

aromáticos, con la condición de que al menos un anillo sea aromático. En dichos sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido por el anillo aromático, o por un anillo no aromático. Los grupos arilo o heteroarilo pueden ser grupos monocíclicos o bicíclicos y pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo uno o más grupos R<sup>10</sup> tal como se define en el presente documento.

5 La expresión "grupo no aromático" incluye sistemas de anillos insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillos carbocíclicos y heterocíclicos parcialmente saturados y totalmente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturados" hacen referencia a anillos donde la estructura o estructuras del anillo contienen átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo un enlace C=C, C=C o N=C. La expresión "totalmente saturado" hace referencia a anillos en los que no hay enlaces múltiples entre átomos en el anillo. Los grupos carbocíclicos saturados incluyen grupos cicloalquilo tal como se define a continuación. Los grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluyen grupos cicloalqueno tal como se define a continuación, por ejemplo ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

15 Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros en el anillo, y más habitualmente de cinco a diez miembros en el anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos condensados de cinco y seis miembros condensados o dos anillos condensados de seis miembros, o dos anillos condensados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos seleccionados por lo general entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Por lo general, el anillo de heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más habitualmente hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo un solo heteroátomo. En una realización, el anillo de heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o básicamente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluye cualquier sustituyentes del grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

30 Ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado entre:

- 35 a) un anillo de benceno condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- 40 b) un anillo de piridina condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- c) un anillo de pirimidina condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 45 d) un anillo de pirrol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- e) un anillo de pirazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 50 f) un anillo de imidazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- g) un anillo de oxazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 55 h) un anillo de isoxazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- i) un anillo de tiazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 60 j) un anillo de isotiazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- k) un anillo de tiofeno condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- 65 l) un anillo de furano condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;

m) un anillo de oxazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

n) un anillo de isoxazol condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

5 o) un anillo de ciclohexilo condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y

10 p) un anillo de ciclopentilo condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclico en particular que contienen un anillo de cinco miembros condensado con otro anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo, imidazo[1,2-a]imidazol).

15 Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclico en particular que contienen un anillo de seis miembros condensado con un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina).

25 Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclico en particular que contienen dos anillos de seis miembros condensados incluyen, pero no se limitan a, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

30 Ejemplos de grupos arilo y heteroarilo policíclico que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen grupos tetrahidronaftaleno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxino, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, indolina e indano.

Ejemplos de grupos arilo carbocíclico incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo, y tetrahidronaftilo.

35 Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo. Dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y por lo general tienen de 1 a 5 heteroátomos como miembros en el anillo (más habitualmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos como miembros en el anillo), seleccionados habitualmente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, restos de éter cíclico (por ejemplo, tal como en tetrahydrofurano y dioxano), restos de tioéter cíclico (por ejemplo, tal como en tetrahydrotiofeno y ditiano), restos de amina cíclica (por ejemplo, tal como en pirrolidina), restos de amida cíclica (por ejemplo, tal como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo, tal como en imidazolidin-2-ona), restos de éster cíclico (por ejemplo, tal como en butirrolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, tal como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de los mismos (por ejemplo, tiomorfolina).

45 Ejemplos en particular incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dioxano, tetrahydropirano (por ejemplo, 4-tetrahydro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alkil piperazinas tales como N-metil piperazina. En general, grupos heterocíclicos no aromáticos preferentes incluyen grupos saturados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alkil piperazinas.

50 Ejemplos de grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen grupos cicloalcano tales como grupos ciclohexilo y ciclopentilo, cicloalquenilo tales como ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, así como ciclohexadienilo, ciclooctatetraeno, tetrahidronaftenilo y decalinilo.

60 Cuando en el presente documento se hace referencia a grupos carbocíclicos y heterocíclicos, el anillo carbocíclico o heterocíclico, a menos que el contexto lo indique de otro modo, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos sustituyentes  $R^{10}$  seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino  $C_{1-4}$ , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo; un grupo  $R^a-R^b$  donde  $R^a$  es un enlace, O, CO,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$ ,  $X^1C(X^2)X^1$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,  $SO_2NR^c$  o  $NR^cSO_2$ ; y  $R^b$  se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, y un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino  $C_{1-4}$ , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  pueden estar opcionalmente reemplazados con O, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$  o  $X^1C(X^2)X^1$ ; o dos grupos adyacentes

$R^{10}$ , junto con los átomos de carbono o heteroátomos a los que están unidos pueden formar un anillo de heteroarilo de 5 miembros o un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, donde los grupos heteroarilo y heterocíclico mencionados contienen hasta 3 heteroátomos como miembros en el anillo seleccionados entre N, O y S;

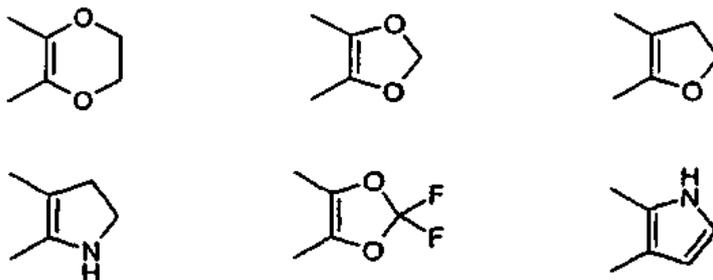
- 5  $R^c$  se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo  $C_{1-4}$ ; y  $X^1$  es O, S o  $NR^c$  y  $X^2$  es =O, =S o  $NR^c$ .

10 Cuando el grupo sustituyente  $R^{10}$  comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, el grupo carbocíclico o heterocíclico mencionado puede estar sin sustituir o puede estar sustituido en sí mismo con uno o más grupos sustituyentes adicionales  $R^{10}$ . En un subgrupo de compuestos de fórmula (VII), dichos grupos sustituyentes adicionales  $R^{10}$  pueden incluir grupos carbocíclicos o heterocíclicos, que por lo general no están sustituidos adicionalmente en sí mismos. En otro subgrupo de compuestos de fórmula (VII), los sustituyentes adicionales mencionados no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, pero se seleccionan de otro modo a partir de los grupos que se han enumerado anteriormente en la definición de  $R^{10}$ .

15 Los sustituyentes  $R^{10}$  se pueden seleccionar de modo que contengan no más de 20 átomos que no sean hidrógeno, por ejemplo, no más de 15 átomos que no sean hidrógeno, por ejemplo no más de 12, o 11, o 10, o 9, o 8, o 7, o 6, o 5 átomos que no sean hidrógeno.

20 Cuando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos tienen un par de sustituyentes en átomos en el anillo adyacentes, los dos sustituyentes se pueden unir de modo que formen un grupo cíclico. Por ejemplo, un par de sustituyentes adyacentes en átomos de carbono adyacentes de un anillo se pueden unir a través de uno o más heteroátomos y grupos alqueno opcionalmente sustituido para formar un grupo oxa-, dioxa-, aza-, diaza- o oxa-aza-cicloalquilo condensado. Ejemplos de dichos grupos sustituyentes unidos incluyen:

25



Ejemplos de sustituyentes halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Son particularmente preferentes flúor y cloro.

30

En la definición de los compuestos de fórmula (VII), que se ha mencionado anteriormente y tal como se usa en lo sucesivo en el presente documento, el término "hidrocarbilo" es un término genérico que incluye grupos alifáticos, alicíclicos y aromáticos que tienen una estructura principal totalmente de carbono, excepto cuando se indique de otro modo. En determinados casos, tal como se define en el presente documento, uno o más de los átomos de carbono que forman la estructura principal de carbono pueden estar reemplazados con un átomo o un grupo de átomos especificado. Ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo carbocíclico, alqueno, alquino, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, y aralquilo carbocíclico, aralqueno y aralquino. Dichos grupos pueden estar sin sustituir o, cuando se indique, sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se define en el presente documento. Los ejemplos y preferencias se expresan a continuación se aplican a cada uno de los grupos sustituyentes hidrocarbilo o grupos sustituyentes que contienen hidrocarbilo a los que se hace mención en las diversas definiciones de sustituyentes para compuestos de fórmula (VII) a menos que el contexto lo indique de otro modo.

40

Grupos hidrocarbilo no aromático preferentes son grupos saturados tales como grupos alquilo y cicloalquilo.

45

Generalmente, a modo de ejemplo, los grupos hidrocarbilo pueden tener hasta ocho átomos de carbono, a menos que contexto lo requiera de otro modo. Dentro del subconjunto de grupos hidrocarbilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, ejemplos en particular son grupos hidrocarbilo  $C_{1-6}$ , tales como grupos hidrocarbilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo, grupos hidrocarbilo  $C_{1-3}$  o grupos hidrocarbilo  $C_{1-2}$ ), siendo ejemplos específicos cualquier valor individual o combinación de valores seleccionados entre grupos hidrocarbilo  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$  y  $C_8$ .

50

El término "alquilo" abarca grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil butilo, 3-metil butilo, y n-hexilo y sus isómeros. Dentro del subconjunto de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, ejemplos en particular son grupos alquilo  $C_{1-6}$ , tales como grupos alquilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo, grupos

55

alquilo C<sub>1-3</sub> o grupos alquilo C<sub>1-2</sub>).

Ejemplos de grupos cicloalquilo son los obtenidos a partir de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano. Dentro del subconjunto de grupos cicloalquilo, el grupo cicloalquilo group tendrá de 3 a 8 átomos de carbono, siendo ejemplos en particular los grupos cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

Ejemplos de grupos alquenoilo incluyen, pero no se limitan a, etenil (vinilo), 1-propenilo, 2-propenil (alilo), isopropenilo, butenilo, buta-1,4-dienilo, pentenilo, y hexenilo. Dentro del subconjunto de grupos alquenoilo, el grupo alquenoilo tendrá de 2 a 8 átomos de carbono, siendo ejemplos en particular los grupos alquenoilo C<sub>2-6</sub>, tales como grupos alquenoilo C<sub>2-4</sub>.

Ejemplos de grupos cicloalquenoilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo. Dentro del subconjunto de grupos cicloalquenoilo, los grupos cicloalquenoilo tienen de 3 a 8 átomos de carbono, y ejemplos en particular son los grupos cicloalquenoilo C<sub>3-6</sub>.

Ejemplos de grupos alquinoilo incluyen, pero no se limitan a, grupos etinilo y 2-propinil (propargilo). Dentro del subconjunto de grupos alquinoilo que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, ejemplos en particular son los grupos alquinoilo C<sub>2-6</sub>, tal como los grupos alquinoilo C<sub>2-4</sub>.

Ejemplos de grupos arilo carbocíclico incluyen grupos fenilo sustituido y sin sustituir.

Ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, cicloalquenalalquilo, aralquilo carbocíclico, aralquenoilo y aralquinoilo incluyen grupos fenetilo, bencilo, estirilo, feniletinilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo y ciclopentenilmetilo.

Cuando está presente, y cuando se indica, un grupo hidrocarbilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, alcoxi, carboxi, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o dihidrocarbamilamino C<sub>1-4</sub>, y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 3 a 12 (por lo general de 3 a 10 y más habitualmente de 5 a 10) miembros en el anillo. Los sustituyentes preferentes incluyen halógeno tal como flúor. Por lo tanto, por ejemplo, el grupo hidrocarbilo sustituido puede ser un grupo parcialmente fluorado o perfluorado tal como difluorometilo o trifluorometilo. En una realización, los sustituyentes preferentes incluyen grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen 3-7 miembros en el anillo, más habitualmente 3, 4, 5 o 6 miembros en el anillo.

Cuando se indica, uno o más átomos de carbono de un grupo hidrocarbilo pueden estar opcionalmente reemplazados con O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>, X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>), C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup> o X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup> donde X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, con la condición de que permanezca al menos un átomo de carbono del grupo hidrocarbilo. Por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden estar reemplazados con uno de los átomos o grupos enumerados, y los átomos o grupos de reemplazo pueden ser iguales o diferentes. En general, el número de átomos de carbono lineales o en la estructura principal reemplazados corresponderán con el número de átomos lineal o de la estructura principal en el grupo que los reemplaza. Ejemplos de grupos en los que uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo han sido reemplazados con un átomo o grupo de reemplazo tal como se ha definido anteriormente incluyen éteres y tioéteres (C reemplazado con O o S), amidas, ésteres, tioamidas y tioésteres (C-C reemplazado con X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>) o C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>), sulfonas y sulfóxidos (C reemplazado con SO o SO<sub>2</sub>), aminas (C reemplazado con NR<sup>c</sup>), y ureas, carbonatos y carbamatos (C-C-C reemplazado con X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>).

Cuando un grupo amino tiene dos sustituyentes hidrocarbilo, éstos se pueden unir, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente con otra heteroátomo tal como nitrógeno, azufre, o oxígeno, para formar una estructura de anillo de 4 a 7 miembros en el anillo.

La definición "R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>", tal como se usa en el presente documento, con respecto a sustituyentes presentes en un resto carbocíclico o heterocíclico, o con respecto a otros sustituyentes presentes en otras posiciones en los compuestos de fórmula (VII), incluye, *entre otros*, compuestos donde R<sup>a</sup> se selecciona entre un enlace, O, CO, OC(O), SC(O), NR<sup>c</sup>C(O), OC(S), SC(S), NR<sup>c</sup>C(S), OC(NR<sup>c</sup>), SC(NR<sup>c</sup>), NR<sup>c</sup>C(NR<sup>c</sup>), C(O)O, C(O)S, C(O)NR<sup>c</sup>, C(S)O, C(S)S, C(S)NR<sup>c</sup>, C(NR<sup>c</sup>)O, C(NR<sup>c</sup>)S, C(NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>, OC(O)O, SC(O)O, NR<sup>c</sup>C(O)O, OC(S)O, SC(S)O, NR<sup>c</sup>(S)O, OC(NR<sup>c</sup>)O, SC(NR<sup>c</sup>)O, NR<sup>c</sup>C(NR<sup>c</sup>)O, OC(O)S, SC(O)S, NR<sup>c</sup>C(O)S, OC(S)S, SC(S)S, NR<sup>c</sup>C(S)S, OC(NR<sup>c</sup>)S, SC(NR<sup>c</sup>)S, NR<sup>c</sup>C(NR<sup>c</sup>)S, OC(O)NR<sup>c</sup>, SC(C)NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>, OC(S)NR<sup>c</sup>, SC(S)NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(S)NR<sup>c</sup>, OC(NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>, SC(NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup> y NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub> donde R<sup>c</sup> es tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

El resto R<sup>b</sup> puede ser hidrógeno o puede ser un grupo seleccionado entre grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo (por lo general de 3 a 10 y más habitualmente de 5 a 10), y un grupo hidrocarbilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido tal como se ha definido anteriormente en el presente documento. Ejemplos de grupos hidrocarbilo, carbocíclico y heterocíclico son tal como se ha expuesto anteriormente.

Cuando  $R^a$  es O y  $R^b$  es un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$ ,  $R^a$  y  $R^b$  en conjunto forman un grupo hidrocarbiloxi. Grupos hidrocarbiloxi preferentes incluyen hidrocarbiloxi saturado tal como alcoxi (por ejemplo, alcoxi  $C_{1-6}$ , más habitualmente alcoxi  $C_{1-4}$  tal como etoxi y metoxi, particularmente metoxi), cicloalcoxi (por ejemplo, cicloalcoxi  $C_{3-6}$  tal como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi) y cicloalquilalcoxi (por ejemplo, cicloalquil  $C_{3-6}$ -alcoxi  $C_{1-2}$  tal como ciclopropilmetoxi).

Los grupos hidrocarbiloxi pueden estar sustituidos con diversos sustituyentes tal como se define en el presente documento. Por ejemplo, los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con halógeno (por ejemplo, tal como en difluorometoxi y trifluorometoxi), hidroxilo (por ejemplo, tal como en hidroxietoxi), alcoxi  $C_{1-2}$  (por ejemplo, tal como en metoxietoxi), hidroxialquilo  $C_{1-2}$  (tal como en hidroxietoxietoxi) o un grupo cíclico (por ejemplo, un grupo cicloalquilo o un grupo heterocíclico no aromático tal como se ha definido anteriormente en el presente documento). Ejemplos de grupos alcoxi que soportan un grupo heterocíclico no aromático como un sustituyente son aquéllos en los que el grupo heterocíclico es una amina cíclica saturada tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, alquil  $C_{1-4}$ -piperazinas, cicloalquil  $C_{3-7}$ -piperazinas, tetrahidropirano o tetrahydrofurano y el grupo alcoxi es un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ , más habitualmente un grupo alcoxi  $C_{1-3}$  tal como metoxi, etoxi o n-propoxi.

Grupos alcoxi sustituidos con un grupo monocíclico tal como pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina y derivados N-sustituidos de los mismos tal como N-bencilo, N-acilo  $C_{1-4}$  y N-alcoxicarbonilo  $C_{1-4}$ . Ejemplos en particular incluyen pirrolidinoetoxi, piperidinoetoxi y piperazinoetoxi.

Cuando  $R^a$  es un enlace y  $R^b$  es un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$ , ejemplos de grupos hidrocarbilo  $R^a-R^b$  son tal como se han definido anteriormente en el presente documento. Los grupos hidrocarbilo pueden ser grupos saturados tales como cicloalquilo y alquilo y ejemplos en particular de dichos grupos incluyen metilo, etilo y ciclopropilo. Los grupos hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo) deben estar sustituidos con diversos grupos y átomos tal como se define en el presente documento. Ejemplos de grupos alquilo sustituido incluyen grupos alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno tales como flúor y cloro (ejemplos en particular incluyen bromoetilo, cloroetilo y trifluorometilo), o hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo y hidroxietilo), aciloxi  $C_{1-8}$  (por ejemplo, acetoximetilo y benciloximetilo), amino y mono- y dialquilamino (por ejemplo, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminometil dimetilaminoetilo y *terc*-butilaminometilo), alcoxi (por ejemplo, alcoxi  $C_{1-2}$  tal como metoxi- tal como en metoxietilo), y grupos cíclicos tales como grupos cicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo y grupos heterocíclico no aromático tal como se ha definido anteriormente en el presente documento).

Ejemplos en particular de grupos alquilo sustituido con un grupo cíclico son aquéllos donde el grupo cíclico es una amina cíclica saturada amina tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, alquil  $C_{1-4}$ -piperazinas, cicloalquil  $C_{3-7}$ -piperazinas, tetrahidropirano o tetrahydrofurano y el grupo alquilo es un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , más habitualmente un grupo alquilo  $C_{1-3}$  tal como metilo, etilo o n-propilo. Ejemplos específicos de grupos alquilo sustituido con un grupo cíclico incluyen pirrolidinometilo, pirrolidinopropilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, morfolinopropilo, piperidinilmetilo, piperazinometilo y formas N-sustituidas de los mismos tal como se define en el presente documento.

Ejemplos en particular de grupos alquilo sustituido con grupos arilo y grupos heteroarilo incluyen grupos bencilo y piridilmetilo.

Cuando  $R^a$  es  $SO_2NR^c$ ,  $R^b$  puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido, o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Ejemplos de  $R^a-R^b$  donde  $R^c$  es  $SO_2NR^c$  incluyen grupos aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo  $C_{1-4}$  y dialquilaminosulfonilo  $C_{1-4}$ , y sulfonamidas formadas a partir de grupo amino cíclico tal como piperidina, morfolina, pirrolidina, o una piperazina opcionalmente N-sustituida tal como N-metil piperazina.

Ejemplos de grupos  $R^a-R^b$  donde  $R^a$  es  $SO_2$  incluyen grupos alquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y arilsulfonilo, particularmente grupos aril y heteroaril sulfonilo monocíclico. Ejemplos en particular incluyen metilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

Cuando  $R^a$  es  $NR^c$ ,  $R^b$  puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido, o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Ejemplos de  $R^a-R^b$  donde  $R^a$  es  $NR^c$  incluyen amino, alquilamino  $C_{1-4}$  (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino), dialquilamino  $C_{1-4}$  (por ejemplo, dimetilamino y dietilamino) y cicloalquilamino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino).

#### Realizaciones Específicas de y Preferencias para $R^{1d}$ y $R^{10}$

A es  $-(CH_2)_m-(B)_n-$ , donde m es 0 o 1, n es 1, y B es  $C=O$  o  $NR^g(C=O)$ , preferentemente  $C=O$ . Más preferentemente, m es 0, n es 1 y B es  $C=O$ . Actualmente es preferente que cuando B es  $NR^g(C=O)$ ,  $R^g$  es hidrógeno.

Se observará que el resto  $R^1-A-NH$  unido a la posición 4 del anillo de pirazol puede tomar la forma de una amida  $R^1-(CH_2)_m-C(=O)NH$  o una urea  $R^1-(CH_2)_m-NHC(=O)NH$  donde, en cada caso, m es 0 o 1 y más preferentemente 0.

$R^{1d}$  es un grupo  $R^1$  donde  $R^1$  es hidrógeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros en el anillo, o un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido tal como se ha definido anteriormente en el presente

documento. Ejemplos de grupos carbocíclico y heterocíclico, e hidrocarbilo opcionalmente sustituido son tal como se ha expuesto anteriormente.

Por ejemplo, R<sup>1</sup> puede ser un grupo monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 10 miembros en el anillo.

5 Cuando R<sup>1</sup> es un grupo monocíclico, por lo general tiene de 3 a 7 miembros en el anillo, más habitualmente de 3 a 6 miembros en el anillo, por ejemplo, 3, 4, 5 o 6.

10 Cuando el grupo monocíclico R<sup>1</sup> es un grupo arilo, tendrá 6 miembros en el anillo y será un anillo de fenilo sin sustituir o sustituido.

15 Cuando el grupo monocíclico R<sup>1</sup> es un grupo carbocíclico no aromático, puede tener de 3 a 7 miembros en el anillo, más habitualmente de 3 a 6 miembros en el anillo, por ejemplo, 3 o 4 o 5 o 6 miembros en el anillo. El grupo carbocíclico no aromático puede estar saturado o parcialmente insaturado, pero preferentemente está saturado, es decir R<sup>1</sup> es un grupo cicloalquilo.

20 Cuando el grupo monocíclico R<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo, tendrá 5 o 6 miembros en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo que tienen 5 y 6 miembros en el anillo se han expuesto anteriormente, y ejemplos en particular se describen a continuación.

En un subgrupo de compuestos, el grupo heteroarilo tiene 5 miembros en el anillo.

En otro subgrupo de compuestos, el grupo heteroarilo tiene 6 miembros en el anillo.

25 Los grupos heteroarilo monocíclico R<sup>1</sup> tienen por lo general hasta 4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S, y más habitualmente hasta 3 heteroátomos en el anillo, por ejemplo 1 o 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

30 Cuando R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico monocíclico no aromático, puede ser uno cualquiera de los grupos enumerados anteriormente en el presente documento o en lo sucesivo en el presente documento. Dichos grupos tienen por lo general de 4 a 7 miembros en el anillo y más preferentemente 5 o 6 miembros en el anillo. Los grupos heterocíclico monocíclico no aromático contienen por lo general hasta 3 heteroátomos en el anillo, más habitualmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo, seleccionados entre N, S y O. el grupo heterocíclico puede estar saturado o parcialmente insaturado, pero preferentemente está saturado. Ejemplos en particular de grupos heterocíclico monocíclico no aromático son los ejemplos particulares y preferentes definidos en la sección "Preferencias y Definiciones Generales" que se ha mencionado anteriormente, y tal como se establece en las tablas y en los ejemplos que siguen a continuación.

40 Cuando R<sup>1</sup> es un grupo bicíclico, tiene por lo general de 8 a 10 miembros en el anillo, por ejemplo 8, o 9, o 10 miembros en el anillo. El grupo bicíclico puede ser un grupo arilo o heteroarilo y los ejemplos de dichos grupos incluyen grupos que comprenden un anillo de 5 miembros condensado con otro anillo de 5 miembros; un anillo de 5 miembros condensado con un anillo de 6 miembros; y un anillo de 6 miembros condensado con otro anillo de 6 miembros. Ejemplos de grupos en cada una de estas categorías se han expuesto anteriormente en la sección "Preferencias y Definiciones Generales".

45 Un grupo arilo o heteroarilo bicíclico puede comprender dos anillos aromáticos o insaturados, o un anillo aromático un anillo no aromático (por ejemplo, parcialmente saturado).

50 Los grupos heteroarilo bicíclico contienen por lo general hasta 4 miembros en el anillo que son heteroátomos seleccionados entre N, S y O. Por lo tanto, por ejemplo, éstos pueden contener 1 o 2 o 3 o 4 miembros en el anillo que son heteroátomos.

En los grupos heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos R<sup>1</sup>, ejemplos de combinaciones de miembros en el anillo que son heteroátomos incluyen N; NN; NNN; NNNN; NO; NNO; NS, NNS, O, S, OO y SS.

55 Ejemplos en particular de R<sup>1</sup> incluyen grupos heteroarilo opcionalmente sustituido o sin sustituir seleccionados entre pirazolo[1,5-a]piridinilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo), furanilo (por ejemplo, 2-furanilo y 3-furanilo), indolilo (por ejemplo, 3-indolilo, 4-indolilo y 7-indolilo), oxazolilo, tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo y tiazol-5-ilo), isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo e isoxazol-4-ilo), pirrolilo (por ejemplo, 3-pirrolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo), quinolinilo (por ejemplo, quinolin-8-ilo), 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxino (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-ilo), benzo[1,3]dioxol (por ejemplo, benzo[1,3]dioxol-4-ilo), 2,3-dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo), imidazolilo y tiofenilo (por ejemplo, 3-tiofenilo).

65 Otros ejemplos de R<sup>1</sup> incluyen grupos heteroarilo sustituido o sin sustituir seleccionados entre grupos pirazolo[1,5-a]pirimidina, isobenzofurano, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, tetrazolilo, tetrahydroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroiso-quinolin-7-ilo), pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, 4,5,6,7-tetrahydro-benzo[d]isoxazol, ftalazina, 2H-ftalazin-1-ona, benzoxazol, cinnolina, quinoxalina, naftaleno, benzo[c]isoxazol, imidazo[2,1-b]tiazol, piridona,

tetrahidroquinolinila (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo), y 4,5,6,7-tetrahidro-benzofurano.

Grupos heteroarilo R<sup>1</sup> preferentes incluyen grupos pirazolo[1,5-a]piridinilo, furanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, tiofenilo, indolilo, tiazolilo, isoxazolilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino.

5 Grupos arilo R<sup>1</sup> preferentes son grupos fenilo opcionalmente sustituido.

Ejemplos de grupos R<sup>1</sup> no aromático incluyen grupos cicloalquilo y azacicloalquilo monocíclico tales como grupos ciclohexilo, ciclopentilo y piperidinilo, particularmente ciclohexilo y 4-piperidinilo. Otros ejemplos de grupos R<sup>1</sup> no aromático incluyen grupos oxacicloalquilo monocíclico tales como grupos tetrahidropirranilo y aza-oxa cicloalquilo tales como morfolino (por ejemplo, 2-morfolino y 4-morfolino).

Grupos hidrocarbilo C<sub>1-8</sub> sustituidos y sin sustituir preferentes incluyen grupos trifluorometilo y butilo terciario.

15 Un subconjunto de grupos R<sup>1</sup> preferentes incluye grupos fenilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino.

Otro subconjunto de grupos R<sup>1</sup> preferentes incluye grupos fenilo sin sustituir y sustituido, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino, indol-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, *tert*-butilo, furanilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazol-2-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirazolilo, bencilo,  $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilo,  $\alpha$ -aminobencilo,  $\alpha$ -metilaminobencilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-ilo, 2H-ftalazin-1-ona-4-ilo, benzoxazol-7-ilo, quinazolinilo, 2-naftilo, ciclopropilo, benzo[c]isoxazol-3-ilo, 4-piperidinilo, 5-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 3-pirrolilo, isoxazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, 4-pirimidinilo, ciclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidroquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofuranilo y morfolinilo.

25 El grupo R<sup>1</sup> puede ser un grupo carbocíclico o heterocíclico sin sustituir o sustituido heterocíclico donde uno o más sustituyentes pueden estar seleccionados entre el grupo R<sup>10</sup> tal como se ha definido anteriormente en el presente documento. En una realización, creyentes en R<sup>1</sup> se pueden seleccionar entre el grupo R<sup>10a</sup> que consiste en halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, grupos heterocíclicos que tienen 5 o 6 miembros en el anillo y hasta 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, un grupo R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> es un enlace, O, CO, X<sup>3</sup>C(X<sup>4</sup>), C(X<sup>4</sup>)X<sup>3</sup>, X<sup>3</sup>C(X<sup>4</sup>)X<sup>3</sup>, S, SO, o SO<sub>2</sub>, y R<sup>b</sup> se selecciona entre hidrógeno, grupos heterocíclicos que tienen 5 o 6 miembros en el anillo y hasta 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, y un grupo hidrocarbilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino C<sub>1-4</sub>, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen 5 o 6 miembros en el anillo y hasta 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C<sub>1-8</sub> pueden estar opcionalmente reemplazados con O, S, SO, SO<sub>2</sub>, X<sup>3</sup>C(X<sup>4</sup>), C(X<sup>4</sup>)X<sup>3</sup> o X<sup>3</sup>C(X<sup>4</sup>)X<sup>3</sup>; X<sup>3</sup> es O o S; y X<sup>4</sup> es =O o =S.

40 En una realización más, los sustituyentes en R<sup>1</sup> pueden estar seleccionados entre el grupo R<sup>10b</sup> que consiste en halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, un grupo R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> es un enlace, O, CO, X<sup>3</sup>C(X<sup>4</sup>), C(X<sup>4</sup>)X<sup>3</sup>, X<sup>3</sup>C(X<sup>4</sup>)X<sup>3</sup>, S, SO, o SO<sub>2</sub>, y R<sup>b</sup> se selecciona entre hidrógeno y un grupo hidrocarbilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi; donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C<sub>1-8</sub> pueden estar opcionalmente reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, X<sup>3</sup>C(X<sup>4</sup>), C(X<sup>4</sup>)X<sup>3</sup> o X<sup>3</sup>C(X<sup>4</sup>)X<sup>3</sup>; X<sup>3</sup> es O o S; y X<sup>4</sup> es =O o =S.

45 En otra realización, los sustituyentes en R<sup>1</sup> pueden estar seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, un grupo R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> es un enlace u O, y R<sup>b</sup> se selecciona entre hidrógeno y un grupo hidrocarbilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y halógeno.

50 Un subconjunto de sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo R<sup>1</sup> (por ejemplo, un grupo arilo o heteroarilo R<sup>1</sup>) incluyen flúor, cloro, metoxi, metilo, oxazolilo, morfolino, trifluorometilo, bromometilo, cloroetilo, pirrolidino, pirrolidiniletóxi, pirrolidinilmetilo, difluorometoxi y morfolinometilo. Otro subconjunto de sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo R<sup>1</sup> incluyen flúor, cloro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, amino, oxazolilo, morfolino, trifluorometilo, bromometilo, cloroetilo, pirrolidino, pirrolidiniletóxi, pirrolidinilmetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, morfolino, N-metilpiperazino, piperazina, piperidino, pirrolidino, y morfolinometilo.

60 El resto R<sup>1</sup> puede estar sustituido con más de un sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, puede haber 1 o 2 o 3 o 4 sustituyentes, más habitualmente 1, 2 o 3 sustituyentes. En una realización, donde R<sup>1</sup> es un anillo de seis miembros (por ejemplo, un anillo carbocíclico tal como un anillo de fenilo), puede haber un solo sustituyente que puede estar ubicado en una cualquiera de las posiciones 2, 3 y 4 en el anillo. En otra realización, puede haber dos o tres sustituyentes y éstos pueden estar ubicados en las posiciones 2, 3, 4 o 6 alrededor del anillo. A modo de ejemplo, un grupo fenilo R<sup>1</sup> puede estar 2,6-disustituido, 2,3-disustituido, 2,4-disustituido, 2,5-disustituido, 2,3,6-trisustituido o 2,4,6-trisustituido.

65 En una realización, un grupo fenilo R<sup>1</sup> puede estar disustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro y R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>, donde R<sup>a</sup> es O y R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, con flúor siendo un sustituyente en

particular.

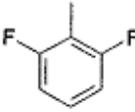
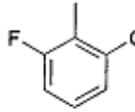
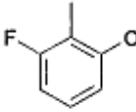
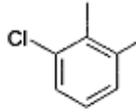
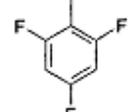
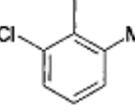
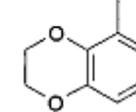
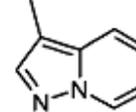
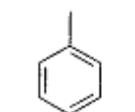
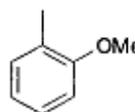
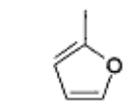
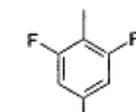
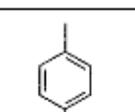
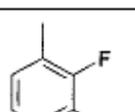
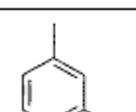
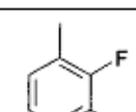
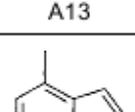
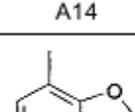
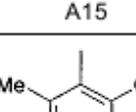
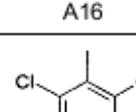
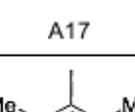
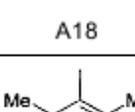
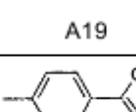
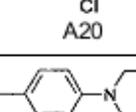
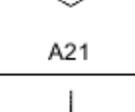
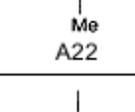
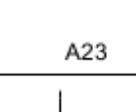
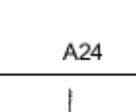
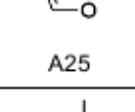
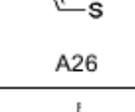
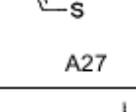
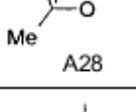
5 En un subgrupo de compuestos, el grupo  $R^1$  es un grupo heteroarilo de cinco miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre O, N y S. Grupos heteroarilo en particular incluyen grupos furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol y tiazol. Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos sustituyentes tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

10 Un grupo preferente de grupos heteroarilo de cinco miembros consiste en grupos isoxazol y tiazol opcionalmente sustituidos.

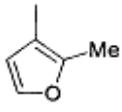
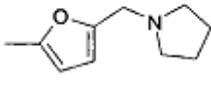
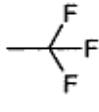
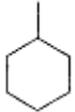
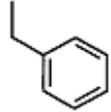
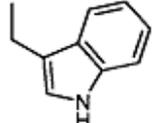
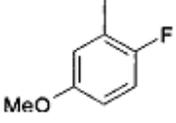
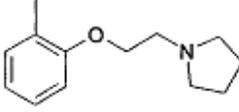
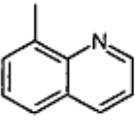
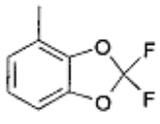
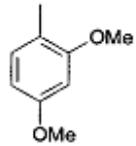
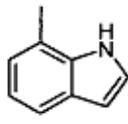
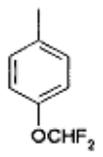
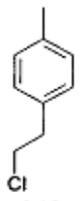
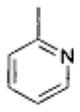
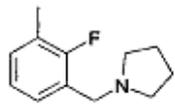
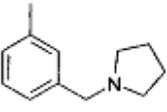
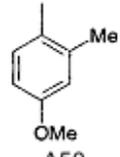
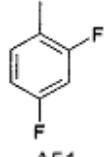
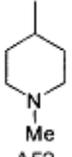
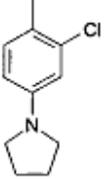
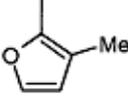
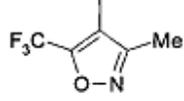
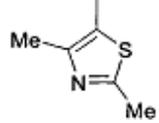
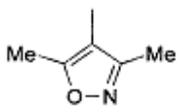
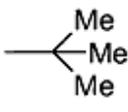
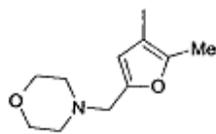
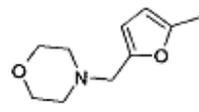
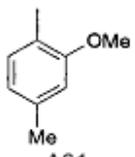
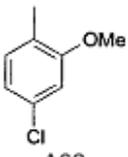
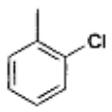
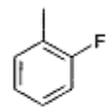
10 En otro subgrupo de compuestos,  $R^1$  es un grupo pirazolopiridina, por ejemplo, un grupo pirazolo[1,5-a]piridina, tal como un grupo 3-pirazolo[1,5-a]piridinilo.

15 Ejemplos en particular de grupos  $R^1$  incluyen los grupos A1 a A183 (por ejemplo, de A1 a A60) que se exponen en la Tabla 1 que sigue a continuación.

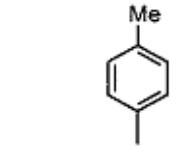
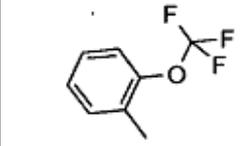
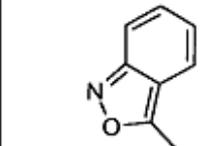
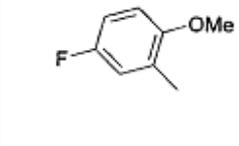
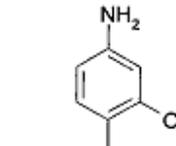
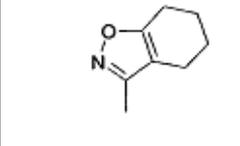
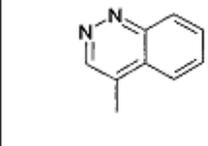
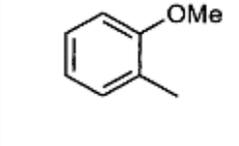
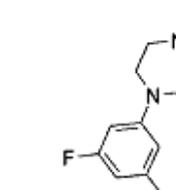
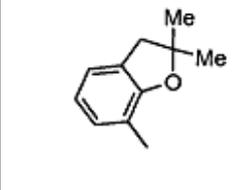
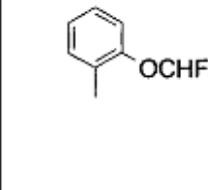
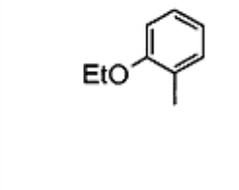
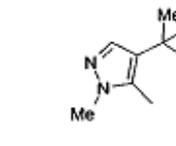
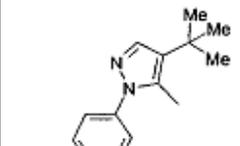
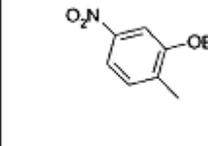
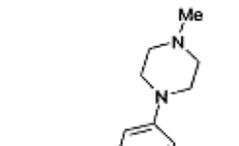
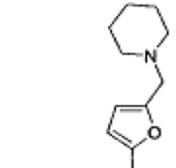
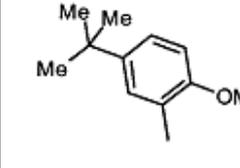
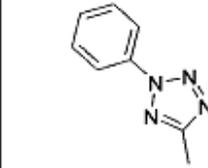
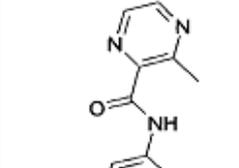
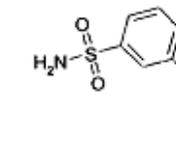
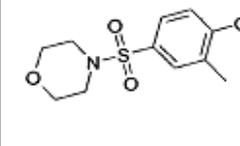
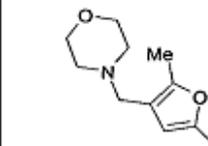
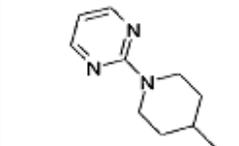
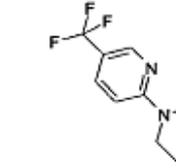
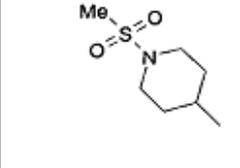
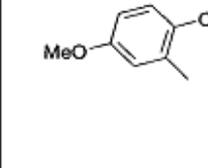
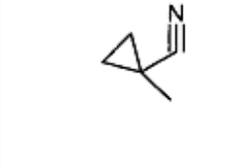
Tabla 1

 A1	 A2	 A3	 A4
 A5	 A6	 A7	 A8
 A9	 A10	 A11	 A12
 A13	 A14	 A15	 A16
 A17	 A18	 A19	 A20
 A21	 A22	 A23	 A24
 A25	 A26	 A27	 A28
 A29	 A30	 A31	 A32

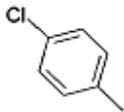
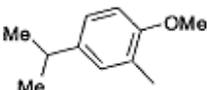
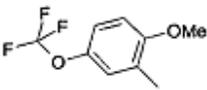
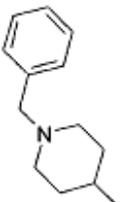
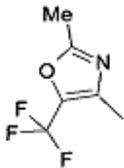
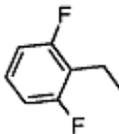
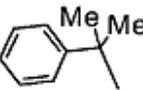
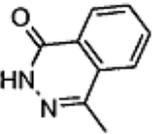
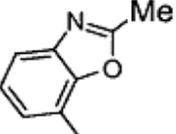
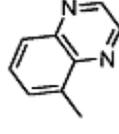
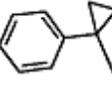
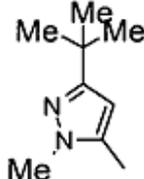
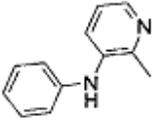
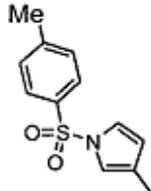
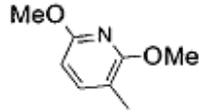
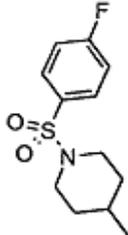
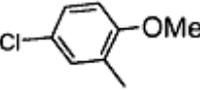
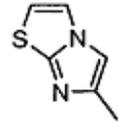
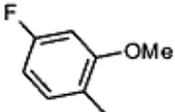
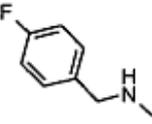
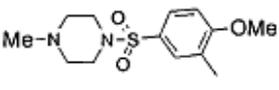
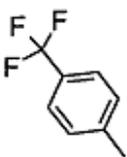
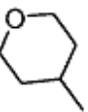
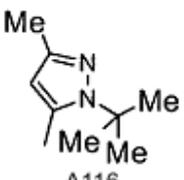
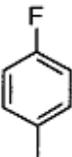
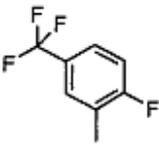
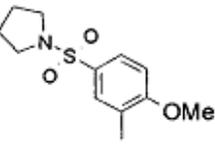
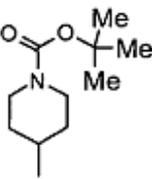
(continuación)

A29	A30	A31	A32
 A33	 A34	 A35	 A36
 A37	 A38	 A39	 A40
 A41	 A42	 A43	 A44
 A45	 A46	 A47	 A48
 A49	 A50	 A51	 A52
 A53	 A54	 A55	 A56
 A57	 A58	 A59	 A60
 A61	 A62	 A63	 A64

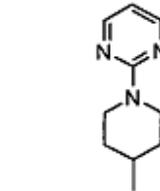
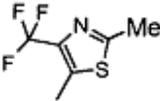
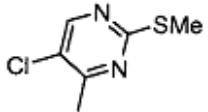
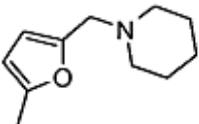
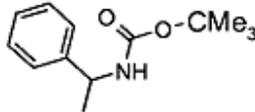
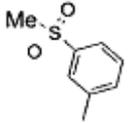
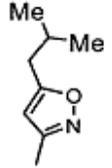
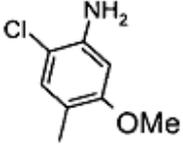
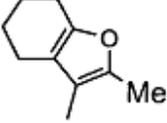
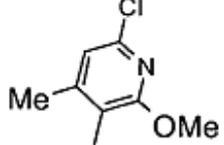
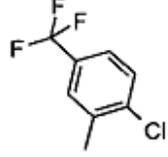
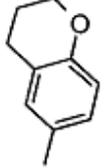
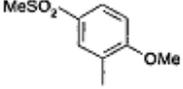
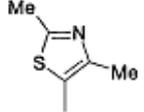
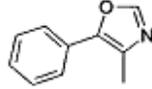
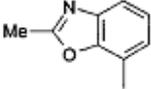
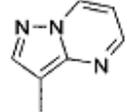
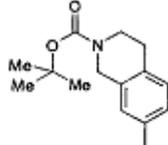
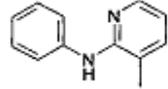
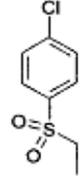
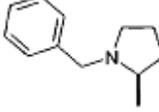
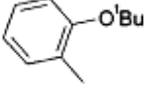
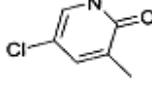
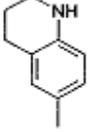
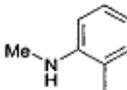
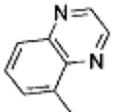
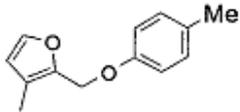
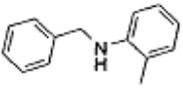
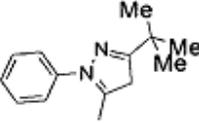
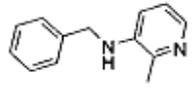
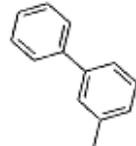
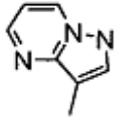
(continuación)

 A65	 A66	 A67	 A68
 A69	 A70	 A71	 A72
 A73	 A74	 A75	 A76
 A77	 A78	 A79	 A80
 A81	 A82	 A83	 A84
 A85	 A86	 A87	 A88
 A89	 A90	 A91	 A92

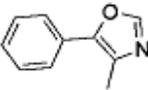
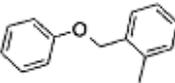
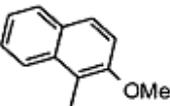
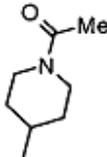
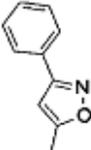
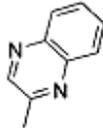
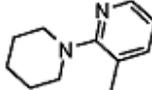
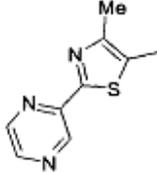
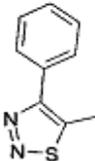
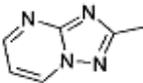
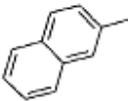
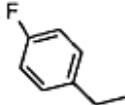
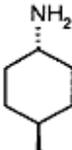
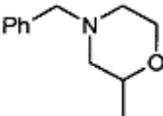
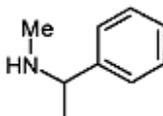
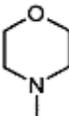
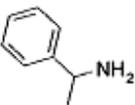
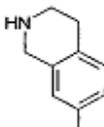
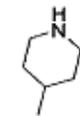
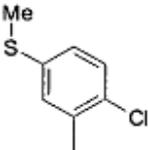
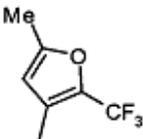
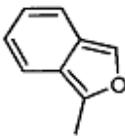
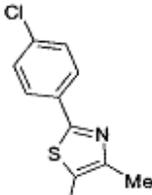
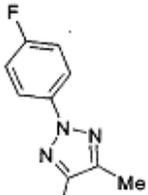
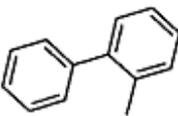
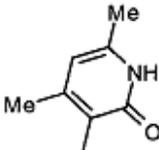
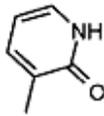
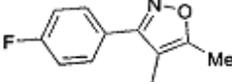
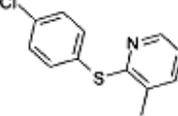
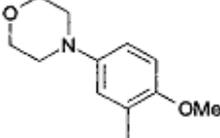
(continuación)

 A93	 A94	 A95	 A96
 A97	 A98	 A99	 A100
 A101	 102	 103	 A104
 A105	 A106	 A107	 A108
 A109	 A110	 A111	 A112
 A113	 A114	 A115	 A116
 A117	 A118	 A119	 A120

(continuación)

 A121	 A122	 A123	 A124
 A125	 A126	 A127	 A128
 A129	 A130	 A131	 A132
 A133	 A134	 A135	 A136
 A137	 A138	 A139	 A140
 A141	 A142	 A143	 A144
 A145	 A146	 A147	 A148
 A149	 A150	 A151	 A152

(continuación)

			
A153	A154	A155	A156
			
A157	A158	A159	A160
			
A161	A162	A163	A164
			
A165	A166	A167	A168
			
A169	A170	A171	A172
			
A173	A174	A175	A176
			
A177	A178	A179	A180
			

(continuación)

A181	A182	A183	
------	------	------	--

Un subconjunto preferente de compuestos de la invención es el subconjunto donde R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado entre A1 a A34.

5 Otro subconjunto preferente de compuestos de la invención es el subconjunto donde R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado entre A1 a A24, de A26 a A34, de A38 a A46, de A48 a A57, de A59 a A64, de A66 a A114, de A116 a A165, de A167 a A168 y de A170 a A183.

10 Un grupo de grupos R<sup>1</sup> preferentes es fenilo 2,3 disustituido, 2,6 disustituido o 2,4,6, trisustituido o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino, donde los sustituyentes se seleccionan entre halógeno y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

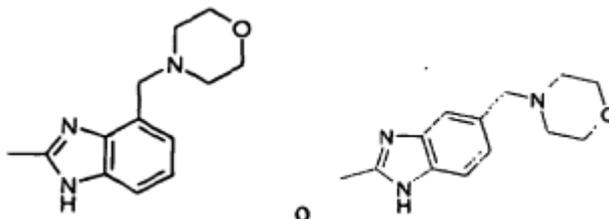
15 Un subconjunto particularmente preferente de grupos R<sup>1</sup> incluye 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-fluoro-6-metoxifenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-cloro-6-metilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo y pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo. Compuestos que contienen grupos R<sup>1</sup> seleccionados a partir de este subconjunto tienen actividad inhibidora de cdk particularmente buena.

20 Otro subconjunto particularmente preferente de grupos R<sup>1</sup> incluye 2,6-difluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 2-fluoro-6-metoxifenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-cloro-6-metilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo y pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo.

25 Otro subconjunto preferente de grupos R<sup>1</sup> incluye 2,6-difluorofenilo, 2-fluoro-6-metoxifenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino.

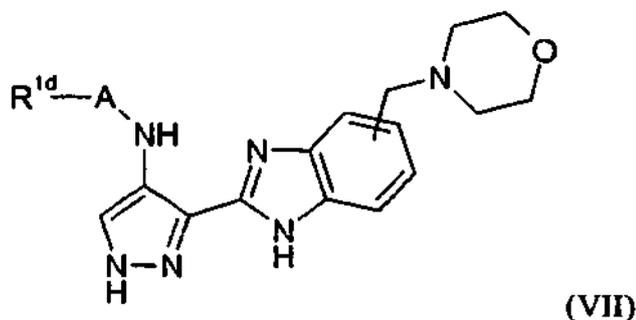
En el contexto de la inhibición de cdk quinasas, un grupo R<sup>1</sup> actualmente más preferente es 2,6-difluorofenilo.

El grupo bencimidazol de fórmula (VII) incluye:



30

Las combinaciones de la invención incluyen un compuesto de fórmula (VII):



35

donde R<sup>1d</sup> es un grupo R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> o R<sup>1c</sup> tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, y:

R<sup>1a</sup> se selecciona entre:

40

- grupos arilo monocíclico de 6 miembros sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup> con la condición de que cuando el grupo arilo está sustituido con un grupo metilo, al menos está presente un sustituyente distinto de metilo;

- grupos heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contienen un solo miembro en el anillo que es heteroátomo que es nitrógeno, grupos heteroarilo que están sustituidos con uno a tres sustituyentes  $R^{10c}$ ;
  - grupos heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contienen hasta tres miembros en el anillo que son heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y azufre, y que están opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes  $R^{10c}$ ;
  - grupos heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contienen un solo miembro en el anillo que es heteroátomo de oxígeno y opcionalmente un miembro en el anillo que es heteroátomo de nitrógeno, y que está sustituido con uno a tres sustituyentes  $R^{10c}$  con la condición de que cuando el grupo heteroarilo contiene un miembro del anillo de nitrógeno y está sustituido con un grupo metilo, al menos está presente un sustituyente distinto de metilo;
  - grupos arilo y heteroarilo bicíclico que tienen hasta cuatro miembros en el anillo que son heteroátomos y donde un anillo es aromático y el otro anillo no es aromático, o donde ambos anillos son aromáticos, grupos bicíclicos que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes  $R^{10c}$ ;
  - grupos heterocíclico saturado unido a C monocíclico de cuatro miembros, seis miembros y siete miembros que contienen hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, grupos heterocíclicos que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes  $R^{10c}$  con la condición de que cuando el heterocíclico tiene seis miembros en el anillo y contiene solo un heteroátomo que es oxígeno, al menos un sustituyente  $R^{10c}$  está presente;
  - grupos heterocíclico saturado unido a C monocíclico de cinco miembros que contienen hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, grupos heterocíclicos que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes  $R^{10c}$  con la condición de que cuando el heterocíclico tiene cinco miembros en el anillo y contiene solamente un heteroátomo que es nitrógeno, al menos un sustituyente  $R^{10c}$  distinto de hidroxilo está presente;
  - grupos cicloalquilo de cuatro y seis miembros opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes  $R^{10c}$ ;
  - grupos cicloalquilo de tres a cinco miembros sustituido con uno a tres sustituyentes  $R^{10c}$ ; y
  - un grupo  $Ph'CR^{17}R^{18}$  donde  $Ph'$  es un grupo fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes  $R^{10c}$ ;  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son los mismos o diferentes y cada uno se selecciona entre hidrógeno y metilo; o  $R^{17}$  y  $R^{18}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo; o uno de  $R^{17}$  y  $R^{18}$  es hidrógeno y el otro se selecciona entre amino, metilamino, acilamino  $C_{1-4}$ , y alcocarbonilamino  $C_{1-4}$ ;
  - fenilo sin sustituir y fenilo sustituido con uno o más grupos metilo;
  - grupos heteroarilo monocíclico de 6 miembros sin sustituir que contienen un solo miembro del anillo que es heteroátomo que es nitrógeno;
  - furilo sin sustituir;
  - grupos heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contienen un solo miembro del anillo que es heteroátomo de oxígeno y un miembro del anillo que es heteroátomo de nitrógeno, y que están sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos metilo;
  - grupos heterocíclico saturado unido a C monocíclico de seis miembros sin sustituir que contienen solamente un heteroátomo que es oxígeno; y
  - grupos cicloalquilo de tres y cinco miembros sin sustituir;
- y  $R^{10c}$  se selecciona entre:

- halógeno (por ejemplo, F y Cl);
- hidroxilo;
- hidrocarbilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y halógeno;
- hidrocarbilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno y anillos heterocíclico saturado de cinco y seis miembros que contienen uno o dos miembros en el anillo que son heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
- S-hidrocarbilo  $C_{1-4}$ ;
- fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-4}$ , trifluorometilo, fluoro y cloro;
- grupos heteroarilo que tienen 5 o 6 miembros en el anillo (por ejemplo, oxazol, piridilo, pirimidinilo) y que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, grupos heteroarilo que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-4}$ , trifluorometilo, fluoro y cloro;
- grupos heterocíclico no aromático de 5 y 6 miembros (por ejemplo, pirrolidino, piperidino, piperazina, N-metilpiperazino, morfolino) que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-4}$ , trifluorometilo, fluoro y cloro; o ciano, nitro, amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , di-alquilamino  $C_{1-4}$ , acilamino  $C_{1-4}$ , alcocarbonilamino  $C_{1-4}$ ;
- un grupo  $R^{19}-S(O)_n-$  donde n es 0, 1 o 2 y  $R^{19}$  se selecciona entre amino; alquilamino  $C_{1-4}$ ; di-alquilamino  $C_{1-4}$ ; hidrocarbilo  $C_{1-4}$ ; fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-4}$ , trifluorometilo, fluoro y cloro; y grupos heterocíclico no aromático de 5 y 6 miembros que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, y S y que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes de grupo alquilo  $C_{1-4}$ ; y
- un grupo  $R^{20}-Q-$  donde  $R^{20}$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-4}$ , trifluorometilo, fluoro y cloro; y Q es un grupo conector seleccionado entre  $OCH_2$ ,  $CH_2O$ ,

NH, CH<sub>2</sub>NH, NCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, NHCO y CONH.

5 En un subgrupo de compuestos preferente, R<sup>1a</sup> se selecciona entre grupos heteroarilo que tienen 5 o 6 miembros en el anillo (por ejemplo, oxazol, tiazol, piridilo, pirimidinilo) y que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, y S, grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos que están con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, fluoro y cloro. Un grupo tiazol sustituido, por ejemplo, 2-metil-4-trifluorometil-2-tiazolilo, representa una realización preferente.

10 En otro subgrupo de compuestos preferente, R<sup>1a</sup> se selecciona entre grupos heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contienen un solo miembro del anillo que es heteroátomo de oxígeno y opcionalmente un miembro del anillo que es heteroátomo de nitrógeno, y que están sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup> con la condición de que cuando el grupo heteroarilo contiene un miembro del anillo que es nitrógeno y está sustituido con un grupo metilo, al menos está presente un sustituyente distinto de metilo. Uno de dichos grupos es isoxazol sustituido con un grupo alquilo C<sub>2-4</sub> tal como un grupo propilo o butilo, por ejemplo isobutilo.

15 En otro subgrupo de compuestos preferente, R<sup>1a</sup> se selecciona entre grupos cicloalquilo de tres a cinco miembros sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup>. Los grupos ciclopropilo sustituidos son particularmente preferentes, por ejemplo grupo ciclopropilo sustituido con fenilo o ciano, por ejemplo 1-cianociclopropilo y 1-fenilciclopropilo.

20 En un subgrupo adicional de compuestos, R<sup>1a</sup> se selecciona entre un grupo Ph'CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> - donde Ph' es un grupo fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup>; R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son los mismos diferentes y cada uno se selecciona entre hidrógeno y metilo; o R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo; o uno de R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> es hidrógeno y el otro se selecciona entre amino, metilamino, acilamino C<sub>1-4</sub>, y alcocarbonilamino C<sub>1-4</sub>.

25 R<sup>1b</sup> puede ser un grupo fenilo sustituido que tienen de 1 a 4 sustituyentes a través del cual:

- (i) cuando R<sup>1b</sup> soporta un solo sustituyente, se selecciona entre halógeno, hidroxilo, hidrocarbiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y halógeno; hidrocarbilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y halógeno; grupos heteroarilo que tienen 5 miembros en el anillo; y grupos heterocíclico no aromático de 5 y 6 miembros, donde los grupos heteroarilo y heterocíclico contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- (ii) cuando R<sup>1b</sup> soporta 2, 3 o 4 sustituyentes, cada una se selecciona entre halógeno, hidroxilo, hidrocarbiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y halógeno; hidrocarbilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y halógeno; grupos heteroarilo que tienen 5 miembros en el anillo; amino; y grupos heterocíclico no aromático de 5 y 6 miembros; o dos sustituyentes adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de heteroarilo de 5 miembros o un anillo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros; donde los grupos heteroarilo y heterocíclico mencionados contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

40 El grupo R<sup>1a</sup>-A-NH o R<sup>1b</sup>-A-NH unido a la posición 4 del anillo de pirazol puede tomar la forma de una amida R<sup>1a/1b</sup>-C(=O)NH, urea R<sup>1a/1b</sup>-NHC(=O) o carbamato R<sup>1a/1b</sup>-OC(=O). Son preferentes amidas y ureas. En una realización, el compuesto es una amida. En otra realización, el compuesto es una urea.

45 El grupo fenilo sustituido R<sup>1b</sup> está sustituido con un solo sustituyente tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, o con más de un sustituyente. Por lo tanto, puede haber 1 o 2 o 3 o 4 sustituyentes, más preferentemente 1, 2 o 3 sustituyentes. En una realización, puede haber dos o tres sustituyentes y éstos pueden estar ubicados en las posiciones 2, 3, 4, 5 o 6 alrededor del anillo.

50 A modo de ejemplo, un grupo fenilo R<sup>1b</sup> puede estar 2,6-disustituido, 2,3-disustituido, 2,4-disustituido, 2,5-disustituido, 2,3,6-trisustituido o 2,4,6-trisustituido. En un grupo de compuestos preferentes, el grupo fenilo R<sup>1b</sup> está 2,6-disustituido, 2,3-disustituido o 2,4,6-trisustituido. Más particularmente, un grupo fenilo R<sup>1b</sup> puede estar disustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro y R<sup>a</sup>-R<sup>b</sup>, donde R<sup>a</sup> es O y R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, con flúor siendo un sustituyente en particular. Como alternativa, dos sustituyentes adyacentes (preferentemente en las posiciones 2 y 3), junto con el anillo de fenilo al que están unidos, pueden formar un grupo 2, 3-dihidrobenczo[1,4]dioxino, o un grupo indolilo o un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo.

60 En otro grupo de compuestos preferentes, el grupo fenilo R<sup>1b</sup> está 2,4-disustituido o 2,5-disustituido. El sustituyente en la posición 2 puede ser, por ejemplo, un halógeno (por ejemplo, F o Cl) o un grupo metoxi. En un grupo de compuestos en particular, el sustituyente la posición 2 es metoxi. El sustituyente la posición 5, cuando está presente, se puede seleccionar entre, por ejemplo, halógeno (por ejemplo, Cl o F), alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, *tert*-butilo o isopropilo), metoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, o un grupo HetN-SO<sub>2</sub>- donde "HetN" es un heterociclo monocíclico saturado que contiene nitrógeno tal como piperazino, N-alquilpiperazino C<sub>1-4</sub>, morfolino, piperidino o pirrolidino. Un sustituyente preferente en la posición 5 es Cl, una combinación en la posición 2,5 preferente es 2-metoxi-5-clorofenilo.

65

En un grupo de compuestos adicionales, el grupo fenilo R<sup>1b</sup> tiene un solo sustituyente en la posición 4 del anillo de fenilo. El sustituyente puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno (preferentemente flúor o cloro, más preferentemente flúor) o un grupo trifluorometilo.

5 En otro grupo de compuestos, el grupo fenilo R<sup>1b</sup> está 2,4-disustituido.

Cuando dos sustituyentes adyacentes junto con el anillo de fenilo están unidos forman un grupo indolilo o un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, es preferente que los grupos mencionados sean los grupos 4-indolilo y 7-(2,3-dihidrobenzofuranilo) respectivamente.

10 Cuando R<sup>1b</sup> está mono sustituido, el sustituyente está ubicado en la posición 4 del anillo de fenilo, es preferentemente otro distinto de un grupo difluorometoxi o un grupo 2-cloroetilo.

15 En una realización, donde R<sup>1b</sup> está disustituido, el grupo fenilo sustituido puede ser otro distinto de un grupo dimetoxifenilo, y puede ser otro distinto de un grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo.

En otra realización, el subgrupo R<sup>1b</sup> puede incluir el grupo 2-fluoro-5-metoxifenilo. Dichos compuestos tienen buena actividad frente a Aurora quinasa.

20 Cuando dos sustituyentes adyacentes se combinan para formar un anillo de modo que R<sup>1b</sup> es un grupo indol, el grupo indol es preferentemente otro distinto de un grupo indol-7-ilo.

Un subgrupo de compuestos preferentes de la invención es el grupo donde R<sup>1b</sup> se selecciona entre los grupos A1 a A8, A10, A12 y A14 a A24 que se han expuesto en la Tabla 1 mencionada anteriormente.

25 Grupos R<sup>1'</sup> particularmente preferentes incluyen 2,6-difluorofenilo, 2-fluoro-6-metoxifenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino.

Un grupo actualmente preferente de R<sup>1'</sup> es 2,6-difluorofenilo.

30 R<sup>1c</sup> se selecciona entre:

(a) un grupo fenilo monosustituido donde el sustituyente se selecciona entre *o*-amino, *o*-metoxi; *o*-cloro; *p*-cloro; *o*-difluorometoxi; *o*-trifluorometoxi; *o*-*terc*-butiloxi; *m*-metilsulfonilo y *p*-flúor;

35 (b) un grupo fenilo 2,4- o 2,6-disustituido donde un sustituyente se selecciona entre *o*-metoxi, *o*-etoxi, *o*-flúor, *p*-morfolino y el otro sustituyente se selecciona entre *o*-flúor, *o*-cloro, *p*-cloro, y *p*-amino;

(c) un grupo fenilo 2,5-disustituido donde un sustituyente se selecciona entre *o*-fluoro y *o*-metoxi y el otro sustituyente se selecciona entre *m*-metoxi, *m*-isopropilo; *m*-flúor, *m*-trifluorometoxi, *m*-trifluorometilo, *m*-metilsulfonilo, *m*-pirrolidinosulfonilo, *m*-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilo, *m*-morfolinosulfonilo, *m*-metilo, *m*-cloro y *m*-aminosulfonilo;

40 (d) un grupo fenilo 2,4,6-trisustituido donde los sustituyentes son los mismos o diferentes y cada uno se selecciona entre *o*-metoxi, *o*-flúor, *p*-flúor, *p*-metoxi con la condición de que no esté presente más de un sustituyente metoxi;

45 (e) un grupo fenilo 2,4,5-trisustituido donde los sustituyentes son los mismos o diferentes y cada uno se selecciona entre *o*-metoxi, *m*-cloro y *p*-amino;

(f) bencilo sin sustituir; 2,6-difluorobencilo;  $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilo; 1-fenilcicloprop-1-ilo; y  $\alpha$ -*terc*-butoxicarbonilaminobencilo;

(g) un grupo 2-furilo sin sustituir o un grupo 2-furilo que soporta un solo sustituyente seleccionado entre 4-(morfolin-4-ilmetilo), piperidinilmetilo; y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado entre metilo;

50 (h) un grupo pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo sin sustituir;

(i) isoxazolilo sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-4</sub>;

(j) 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[d]isoxazol-3-ilo;

(k) 3-*terc*-butil-fenil-1H-pirazol-5-ilo;

(l) quioxalinilo;

55 (m) benzo[c]isoxazol-3-ilo;

(n) 2-metil-4-trifluorometil-tiazol-5-ilo;

(o) 3-fenilamino-2-piridilo;

(p) 1-toluenosulfonilpirrol-3-ilo;

(q) 2,4-dimetoxi-3-piridilo; y 6-cloro-2-metoxi-4-metil-3-piridilo;

60 (r) imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo;

(s) 5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilo;

(t) 3-metoxi-naft-2-ilo;

(u) 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo;

65 (v) grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo opcionalmente sustituido en el anillo de cinco miembros con uno o dos grupos metilo;

(w) 2-metil-benzoxazol-7-ilo;

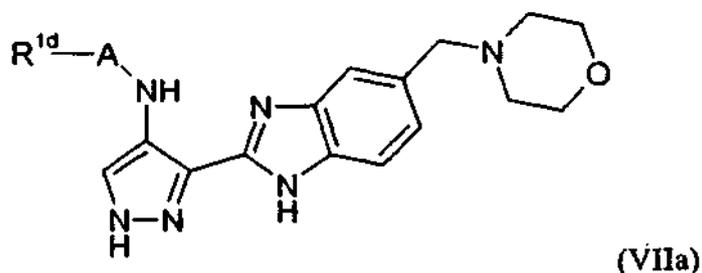
- (x) 4-aminociclohex-1-ilo;  
 (y) 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo;  
 (z) 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-ilo;  
 (aa) 2-pirimidinil-1-piperidin-4-ilo; y 1-(5-trifluorometil-2-piridil)-piperidin-4-ilo y 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo;  
 (ab) 1-cianociclopropilo;  
 (ac) N-bencilmorfolin-2-ilo;

y cuando A es NH(C=O), R<sup>1</sup> se selecciona adicionalmente entre:

- (ad) fenilo sin sustituir.

Los compuestos de fórmula (VII) muestran buena actividad inhibitoria de CDK y además son particularmente activos frente a Aurora quinasas.

- 15 Un subgrupo de compuestos particularmente preferentes dentro de la fórmula (VII) se representa con la fórmula (VIIa):



- 20 donde R<sup>1d</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Para evitar la duda, se debe entender que cada preferencia, realización, y ejemplo general y específico de los grupos R<sup>1</sup> se puede combinar con cada preferencia, realización, y ejemplo general y específico de los grupos R<sup>10</sup> y cualquier subgrupo de los mismos y que todas dichas combinaciones están incluidas en la presente solicitud.

- 25 Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de fórmula (VII) por lo general se eligen de modo que el peso molecular del compuesto de fórmula (VII) no supere 1000. Más habitualmente, el peso molecular del compuesto será inferior a 750, por ejemplo inferior a 700, o inferior a 650, o inferior a 600, o inferior a 550. Más preferentemente, el peso molecular es inferior a 525 y, por ejemplo, es de 500 o inferior.

- 30 Compuestos particulares y específicos de la invención son tal como se ilustran en los ejemplos que siguen a continuación.

- 35 A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto en particular también incluye formas iónicas, sal, solvato, y protegidas del mismo, por ejemplo, tal como se analiza a continuación.

- 40 Muchos compuestos de fórmula (VII) pueden existir en forma de sales, por ejemplo sales de adición ácida o, en determinados casos sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas dichas sales están dentro del alcance de la presente invención, y referencias a compuestos de fórmula (VII) incluyen las formas de sal de los compuestos.

- 45 Se pueden formar sales de adición ácida con una gran diversidad de ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos. Ejemplos de sales de adición ácida incluyen sales formadas con ácidos clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico.

- 50 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO-), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>, y otros cationes tales como Al<sup>3+</sup>. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ión amonio (es decir, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) e iones amonio sustituido (por ejemplo, NH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>, NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>+</sup>, NHR<sub>3</sub><sup>+</sup>, NR<sub>4</sub><sup>+</sup>). Ejemplos de algunos iones amonio intuitivo adecuados son los que se derivan de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina.  
 55 Un ejemplo de un ión amonio cuaternario común es N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Quando los compuestos de fórmula (VII) contienen una función amina, éstos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo por reacción con un agente de alquilación de acuerdo con métodos bien conocidos por el experto en la materia. Dichas sales de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (VII).

- 5 Las formas de sal de los compuestos de la invención por lo general son sales farmacéuticamente aceptables, y ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se analizan en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, páginas 1-19. Sin embargo, también se pueden preparar sales que no son farmacéuticamente aceptables como formas intermedias que a continuación se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. Dichas formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación de separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

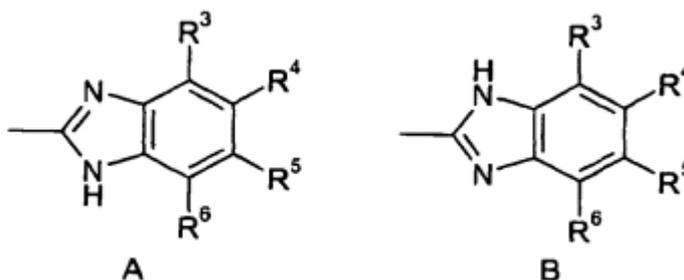
15 Los compuestos de fórmula (VII) que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. En el presente documento, una referencia a un compuesto de fórmula (VII) que contiene una función amina también incluye el N-óxido.

15 Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno se puede oxidar para formar un N-óxido. Ejemplos en particular de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

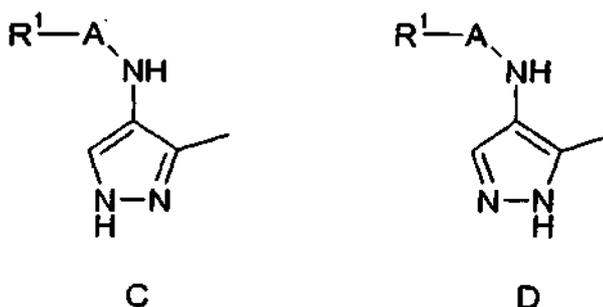
- 20 Se pueden formar N-óxidos por tratamiento de la amina correspondiente con un agente de oxidación tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, se pueden preparar N-óxidos mediante el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) donde el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

30 Los compuestos de fórmula (VII) pueden existir en un número de diferentes formas geométricas, isoméricas, y tautoméricas y las referencias a compuestos de fórmula (VII) incluyen todas las formas mencionadas. Para evitar la duda, donde un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas, isoméricas o tautoméricas y solamente una se describe o se muestra específicamente, todas las demás, sin embargo, están incluidas en la fórmula (VII).

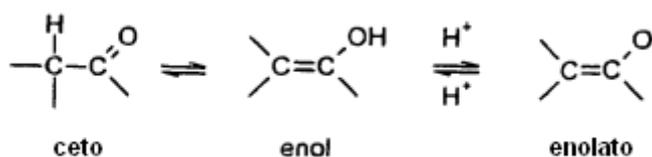
35 Por ejemplo, en compuestos de fórmula (VII), el grupo bencimidazol puede tomar una de las siguientes dos formas tautoméricas A y B. Por simplicidad, la fórmula general (VII) ilustra la forma A, pero la fórmula se debe tomar como que incluye ambas formas tautoméricas.



40 El anillo de pirazol también puede presentar tautomería y puede existir en las dos formas tautoméricas C y D que siguen a continuación.



45 Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, las formas ceto-, enol-, y enolato, tal como, por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (que se ilustra continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, y nitro/aci-nitro.



5 Cuando los compuestos de fórmula (VII) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de fórmula (VII) incluyen todas las formas de isómeros ópticos de los mismos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diaestereoisómeros), como isómeros ópticos individuales, o mezclas de dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto lo requiera de otro modo.

10 Por ejemplo, el grupo A puede incluir uno o más centros quirales. Por lo tanto, cuando E y R<sup>1</sup> ambos están unidos al mismo átomo de carbono en el grupo conector A, el átomo de carbono mencionado por lo general es quiral y por lo tanto compuesto de fórmula (VII) existirá como un par de enantiómeros (o más de un par de enantiómeros cuando está presente más de un centro quiral en el compuesto).

15 Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (es decir como isómeros + y -, o como isómeros *d* y *l*) o se pueden caracterizar en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4<sup>a</sup> Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold y Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

20 Los isómeros ópticos se pueden separar mediante un número de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y dichas técnicas son bien conocidas por el experto en la materia.

25 Cuando los compuestos de fórmula (VII) existen como dos o más formas de isómeros ópticos, un enantiómero en un par de enantiómeros puede presentar ventaja sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en determinadas circunstancias, puede ser deseable usar como un agente terapéutico sólo uno de un par de enantiómeros, o solamente uno de una pluralidad de diaestereoisómeros. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de fórmula (VII) que tiene uno o más centros quirales, donde al menos un 55 % (por ejemplo, al menos un 60 %, un 65 %, un 70 %, un 75 %, un 80 %, un 85 %, un 90 % o un 95 %) del compuesto de fórmula (VII) está presente como un solo isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, un 99 % o más (por ejemplo, básicamente toda) de la cantidad total del compuesto de fórmula (VII) puede estar presente como un solo isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

35 Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento en particular incluye dentro de su alcance a todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance a <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D), y <sup>3</sup>H (T). De forma análoga, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance a <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C y <sup>16</sup>O y <sup>18</sup>O respectivamente.

40 Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la invención, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Dichos compuestos son preferentes para el uso terapéutico. En otra realización, sin embargo, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen dichos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

45 Ésteres tales como ésteres de ácido carboxílico y ésteres de aciloxi de los compuestos de fórmula (VII) que soportan un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también se incluyen en la Fórmula (VII). Ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo -C(=O)OR, donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterocíclico C<sub>3-20</sub>, o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Ejemplos en particular de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, y -C(=O)OPh. Ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por -OC(=O)R, donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterocíclico C<sub>3-20</sub>, o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>.

50 Ejemplos en particular de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, -OC(=O)CH<sub>3</sub> (acetoxi), -OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC(=O)Ph, y -OC(=O)CH<sub>2</sub>Ph.

55 Además, en la fórmula (VII) están incluida cualquier forma polimórfica de los compuestos, solvatos (por ejemplo, hidratos), complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos, y profármacos de los compuestos. Por "profármaco" se hace referencia, por ejemplo, a cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo de fórmula (VII).

60 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se extiende para producir el fármaco

activo. Dichos ésteres se pueden formar por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto precursor, con, cuando sea apropiado, protección anterior de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto precursor, seguido de desprotección si fuera necesario.

5 Ejemplos de dichos ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de fórmula - C(=O)OR donde R es:

- alquilo C<sub>1-7</sub>  
(por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);  
aminoalquilo C<sub>1-7</sub>  
10 (por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y  
aciloxi-alquilo C<sub>1-7</sub>  
(por ejemplo, aciloximetilo;  
aciloxietilo;  
15 pivaloioximetilo;  
acetoximetilo;  
1-acetoxietilo;  
1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo;  
1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo;  
20 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo;  
1-ciclohexil-carboniloxietilo;  
ciclohexiloxi-carboniloximetilo;  
1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo;  
(4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo;  
25 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo;  
(4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y  
1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo).

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, después de reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, 30 LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado glucósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

#### Actividad Biológica

35 Los compuestos de fórmula (VII) son inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen actividad frente a CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK6 y CDK7 quinasas.

Además, CDK4, CDK8 y/o CDK9 pueden ser de interés.

40 Los compuestos de la invención también tienen actividad frente a la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3).

Los compuestos de la invención también tienen actividad frente a Aurora quinasas.

45 Como una consecuencia de su actividad en la modulación o la inhibición de CDK y Aurora quinasas y glucógeno sintasa quinasa, se espera que sean útiles para proporcionar un medio para detener, por recuperar el control de, el ciclo celular en células que se dividen de forma anómala. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos demostrarán ser útiles en el tratamiento con la prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. También se prevé que los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de afecciones tales como infecciones víricas, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo.

50 Las CDK desempeñan un papel en la regulación del ciclo celular, apoptosis, transcripción, diferenciación y función del SNC. Por lo tanto, los inhibidores de CDK podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que existe un trastorno de proliferación, apoptosis o diferenciación tal como cáncer. En particular, los tumores RB+ve pueden ser particularmente sensibles a inhibidores de CDK. Los tumores RB-ve también pueden ser sensibles a inhibidores 55 de CDK.

Ejemplos de cánceres que se pueden inhibir incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovarios, páncreas, por ejemplo carcinoma 60 pancreático exocrino, estómago, cervix, tiroides, próstata, o piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; un tumor hematopoyético de linaje linfóide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielocítica; cáncer folicular del tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o haddomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, 65

neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratoacantoma; cáncer folicular del tiroides; o sarcoma de Kaposi. También se sabe que las CDK desempeñan un papel en la apoptosis, proliferación, diferenciación y transcripción y por lo tanto, los inhibidores de CDK también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas de cáncer; infecciones víricas, por ejemplo virus del herpes, virus de la viruela, virus Epstein-Barr, virus Sindbis, adenovirus, VHI, VPH, VHC y HCMV; prevención del desarrollo de SIDA en individuos infectados; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus sistémico eritematoso, glomerulonefritis mediada por enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y diabetes mellitus autoinmune; enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardiaca, reestenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, infartos de miocardio asociados con lesión isquémica, apoplejía y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

Además, se ha descubierto que algunos inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas se pueden usar en combinación con otros agentes anticáncer. Por ejemplo, la actividad citotóxica del flavopiridol inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas, se ha usado con otros agentes anticáncer en terapia de combinación.

Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos de la presente invención para tratar una enfermedad o afección que comprende crecimiento celular anómalo, comprendiendo la enfermedad o afección crecimiento celular anómalo en una realización un cáncer.

Los subconjuntos de cánceres en particular incluyen cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer escamoso y carcinomas de pulmón de células no pequeñas.

En el caso de compuestos que tienen actividad frente a Aurora quinasas, ejemplos de cánceres en particular, cuando se prevé que la Aurora quinasa que inhibe compuestos de la invención será útil, incluyen:

cánceres de mama en seres humanos (por ejemplo, tumores primarios de mama, cáncer de mama con ganglios negativos, adenocarcinomas ductales invasivos de la mama, cánceres de mama no endometrioides);

cánceres de ovarios (por ejemplo, tumores primarios de ovarios);

cánceres pancreáticos;

cánceres de vejiga en seres humanos;

cánceres colorrectales (por ejemplo, cánceres primarios colorrectales);

tumores gástricos;

cánceres renales;

cánceres de cérvix:

neuroblastomas;

melanomas;

linfomas;

cánceres de próstata;

leucemia;

carcinomas endometriales no endometrioides;

gliomas;

linfoma no Hodgkin;

Cánceres que pueden ser particularmente susceptibles a inhibidores de Aurora incluyen mama, vejiga, colorrectal, pancreático, de ovarios, linfoma no Hodgkin, gliomas y carcinomas endometriales no endometrioides.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas, Aurora quinasas y glucógeno sintasa quinasa-3 se puede medir usando los ensayos que se exponen en los ejemplos que siguen a continuación y el nivel de actividad exhibido por un compuesto dado se puede definir en términos del valor de  $CI_{50}$ . Compuestos preferentes de la presente invención son compuestos que tienen un valor de  $CI_{50}$  inferior a 1 micromol, más preferentemente inferior a 0,1 micromol.

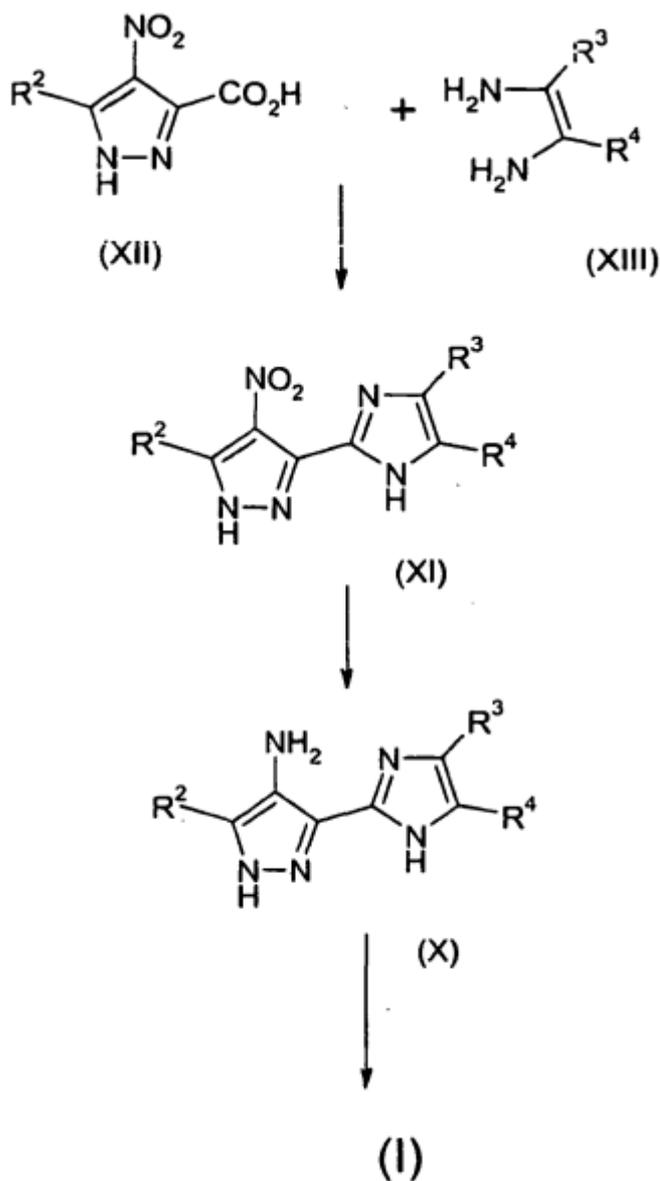
#### **Métodos para la Preparación de Compuestos de Fórmula (VII)**

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar de acuerdo con métodos sintéticos bien conocidos por el experto en la materia.

A menos que se indique de otro modo,  $R^1$  y  $R^{10}$  son tal como se han definido en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (VII), donde  $R^1$ -A- forma un grupo acilo, se pueden preparar tal como se ilustra en el Esquema 1 que sigue a continuación.

Tal como se muestra en el Esquema 1, una amina de fórmula (X) se puede hacer reaccionar con un ácido carboxílico, o derivado reactivo del mismo, de fórmula  $R^1$ -B-CO<sub>2</sub>H en condiciones convencionales de formación de amida. Por lo tanto, por ejemplo, la reacción de acoplamiento entre el ácido carboxílico y la amina (X) se puede realizar en presencia de un reactivo del tipo usado habitualmente en la formación de enlaces peptídicos. Ejemplos de dichos reactivos incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan et al, J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (Sheehan et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525), agentes de acoplamiento basados en uronio tales como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (L. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397) y agentes de acoplamiento basados en fosfonio tales como hexafluorofosfato de 1-benzo-triazoliloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) (Castro et al, Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento basados en carbodiimida se usan ventajosamente en combinación con 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig et al, Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034). Los reactivos de acoplamiento preferentes incluyen EDC y DCC en combinación con HOAt o HOBt.



### Esquema 1

La reacción de acoplamiento se realiza típicamente en un disolvente no prótico, no acuoso tal como acetonitrilo, dioxano, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilformamida o *N*-metilpirrolidina, o en un disolvente acuoso opcionalmente junto con uno o más cosolventes miscibles. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente o, cuando los reactivos son menos reactivos (por ejemplo en el caso de anilinas pobres en electrones que soportan grupos atradores de electrones tales como grupos sulfonamida) a una temperatura aproximadamente elevada. La reacción se puede realizar en presencia de una base de no interferencia, por ejemplo una amina terciaria tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

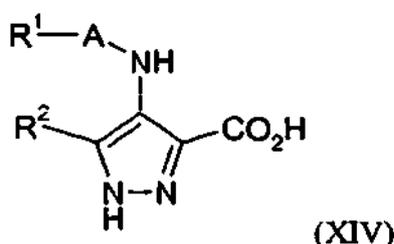
Como una alternativa, se puede usar un derivado reactivo del ácido carboxílico, por ejemplo un anhídrido o cloruro de ácido. La reacción con un derivado reactivo tal como un anhídrido por lo general se consigue por agitación de la amina y anhídrido a temperatura ambiente en presencia de una base tal como piridina.

Las aminas de fórmula (X) se pueden preparar por reducción del correspondiente compuesto nitró de fórmula (XI) en condiciones convencionales. La reducción se puede efectuar, por ejemplo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente polar tal como etanol o dimetilformamida a temperatura ambiente.

5 Cuando X es nitrógeno, los compuestos de fórmula (XI) se prepara por reacción de un ácido nitro-pirazol carboxílico de fórmula (XII) con una diamina de fórmula (XIII). La reacción entre la diamina (XIII) y ácido carboxílico (XII) se puede realizar en presencia de un reactivo tal como DCC o EDC en presencia de HOBt tal como se ha descrito anteriormente, en condiciones de acoplamiento de amida tal como se ha descrito anteriormente, para dar un compuesto intermedio de *orto*-aminofenilamida (no se muestra) que a continuación se cicla para formar el anillo de bencimidazol. La etapa de ciclación final por lo general se realiza calentando a reflujo en presencia de ácido acético.

10 Las diaminas de fórmula (XIII) se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar a partir de compuestos precursores de fenilo sustituido usando química convencional e interconversiones conocidas de grupos funcionales, véase por ejemplo, Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2), y Organic Syntheses, Volúmenes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995. Ejemplos de métodos para preparar diaminas de fórmula (XIII) se proporcionan en los ejemplos que siguen a continuación.

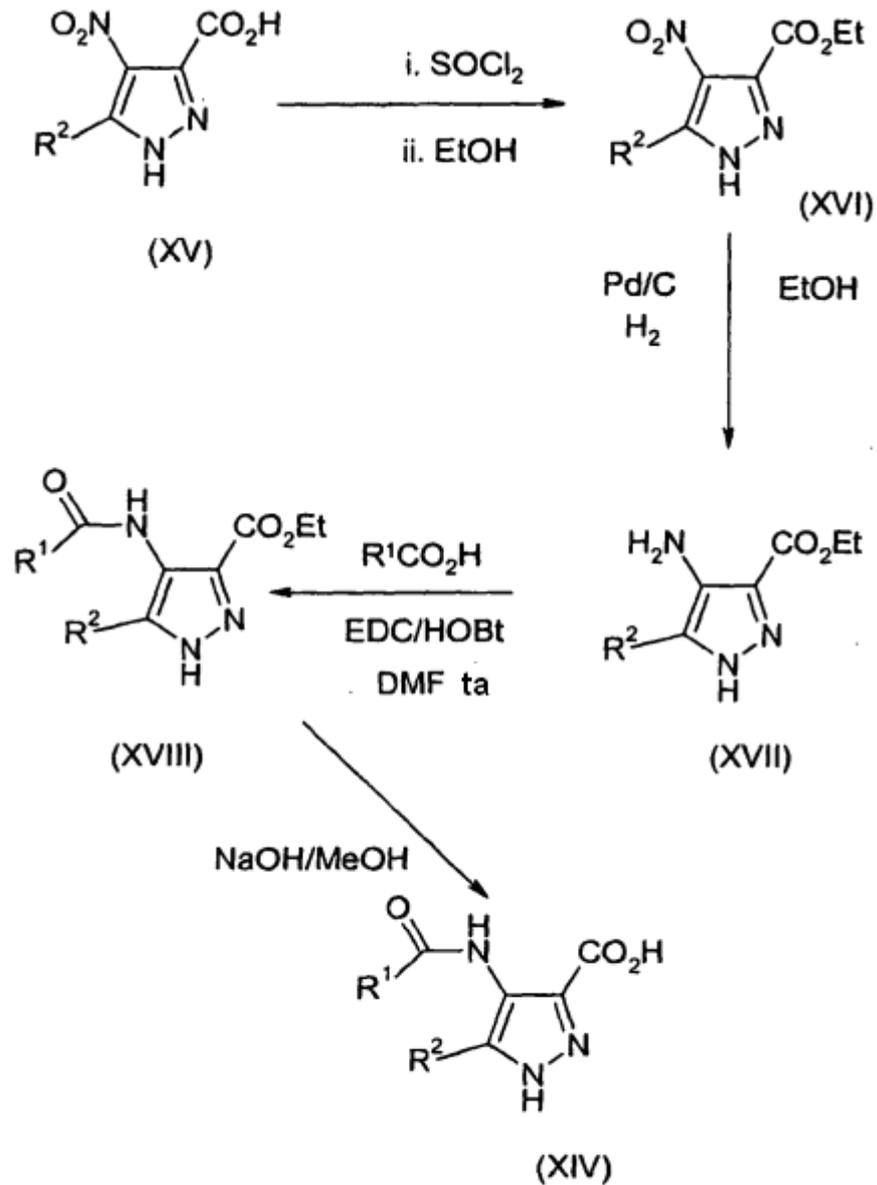
15 Las diaminas de fórmula (XIII) también se pueden hacer reaccionar con ácidos carboxílicos de fórmula (XIV) para dar compuestos de fórmula (VII).



20 La reacción de la diamina (XIII) con el ácido carboxílico (XIV) se puede realizar en condiciones análogas a las que se han descrito anteriormente para preparar los compuestos nitro (XI). Los ácidos carboxílicos de fórmula (XIV) se pueden preparar con la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 2.

25 Tal como se muestra en el Esquema 2 (donde R<sup>2</sup> es H), un ácido 4-nitro-3-pirazol carboxílico sustituido o sin sustituir (XV) se puede especificar por reacción con cloruro de tionilo para dar el cloruro de ácido intermedio seguido de reacción con etanol para formar el éster de etilo (XVI). Como alternativa, la esterificación se puede realizar haciendo reaccionar el alcohol y ácido carboxílico en presencia de un catalizador ácido, un ejemplo del cual es cloruro de tionilo. La reacción por lo general se realiza a temperatura ambiente usando el alcohol de esterificación (por ejemplo, etanol) como disolvente. El grupo nitro se puede reducir a continuación usando paladio sobre carbono de acuerdo con métodos convencionales para dar la amina (XVII). La amina (XVII) se acopla con un ácido carboxílico apropiado R<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>H en condiciones de formación de amidas iguales o análogas a las que se han descrito anteriormente para dar la amida (XVIII). El grupo éster de la amida (XVIII) se puede hidrolizar a continuación usando un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico en un disolvente miscible en agua polar tal como metanol, por lo general a temperatura ambiente.

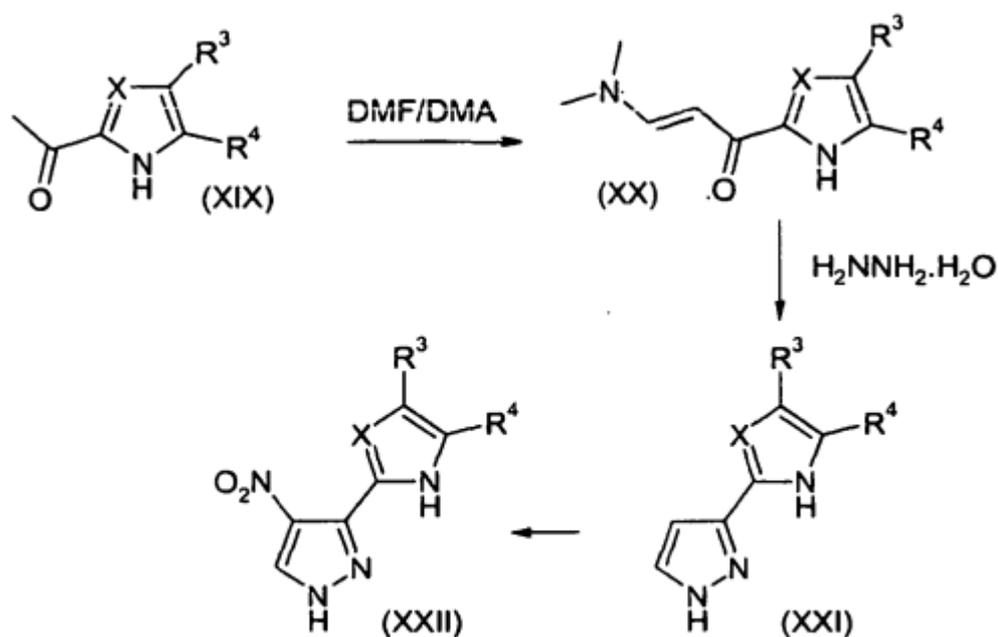
30



Esquema 2

5 Los compuestos de fórmula (VII) donde A es  $\text{NH}(\text{CO})$  se pueden preparar usando métodos convencionales para la síntesis de ureas. Por ejemplo, dichos compuestos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de aminopirazol de fórmula (X) con un isocianato de fenilo sustituido adecuadamente en un disolvente polar tal como DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

Una ruta adicional para compuestos de fórmula (VII) se muestra en el Esquema 3 que sigue a continuación (donde X representa N).



Esquema 3

Tal como se ilustra en el Esquema 3 (donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de fenilo), la cetona (XIX) se puede hacer reaccionar con dimetilformamida-dimetilacetal a temperatura elevada para dar una cetona α,β-insaturada (XX) (Jachak et al, Montash. Chem., 1993,124 (2), 199-207), que después de calentar con hidrato de hidrazina proporciona un pirazol de fórmula (XXI). A continuación, éste se puede nitrar tal como se analiza en el presente documento para dar el nitropirazol (XXII).

Los materiales de partida para las rutas sintéticas que se han mostrado en los Esquemas anteriores, pirazoles de Fórmulas (XII) y (XV), se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la materia. Se pueden obtener usando métodos conocidos, por ejemplo a partir de cetonas, tal como en un proceso que se describe en el documento EP308020 (Merck), o los métodos que se analizan en Schmidt in Helv. Chim. Acta., 1956, 39, 986-991 y Helv. Chim. Acta., 1958, 41, 306-309. Como alternativa, se pueden obtener por conversión de un pirazol disponible en el mercado, por ejemplo los que contienen funcionalidades de halógeno, nitro, éster, o amida, en pirazoles que contienen la funcionalidad deseada mediante métodos convencionales conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, en 3-carboxi-4-nitropirazol, el grupo nitro se puede reducir a una amina mediante métodos convencionales. El ácido 4-nitro-pirazol-3-carboxílico (XII) se puede obtener comercialmente se puede preparar por nitración descompuesto correspondiente de carboxi pirazol sin sustituir en la posición 4, y pirazoles que contienen un halógeno, se pueden usar en reacciones de acoplamiento con química de estaño o paladio. Un ácido 4-nitro-3-pirazol carboxílico sustituido o sin sustituir se puede esterificar por reacción con cloruro de tionilo para dar el cloruro de ácido intermedio seguido de reacción con un alcohol para formar el éster de fórmula (XVI). Como alternativa, la esterificación se puede realizar haciendo reaccionar el alcohol y ácido carboxílico en presencia de un catalizador ácido, un ejemplo del cual es cloruro de tionilo. La reacción por lo general se realiza a temperatura ambiente usando el alcohol de esterificación (por ejemplo, etanol) como disolvente.

En muchas de las reacciones que se han descrito anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que la reacción se produzca en una posición no deseable en la molécula. Ejemplos de grupos protectores, y métodos de protección y desprotección de grupos funcionales, se pueden encontrar en Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts; 3ª Edición; John Wiley and Sons, 1999).

Un grupo hidroxilo se puede proteger, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un t-butil éter; un bencilo, un benzhidrido (difenilmetilo), o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o t-butildimetilsilil éter; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH<sub>3</sub>, -OAc). Un grupo aldehído o cetona se puede proteger, por ejemplo, como acetal (R-CH(OR)<sub>2</sub>) o cetal (R<sub>2</sub>C(OR)<sub>2</sub>), respectivamente, en los que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)<sub>2</sub>), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera rápidamente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido. Un grupo amina se puede proteger, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH<sub>3</sub>); una benciloxi amida (-NHCO-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Cbz); como una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc),

como una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Tcoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Teoc), como una aliloxi amida (-NH-Alloc), o como una 2-(fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec). Otros grupos protectores de aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos, incluyen grupos toluenosulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo) y grupos bencilo tales como un grupo *para*-metoxibencilo (PMB).

5 Un grupo ácido carboxílico se puede proteger como un éster por ejemplo, como: un éster de alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster de metilo; un éster de *t*-butilo); un éster de haloalquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster de trihaloalquilo C<sub>1-7</sub>); un éster de trialkilsilil C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>; o un éster de aril C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida. Un grupo tiol se puede proteger, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter de bencilo, un éter de acetamidometilo (-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>).

### Métodos de Purificación

15 Los compuestos se pueden aislar y purificar mediante un número de métodos bien conocidos por los expertos en la materia y ejemplos de dichos métodos incluyen técnicas de cromatografía tal como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) y HPLC. LC-MS preparativa es un método convencional y eficaz usado para la purificación de moléculas orgánicas pequeñas tales como los compuestos que se describen en el presente documento. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas (MS) pueden variar para proporcionar mejor separación de los materiales en bruto y mejor detección de las muestras por MS. La utilización del método de LC en gradiente preparativo implicará columnas variables, eluyentes y agentes modificadores volátiles, y gradientes. En la técnica se conocen bien los métodos para optimizar los métodos de LC-MS preparativa y a continuación usarlos para purificar compuestos. Dichos métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6 (2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5 (3); 322-9.

30 Uno de dichos sistemas para purificar compuestos a través de LC-MS preparativa se describe en la sección experimental que sigue a continuación aunque un experto en la materia observará que se podrían usar sistemas y métodos alternativos a los que se han descrito. En particular, se podrían usar métodos basados en LC preparativa en fase normal en lugar de los métodos en fase inversa que se describen en el presente documento. La mayoría de estos sistemas de LC-MS preparativa usan LC en fase inversa y agentes modificadores ácidos volátiles, dado que el enfoque es muy eficaz para la purificación de moléculas pequeñas y debido que los eluyentes son compatibles con espectrometría de masas por electronebulización de iones positivos. El uso de otras soluciones de cromatografía, por ejemplo LC en fase normal, como alternativa fase móvil tamponada, modificadores básicos, etc, tal como se ha resumido en los métodos analíticos que se han descrito anteriormente, se podrían usar como alternativa para purificar los compuestos.

### Formulaciones Farmacéuticas

40 Si bien es posible que el compuesto activo se administre solo, es preferente presentarlo en forma de una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) que comprende al menos un compuesto activo, tal como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, cargas, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes, u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

50 Por lo tanto, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, tal como se ha definido anteriormente, y métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto activo, tal como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos, excipientes, tampones, adyuvantes, estabilizantes, u otros materiales farmacéuticamente aceptables, tal como se describe en el presente documento.

55 La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos como materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico razonable, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, ser humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, excipientes, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

60 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmico, ótica, rectal, intravaginal, o transdérmica. Cuando las composiciones están destinadas para administración parenteral, éstas se pueden formular para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para administración directa en un órgano o tejido diana por inyección, infusión, o cualquier otro medio de administración.

65

Las formas farmacéuticas de dosificación adecuadas para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos encapsulados, píldoras, pastillas para chupar, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches y parches bucales.

- 5 Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (VII) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

10 Por lo tanto, las composiciones en comprimido puede contener una clasificación individual de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar tal como carbonato sódico, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o derivado de la misma tal como metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener dichos ingredientes convencionales tales como agentes de unión y de granulación tales como polivinilpirrolidona, agentes disgregantes (por ejemplo, polímeros reticulados hinchables tal como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes de tamponamiento (por ejemplo tampones de fosfato o citrato), y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Dichos excipientes son bien conocidos y no necesitan ser analizados con más detalle en el presente documento.

20 Las formulaciones en cápsula pueden ser de la variedad de gelatina dura o de gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida, o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar a partir de gelatina animal o equivalentes sintéticos o derivados de plantas de la misma.

25 Las formas de dosificación sólida (por ejemplo; comprimidos, cápsulas, etc.) pueden estar revestidas o sin revestir, pero por lo general tienen un revestimiento, por ejemplo un revestimiento de película protectora (por ejemplo, una cera o barniz) o un revestimiento para el control de la liberación. El revestimiento (por ejemplo, un polímero de tipo Eudragit™) se puede diseñar para liberar el componente activo en una ubicación deseada dentro del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, el revestimiento se puede seleccionar de modo que se degrade en determinadas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando por lo tanto selectivamente el compuesto del estómago o en el íleon o duodeno.

35 En lugar de, o además de, un revestimiento, el fármaco se puede presentar en una matriz sólida que comprende un agente para el control de la liberación, por ejemplo un agente para el retraso de la liberación que se puede adaptar para liberar selectivamente el compuesto en condiciones de acidez o de alcalinidad variable en el tracto gastrointestinal. Como alternativa, el material de matriz o revestimiento para el retraso de la liberación pueden tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, un polímero de anhídrido maleico) que básicamente se erosiona de forma continua a medida que la forma de dosificación pasa a través del tracto gastrointestinal. Como una alternativa adicional, el compuesto activo se puede formular en un sistema de administración que proporciona control osmótico de la liberación del compuesto. La liberación osmótica y otras formulaciones de liberación retardada o de liberación sostenida se pueden preparar de acuerdo con métodos bien métodos por los expertos en la materia.

45 Las composiciones para uso tópico incluyen pomadas, cremas, pulverizaciones, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo insertos intraoculares). Dichas composiciones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos.

Las composiciones para administración parenteral por lo general se presentan como soluciones acuosas u oleosas estériles o suspensiones finas, o se pueden proporcionar en forma de polvo estéril finalmente dividido para su preparación de forma improvisada con agua estéril para inyección.

50 Ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen supositorios vaginales y supositorios que, por ejemplo, se pueden formar a partir de un material moldeable o de cera con forma que contienen el compuesto activo.

55 Las composiciones para administración por inhalación pueden tomar la forma de composiciones inhalables en polvo o pulverizaciones líquidas o en polvo, y se pueden administrar en la forma convencional usando dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos de administración de aerosol. Dichos dispositivos son bien conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden por lo general el compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte tal como lactosa.

60 Los compuestos de las invenciones por lo general se presentarán en forma de dosificación individual y, como tal, contendrán por lo general entre compuesto como para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación destinada para su administración oral puede contener de 0,1 miligramos a 2 gramos de principio activo, más habitualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, de 50 miligramos a 500 miligramos.

65 El compuesto activo se administrará a un paciente con necesidad del mismo (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado.

**Métodos de Diagnóstico y Tratamiento**

- Se prevé que los compuestos de fórmula (VII) serán útiles en la profilaxis o tratamiento de una variedad de estados de enfermedad o afecciones mediadas por quinasas dependientes de ciclinas, glucógeno sintasa quinasa-3 y Aurora quinasas. Ejemplos de dichos estados de enfermedad que afecciones son como se ha expuesto anteriormente.
- Los compuestos de fórmula (VII) se administran generalmente a un sujeto con necesidad de dicha administración, por ejemplo un paciente humano o animal, preferentemente un ser humano.
- Los compuestos se administrarán por lo general en cantidades que son terapéuticamente o profilácticamente útiles y que generalmente no son tóxicas. Sin embargo, en determinadas situaciones (por ejemplo en el caso de enfermedades que amenazan la vida), los beneficios de administrar un compuesto de fórmula (VII) pueden superar las desventajas de cualquier efecto tóxico o efectos secundarios, en cuyo caso se puede considerar deseable administrar compuestos en cantidades que están asociadas con un grado de toxicidad.
- Los compuestos se pueden administrar durante un periodo de tiempo prolongado para mantener los efectos terapéuticos beneficiosos o se pueden administrar solamente durante periodo de tiempo corto. Como alternativa, se pueden administrar de una forma intermitente o continua.
- Una dosificación diaria habitual del compuesto puede estar en el intervalo de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más habitualmente de 10 nanogramos a 10 miligramos por kilogramo de peso corporal aunque se pueden administrar cantidades más altas o más bajas cuando sea necesario. Por último, la cantidad de compuesto administrado y el tipo de composición usada será proporcional con la naturaleza de la enfermedad o afección fisiológica que se está tratando y será según el criterio del médico.
- Los compuestos de fórmula (VII) se pueden administrar como el único agente terapéutico o se pueden administrar en terapia de combinación con uno u otros compuestos más para el tratamiento de un estado de enfermedad en particular, por ejemplo una enfermedad neoplásica tal como un cáncer tal como se ha definido anteriormente en el presente documento. Ejemplos de otros agentes terapéuticos que se pueden administrar en conjunto (bien al mismo tiempo o en intervalos de tiempo diferentes) con los compuestos de fórmula (VII) incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la topoisomerasa, agentes de alquilación, antimetabolitos, aglutinantes de ADN e inhibidores de microtúbulos (agentes de dirección a tubulina), tales como cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, irinotecán, fludarabina, 5FU, taxanos, mitomicina C, o radioterapia. Para el caso de CDK o inhibidores de Aurora combinados con otras terapias, los dos o más tratamiento se pueden administrar en programas de dosis que varían individualmente y a través de diferentes rutas.
- Cuando el compuesto de fórmula (VII) se administran terapia de combinación con uno, 2, 3, 4 u otros agentes terapéuticos más (preferentemente uno o dos, preferentemente uno), los compuestos se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente. Cuando se administran secuencialmente, se pueden administrar en intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo durante un periodo de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o más horas de separación, o incluso periodos de tiempo más largos cuando sea necesario), siendo el régimen de dosificación preciso proporcional con las propiedades del agente o agentes terapéuticos.
- La combinación también puede incluir tratamientos no quimioterapéuticos tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia genética; cirugía y dietas controladas.
- Para su uso en terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de fórmula (VII) y uno, dos, tres, cuatro, u otros agentes terapéuticos más, por ejemplo, se pueden formular en conjunto en una forma de dosificación que contenga dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos. En una alternativa, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular separadamente y presentar en conjunto en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.
- Un experto en la materia conocería a través de su conocimiento general común los regímenes de dosificación y las terapias de combinación a usar.
- Antes de la administración de un compuesto de fórmula (VII), un paciente se puede examinar para determinar si una enfermedad o afección de la que el paciente padece o puede estar padeciendo es una que podría ser susceptible a tratamiento con un compuesto que tiene actividad frente a Aurora quinasas. Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente se puede analizar para determinar si una afección o enfermedad, tal como cáncer, que el paciente padece o puede estar padeciendo es una que se caracteriza por la regulación positiva de Aurora quinasa, y ésto incluye expresión elevada o sobreexpresión de Aurora quinasa, que incluye amplificación genética (es decir múltiples copias de genes) y mayor expresión mediante un efecto de transcripción, e hiperactividad y activación de Aurora quinasa, que incluye la activación por mutaciones. Por lo tanto, el paciente se puede someter a un ensayo de diagnóstico para detectar un marcador característico de sobreexpresión, regulación positiva o activación de Aurora quinasa. El término diagnóstico incluye exploración. Por marcador incluimos marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medida de la composición del ADN para identificar mutaciones de Aurora o CDC4. El término marcador

también incluye marcadores que son característicos de regulación positiva de Aurora o ciclina E, incluyendo actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado enzimático (por ejemplo, fosforilado o no) y niveles de ARNm de las proteínas que se han mencionado anteriormente.

- 5 Los ensayos de diagnóstico se realizan por lo general sobre una muestra biológica seleccionada entre muestras para biopsia de tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales separadas), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, líquido pleural, líquido peritoneal, u orina.

10 Se ha encontrado, véase Ewart-Toland et al., (Nat Genet. agosto de 2003; 34 (4): 403-12), que individuos que forman parte de la subpoblación que posee la variante Ile31 del gen STK (el gen para Aurora quinasa A) pueden tener una mayor susceptibilidad hacia determinadas formas de cáncer. Por lo tanto, se prevé que dichos individuos que padecen cáncer se beneficiarán de la administración de compuestos que tienen actividad de inhibición de Aurora quinasa. Por lo tanto, un paciente que padece, o que se sospecha que padece, un cáncer se puede explorar para determinar si él o ella forman parte de la población con la variante Ile31. El proceso de exploración por lo  
15 general implicará secuenciación directa, análisis de micromatriz de oligonucleótidos, o un anticuerpo específico mutante.

20 Los tumores con mutantes de activación de Aurora o regulación positiva de Aurora que incluyen cualquiera de las isoformas de los mismos, pueden ser particularmente sensibles a inhibidores de Aurora. Los tumores preferentemente se pueden identificar sistemáticamente para la regulación positiva de Aurora o para Aurora que posee la variante Ile31 antes del tratamiento (Ewart-Toland et al, Nat Genet. agosto de 2003; 34 (4): 403-12). Ewart-Toland *et al* identificaron una variante genética común en STK15 (dando como resultado la sustitución de aminoácidos F31I) que preferentemente se amplifica y se asocia con el grado de aneuploidía en tumores de colon en seres humanos. Estos resultados son coherentes con un papel importante para la variante Ile31 de STK15 en la  
25 susceptibilidad al cáncer en seres humanos.

30 El gen de aurora A funciona en la región 20q13 del cromosoma que está amplificada frecuentemente en muchos cánceres por ejemplo mama, vejiga, colon, ovarios, pancreático. Los pacientes con un tumor que tiene esta amplificación genética pueden ser particularmente sensibles a tratamientos que se dirigen a la inhibición de aurora quinasa.

35 Los métodos de identificación y análisis de mutaciones de Aurora y regulación positiva de isoformas de Aurora y amplificación del cromosoma 20q13 son conocidos por un experto en la materia. Los métodos de identificación sistemática podrían incluir, pero no se limitan a, métodos convencionales tales como reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (TR-PCR) o hibridación in situ.

40 En la identificación sistemática por TR-PCR, el nivel de ARNm de Aurora en el tumor se evalúa mediante la creación de una copia de ADNc del ARNm seguido de amplificación del ADNc por PCR. Métodos de amplificación de PCR, la selección de cebadores, y condiciones para la amplificación, son conocidos por un experto en la materia. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y PCR se realizan con métodos convencionales, tal como se describe por ejemplo en Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. et al., eds. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego. Reacciones y manipulaciones que implican técnicas de ácidos nucleicos también se describen en Sambrook et al., 2001, 3ª Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Como alternativa, se puede usar un  
45 kit para TR-PCR disponible en el mercado (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o metodología tal como se expone en las patentes de Estados Unidos N° 4.666.828; N° 4.683.202; N° 4.801.531; N° 5.192.659, N° 5.272.057, N° 5.882.864, y N° 6.218.529 y se incorporan en el presente documento por referencia.

50 Un ejemplo de una técnica de hibridación in situ para evaluar la expresión del ARNm de Aurora sería la hibridación in situ por fluorescencia (FISH) (véase Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649).

Generalmente, la hibridación in situ comprende las siguientes etapas principales:

55 (1) fijación del tejido a analizar; (2) tratamiento de hibridación previa de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana, y para reducir la unión no específica; (3) liquidación de la mezcla de ácidos nucleicos al ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados posteriores a la hibridación para retirar fragmentos de ácidos nucleicos no unidos en la hibridación, y (5) detección de dos fragmentos de ácidos nucleicos hibridados. Las sondas usadas en dichas aplicaciones por lo general están marcadas, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Las ondas preferentes son los suficientemente largas, por ejemplo, de  
60 aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el ácido o ácidos nucleicos diana en condiciones estrictas. Métodos convencionales para realizar FISH se describen en Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc y Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview de John M. S. Bartlett en Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2ª ed.; ISBN: 1-59259-760-2; marzo de 2004, páginas 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.  
65

Como alternativa, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm se puede someter a ensayo por inmunohistoquímica de muestras de tumor, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia de Western, electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida en 2 dimensiones, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos de sitios. El experto en la materia reconocerá que todas las técnicas bien conocidas mencionadas para la detección de la regulación positiva de Aurora y mutantes de Aurora se podrían aplicar en el presente caso.

Además, todas estas técnicas también se podrían usar para identificar tumores particularmente adecuadas para el tratamiento con inhibidores de CDK. Los tumores con mutantes de CDC4 o regulación positiva, en particular sobreexpresión, de ciclina E o pérdida de p21 o p27 pueden ser particularmente sensibles a inhibidores de CDK. Preferentemente, los tumores se pueden identificar sistemáticamente para la regulación positiva, en particular sobreexpresión, de ciclina E (Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 26 de marzo de 2004; 279 (13): 12695-705) o pérdida de p21 o p27 o para las variantes de CDC4 antes del tratamiento (Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 4 de marzo de 2004; 428 (6978): 77-81).

### **Uso Antifúngico**

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (VII) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento como agentes antifúngicos.

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden usar en medicina animal (por ejemplo en el tratamiento de mamíferos tales como seres humanos), o en el tratamiento de plantas (por ejemplo, en agricultura y horticultura), o como agentes antifúngicos en general, por ejemplo como conservantes y desinfectantes.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (VII) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para su uso en la profilaxis o tratamiento de una infección fúngica en un mamífero tal como un ser humano.

Además se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (VII) para la preparación de un medicamento para su uso en la profilaxis o tratamiento de una infección fúngicas en un mamífero tal como un ser humano.

Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar a pacientes humanos que padecen, o con riesgo de infección por, infecciones fúngicas tóxicas causadas por, entre otros organismos, especies de Candida, Trichophyton, Microsporium o Epidermophyton, o en infecciones en las mucosas causadas por Candida albicans (por ejemplo, muguet y candidiasis vaginal). Los compuestos de la invención también se pueden administrar para el tratamiento o profilaxis de infecciones fúngicas sistémicas causadas, por ejemplo, por Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Coccidioides, Paracoccidioides, Histoplasma o Blastomyces.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición antifúngica para uso agrícola (incluyendo hortícola), que comprende un compuesto de fórmula (VII) junto con un diluyente o vehículo agrícolamente aceptable.

La invención también proporciona un método para tratar un animal (que incluye un mamífero tal como un ser humano), planta o semilla que tiene una infección fúngica, que comprende tratar a dicho animal, planta o semilla, o el sitio de dicha planta o semilla, con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (VII).

La invención también proporciona un método para tratar una infección fúngica en una planta o semilla que comprende tratar la planta o semilla con una cantidad antifúngicamente eficaz de una composición fungicida que contiene un compuesto de fórmula (VII) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Se pueden usar ensayos de identificación sistemática diferencial para seleccionar los compuestos de la presente invención con especificidad para enzimas de CDK no humanas. Los costos que actúan específicamente sobre las enzimas de CDK de patógenos eucariotas se pueden usar como agentes antifúngicos o antiparasitarios. Se pueden usar inhibidores de la CDK quinasa de Candida, CKSI, en el tratamiento de la candidiasis. Se pueden usar agentes antifúngicos frente a infecciones del tipo que se ha definido anteriormente en el presente documento, o infecciones oportunistas que se produce normalmente en pacientes debilitados e inmunosuprimidos tales como pacientes con leucemias y linfomas, personas que están recibiendo terapia de inmunosupresión, y pacientes con afecciones de predisposición tales como diabetes mellitus o SIDA, así como para pacientes no inmunosuprimidos.

Los ensayos que se describen en la técnica se pueden usar para identificar sistemáticamente agentes que pueden ser útiles para inhibir al menos un hongo implicado en micosis tal como candidiasis, aspergilosis, mucormicosis, blastomicosis, geotricosis, criptococosis, cromoblastomicosis, coccidioidomicosis, conidiosporosis, histoplasmosis, maduromicosis, rinosporidosis, nocardiosis, para-actinomicosis, peniciliosis, monoliasis, o esporotricosis. Los ensayos de identificación sistemática diferencial se pueden usar para identificar agentes antifúngicos que pueden

tener valor terapéutico en el tratamiento de aspergilosis al hacer uso de los genes de CDK clonados a partir de levadura tal como *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, o *Aspergillus terreus*, o cuando la infección micótica es mucormicosis; el ensayo de CDK se puede derivar a partir de levadura tal como *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus oryzae*, *Absidia corymbifera*, *Absidia ramosa*, o *Mucorpusillus*. Fuentes de otros enzimas de CDK incluyen el agente patógeno *Pneumocystis carinii*.

A modo de ejemplo, la evaluación *in vitro* de la actividad antifúngica de los compuestos se puede realizar mediante la determinación de la concentración inhibidora mínima (C.I.M.) que es la concentración más baja de los compuestos de ensayo, en un medio adecuado, donde el crecimiento del microorganismo en particular no se produce. En la práctica, una serie de placas de agar, cada una con el compuesto de ensayo incorporado en una concentración en particular se inocula con un cultivo convencional, por ejemplo, de *Candida albicans* y cada placa se incuba continuación durante un período de tiempo apropiado a 37 °C. Las placas se examinan a continuación para la presencia o ausencia de crecimiento del hongo y se anota el valor de C.I.M. apropiada. Como alternativa, se puede realizar un ensayo de turbidez en cultivos líquidos y se puede encontrar un protocolo que perfila un ejemplo del presente ensayo en el Ejemplo 314.

La evaluación *in vivo* de los compuestos se puede realizar a una serie de niveles de dosis por inyección intraperitoneal o intravenosa o por administración oral, a ratones que han sido inoculados con un hongo, por ejemplo, una cepa de *Candida albicans* o *Aspergillus flavus*. La actividad de los compuestos se puede evaluar mediante el control del crecimiento de la infección fúngica en grupos de ratones tratados y sin tratar (por histología o por recuperación de hongos de la infección). La actividad se puede medir en términos de nivel de dosis a la que el compuesto proporciona una protección de un 50 % frente al efecto letal de la infección (PD<sub>50</sub>).

Para uso como antifúngico en seres humanos, los compuestos de fórmula (VII) se pueden administrar solos o en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado de acuerdo con la ruta de administración pretendida y la práctica farmacéutica convencional. Por lo tanto, por ejemplo, se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, por vía intravenosa, por vía intramuscular o por vía subcutánea por medio de las formulaciones que se han descrito anteriormente en la sección titulada "Formulaciones Farmacéuticas".

Para la administración oral y parenteral en pacientes humanos, el nivel de dosificación diaria de los compuestos antifúngicos de fórmula (VII) puede ser de 0,01 a 10 mg/kg (en dosis divididas), dependiendo, *entre otros*, de la potencia de los compuestos cuando se administran a través de la vía oral o parenteral. Los comprimidos o cápsulas de los compuestos pueden contener, por ejemplo, de 5 mg a 0,5 g de compuesto activo para su administración individualmente o por dos o más a la vez según se ha apropiado. En cualquier caso, el médico determinará la dosificación real (cantidad eficaz) que será la más adecuada para un paciente individual y variará con la edad, peso y respuesta del paciente en particular.

Como alternativa, los compuestos antifúngicos de fórmula (VII) se pueden administrar en forma de un supositorio o supositorio vaginal, o se prevén aplicar por vía tópica en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo para espolvorear. Por ejemplo, se pueden incorporar en una crema que consiste en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida; o se pueden incorporar, a una concentración entre un 1 y un 10 %, en una pomada que consiste en una cera de color blanco o base de parafina blanda de color blanco junto con dichos estabilizantes y conservantes cuando se puedan necesitar.

Además de los usos terapéuticos que se han descrito anteriormente, los agentes antifúngicos desarrollados con dichos ensayos de identificación sistemática diferencial se pueden usar, por ejemplo, como conservantes en alimentos, suplementos alimenticios para promover el aumento de peso en el ganado, o en formulaciones desinfectantes para el tratamiento de materia no viviente, por ejemplo, para descontaminar equipo hospitalario y habitaciones. De un modo similar, la comparación lado a lado de la inhibición de una CDK de mamífero y una CDK de insecto, tal como el gen CDK5 de *Drosophila* (Hellmich et al. (1994) FEBS Lett 356: 317-21), permitirá la selección entre los compuestos en el presente documento de inhibidores que discriminan entre las enzimas de ser humano/mamífero e insecto. Por consiguiente, la presente invención contempla expresamente el uso y formulación de los compuestos de la invención en insecticidas, tal como para su uso en uso en tratamiento de insectos como la mosca de la fruta.

En otra realización más, algunos de los inhibidores de CDK objetivo se pueden seleccionar en base a la especificidad inhibidora para la CDK en plantas con respecto a la enzima de mamífero. Por ejemplo, una CDK de plantas se puede colocar en una identificación sistemática diferencial con una o más de las enzimas humanas para seleccionar los compuestos con la selectividad más elevada para inhibir la enzima de la planta. Por lo tanto, la presente invención contempla específicamente formulaciones de los inhibidores de CDK objetivo para aplicaciones agrícolas, tal como en forma de un defoliante o similar.

Con fines agrícolas y hortícolas, los compuestos de la invención se pueden usar en forma de una composición formulada como apropiada para el uso en particular y el fin pretendido. Por lo tanto, los compuestos se pueden aplicar en forma de polvos para espolvorear, o gránulos, tratamientos de semillas, soluciones acuosas, dispersiones o emulsiones, baños, pulverizaciones, aerosoles o humos. Las composiciones también se pueden suministrar en

forma de polvos dispersables, gránulos o granos, o concentrados para dilución antes de su uso. Dichas composiciones pueden contener dichos vehículos, diluyentes o adyuvantes convencionales tal como se conoce en y se aceptan en agricultura y horticultura y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales. Las composiciones también pueden incorporar otros principios activos, por ejemplo, compuestos que tienen actividad herbicida o insecticida o un fungicida adicional. Los compuestos y las composiciones se pueden aplicar en un número de formas, por ejemplo se pueden aplicar directamente a las hojas, tallos, ramas, semillas o raíces de las plantas o al suelo o a otro medio de crecimiento, y se pueden usar no solamente para erradicar enfermedades, sino también profilácticamente para proteger a las plantas o semillas de ataques. A modo de ejemplo, las composiciones pueden contener de un 0,01 a un 1 % en peso del principio activo. Para uso en el campo, las cantidades de aplicación probables del principio activo pueden ser de 50 a 5000 g/hectárea.

La invención también contempla el uso de la combinación de la invención en el control de hongos en madera en descomposición y en el tratamiento del suelo donde las plantas crecen, campos de arroz para los plantones, o agua para perfusión. Además, en la invención se contempla el uso de la combinación de la invención para proteger el grano almacenado y otros lugares que no son de la planta de la infección por hongos.

### Ejemplos

La invención se ilustrará a continuación, pero no se limitará, por referencia a las realizaciones específicas que se describen en los siguientes ejemplos.

En los ejemplos, los compuestos preparados se caracterizaron mediante cromatografía líquida y espectroscopía de masas usando los sistemas y condiciones de funcionamiento que se exponen a continuación. Cuando está presente el cloro, la masa que se indica para el compuesto es para el <sup>35</sup>Cl. Se usaron varios sistemas, tal como se describe a continuación, y éstos estaban equipados con y se prepararon para su desarrollo en condiciones de funcionamiento muy similares. Las condiciones de funcionamiento usadas también se describen a continuación.

#### Sistema de plataforma 1

Sistema: Waters 2790/Plataforma LC  
 Detector de Espect de Masas: Micromass Plataforma LC  
 Detector de PDA: Waters 996 PDA

30

#### Condiciones analíticas:

Eluyente A: CH<sub>3</sub>CN al 5 % en H<sub>2</sub>O al 95 % (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
 Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
 Gradiente: eluyente B al 10-95 %  
 Flujo: 1,2 ml/min  
 Columna: Max-RP C<sub>12</sub> de 4 µm de Synergi, 80 A, 50 x 4,6 mm (Phenomenex)

#### Condiciones de MS:

Tensión capilar: 3,5 kV  
 Tensión cónica: 30 V  
 Temperatura de la Fuente: 120 °C

#### Sistema FractionLynx 1

Sistema: Waters FractionLynx (analítico/prep dual)  
 Detector de Espect de Masas: Waters-Micromass ZQ  
 Detector de PDA: Waters 2996 PDA

35

#### Condiciones analíticas:

Eluyente A: H<sub>2</sub>O (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
 Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
 Gradiente: Eluyente B al 5-95 %  
 Flujo: 1,5 ml/min

## ES 2 457 466 T3

Columna: Max-RP C<sub>12</sub> de 4 µm de Synergi, 80 A, 50 x 4,6 mm  
(Phenomenex)

### Condiciones de MS:

Tensión capilar: 3,5 kV  
Tensión cónica: 30 V  
Temperatura de la Fuente: 120 °C  
Temperatura de Desolvatación: 300 °C

### Sistema de plataforma 2

Sistema de HPLC: Waters 2790  
Detector de Espect de Masas: Micromass Plataforma LC

5

Detector de PDA: Waters 2996 PDA

### Condiciones analíticas ácidas:

Eluyente A: H<sub>2</sub>O (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
Gradiente: Eluyente B al 5-95 % durante más de 3,5 minutos  
Flujo: 1,5 ml/min  
Columna: Max-RP 80 A de 4 µm de Phenomenex Synergi, 50 x 4,6 mm

### Condiciones analíticas básicas:

Eluyente A: H<sub>2</sub>O (tampón de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM ajustado a pH = 9,5 con NH<sub>4</sub>OH)  
Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN  
Gradiente: Eluyente B al 05-95 % durante más de 3,5 minutos  
Flujo: 1,5 ml/min  
Columna: MS C<sub>18</sub> de 5 µm de Waters Xterra de 4,6 x 50 mm

10

### Condiciones Analíticas Polares:

Eluyente A: H<sub>2</sub>O (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
Gradiente: Eluyente B al 00-50 % durante más de 3 minutos  
Flujo: 1,5 ml/min  
Columna: Hydro 80 A de 4 µm de Phenomenex Synergi, 50 x 4,6 mm

### Condiciones de MS:

Tensión capilar: 3,5 kV  
Tensión cónica: 30 V  
Temperatura de la Fuente: 120 °C  
Intervalo de Exploración: 165-700 amu  
Modo de Ionización: ElectroNebulización negativa, Positiva o Positiva y Negativa

15

**Sistema FractionLynx 2**

Sistema: Waters FractionLynx (analítico/prep dual)  
 Bomba de HPLC: Waters 2525  
 Inyector-Automuestreador: Waters 2767  
 Detector de Espectro de Masas: Waters-Micromass ZQ  
 Detector de PDA: Waters 2996 PDA

**Condiciones analíticas:**

Eluyente A: H<sub>2</sub>O (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
 Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
 Gradiente: Eluyente B al 5-95 % durante más de 5 minutos  
 Flujo: 2,0 ml/min  
 Columna: Max-RP 80 A de 4 μ de Phenomenex Synergi, 50 x 4,6 mm

5

**Condiciones Analíticas Polares:**

Eluyente A: H<sub>2</sub>O (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
 Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
 Gradiente: Eluyente B al 00-50 % durante más de 5 minutos  
 Flujo: 2,0 ml/min  
 Columna: Max-RP 80 A de 4 μ de Phenomenex Synergi, 50 x 4,6 mm

**Condiciones de MS:**

Tensión capilar: 3,5 kV  
 Tensión cónica: 25 V  
 Temperatura de la Fuente: 120 °C  
 Intervalo de Exploración: 125-800 amu  
 Modo de Ionización: ElectroNebulización Positiva o ElectroNebulización Positiva y Negativa

**Sistema de LC-MS de Purificación Dirigida por Masas**

10

Se pueden usar los siguientes sistemas de cromatografía preparativa para purificar los compuestos de la invención.

• **Hardware:**

15

Sistema de Waters Fractionlynx:

Automuestreador Dual 2767/Colector de Fracciones

Bomba preparativa 2525

20

CFO (organizador de fluidos en columna) para selección de columnas

RMA (administrador de reactivos de Waters) como bomba de tratamiento

25

Espectrómetro de Masas Waters ZQ

Detector de Matrices con Foto Diodo Waters 2996

• **Software:** Masslynx 4.0

• **Columnas:**

30

1. Cromatografía a pH bajo: MAX-RP de Phenomenex Synergi, 10 μ, 150 x 15 mm (como alternativa se usó el mismo tipo de columna con dimensiones de 100 x 21,2 mm).

2. Cromatografía a pH alto: Luna C 18 (2) de Phenomenex, 10 μ, 100 x 21,2 mm (como alternativa se usó

Thermo Hypersil Keystone BetaBasic C18, 5  $\mu$ , 100 x 21,2 mm)

• **Eluyentes:**

5 1. Cromatografía a pH bajo:

Disolvente A: H<sub>2</sub>O + Ácido Fórmico al 0,1 %, pH 1,5

Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN + Ácido Fórmico al 0,1 %

10

2. Cromatografía a pH alto:

Disolvente A: H<sub>2</sub>O + NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM + NH<sub>4</sub>OH, pH 9,5

15

Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN

3. Disolvente del Tratamiento: MeOH + ácido fórmico al 0,1 % (para ambos tipos de cromatografía)

• **Métodos:**

20 Antes de usar cromatografía preparativa para aislar y purificar los compuestos producto, se puede usar primero LC-MS analítica para determinar las condiciones más apropiadas para las cromatografía preparativa. Una rutina habitual es desarrollar una LC-MS analítica usando el tipo de cromatografía (pH bajo o alto) más adecuada para la estructura del compuesto. Una vez que la traza analítica muestra buena cromatografía, se puede elegir un método preparativo adecuado del mismo tipo. Las condiciones de ejecución habituales para los métodos de cromatografía tanto a pH bajo como a pH alto son:

25

Caudal: 24 ml/min

Gradiente: Generalmente todos los gradiente tienen una etapa inicial de 0,4 min con A al 95 % + B al 5 %. A continuación, de acuerdo con la traza analítica, se elige un gradiente de 3,6 min para conseguir una buena separación (por ejemplo, de un 5 % a un 50 % de B para los compuestos de retención más temprana; de un 35 % a un 80 % de B para compuestos de retención media y así sucesivamente)

30

Lavado: Se realiza una etapa de lavado de 1 minuto al final del gradiente

35

Re-equilibrio: Se realiza una etapa de re-equilibrio de 2,1 minutos para preparar el sistema para la siguiente ejecución

Caudal de Tratamiento: 1 ml/min

40

• **Disolvente:**

Todos los compuestos se disolvieron normalmente en MeOH al 100 % o DMSO al 100 %

• **Condiciones de ejecución de MS:**

Tensión capilar:	3,2 kV
Tensión cónica:	25 V
Temperatura de la Fuente:	120 °C
Multiplicador	500 V
Intervalo de Exploración:	125-800 amu
Modo de Ionización:	ElectroNebulización Positiva

45

Sistema de LC-MS Analítica

Sistema de HPLC:	Waters 2795
Detector de Espect de Masas:	Plataforma de Micromasas LC
Detector de PDA:	Waters 2996 PDA

**Condiciones analíticas ácidas:**

Eluyente A: H<sub>2</sub>O (Ácido Fórmico al 0,1 %)

Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN (Ácido Fórmico al 0,1 %)

## ES 2 457 466 T3

Gradiente: Eluyente B al 5-95 % durante más de 3,5 minutos  
Flujo: 0,8 ml/min  
Columna: Max-RP 80 A de 4  $\mu$  de Phenomenex Synergi, 2,0 x 50 mm

### Condiciones analíticas básicas:

Eluyente A: H<sub>2</sub>O (tampón de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM ajustado a pH = 9,5 con NH<sub>4</sub>OH)  
Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN  
Gradiente: Eluyente B al 05-95 % durante más de 3,5 minutos  
Flujo: 0,8 ml/min  
Columna: Thermo Hypersil-Keystone BetaBasic-18 de 5  $\mu$ m, 2,1 x 50 mm  
o  
Columna: Luna C18(2) de Phenomenex de 5  $\mu$ m, 2,0 x 50 mm

### Condiciones Analíticas Polares:

Eluyente A: H<sub>2</sub>O (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
Gradiente: Eluyente B al 00-50 % durante más de 3 minutos  
Flujo: 0,8 ml/min  
Columna: Thermo Hypersil-Keystone HyPurity Aquastar, 5  $\mu$ , 2,1 x 50 mm  
o  
Columna: MAX-RP 80 A de 4  $\mu$  de Phenomenex Synergi, 2,0 x 50 mm o

5

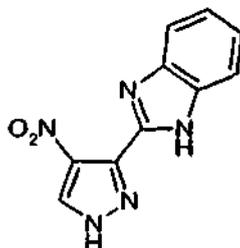
### Condiciones Analíticas de Mayor Duración:

Eluyente A: H<sub>2</sub>O (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
Eluyente B: CH<sub>3</sub>CN (Ácido Fórmico al 0,1 %)  
Gradiente: Eluyente B al 05-95 % durante más de 15 minutos  
Flujo: 0,4 ml/min  
Columna: Max-RP 80 A de 4  $\mu$  de Phenomenex Synergi, 2,0 x 150 mm

### Condiciones de MS:

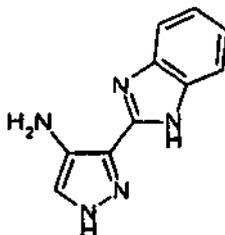
Tensión capilar: 3,6 kV  
Tensión cónica: 30 V  
Temperatura de la Fuente: 120 °C  
Intervalo de Exploración: 165-700 amu  
Modo de Ionización: ElectroNebulización Positiva o  
ElectroNebulización Negativa o  
ElectroNebulización Positiva y Negativa

- 10 Los materiales de partida para cada uno de los Ejemplos están disponibles en el mercado a menos que se indique de otro modo.

EJEMPLO 1 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2-(4-Nitro-1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol

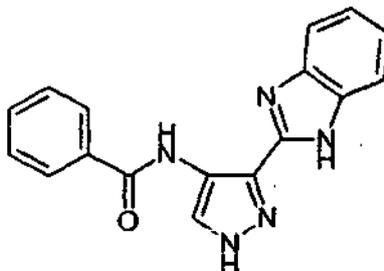
5 Una mezcla de *o*-fenilendiamina (1,51 g, 14,0 mmol), ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (2,00 g, 12,7 mmol), EDC (2,93 g, 15,3 mmol) y HOBt (2,08 g, 15,3 mmol) en DMF (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se redujo al vacío y el residuo se disolvió en AcOH (150 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío, se añadió agua (100 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración lavando con agua.

10 El sólido se secó a través de azeótropo con tolueno (3 x 150 ml) produciendo 2-(4-nitro-1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol en forma de un sólido de color amarillo (1,44 g, 50 %). Una parte de 100 mg se purificó por LC/MS preparativa y después de la evaporación de fracciones que contenían el producto se proporcionaron 70 mg del compuesto del título. (LC/MS:  $T_r$  1,72,  $[M+H]^+$  229,61).

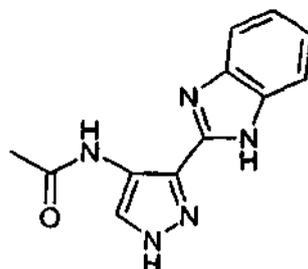
EJEMPLO 2 (ejemplo de referencia)Síntesis de 3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina

20 Una mezcla de 2-(4-nitro-1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol (1,34 g, 5,85 mmol) y Pd al 10%/C (0,13 g) en DMF (200 ml) se sometió a una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se redujo al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y la parte orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se redujo al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 150 ml)

25 produciendo 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina en forma de un sólido de color púrpura (0,32 g, 26 %). (LC/MS:  $T_r$  0,97,  $[M+H]^+$  199,62).

EJEMPLO 3 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

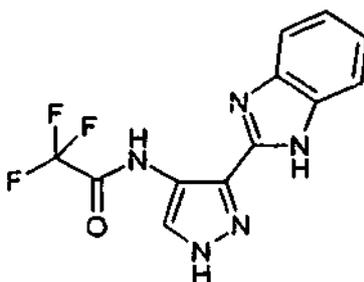
35 Una mezcla de ácido benzoico (34 mg, 0,28 mmol), 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,25 mmol), EDC (58 mg, 0,30 mmol) y HOBt (40,5 mg, 0,30 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se retiró al vacío, el producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa y después de la reducción de las fracciones que contenían el producto, se obtuvo N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida en forma de un sólido de color marrón (23 mg, 30 %). (LC/MS:  $T_r$  3,66,  $[M+H]^+$  303,67).

EJEMPLO 4 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-acetamida

5

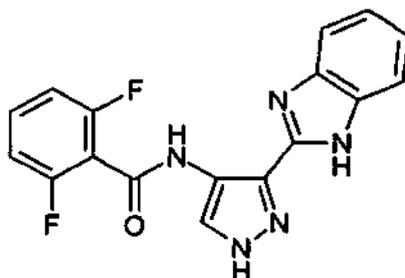
Se añadió anhídrido acético (27  $\mu$ l, 0,28 mmol) a una solución de 3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,25 mmol) en piridina (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se redujo al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc-petróleo (1:2,5, 2:1)] para dar N-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-acetamida en forma de un sólido cristalino de color marrón (29 mg, 48 %). (LC/MS:  $T_r$  1,70,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  241,64).

10

EJEMPLO 5 (ejemplo de referencia)15 Síntesis de N-[3-(1H-Benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,2,2-trifluoroacetamida

20

Se añadió anhídrido Trifluoroacético (40  $\mu$ l, 0,28 mmol) a una solución de 3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,25 mmol) en piridina (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se redujo al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc-petróleo (1:2)] para proporcionar N-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida en forma de un sólido de color crema (23 mg, 32 %). (LC/MS:  $T_r$  3,67,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  295,63).

25 EJEMPLO 6 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(1H-Benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida

30

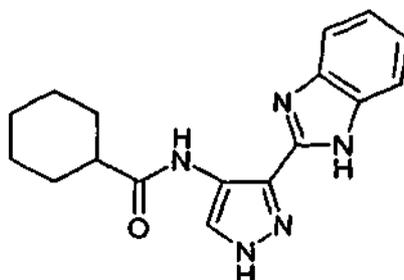
Una mezcla de ácido 2,6-difluorobenzoico (43 mg, 0,28 mmol), 3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,25 mmol), EDC (58 mg, 0,30 mmol) y HOBt (40,5 mg, 0,30 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se redujo al vacío, se añadió agua (30 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración, se secó en el horno de vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc-petróleo (1:2, 1:1, 3:1)] proporcionando N-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida (20 mg, 24 %). (LC/MS:  $T_r$

35

3,29, [M+H]<sup>+</sup> 339,64).

EJEMPLO 7 (ejemplo de referencia)

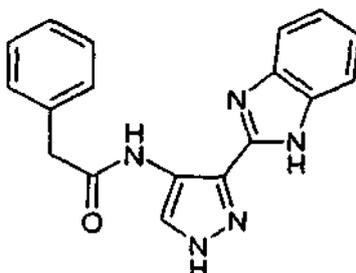
5 Síntesis de [3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico



10 Una mezcla de ácido ciclohexanocarboxílico (36 mg, 0,28 mmol), 3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,25 mmol), EDC (58 mg, 0,30 mmol) y HOBt (41 mg, 0,30 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (40 ml) y la parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-petróleo (1:4, 1:3, 1:2, 1:1)] proporcionando [3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (25 mg, 32 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,59, [M+H]<sup>+</sup> 310,16).

15 EJEMPLO 8 (ejemplo de referencia)

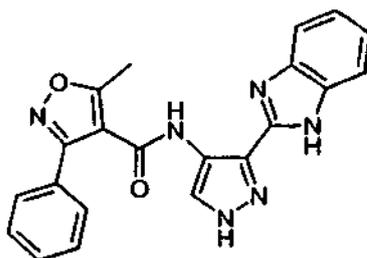
Síntesis de N-[3-(1H-Benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-fenil-acetamida



20 Una mezcla de ácido fenilacético (38 mg, 0,28 mmol), 3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,25 mmol), EDC (58 mg, 0,30 mmol) y HOBt (41 mg, 0,30 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (40 ml) y la parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-petróleo (1:2, 1:1, 2:1)] para dar N-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-fenil-acetamida en forma de un sólido de color marrón (15 mg, 19 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,26, [M+H]<sup>+</sup> 318,13).

30 EJEMPLO 9 (ejemplo de referencia)

Síntesis de [3-(1H-Benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico



35 Una mezcla de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico (57 mg, 0,28 mmol), 3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,25 mmol), EDC (58 mg, 0,30 mmol) y HOBt (41 mg, 0,30 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó a

temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y la parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-petróleo (1:2, 1:1, 2:1)] proporcionando [3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color crema (15 mg, 16 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,73, [M+H]<sup>+</sup> 385,14).

5

#### EJEMPLO 10 (ejemplo de referencia)

##### Síntesis del Éster metílico del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxílico

#### 10A. 2-Amino-3-nitrobenzoato de metilo

Se añadió metóxido sódico (1,50 g, 27,7 mmol) a una solución de 2-(acetilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (1,0 g, 4,2 mmol) en MeOH (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La reacción se acidificó con cuidado con ácido clorhídrico concentrado y la continuación calentó a reflujo durante una noche, seguido de evaporación y re-evaporación con tolueno (2 x 30 ml). El residuo se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), el material insoluble se retiró a través de filtración y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-hexano (1:4, 1:0)] funcionando metil-2-amino-3-nitrobenzoato (535 mg) en forma de un sólido de color amarillo brillante.

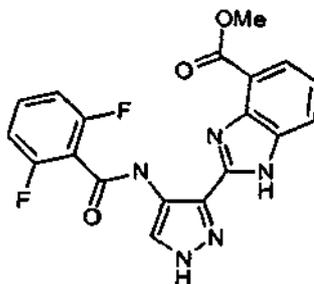
15

#### 20 10B. 2,3-Diaminobenzoato de metilo

Una mezcla de 2-amino-3-nitrobenzoato de metilo (530 mg) y Pd al 10 %/C (55 mg) en EtOH (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y el filtrado se redujo al vacío para dar 2,3-diaminobenzoato de metilo (420 mg) en forma de un aceite de color amarillo/marrón que solidificó después de un periodo de reposo.

25

##### 10C. Éster metílico del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxílico



30

Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluorobenzoylamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (690 mg, 2,6 mmol) Ejemplo 16D), 2,3-diaminobenzoato de metilo (415 mg, 2,6 mmol), EDC (590 mg, 3,1 mmol) y HOBt (415 mg, 3,1 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h a continuación se redujo al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera y la parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se redujo y a continuación se cristalizó a partir de EtOH caliente. La amida intermedia (480 mg) se disolvió en AcOH (10 ml) y a continuación calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se redujo al vacío a continuación se azeotropizó con tolueno (2 x 20 ml) para proporcionar el éster metílico del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxílico (420 mg) en forma de un sólido de color marrón claro. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,82, [M+H]<sup>+</sup> 398).

35

#### 40 EJEMPLO 11 (ejemplo de referencia)

##### Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(4-hidroximetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida y Éster 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-4-ilmetílico del ácido acético

#### 45 11A. ácido 2-amino-3-nitrobenzoico

Una solución de metil-2-(acetilamino)-3-nitrobenzoato (2,6 g) en EtOH (50 ml) se trató con ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y a continuación se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se redujo al vacío y se azeotropizó con tolueno (2 x 50 ml) para dar ácido 2-amino-3-nitrobenzoico (1,83 g) en forma de un sólido de color amarillo brillante.

50

#### 11B. alcohol 2-amino-3-nitrobenzílico

A una solución de ácido 2-amino-3-nitrobenzoico (1,82 g, 10,0 mmol) en THF anhidro (50 ml) se añadió borohidruro sódico (770 mg, 20,0 mmol) seguido de dietileterato de trifluoruro de boro (2,5 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó a

55

temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. MeOH se añadió cuidadosamente hasta que la evolución del gas hubo cesado y la mezcla se redujo al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera y la parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar alcohol 2-amino-3-nitrobenzílico (1,42 g) en forma de un sólido de color amarillo.

5

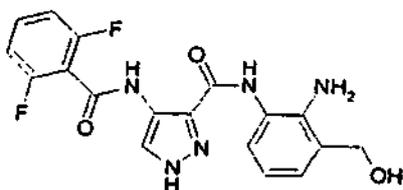
#### 11C. alcohol 2,3-diaminobenzílico

Una mezcla de alcohol 2-amino-3-nitrobenzílico (1,4 g) y Pd al 10 %/C (140 mg) en EtOH (40 ml) y DMF (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite, el filtrado se redujo al vacío y se azeotropizó con tolueno (2 x 50 ml) para dar alcohol 2,3-diaminobenzílico (1,15 g) en forma de un sólido de color marrón oscuro.

10

#### 11D. Síntesis de la (2-amino-3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

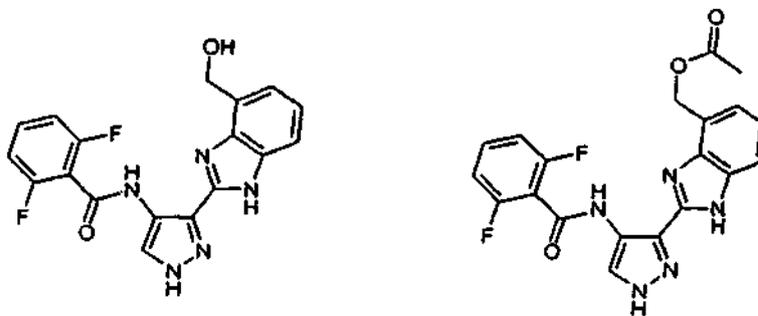
15



Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluorobenzoylamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,0 g, 3,7 mmol) (Ejemplo 16D), alcohol 2,3-diaminobenzílico (560 mg, 4,1 mmol), EDC (870 mg, 4,5 mmol) y HOBt (610 mg, 4,5 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h a continuación se redujo al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera y la parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-hexano (1:1, 2:1)] para dar la (2-amino-3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (860 mg).

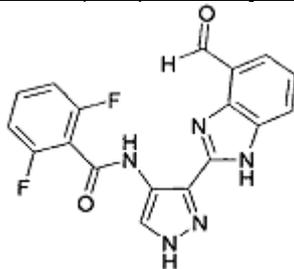
20

#### 25 11E. Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(4-hidroximetil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida y Éster 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-benzimidazol-4-ilmetílico del ácido acético

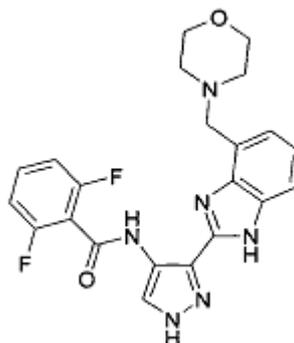


(2-Amino-3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en ácido acético (10 ml) y a continuación calentó durante 10 min a 150 °C (100 W) en un sintetizador por microondas Discover™ de GEM. La mezcla de reacción se redujo y que a continuación se azeotropizó con tolueno (2 x 20 ml). El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-hexano (1:1, 2:1, 3:1)] para dar 2,6-difluoro-N-[3-(4-hidroximetil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (25 mg) en forma de un sólido de color blanquecino (LC/MS: Tr 2,70, [M+H]<sup>+</sup> 370) and ácido acético 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-benzimidazol-4-ilmetílico éster (20 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. (LC/MS: Tr, 3,60, [M+H]<sup>+</sup> 412).

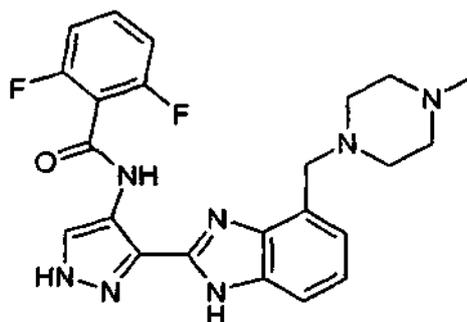
35

EJEMPLO 12Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(4-morfolin-4-il-metil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida5 12A. 2,6-difluoro-N-[3-(4-formil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

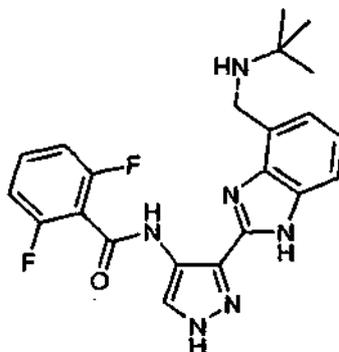
10 Una mezcla de 2,6-difluoro-N-[3-(4-hidroximetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (200 mg, 0,54 mmol) y MnO<sub>2</sub> (500 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH (5:1, 12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, a continuación se filtró a través de Celite y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-hexano (1:3, 1:2)] para dar 2,6-difluoro-N-[3-(4-formil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (30 mg) en forma de un sólido de color crema.

15 12B. 2,6-Difluoro-N-[3-(4-morfolin-4-il-metil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

20 A una solución de 2,6-difluoro-N-[3-(4-formil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (30 mg, 0,08 mmol) y morfolina (14 mg, 0,16 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se añadieron tamices moleculares de 3 Å a THF (2 ml) (1 g) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (50 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se redujo al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-hexano (1:1, 1:0), a continuación CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (95:5)] proporcionando 2,6-difluoro-N-[3-(4-morfolin-4-il-metil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (13 mg) en forma de un sólido de color crema. (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,80, [M+H]<sup>+</sup> 439).

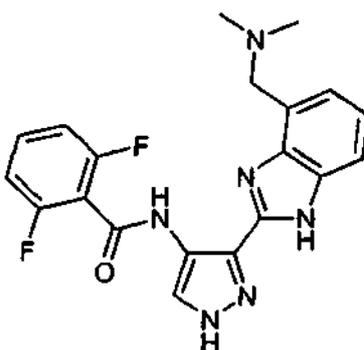
25 EJEMPLO 13 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(N-metil-piperazinil-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

30 El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 12B, pero usando N-metilpiperazina en lugar de morfolina. (LC/MS: R, 1,93, [M+H]<sup>+</sup> 452).

EJEMPLO 14 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-[4-(*tert*-Butilamino-metil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida

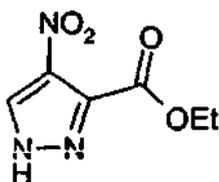
5

El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 12B, pero usando *tert*-butilamina en lugar de morfolina. (LC/MS: Tr 2,04,  $[M+H]^+$  425).

10 EJEMPLO 15 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(4-Dimetilaminometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida

15

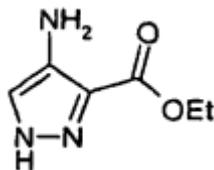
El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 12B, pero usando dimetilamina al 35 % en EtOH en lugar de morfolina. (LC/MS: Tr 1,85,  $[M+H]^+$  397).

20 EJEMPLO 16 (ejemplo de referencia)Síntesis del Éster metílico del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-benzimidazol-5-carboxílico16A. Síntesis del Éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico

25

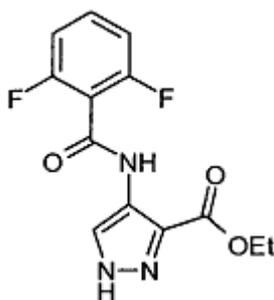
Se añadió lentamente cloruro de tionilo (2,90 ml, 39,8 mmol) a una mezcla de ácido 4-nitro-3-pirazolocarboxílico (5,68 g, 36,2 mmol) en EtOH (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 48 h. La mezcla se redujo al vacío y se secó a través de azeótropo con tolueno para proporcionar el éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (6,42 g, 96 %). (RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14,4 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 4,4 (c, 2H), 1,3 (t, 3H)).

30

16B. Síntesis del Éster etílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico

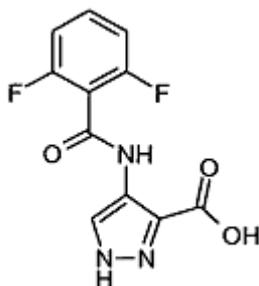
- 5 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (6,40 g, 34,6 mmol) y Pd al 10 %/C (650 mg) EtOH (150 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 20 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se redujo al vacío y se secó a través de azeótropo con tolueno para proporcionar el éster etílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color rosa (5,28 g, 98 %). (RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,7 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,3 (c, 2H), 1,3 (t, 3H)

10

16C. Síntesis del Éster etílico del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

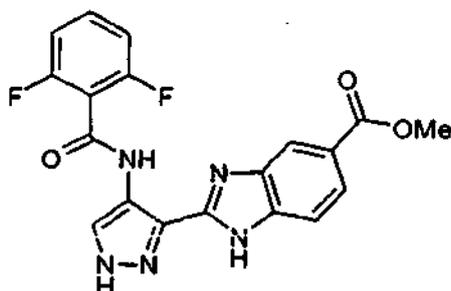
- 15 Una mezcla de ácido 2,6-difluorobenzoico (6,32 g, 40,0 mmol), éster etílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (5,96 g, 38,4 mmol), EDC (8,83 g, 46,1 mmol) y HOBT (6,23 g, 46,1 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se redujo al vacío, se añadió agua y el sólido formado se recogió por filtración secó al aire para dar el éster etílico del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico en forma del componente principal de una mezcla (15,3 g). (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,11, [M+H]<sup>+</sup> 295,99).

20

16D. Síntesis del Ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilaminol)-1H-pirazol-3-carboxílico

- 25 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (10,2 g) en NaOH acuoso 2 M/MeOH (1:1, 250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Los materiales volátiles se retiraron al vacío, se añadió agua (300 ml) y la mezcla se llevó a pH 5 usando HCl acuoso 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a través de azeótropo con tolueno para proporcionar ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color rosa (5,70 g). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,33, [M+H]<sup>+</sup> 267,96).

30

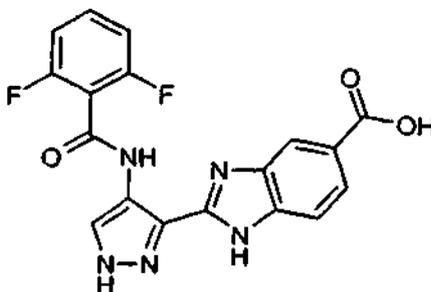
16E. Síntesis del Éster 2 metílico del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

5 Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (500 mg, 1,87 mmol), 3,4-diaminobenzoato de metilo (375 mg, 2,25 mmol), EDC (430 mg, 2,25 mmol) y HOBt (305 mg, 2,25 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El residuo se redujo al vacío y a continuación se disolvió con la cantidad mínima de metanol y éter de petróleo añadida para dar la amida intermedia en forma de un sólido de color rosa que se recogió por filtración (427 mg). (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,24, [M+H]<sup>+</sup> 416,02).

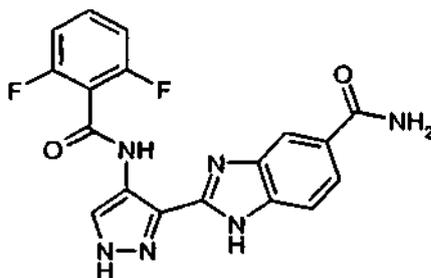
10 Una mezcla de la amida (150 mg, 0,36 mmol) en ácido acético glacial (4 ml) se calentó en el microondas (100 W) a 120 °C durante 10 minutos. La mezcla se redujo al vacío y se añadieron éter de petróleo (3 ml) y metanol (2 ml) forman un precipitado, que se recogió por filtración para dar el éster metílico del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (96 mg, 67 %) en forma de un sólido de color rosa. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,67, [M+H]<sup>+</sup> 397,99).

EJEMPLO 17 (ejemplo de referencia)Síntesis del Ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

20



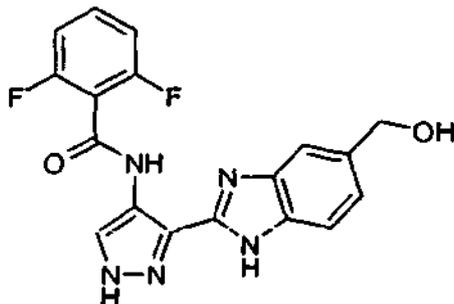
25 Una mezcla de éster metílico del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (12,0 mg, 0,03 mmol) en NaOH acuoso 2 M/MeOH (1:1, 4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se redujo al vacío, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se llevó a pH 4 usando HCl acuoso 1 M. El precipitado formado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color pálido (6 mg, 52 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,88, [M+H]<sup>+</sup> 383,97).

30 EJEMPLO 18 (ejemplo de referencia)Síntesis de amida del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

A una mezcla de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (100 mg, 0,26 mmol), EDC (75 mg, 0,39 mmol) y HOBt (53 mg, 0,39 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió sucesivamente diisopropiletilamina (0,15 ml, 1,04 mmol) y cloruro de amonio (28 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h a continuación se redujo al vacío. Se añadió agua y el precipitado formado se recogió por filtración y se secó a través de azeótropo con tolueno para proporcionar la amida del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (49 mg, 49 %) en forma de un sólido de color beige. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,54, [M+H]<sup>+</sup> 382,99).

#### EJEMPLO 19 (ejemplo de referencia)

##### Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(5-hidroximetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

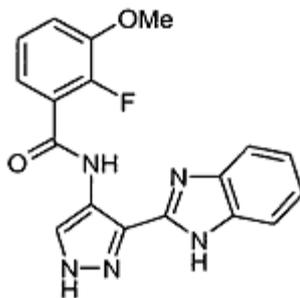


Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (584 mg, 2,19 mmol), (3,4-diaminofenil)-metanol (332 mg, 2,40 mmol), EDC (504 mg, 2,63 mmol) y HOBt (355 mg, 2,63 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se redujo al vacío y el residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera y la parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar la amida intermedia (591 mg) en forma de un sólido de color marrón. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,34, [M+H]<sup>+</sup> 388,00).

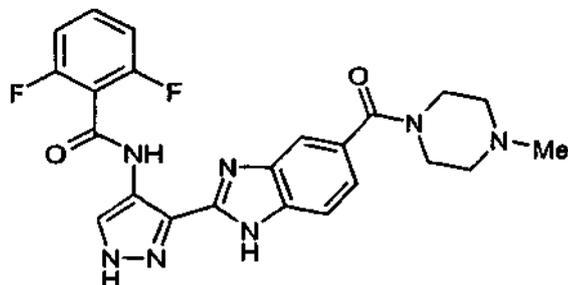
Una mezcla de la amida (575 mg) en AcOH glacial (4 ml) se calentó en el microondas (80 W) a 90 °C durante 20 min. La mezcla se vertió en agua y el sólido formado se recogió por filtración. El residuo se recogió en MeOH (10 ml) y se agitó en presencia de NaOMe (320 mg, 5,90 mmol) durante 30 min. La mezcla se redujo al vacío, se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, EtOAc] para dar 2,6-difluoro-N-[3-(5-hidroximetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 10 % en dos etapas). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,45, [M+H]<sup>+</sup> 370,05).

#### EJEMPLO 20 (ejemplo de referencia)

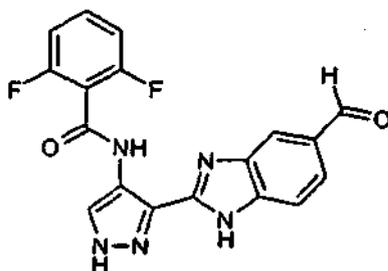
##### Síntesis de N-[3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-fluoro-3-metoxibenzamida



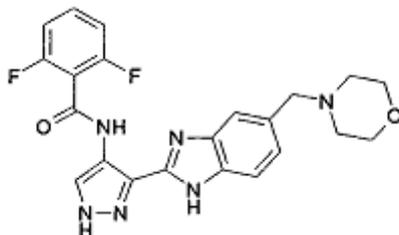
Una mezcla de ácido 2-fluoro-3-metoxibenzoico (47 mg, 0,28 mmol), 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,25 mmol), EDC (58 mg, 0,30 mmol) y HOBt (41 mg, 0,30 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se purificó por recristalización a partir de - MeOH/petróleo para producir N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida (7 mg, 8 %) en forma de un sólido de color gris. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,63, [M+H]<sup>+</sup> 352,00).

EJEMPLO 21 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida

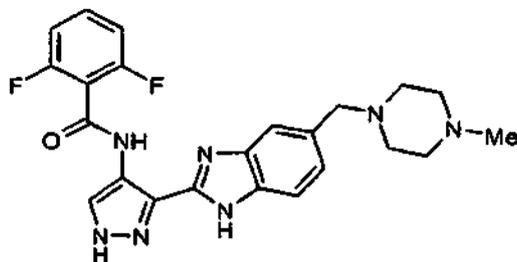
5 Una mezcla de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (115 mg, 0,30 mmol), 1-metil-piperazina (50,0  $\mu$ l, 0,45 mmol), EDC (104 mg, 0,54 mmol) y HOBt (73,0 mg, 0,54 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El residuo se redujo al vacío, se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar 2,6-difluoro-N-[3-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida (37 mg, 26 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,78, [M+H]<sup>+</sup> 466,09).

EJEMPLO 2215 Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida22A. Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(5-formil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

20 Una mezcla de 2,6-difluoro-N-[3-(5-hidroximetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (800 mg, 2,17 mmol) y MnO<sub>2</sub> (5,00 g, 57,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1, 110 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite lavando con MeOH y el filtrado se redujo al vacío para dar 2,6-difluoro-N-[3-(5-formil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (380 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,41, [M+H]<sup>+</sup> 368,04).

22B. Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

30 A una mezcla de 2,6-difluoro-N-[3-(5-formil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (75,0 mg, 0,20 mmol) en THF anhidro (5 ml) agitando a temperatura ambiente se añadieron sucesivamente tamices moleculares de 3 Å, morfina (35  $\mu$ l, 0,40 mmol) y triacetoxi borohidruro sódico (127 mg, 0,60 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h, se añadió MeOH (3 ml) y a continuación la mezcla se redujo al vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y a continuación se purificó a través de LC/MS preparativa para dar 2,6-difluoro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (9 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,90, [M+H]<sup>+</sup> 439,09).

EJEMPLO 23 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida

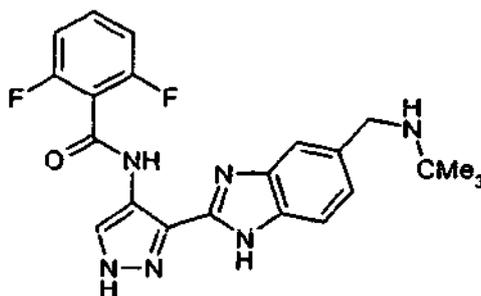
5

El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 22B, usando, sin embargo, 1-metil piperazina (44,0  $\mu$ l, 0,40 mmol) en forma del fragmento de la amina para dar 2,6-difluoro-N-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida (4 mg, 5 %) en forma de un sólido de color amarillo. (LC/MS:  $T_r$  1,66,  $[M+H]^+$  452,11).

10

EJEMPLO 24 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-[5-(*tert*-Butilamino-metil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida

15

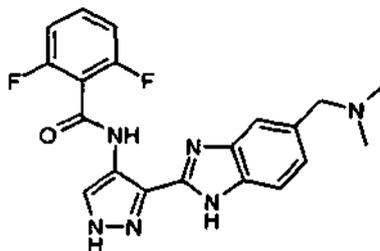


El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 22B, usando, sin embargo *tert*-butilamina (42  $\mu$ l, 0,40 mmol) en forma del fragmento de la amina para dar N-[3-[5-(*tert*-butilamino-metil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida (5 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco. (LC/MS:  $T_r$  2,00,  $[M+H]^+$  425,11).

20

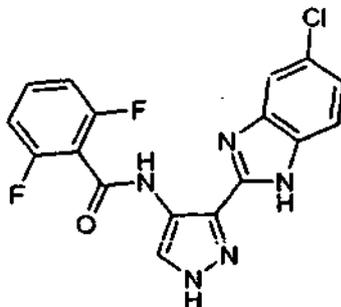
EJEMPLO 25 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(5-Dimetilaminometil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida

25



El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 22B, usando, sin embargo, 2,6-difluoro-N-[3-(5-formil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (57,4 mg, 0,16 mmol), THF seco (5 ml), tamices moleculares de 3 Å, dimetilamina (35 % en EtOH) (55  $\mu$ l, 0,31 mmol) y triacetoxi borohidruro sódico (100 mg, 0,47 mmol) para dar N-[3-(5-dimetilaminometil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida (11 mg, 18 %) en forma de un sólido de color amarillo. (LC/MS:  $T_r$  2,85,  $[M+H]^+$  397,17).

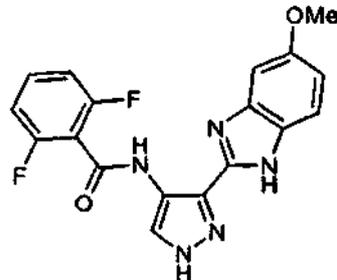
30

EJEMPLO 26 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida

5

Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (50 mg, 0,18 mmol), 4-clorofenilendiamina (30 mg, 0,21 mmol), EDC (45 mg, 0,22 mmol) y HOBt (30 mg, 0,22 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano (1:1)] para dar la amida intermedia. Una mezcla de la amida en AcOH (2 ml) se calentó en un microondas (50 W) a 140 °C durante 15 min y a continuación se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, EtOAc/petróleo (1:1)] para dar N-[3-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida (20 mg) en forma de un sólido de color marrón. (LC/MS: T<sub>r</sub> 4,16, [M+H]<sup>+</sup> 374).

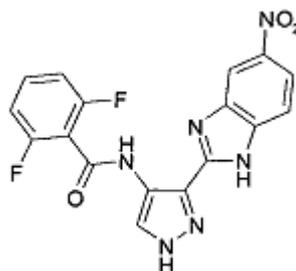
15

EJEMPLO 27 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

20

El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 26, pero usando 4-metoxifenilendiamina (28 mg, 0,21 mmol) en forma del fragmento de amina para dar 2,6-difluoro-N-[3-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (25 mg) en forma de un sólido de color marrón pálido. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,26, [M+H]<sup>+</sup> 370).

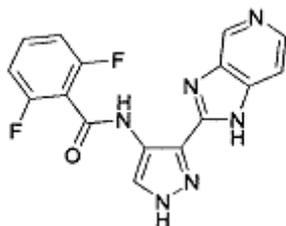
25

EJEMPLO 28 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(5-nitro-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

30

El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 26, pero usando 4-nitrofenilendiamina (32 mg, 0,21 mmol) en forma del fragmento de amina para dar 2,6-difluoro-N-[3-(5-nitro-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (18 mg). (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,84, [M+H]<sup>+</sup> 385).

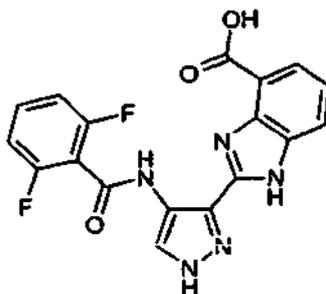
35

EJEMPLO 29 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

5

El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 26, pero usando 3,4-diaminopiridina (22 mg, 0,21 mmol) en forma del fragmento de amina para dar 2,6-difluoro-N-[3-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (13 mg) en forma de un sólido de color marrón. (LC/MS: T<sub>r</sub> 4,16, [M+H]<sup>+</sup> 341).

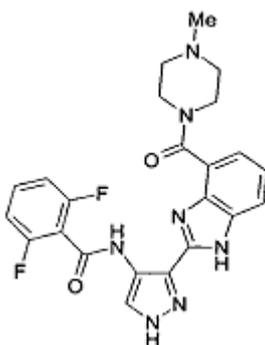
10

EJEMPLO 30 (ejemplo de referencia)Síntesis del Ácido 2-[4-(2,6-Difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxílico

15

Una solución de éster metílico del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxílico (220 mg, 0,55 mmol) en THF/agua (1:1, 10 ml) se trató con hidrato de hidróxido de litio (70 mg, 1,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío, la mezcla se acidificó a pH 5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y el sólido formado se recogió por filtración, se lavó con agua y a continuación se secó al vacío para dar ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxílico (165 mg) en forma de un sólido de color marrón. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,28, [M+H]<sup>+</sup> 384).

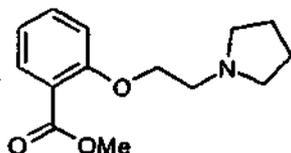
20

EJEMPLO 31 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida

30

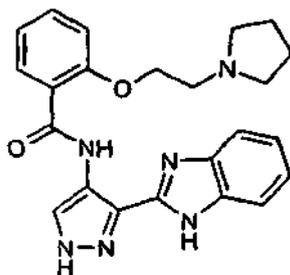
Una mezcla de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol), N-metilpiperazina (20  $\mu$ l, 0,18 mmol), EDC (30 mg, 0,15 mmol) y HOBt (22 mg, 0,15 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se redujo al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5, 90:10)] para dar 2,6-difluoro-N-[3-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida (14 mg) en forma de un sólido de color crema. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,21, [M+H]<sup>+</sup> 466).

35

EJEMPLO 32 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzamida5 32A. Síntesis del Éster metílico del ácido 2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico

10 A una mezcla de trifenilfosfina (0,79 g, 3,0 mmol) en THF (15 ml) se añadió sucesivamente azodicarboxilato de diisopropilo (0,61 g, 3,0 mmol) seguido de salicilato de metilo (0,46 g, 3,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió gota a gota 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina (0,35 g, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 5 h. La mezcla de reacción se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MeOH (3:1, 1:1)] para dar el éster metílico del ácido 2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico en forma de un aceite de color

15 amarillo transparente (446 mg, 60 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,58, [M+H]<sup>+</sup> 250,05).

32B. Síntesis de N-[3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzamida

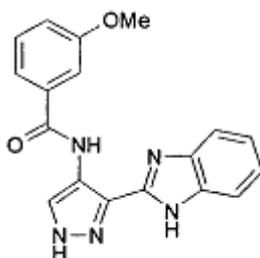
20 Éster metílico del ácido 2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico (125 mg, 0,50 mmol) e hidróxido de litio (21 mg, 0,50 mmol) se disolvieron en THF/H<sub>2</sub>O (1:1, 2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se redujo al vacío y se azeotropizó con tolueno (3 x 5 ml) para dar un sólido de color blanco, que se disolvió en agua (1 ml) y se acidificó con HCl acuoso 2 M (1 ml). La solución resultante se redujo al vacío y se azeotropizó con tolueno (3 x 5 ml) para dar un gel de color amarillo pálido, que se combinó con 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (100 mg, 0,50 mmol), EDC (116 mg, 0,60 mmol) y HOBt (81 mg, 0,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en DMF (3 ml) durante 20 h. La mezcla de reacción se redujo al vacío, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5, 87,5:12,5) y a continuación 120 DMAW] para dar

25 N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzamida (63 mg, 30 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,08, [M+H]<sup>+</sup> 417,11).

30

EJEMPLO 33 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-metoxi-benzamida

35



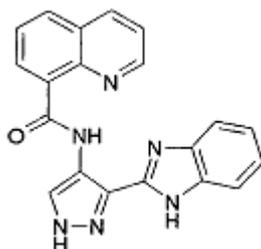
40 Una mezcla de ácido 3-metoxibenzoico (84 mg, 0,55 mmol), 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (100 mg, 0,50 mmol), EDC (116 mg, 0,60 mmol) y HOBt (81 mg, 0,60 mmol) se agitó a temperatura ambiente en DMSO (3 ml) durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, (120 ml de diclorometano, 15 ml de metanol, 3 ml de ácido

acético, 2 ml de agua (DMAW 120)] para producir N-[3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-metoxi-benzamida en forma de un sólido de color rosa-gris pálido (21 mg, 13 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,81, [M+H]<sup>+</sup> 334,03).

EJEMPLO 34 (ejemplo de referencia)

5

Síntesis de Quinolina-8-carboxílico ácido [3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida



10 Una mezcla de ácido quinolina-8-carboxílico (104 mg, 0,60 mmol), 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (100 mg, 0,50 mmol), EDC (116 mg, 0,60 mmol) y HOBt (81 mg, 0,60 mmol) se agitó a temperatura ambiente en DMF (1,5 ml) durante 20 h. La mezcla de reacción se purificó por LC/MS preparativa para dar la [3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido quinolina-8-carboxílico (11 mg, 6 %) en forma de un sólido de color marrón. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,85, [M+H]<sup>+</sup> 355,11).

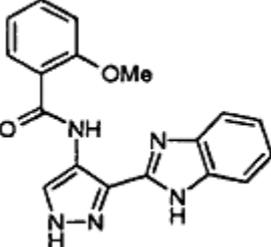
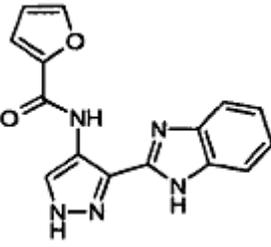
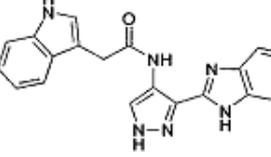
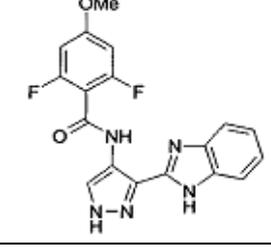
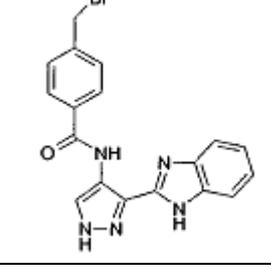
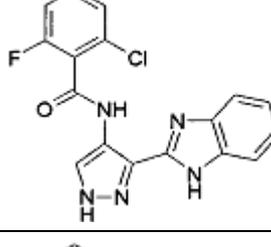
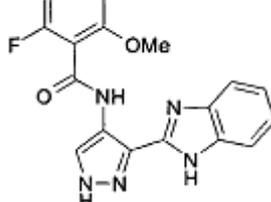
15

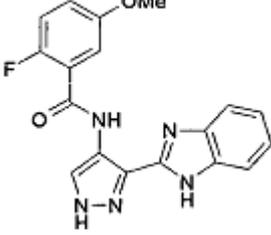
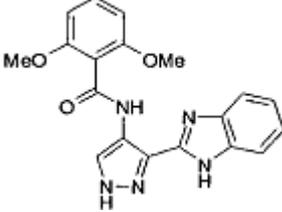
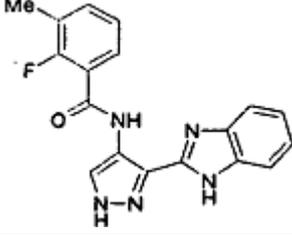
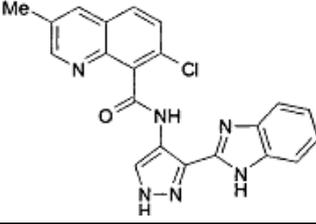
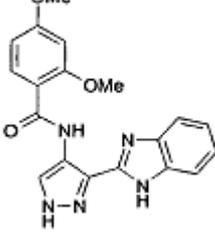
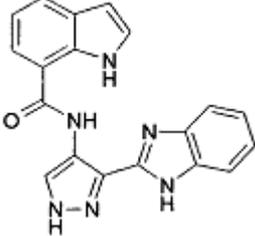
EJEMPLOS 35 – 67

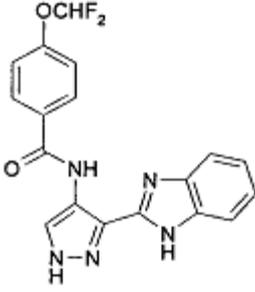
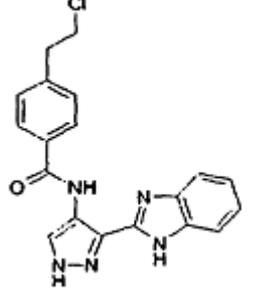
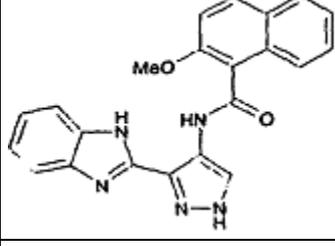
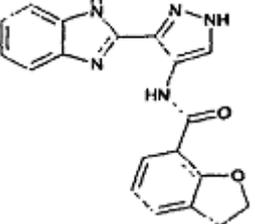
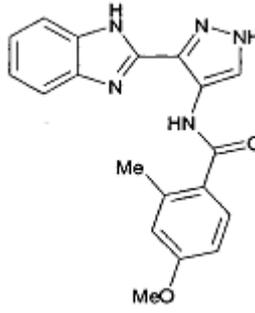
20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 34, pero usando el ácido carboxílico apropiado en lugar de ácido quinolina-8-carboxílico, se prepararon los siguientes compuestos.

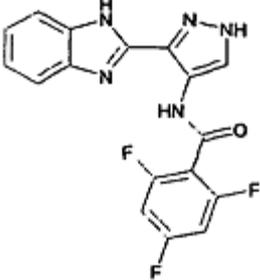
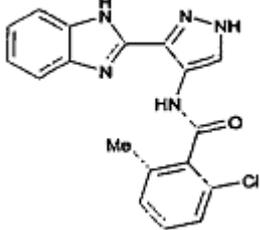
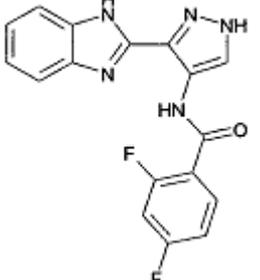
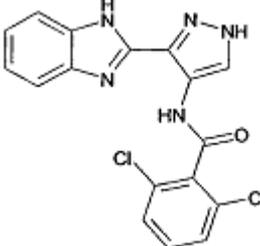
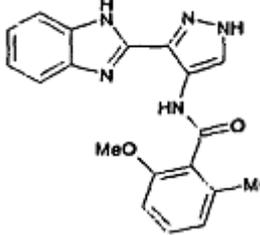
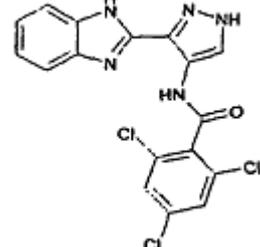
\*ejemplos de referencia

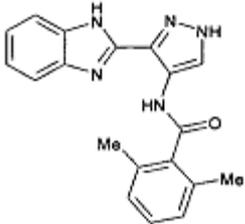
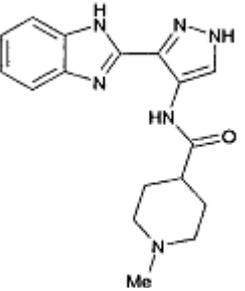
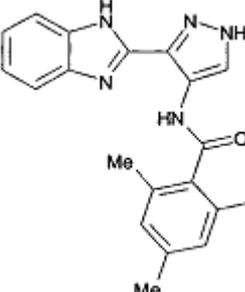
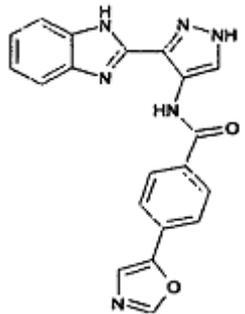
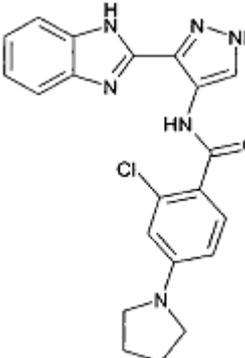
Ejemplo	COMPUESTO	T <sub>r</sub>	m/z [M+H] <sup>+</sup>
35*		3,28	343,07
36*		3,54	362,07
37*		4,26	384,04

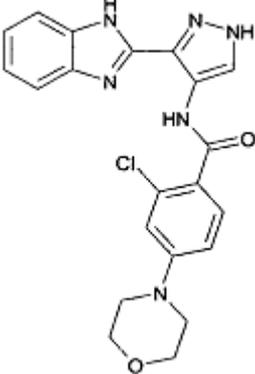
Ejemplo	COMPUESTO	T <sub>r</sub>	m/z [M+H] <sup>+</sup>
38*		3,51	334
39*		2,98	294
40*		3,09	357
41*		3,32	370
42*		3,45	397
43*		3,50	356
44*		3,32	352

Ejemplo	COMPUESTO	T <sub>r</sub>	m/z [M+H] <sup>+</sup>
45*		3,88	352,03
46*		3,07	364,06
47*		4,06	336,01
48*		2,85	403,03
49*		3,58	364,11
50*		4,22	343,07

Ejemplo	COMPUESTO	T <sub>r</sub>	m/z [M+H] <sup>+</sup>
51*		3,91	370,07
52*		4,11	366,08
53*		3,53	346,06
54*		3,82	384,09
55*		3,77	348,10

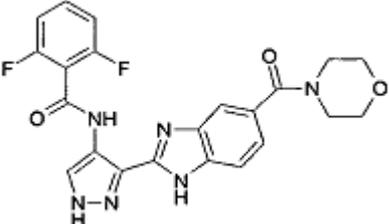
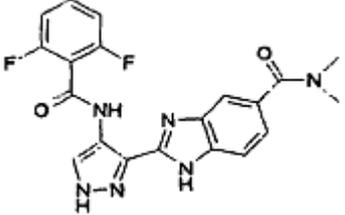
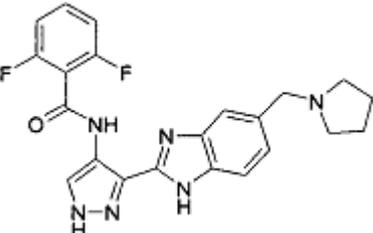
Ejemplo	COMPUESTO	T <sub>r</sub>	m/z [M+H] <sup>+</sup>
56*		3,62	358,07
57*		3,75	352,07
58*		3,95	340,06
59*		2,96	372/374
60*		3,49	348,14
61*		4,46	406,00

Ejemplo	COMPUESTO	T <sub>r</sub>	m/z [M+H] <sup>+</sup>
62*		3,78	332,10
63*		0,98	325,13
64*		4,12	346,13
65*		3,44	371,07
66*		4,44	407,11

Ejemplo	COMPUESTO	T <sub>r</sub>	m/z [M+H] <sup>+</sup>
67		3,47	423,12
* <u>ejemplos de referencia</u>			

EJEMPLOS 68 – 70

5 Siguiendo los métodos que se han descrito en Ejemplos 21 y 22, se prepararon los siguientes compuestos.

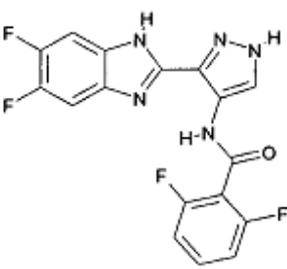
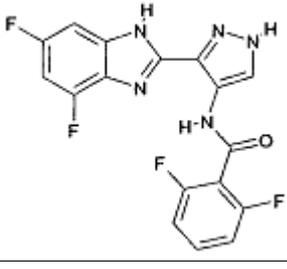
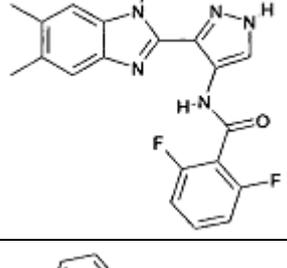
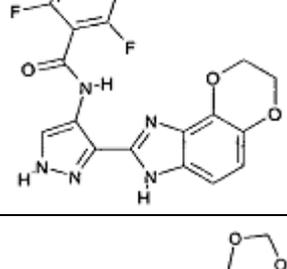
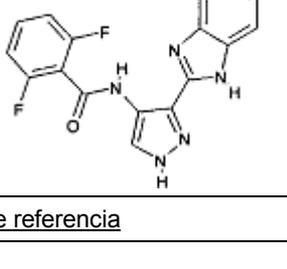
Ejemplo	Método	COMPUESTO	T <sub>r</sub>	m/z [M+H] <sup>+</sup>
68*	Ejemplo 21		2,82	453,07
69*	Ejemplo 21		2,84	411,08
70*	Ejemplo 22		1,91	423,14

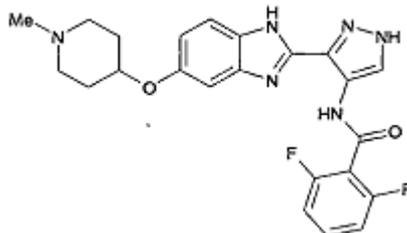
EJEMPLOS 71 – 75Procedimiento General A

10 Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,134 g, 0,50 mmol), benceno-1,2-diamina apropiada (0,60 mmol), EDC (0,116 g, 0,60 mmol) y HOBT (0,081 g, 0,60 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar la amida intermedia. Se añadió ácido acético (6 ml) a la amida en bruto y la mezcla se calentó en un microondas (120 W) a 110 °C durante 10 min y a continuación se redujo al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa para dar el producto deseado.

15

Los siguientes compuestos se prepararon usando el Procedimiento General A:

Ejemplo	COMPUESTO	R <sub>t</sub>	m/z [M+H] <sup>+</sup>
71*		3,03	376,06
72*		3,03	376,05
73*		2,79	368,17
74*		2,57	398,12
75*		2,52	384,09
* <u>ejemplos de referencia</u>			

EJEMPLO 76 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida

5 3,4-Dinitrofluorobenceno (1,86 g, 10 mmol) y 4-hidroxi-1-metilpiperidina (1,38 g, 12 mmol) se disolvieron en THF (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente árabe que se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,40 g, 10 mmol) en varias porciones pequeñas. La mezcla de reacción se agitó durante una hora y a continuación se redujo al vacío, *se repartió* entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se acabó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>)

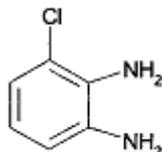
10 y se redujo al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con MeOH al 5 % / DCM para dar un sólido de color amarillo (1,76 g, relación 2:1 de la 4-(3,4-dinitro-fenoxi)-1-metil-piperidina y un producto secundario, 4-(4-fluoro-2-nitro-fenoxi)-1-metil-piperidina).

15 Una muestra de la mezcla de productos obtenidos (0,562 g) se disolvió en DMF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a continuación en una atmósfera de hidrógeno durante 40 horas, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se redujo al vacío para dar una aceite de color negro (mezcla 1:1 de la 4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-benceno-1,2-diamina deseada y el producto secundario reducido, 5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina).

20 Una muestra del aceite de color negro (0,221 g) se combinó con ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,134 g, 0,50 mmol), EDC (0,116 g, 0,60 mmol) y HOBt (0,081 g, 0,60 mmol) y DMF (3 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una mitad de la mezcla de reacción se sometió a condiciones de tratamiento: después de reducir al vacío el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar la amida intermedia. Se añadió ácido acético (6 ml) a la amida en bruto y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 horas y a continuación se redujo al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa para dar la sal de formiato de 2,6-difluoro-N-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida (0,035 g) en forma de un sólido de color marrón. (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,82, [M+H]<sup>+</sup> 453,30).

EJEMPLO 77 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(4-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida77A. Síntesis de 3-Cloro-benceno-1,2-diamina

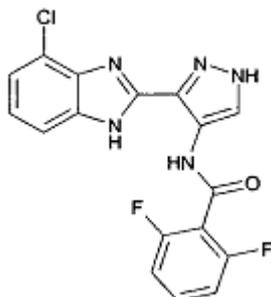
35



3-Cloro-2-nitro-anilina (0,345 g, 2 mmol) se disolvió en isopropanol (10 ml) y agua (2 ml). Se añadió cantidad catalítica de ácido acético (0,1 ml), seguido de níquel Raney (0,02 g, en forma de la suspensión al 50 % en H<sub>2</sub>O) bajo un flujo de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a continuación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas y el catalizador se retiró por filtración en una atmósfera de nitrógeno. El filtrado se redujo al vacío, se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se redujo al vacío para dar 3-cloro-benceno-1,2-diamina en forma de un aceite de color marrón (0,190 g, 67 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,84, [M+H]<sup>+</sup> 143,07).

40

## 77B. Síntesis de N-[3-(4-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida



- 5 Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,134 g, 0,50 mmol), 3-cloro-benceno-1,2-diamina (0,085 g, 0,60 mmol), EDC (0,116 g, 0,60 mmol) y HOBT (0,081 g, 0,60 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar la amida intermedia. Se añadió ácido acético (5 ml) a la
- 10 amida en bruto y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas a continuación se redujo al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa para dar N-[3-(4-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida (0,052 g, 28 %) en forma de un sólido de color marrón. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,18, [M+H]<sup>+</sup> 374,09).

## EJEMPLOS 78 – 81

15

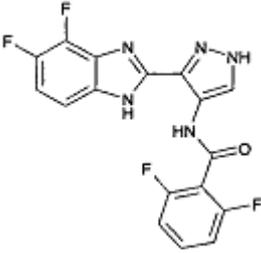
## Procedimiento General B

- Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,37 mmol), la diamina pertinente (1,2 equiv.), EDC (1,2 equiv.) y HOAt (1,2 equiv.) en DMF (1,2 ml) se agitó a temperatura ambiente
- 20 durante 16 horas. La reacción se trató vertiendo en agua y extrayendo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua de nuevo y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar la amida intermedia en forma de un sólido. Una mezcla de esta amida en AcOH (2 ml) se calentó en un microondas (50 W) a 110 °C hasta que se completó la reacción. La suspensión se redujo al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep.

25

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el Procedimiento General B:

Ejemplo	Compuesto	<i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup>
78*		442, TR 3,51 min
79*		389, TR 3,33 min
80*		392/394, TR 3,24 min

Ejemplo	Compuesto	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
81*		376, TR 3,09 min
* (ejemplo de referencia)		

## EJEMPLOS 82 - 86

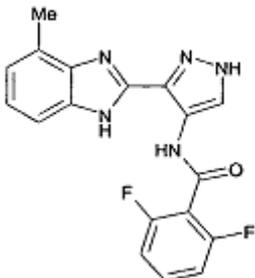
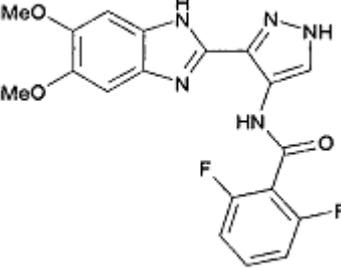
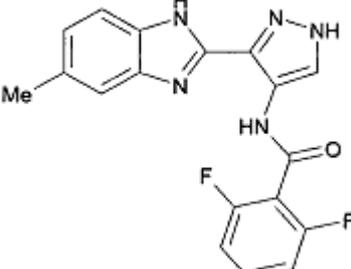
## Procedimiento General C

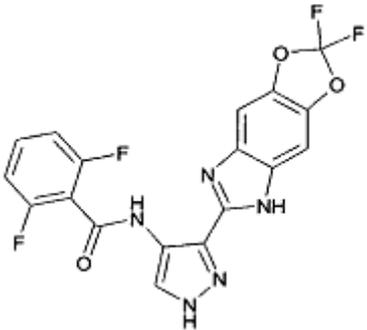
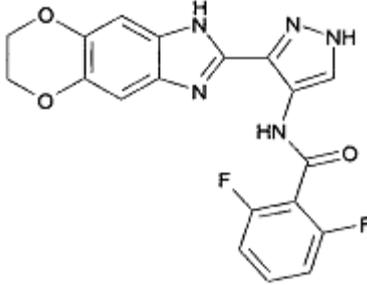
5

Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,56 mmol), la diamina pertinente (1,1 equiv.), EDC (1,2 equiv.) y HOBt (1,2 equiv.) en DMF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se redujo al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la parte orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío. El residuo se recogió en AcOH (4 ml) y calentó en un microondas (100 W) a 120 °C durante 10 minutos. La mezcla se redujo al vacío y se purificó por HPLC preparativa.

10

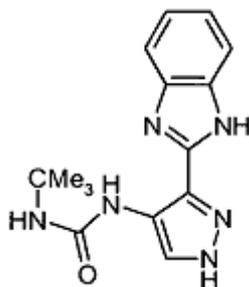
Los siguientes compuestos se prepararon mediante el Procedimiento General C:

Ejemplo	COMPUESTO	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
82*		354, TR 2,88 min
83*		400, TR 2,16 min
84*		354, TR 2,78 min

Ejemplo	COMPUESTO	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
85*		420, TR 3,22 min
86*		398, TR 2,42 min
* ejemplo de referencia		

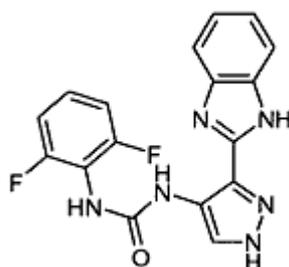
EJEMPLO 87 (ejemplo de referencia)Síntesis de 1-[3-(1H-Benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-terc-butil-urea

5

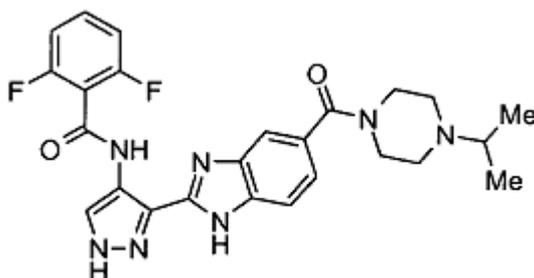


Una mezcla o 3-(1H-Benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (100 mg, 0,50 mmol), terc-butil isocianato (60 ul 0,60 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se redujo al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa, después de la evaporación, proporcionó 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 %) (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,61, [M+H]<sup>+</sup> 299,15).

10

EJEMPLO 88 (ejemplo de referencia)15 Síntesis de 1-[3-(1H-Benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea

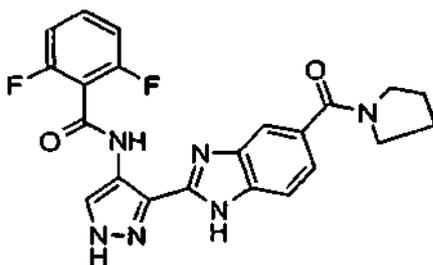
El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 87, pero usando isocianato de 2,6-difluorofenilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,82, [M+H]<sup>+</sup> 355).

EJEMPLO 89 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-[5-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida

5

El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 21 pero usando 1-isopropilpiperazina en forma del fragmento de amina para dar 2,6-difluoro-N-[3-[5-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida en forma de un sólido de color amarillo (63 mg). (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,87, [M+H]<sup>+</sup> 494,18).

10

EJEMPLO 90 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida

15

El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 21 pero usando pirrolidina en forma del fragmento de amina para dar 2,6-difluoro-N-[3-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida en forma de un sólido de color blanco (17 mg). (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,03, [M+H]<sup>+</sup> 437,16).

20

EJEMPLO 91 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

25

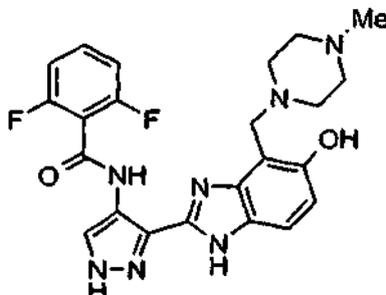
Una mezcla de 2,6-difluoro-N-[3-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (Ejemplo 27) (850 mg) y cloruro de aluminio (III) (220 mg) en tolueno (4 ml) se calentó a 80 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (4 ml) seguido de ácido cítrico acuoso al 5 % (4 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío. El resto se sometió a LC/MS preparativa para dar 2,6-difluoro-N-[3-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (22 mg) en forma de un sólido de color beige. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,01, [M+H]<sup>+</sup> 356,09).

30

EJEMPLO 92 (ejemplo de referencia)

Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-[5-hidroxi-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida

5

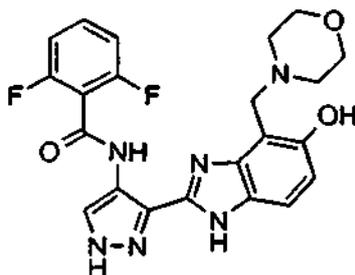


Una mezcla de 2,6-difluoro-N-[3-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (50 mg), formaldehído acuoso al 37 % (1 ml) y N-metilpiperazina (150  $\mu$ l) en benceno (1 ml) se calentó en un microondas a 100  $^{\circ}$ C y 50 W durante 10 minutos, se redujo al vacío y se sometió a LC/MS preparativa para purificación para dar 2,6-difluoro-N-[3-[5-hidroxi-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida (7 mg) en forma de un sólido de color amarillo. (LC/MS:  $T_r$  1,98,  $[M+H]^+$  468,19).

15

EJEMPLO 93 (ejemplo de referencia)

Síntesis de 2,6-Difluoro-N-[3-(5-hidroxi-4-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida



El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 92, pero usando morfolina en forma del fragmento de amina para dar 2,6-difluoro-N-[3-(5-hidroxi-4-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (14 mg) en forma de un sólido de color amarillo. (LC/MS:  $T_r$  1,82,  $[M+H]^+$  455,13).

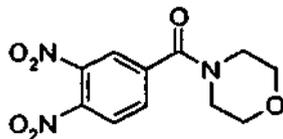
EJEMPLO 94

25

Síntesis de 2,6-Dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzamida

94A. Síntesis de (3,4-Dinitro-fenil)-morfolin-4-il-metanona

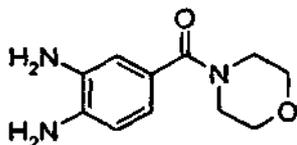
30



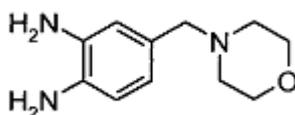
35

Una mezcla de ácido 3,4-dinitrobenzoico (10,0 g) y cloruro de tionilo (30 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se retiró el exceso de cloruro de tionilo a través de azeótropo con tolueno. El residuo se recogió en THF (100 ml) y morfolina (4,1 ml) y se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (7,2 ml) simultáneamente a la mezcla a 0  $^{\circ}$ C. La mezcla se agitó durante 3 horas, se añadió agua (100 ml) y después se extrajo con EtOAc. La parte orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo al vacío. La recristalización del residuo a partir de MeOH proporcionó (3,4-dinitro-fenil)-morfolin-4-il-metanona (8,23 g) en forma de un sólido de color amarillo. (RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,3 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 3,7-3,5 (m, 8H)).

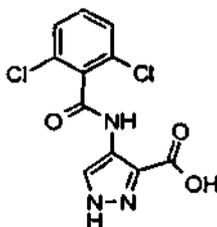
40

94B. Síntesis de (3,4-Diamino-fenil)-morfolin-4-il-metanona

- 5 Una mezcla de (3,4-dinitro-fenil)-morfolin-4-il-metanona (1,0 g) y Pd al 10 %/C (150 mg) en MeOH (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas, a continuación se filtró a través de un lecho de Celite y se redujo al vacío para dar (3,4-diaminofenil)-morfolin-4-il-metanona (900 mg). (RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,6 (s, 1H), 6,5 (s, 2H), 4,8 (s, 1,5H), 4,6 (s, 1,5H), 4,1 (s, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,4 (m, 4H)).

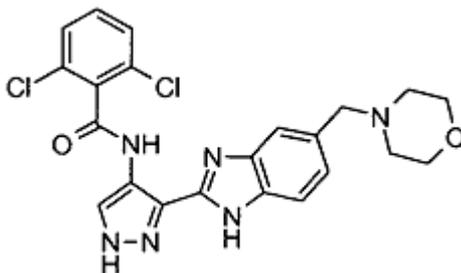
10 94C. Síntesis de 4-Morfolin-4-ilmetil-benceno-1,2-diamina

- 15 A una mezcla de (3,4-dinitro-fenil)-morfolin-4-il-metanona (2,84 g) en THF seco (50 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (954 mg) seguido gota a gota por BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (3,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se inactivo a través de la adición de MeOH. La mezcla se redujo al vacío, se repartió entre EtOAc y agua y la parte orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc para dar 4-(3,4-dinitro-bencil)-morfolina (1,08 g).
- 20 Una mezcla de 4-(3,4-dinitro-bencil)-morfolina (550 mg) and Pd al 10 %/C (75 mg) en MeOH (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación se filtró a través de un lecho de Celite y se redujo al vacío para dar 4-morfolin-4-ilmetil-benceno-1,2-diamina (483 mg) como el componente principal de una mezcla.

25 94D. Síntesis del Ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

- 30 Se añadió cloruro de tionilo (0,65 ml) se añadió a ácido 2,6-diclorobenzoico (825 mg) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y se retiró el exceso de cloruro de tionilo a través de azeótropo con tolueno. El residuo se recogió en THF (30 ml) y se añadieron simultáneamente éster metílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (609 mg) y Et<sub>3</sub>N (0,75 ml) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 horas, se añadió agua (100 ml) y después se extrajo con EtOAc. La parte orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar el éster metílico del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,23 g) en forma de un sólido de color. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,05, [M+H]<sup>+</sup> 313,96).

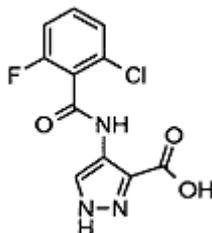
- 40 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,21 g) en NaOH acuoso 2 M/MeOH (1:1, 50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Los materiales volátiles se retiraron al vacío, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se llevó a pH 5 usando HCl acuoso 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a través de azeótropo con tolueno para proporcionar ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color beige (790 mg). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,53, [M + H]<sup>+</sup> 299,95).

94E. Síntesis de 2,6-Dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

- 5 Una mezcla de ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (75 mg, 0,25 mmol), 4-morfolin-4-ilmetil-benceno-1,2-diamina (52 mg, 0,25 mmol), EDC (58 mg, 0,3 mmol) y HOBT (41 mg, 0,3 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la parte orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío. El residuo se recogió en AcOH y se calentó a 100 °C durante 14 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (20:1 - 10:1) para dar 2,6-dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (30 mg) en forma de un sólido de color rosa. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,12, [M+H]<sup>+</sup> 471,14).

EJEMPLO 95

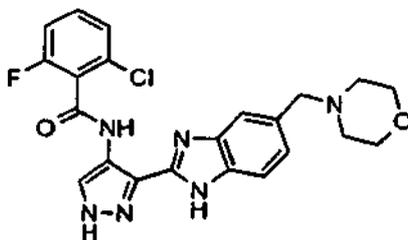
15

Síntesis de 2-Cloro-6-fluoro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida95A. Síntesis del Ácido 4-(2-cloro-6-fluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

20

El compuesto se preparó de manera análoga a la del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 16D), pero usando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico como el ácido de partida para dar ácido 4-(2-cloro-6-fluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (4,42 g) en forma de un sólido de color azul pálido. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,35, [M+H]<sup>+</sup> 283,94).

25

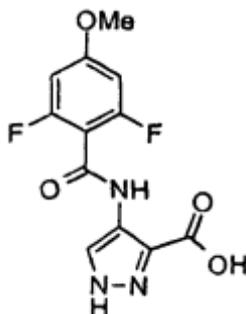
95B. Síntesis de 2-Cloro-6-fluoro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

30

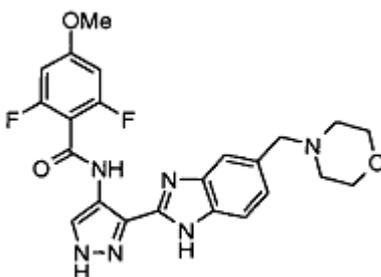
El compuesto se preparó de manera análoga a la de 2,6-dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (Ejemplo 94E), pero usando ácido 4-(2-cloro-6-fluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico, para dar 2-cloro-6-fluoro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (37 mg) en forma de un sólido de color rosa. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,04, [M+H]<sup>+</sup> 455,18).

35

## EJEMPLO 96

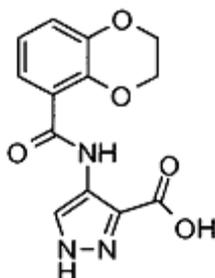
Síntesis de 2,6-Difluoro-4-metoxi-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida5 96A. Síntesis del Ácido 4-(2,6-difluoro-4-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

10 El compuesto se preparó de manera análoga a la del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 16D), pero usando ácido 2,6-difluoro-4-metoxibenzoico como el ácido de partida, para dar ácido 4-(2,6-difluoro-4-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,58 g) en forma de un sólido de color blanco. (RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,0 (s, 2H), 10,7 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 3,7 (s, 3H)).

15 96B. Síntesis de 2,6-Difluoro-4-metoxi-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

20 El compuesto se preparó de manera análoga a la de 2,6-dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (Ejemplo 94E), pero usando ácido 4-(2,6-difluoro-4-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico para dar 2,6-difluoro-4-metoxi-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (32 mg) en forma de un sólido de color rosa. (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,99, [M+H]<sup>+</sup> 469,21).

## EJEMPLO 97

25 Síntesis de [3-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico30 97A. Síntesis del Ácido 4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico

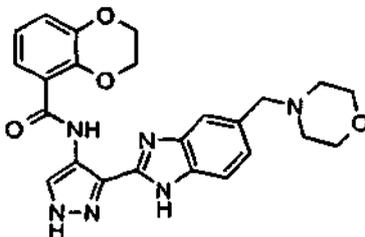
30 El compuesto se preparó de manera análoga a la del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 16D), pero usando ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico como el ácido de partida para dar ácido 4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico (340 mg) en forma de un sólido de color blanco. (RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,5 (s, 2H), 11,2 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (t,

35

1H), 4,5 (s, 2H), 4,4 (s, 2H)).

97B. Síntesis de [3-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico

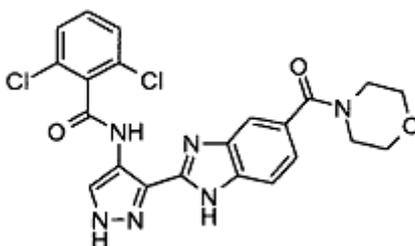
5



10 El compuesto se preparó de manera análoga a la de la 2,6-dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (Ejemplo 94E), pero usando ácido 4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico para dar [3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico (39 mg) en forma de un sólido de color rosa. (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,99, [M+H]<sup>+</sup> 461,23).

EJEMPLO 98 (ejemplo de referencia)

15 Síntesis de 2,6-Dicloro-N-{3-[5-morfolina-4-carbonil]-1H-bencimidazol-2-il}-1H-pirazol-4-il}-benzamida

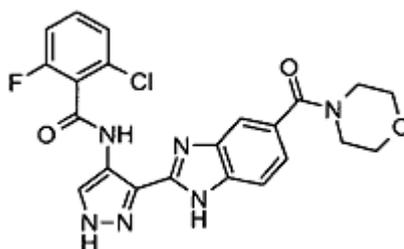


20 El compuesto se preparó de manera análoga a la de la 2,6-dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (Ejemplo 94E), pero usando (3,4-diamino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (Ejemplo 94B) para dar 2,6-dicloro-N-{3-[5-(morfolina-4-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (17 mg) en forma de un sólido de color beige. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,98, [M+H]<sup>+</sup> 485,13).

EJEMPLO 99 (ejemplo de referencia)

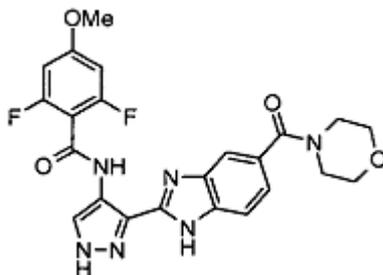
25

Síntesis de 2-Cloro-6-fluoro-N-{3-[5-(morfolina-4-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida



30 El compuesto se preparó de manera análoga a la de la 2,6-dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (Ejemplo 94E), pero usando ácido 4-(2-cloro-6-fluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 95A) y (3,4-diamino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (Ejemplo 94B) para dar 2-cloro-6-fluoro-N-{3-[5-(morfolina-4-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (18 mg) en forma de un sólido de color beige. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,89, [M+H]<sup>+</sup> 469,15).

35

EJEMPLO 100 (ejemplo de referencia)Síntesis de 2,6-Difluoro-4-metoxi-N-[3-[5-(morfolina-4-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida

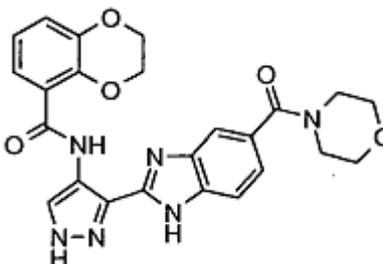
5

El compuesto se preparó de manera análoga a la de la 2,6-dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (Ejemplo 94E), usando, sin embargo, ácido 4-(2,6-difluoro-4-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 96A) y (3,4-diamino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (Ejemplo 94B) para dar 2,6-difluoro-4-metoxi-N-[3-[5-(morfolina-4-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida (24 mg) en forma de un sólido de color beige. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,94, [M+H]<sup>+</sup> 483,20).

10

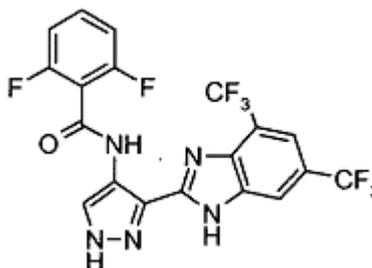
EJEMPLO 101 (ejemplo de referencia)

15 Síntesis de {3-[5-(Morfolina-4-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico



20 El compuesto se preparó de manera análoga a la de la 2,6-dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (Ejemplo 94E), pero usando ácido 4-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 97A) y (3,4-diamino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (Ejemplo 94B) para dar {3-[5-(morfolina-4-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico (15 mg) en forma de un sólido de color beige. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,89, [M+H]<sup>+</sup> 475,20).

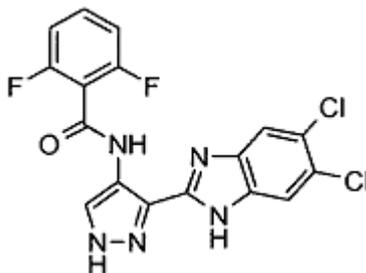
25

EJEMPLO 102 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(4,6-Bis-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida

30

El compuesto se preparó de manera análoga a la de la 2,6-dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (Ejemplo 94E), pero usando ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 16D) y 3,5-bis(trifluorometil)-1,2-diaminobenceno para dar N-[3-(4,6-bis-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida (51 mg) en forma de un sólido de color rosa. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,64, [M+H]<sup>+</sup> 476,07).

35

EJEMPLO 103 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(5,6-Dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida

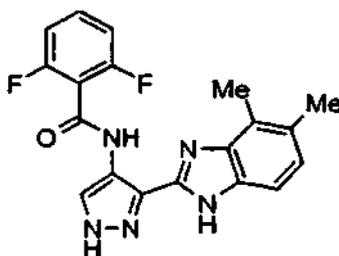
5

El compuesto se preparó de manera análoga a la de la 2,6-dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (Ejemplo 94E), usando, sin embargo, ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 16D) y 4,5-dicloro-1,2-fenileno diamina para dar N-[3-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida (29 mg) en forma de un sólido de color beige. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,53, [M+H]<sup>+</sup> 408,02).

10

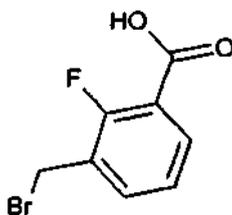
EJEMPLO 104 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(4,5-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida

15



20

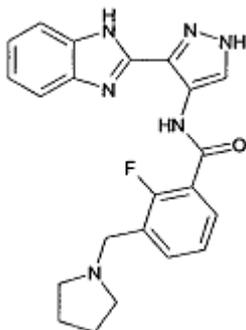
El compuesto se preparó de manera análoga a la de la 2,6-dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (Ejemplo 94E), pero usando ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 16D) y 3,4-dimetil-1,2-fenileno diamina para dar N-[3-(4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida (89 mg) en forma de un sólido de color naranja pálido. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,98, [M+H]<sup>+</sup> 368,15).

EJEMPLO 105 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(1H-Benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-fluoro-3-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida105A. Síntesis del Ácido 3-bromometil-2-fluoro-benzoico

30

Una mezcla de ácido 2-fluoro-3-metilbenzoico (0,462 g, 3 mmol), N-bromosuccinimida (0,560 g, 3,15 mmol), azobisisobutironitrilo (AIBN) (0,024 g, 0,15 mmol) y CCl<sub>4</sub> (10 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se redujo a continuación al vacío y se repartió entre acetato de etilo y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso. La fase acuosa se acidificó (HCl 2 M) y se enfrió en hielo. El precipitado obtenido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar ácido 3-bromometil-2-fluoro-benzoico (0,1225 g, 13 %) en forma de un sólido incoloro. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,18, [M-H]<sup>-</sup> 232,91).

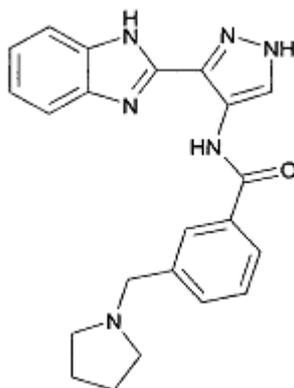
35

105B. Síntesis de N-[3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-fluoro-3-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida

- 5 Ácido 3-Bromometil-2-fluoro-benzoico (0,058 g, 0,25 mmol) y pirrolidina (0,036 g, 0,5 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se azeotropizó a continuación tres veces con tolueno, se acidificó con HCl 2 M y se azeotropizó tres veces más con tolueno para dar ácido 2-fluoro-3-pirrolidin-1-ilmetil-benzoico en forma de su sal de HCl. Esto se combinó con 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (0,050 g, 0,25 mmol), EDC (0,048 g, 0,25 mmol) y HOBt (0,032 g, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en DMF (0,5 ml) durante 20 h. La mezcla de reacción se purificó por LC/MS preparativa para dar N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-fluoro-3-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida (0,015 g, 15 %) en forma de un sólido de color marrón. (LC/MS:  $T_r$  1,79,  $[M+H]^+$  405,13).

EJEMPLO 106 (ejemplo de referencia)

15

Síntesis de N-[3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida

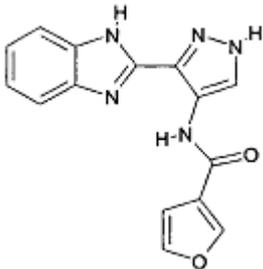
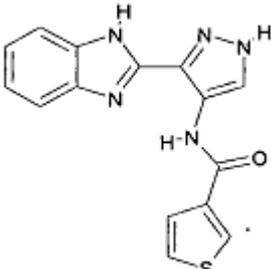
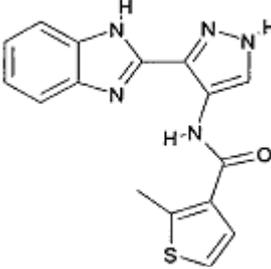
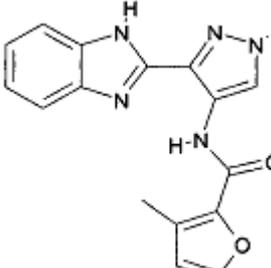
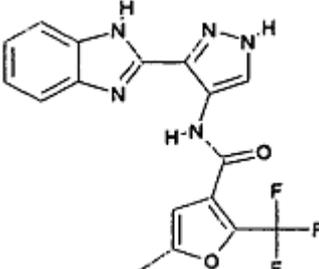
- 20 3-(Bromometil)benzoato de metilo (0,115 g, 0,5 mmol), pirrolidina (0,036 g, 0,5 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,069 g, 0,5 mmol) se disolvieron en DMF (2,5 ml) y se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción a continuación se redujo al vacío y se sometió a cromatografía en columna eluyendo con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el éster metílico del ácido 3-pirrolidin-1-ilmetil-benzoico en bruto, que se añadió a una solución de LiOH (0,014 g, 0,33 mmol) en THF:H<sub>2</sub>O a 1:1 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se redujo al vacío y se secó a través de azeótropo con tolueno (x 3). El sólido resultante se disolvió en agua (1 ml), se acidificó con HCl 2 M (1 ml), se redujo al vacío y se secó a través de azeótropo con tolueno (x 3) para dar un gel de color amarillo pálido, transparente. Éste se combinó con 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (0,050 g, 0,25 mmol), EDC (0,058 g, 0,30 mmol) y HOBt (0,041 g, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en DMSO (0,75 ml) durante 64 h. La mezcla de reacción se purificó por LC/MS preparativa para dar la sal de formiato de N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida (0,018 g, 9 % durante más de 3 etapas) en forma de un sólido de color beige. (LC/MS:  $T_r$  1,86,  $[M+H]^+$  387,16).

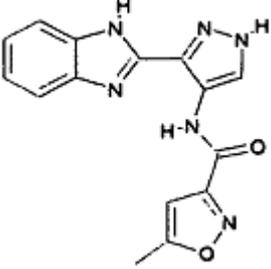
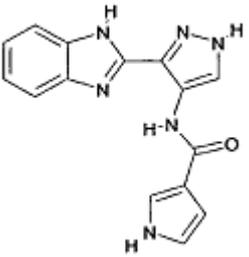
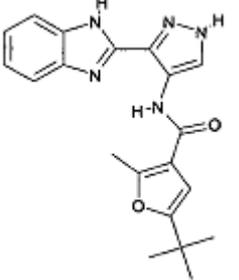
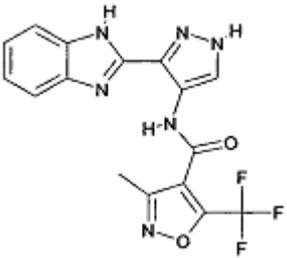
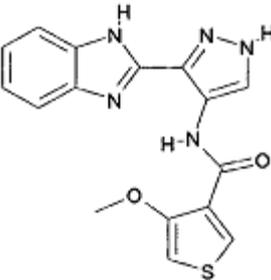
EJEMPLOS 107 – 12535 Procedimiento General D

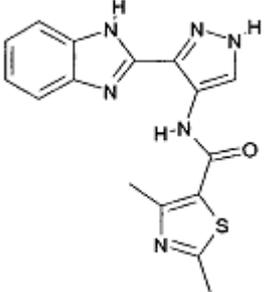
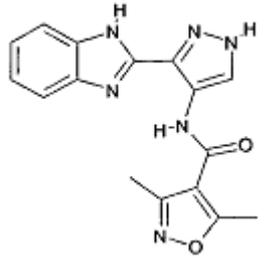
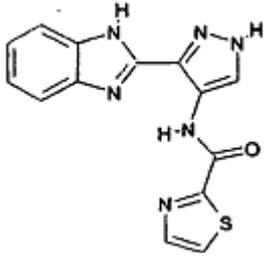
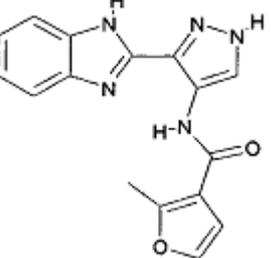
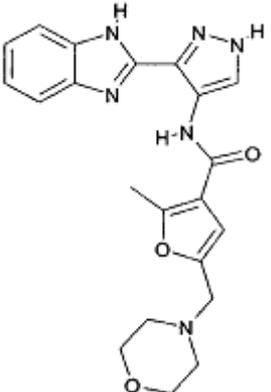
A una mezcla del ácido carboxílico pertinente (1,2 equiv.), EDC (1,2 equiv.), HOAt (1,2 equiv.) en DMSO (1 ml) se añadió 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep.

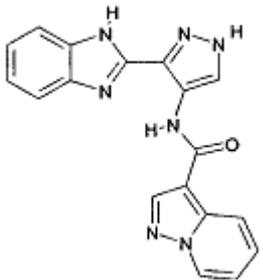
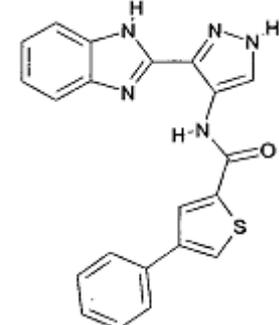
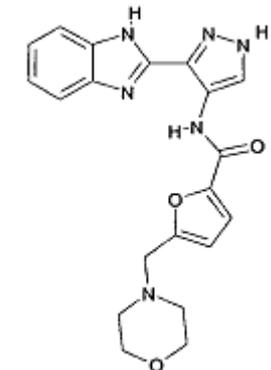
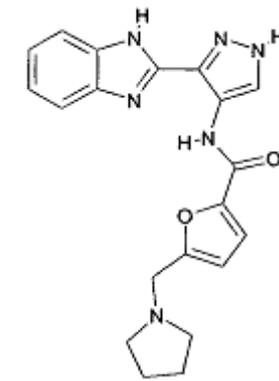
40

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el Procedimiento General D:

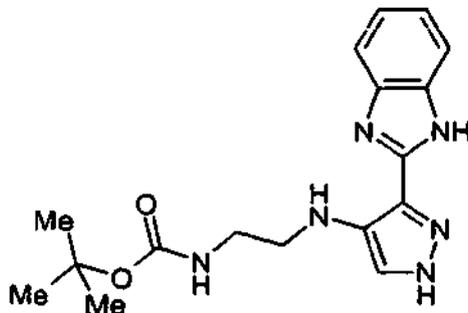
Ejemplo	COMPUESTO	$m/z$ $[M+H]^+$
107		294, TR 3,11 min
108		310, TR 3,48 min
109*		324, TR 3,96 min
110*		308, TR 3,54 min
111*		376, TR 4,25 min

Ejemplo	COMPUESTO	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
112*		309, TR 3,35 min
113*		293, TR 2,40 min
114*		364, TR 4,94 min
115*		377, TR 4,15 min
116*		340, TR 3,49 min

Ejemplo	COMPUESTO	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
117*		339, TR 3,35 min
118*		323, TR 2,70 min
119*		311, TR 2,55 min
120*		308, TR 2,81 min
121*		407, TR 1,67 min

Ejemplo	COMPUESTO	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
122*		344, TR 2,45 min
123*		386, TR 3,47 min
124*		393, TR 1,53 min
125*		377, TR 1,57 min
* ejemplo de referencia		

## EJEMPLO 126 (ejemplo de referencia)

126A. Síntesis del Éster terc-butílico del ácido de {2-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-carbámico

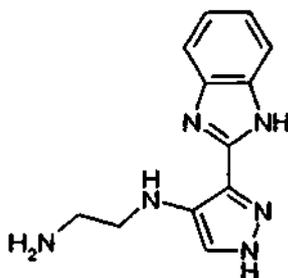
5

Una mezcla de 3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (250 mg, 1,3 mmol), ácido acético (108  $\mu$ l, 1,9 mmol), triacetoxi borohidruro sódico (401 mg, 1,9 mmol) y N-(2-oxoetil) carbamato de terc-butilo (301 mg, 1,9 mmol) en dimetil formamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla se redujo al vacío. El residuo se repartió entre solución de acetato de etilo y hidróxido sódico (2 N). La parte orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se redujo al vacío para dar 240 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (56 %). (LC/MS:  $T_r$  2,59,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  343,19).

10

126B Síntesis de N\*1\*-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etano-1,2-diamina

15

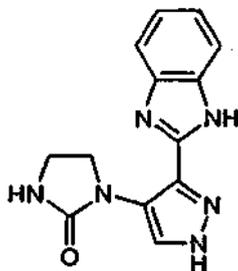


El éster terc-butílico del ácido {2-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-etil}-carbámico (240 mg, 0,70 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético (5 ml) y diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se redujo al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol (10 ml) y tolueno (10 ml) y a continuación se redujo al vacío para dar 300 mg del compuesto del título en formar una sal de di trifluoroacetato (91 %). (LC/MS:  $T_r$  1,86,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  243,11).

20

126C. Síntesis de 1-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-imidazolidin-2-ona

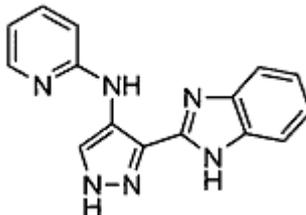
25



Una mezcla de N\*1\*-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-etano-1,2-diamina (300 mg, 0,64 mmol), trietil-amina (535  $\mu$ l, 3,84 mmol) y N,N'-carbonildiimidazol (156 mg, 0,96 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla se repartió a continuación entre solución de acetato de etilo y hidróxido sódico (2 N). La fase acuosa se saturó con cloruro sódico y se lavó con acetato de etilo (x 2). Las funciones orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se redujo al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa y después de la evaporación de fracciones que contenían el producto se proporcionaron 8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 %). (LC/MS:  $T_r$  1,86,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  269,07).

30

35

EJEMPLO 127 (ejemplo de referencia)Síntesis de [3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il-amina,

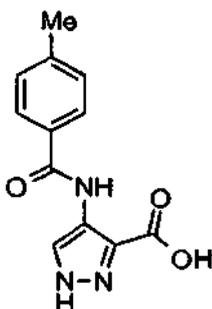
5

Una mezcla de 3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (150 mg, 0,75 mmol) y 2-fluoropiridina (0,26 ml, 3,0 mmol) se calentó en el microondas a 150 °C y 100 W durante 15 min. Se añadió éter de petróleo y el sólido formado se recogió por filtración. La recristalización en metanol dio [3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il-amina (12 mg). (LC/MS:  $T_r$  0,91,  $[M+H]^+$  277,00).

10

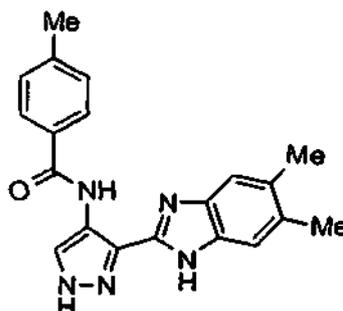
EJEMPLO 128 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(5,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida

15

128A. Síntesis del Ácido 4-(4-metil-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

Una mezcla de ácido p-toluico (272 mg), éster metílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (310 mg), EDC (460 mg) y HOBt (324 mg) en DMF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se redujo al vacío, se repartió entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y a continuación la parte orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo al vacío para dar el éster metílico del ácido 4-(4-metil-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (486 mg). Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(4-metil-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (486 mg) en NaOH acuoso 2 M/MeOH (1:1, 50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Los materiales volátiles se retiraron al vacío, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se llevo a pH 5 usando HCl acuoso 2 M. el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a través de azeótropo con tolueno para proporcionar ácido 4-(4-metil-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color gris (345 mg). (LC/MS:  $T_r$  2,35,  $[M+H]^+$  246,09).

30

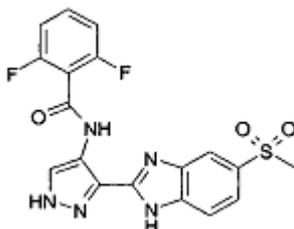
128B. Síntesis de N-[3-(5,6-Dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida

El compuesto se preparó de manera análoga a la de la 2,6-dicloro-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida, usando, sin embargo, ácido 4-(4-metil-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico y 4,5-dimetilbenceno-1,2-diamina para dar N-[3-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida (32 mg) en forma de un sólido de color blanco. (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,42, [M+H]<sup>+</sup> 346,26).

5

#### EJEMPLO 129 (ejemplo de referencia)

##### Síntesis de 2,6-difluoro-N-[3-(5-metanosulfonil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida



10

Pd/C (10 %, 0,011 g) se añadió a una solución de 4-metoxisulfonil-2-nitroanilina (0,108 g, 0,5 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. Los restos de catalizador se retiraron por filtración a través de celite y el filtrado se redujo al vacío, y a continuación se combinó con ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,112 g, 0,42 mmol), EDC (0,096 g, 0,50 mmol) y HOBt (0,068 g, 0,50 mmol) y DMF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 h, se redujo al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). El precipitado de color blanco formado se aisló por filtración, se lavó con agua (3 x 25 ml) y secó a través de azeótropo con tolueno para dar la amida intermedia. Se añadió ácido acético (3 ml) a la amida en bruto y la mezcla se calentó en un microondas (120 °C, 110 W, 40 min). El residuo se purificó por LC/MS preparativa para dar 2,6-difluoro-N-[3-(5-metanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (0,016 g, 8 % durante más de 3 etapas) en forma de un sólido incoloro. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,61, [M+H]<sup>+</sup> 417,99).

15

20

#### EJEMPLO 130 (ejemplo de referencia)

25

##### Síntesis de 2,6-difluoro-N-[3-[5-(2-piperidin-4-il-etoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida

###### 130A. Síntesis del éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3,4-dinitro-fenoxi)-etil]-piperidina-1-carboxílico

30

Hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,096 g, 2,4 mmol) se añadió en varias porciones a una solución de N-Boc-4-piperidina etanol (0,550 g, 2,4 mmol) en THF (20 ml). A esta mezcla se añadió una solución de 3,4-dinitrofluorobenceno (0,372 g, 2,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (60 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en éter de petróleo. Se obtuvo el éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3,4-dinitro-fenoxi)-etil]-piperidina-1-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo (0,361 g, 46 %).

35

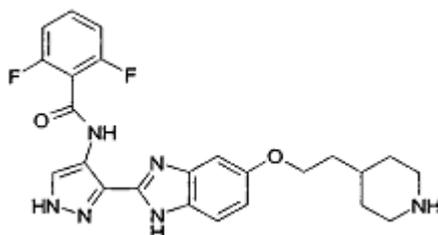
###### 130B. Síntesis del éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3,4-diamino-fenoxi)-etil]-piperidina-1-carboxílico

40

El éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3,4-dinitro-fenoxi)-etil]-piperidina-1-carboxílico (0,12 g, 0,3 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd/C (10 %, 0,012 g) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (20 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se redujo al vacío para dar el éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3,4-diamino-fenoxi)-etil]-piperidina-1-carboxílico en forma de un aceite de color marrón (0,101 g, 100 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,21, [M+H]<sup>+</sup> 336,16).

45

###### 130C. Síntesis de 2,6-difluoro-N-[3-[5-(2-piperidin-4-il-etoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida



50

Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3,4-diamino-fenoxi)-etil]-piperidina-1-carboxílico (0,101 g, 0,30 mmol), 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico ácido (0,080 g, 0,30 mmol), EDC (0,057 g, 0,30 mmol) y HOBt (0,040 g, 0,30 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar la amida intermedia. Se añadió ácido acético (3 ml) a la amida en bruto y la mezcla se calentó en un microondas (120 °C, 110 W, 30 min) y a continuación se redujo al vacío. Se observó desprotección de Boc parcial *in situ*, y la amina desprotegida deseada se purificó por LC/MS preparativa para dar la sal de formiato de 2,6-difluoro-N-[3-[5-(2-piperidin-4-il-etoxi)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida (0,017 g) en forma de un aceite de color marrón. (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,97, [M+H]<sup>+</sup> 467,05).

#### EJEMPLO 131 (ejemplo de referencia)

#### Síntesis de N-[3-(6-cloro-4-hidroximetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida

##### 131A. Síntesis del éster 2-acetilamino-5-cloro- bencílico del ácido acético

Alcohol 2-amino-5-clorobencílico (3,0 g, 19 mmol) en anhídrido acético (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó durante un periodo adicional de 16 h. La mezcla de reacción se redujo al vacío, se secó a través de azeótropo con tolueno (x 2) y se añadió anhídrido acético adicional (100 ml). La suspensión resultante se agitó durante 16 h, a continuación los sólidos recogieron por filtración, para dar el éster 2-acetilamino-5-cloro-bencílico del ácido acético en forma de un sólido de color blanco (4,61 g). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,46, [M-H]<sup>-</sup> 240,10).

##### 131B. Síntesis del éster 2-acetilamino-5-cloro-3-nitro-bencílico del ácido acético

Se añadió nitrato de potasio (1,01 g, 10 mmol) se añadió a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (10 ml) a 0 °C. Esta mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, a continuación se añadió éster 2-acetilamino-5-cloro-bencílico del ácido acético (1,92 g, 8 mmol) en pequeñas porciones durante más de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante un periodo adicional de 1 h, y después se vertió sobre hielo picado. El precipitado formado se recogió por filtración para dar una mezcla de isómeros, que se separaron por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-60 % en éter de petróleo para dar el éster 2-acetilamino-5-cloro-3-nitro-bencílico del ácido acético deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,454 g, 20 %).

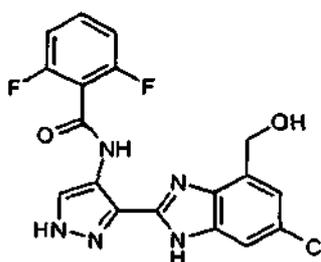
##### 131C. Síntesis de (2-amino-5-cloro-3-nitro-fenil)-metanol

Éster 2-acetilamino-5-cloro-3-nitro-bencílico del ácido acético (0,454 g, 0,45 mmol) e hidróxido sódico (0,436 g, 11 mmol) se disolvieron en metanol-agua (1:3, 40 ml) y la solución resultante calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla se llevó a pH 6 mediante la adición de HCl conc.. El precipitado formado se recogió por filtración para dar (2-amino-5-cloro-3-nitro-fenil)-metanol en forma de un sólido de color naranja oscuro (0,237 g, 73 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,63, [M-H]<sup>-</sup> 200,96).

##### 131D. Síntesis de (2,3-diamino-5-cloro-fenil)-metanol

(2-Amino-5-cloro-3-nitro-fenil)-metanol (0,202 g, 1 mmol) se suspendió en una mezcla de *iso*-propanol (5 ml), agua (2 ml), metanol (3 ml) y ácido acético (0,05 ml). Se añadió Níquel Raney (0,015 g, en forma de una suspensión en agua) cuidadosamente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h, a continuación se diluyó con metanol-agua (1:1, 50 ml) y se filtró para retirar restos de catalizador. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío, y la fase acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar (2,3-diamino-5-cloro-fenil)-metanol en forma de un sólido de color naranja (0,144 g, 84 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 0,85, [M+H]<sup>+</sup> 173,03).

#### 131E. Síntesis de N-[3-(6-cloro-4-hidroximetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida



(2,3-Diamino-5-cloro-fenil)-metanol (0,144 g, 0,84 mmol), ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,187 g, 0,70 mmol), EDC (0,161 g, 0,84 mmol) y HOBt (0,113 g, 0,84 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar la amida intermedia. Se añadió ácido acético (5 ml) a la amida en bruto y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h y a continuación se redujo al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío. El sólido de color naranja formado (0,185 g) se recogió en metanol (3 ml) y se añadió NaOMe (0,090 g, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, a continuación se redujo al vacío y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar un sólido de color naranja, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en éter de petróleo. Las fracciones que contenían el producto se redujeron al vacío para dar N-[3-(6-cloro-4-hidroximetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida en forma de un sólido color naranja-marrón (0,061 g, 22 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,79, [M+H]<sup>+</sup> 403,98).

#### EJEMPLO 132 (ejemplo de referencia)

#### Síntesis de 2,6-Difluoro-N-{3-[5-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida

##### 132A. Síntesis de 1-(4-cloro-3-nitro-bencenosulfonyl)-4-metil-piperazina

Cloruro de 4-cloro-3-nitro-bencenosulfonyl (2,56 g, 10 mmol) se añadió en porciones pequeñas a una solución de N-metil piperazina (1,33 ml, 12 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C. A esta solución se añadió trietilamina (2,08 ml, 15 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h a continuación se redujo al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío. La purificación con cromatografía en columna eluyendo con metanol al 0-20 % en acetato de etilo dio 1-(4-cloro-3-nitro-bencenosulfonyl)-4-metil-piperazina en forma de un sólido de color blanquecino (1,84 g, 58 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,84, [M+H]<sup>+</sup> 319,97).

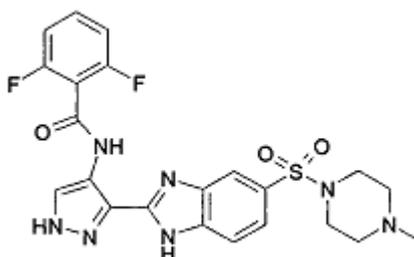
##### 132B. Síntesis de bencil-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-2-nitro-fenil]-amina

1-(4-Cloro-3-nitro-bencenosulfonyl)-4-metil-piperazina (0,50 g, 1,57 mmol) y bencilamina (0,502 g, 4,70 mmol) se disolvieron en THF (10 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se redujo a continuación al vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con metanol al 0-10 % en acetato de etilo para dar bencil-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-2-nitro-fenil]-amina en forma de un sólido de color amarillo (0,53 g, 86 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,21, [M+H]<sup>+</sup> 391,05).

##### 132C. Síntesis de 4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-benceno-1,2-diamina

Bencil-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-2-nitro-fenil]-amina (0,53 g, 1,35 mmol) se disolvió en DMF (15 ml) y Pd/C (10 %, 0,05 g) se añadió en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se redujo al vacío para dar la N-1-bencil-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-benceno-1,2-diamina parcialmente reducida. Este material en bruto se disolvió en etanol (15 ml), y se añadió HCl conc. (1 ml), seguido de Pd/C (10 %, 0,05 g). La mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite lavando con metanol. El filtrado se redujo al vacío y se secó a través de azeótropo con tolueno. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar 4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-benceno-1,2-diamina en forma de un sólido de color blanquecino (0,114 g, 31 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 0,37, [M+H]<sup>+</sup> 271,02).

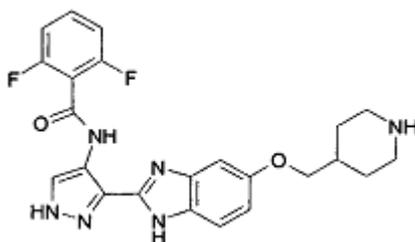
##### 132D. Síntesis de 2,6-difluoro-N-{3-[5-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida



4-(4-Metil-piperazina-1-sulfonil)-benceno-1,2-diamina (0,083 g, 0,31 mmol), ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,069 g, 0,26 mmol), EDC (0,060 g, 0,31 mmol) y HOBt (0,041 g, 0,31 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar la amida intermedia. Se añadió ácido acético (3 ml) a la amida en bruto y la mezcla se calentó en un microondas (120 °C, 110 W, 20 min) y a continuación se redujo al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por LC/MS preparativa para dar la sal de formiato de 2,6-difluoro-N-{3-[5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida en forma de un sólido de color blanco (0,031 g, 20 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,04, [M+H]<sup>+</sup> 502,06).

#### EJEMPLO 133 (ejemplo de referencia)

#### Síntesis de 2,6-difluoro-N-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida



Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-iloximetil}-piperidina-1-carboxílico (0,024 g, 0,043 mmol) (preparado de manera análoga a la del Ejemplo 130) se trató con TFA: DCM a 1:1 (2 ml) durante 20 min. La solución se redujo al vacío y se azeotropizó con tolueno (x 3).

La purificación por LC/MS preparativa proporcionó 2,6-difluoro-N-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 41 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,99, [M+H]<sup>+</sup> 453,06).

#### EJEMPLO 134 (ejemplo de referencia)

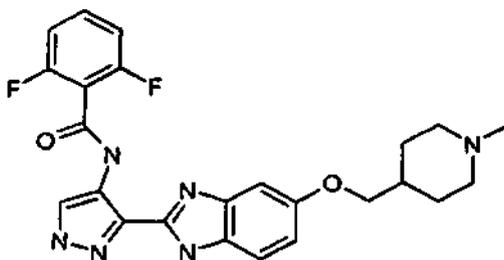
#### Síntesis de 2,6-difluoro-N-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida

##### 134A: Síntesis del éster etílico del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico

Se añadió cloruro de tionilo (0,80 ml, 11 mmol) gota a gota a una suspensión de la sal de HCl del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico (1,80 g, 10 mmol) en etanol (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se redujo al vacío y se secó a través de azeótropo con tolueno (x 3) para dar el éster etílico del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico en forma de un sólido incoloro (1,7 g, 100 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 0,41, [M+H]<sup>+</sup> 172,08).

##### 134B: Síntesis de (1-Metil-piperidin-4-il)-metanol

A una solución enfriada en hielo de éster etílico del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico (0,855 g, 5 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota una solución de LiAlH<sub>4</sub> 1 M en THF (20 ml, 20 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h mientras que se calentaba a temperatura ambiente, y a continuación sin activo mediante la adición cuidadosa de agua (0,75 ml), NaOH acuoso al 10 % (0,75 ml) y a continuación agua (3 x 0,75 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se redujo al vacío, se agitó con acetato de etilo y se filtró para retirar restos orgánicos. El filtrado se redujo al vacío para dar (1-metil-piperidin-4-il)-metanol en forma de un aceite incoloro (0,468 g, 73 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 0,33, [M+H]<sup>+</sup> 130,20).

134C: Síntesis de 2,6-difluoro-N-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida

- 5 La síntesis de 2,6-difluoro-N-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida se realizó de manera análoga a la del Ejemplo 130 usando (1-metil-piperidin-4-il)-metanol como el alcohol de partida para dar el compuesto del título (1,0 mg). (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,99, [M+H]<sup>+</sup> 467,09).

EJEMPLO 135 (ejemplo de referencia)

- 10 Síntesis del éster metílico del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-6-etoxi-1H-bencimidazol-5-carboxílico

135A. Síntesis del ácido 4,5-dinitro-2-etoxi-benzoico

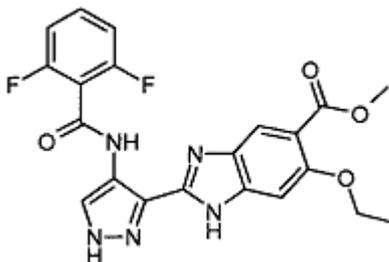
- 15 A una mezcla de nitrato potásico (4,80 g, 47,4 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (20 ml) se añadió ácido 2-etoxi-4-nitrobenzoico (4,00 g, 19,0 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C-t.a. durante 3 h, a continuación se vertió sobre hielo (120 ml) y se agitó durante un periodo adicional de 1 h. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó a través de azeótropo con tolueno para dar el compuesto del título (4,28 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,35 (c, 2H), 1,35 (t, 3H).

135B. Síntesis del éster metílico del ácido 4,5-dinitro-2-etoxi-benzoico

- 25 Se añadió cloruro de tionilo (315 μl, 4,30 mmol) lentamente a una mezcla de ácido 4,5-dinitro-2-etoxi-benzoico (1,00 g, 3,91 mmol) en metanol (10 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 16 h, a continuación se redujo al vacío a través de azeótropo con tolueno. El residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna usando P.E.-EtOAc (1:0 - 1:1) para dar el compuesto del título (606 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,35 (c, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,35 (t, 3H).

135C. Síntesis del éster metílico del ácido 4,5-diamino-2-etoxi-benzoico

- 30 Una mezcla del éster metílico del ácido 4,5-dinitro-2-etoxi-benzoico (320 mg) y Pd al 10 %/C (40 mg) en MeOH (8 ml) se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 4 h a t.a., se filtró a través de un lecho de Celite y se redujo al vacío para dar el compuesto del título (234 mg) en forma de una goma de color negro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ 7,30 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,00 (c, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,35 (t, 3H).

135D. Síntesis del éster metílico del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-6-etoxi-1H-bencimidazol-5-carboxílico

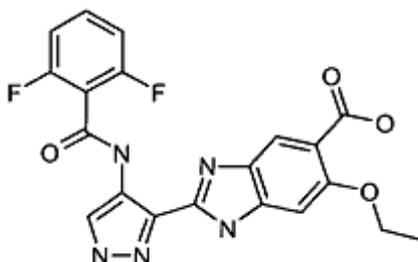
- 40 Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (254 mg, 0,95 mmol), éster metílico del ácido 4,5-diamino-2-etoxi-benzoico (234 mg, 1,11 mmol), EDC (240 mg, 1,25 mmol) y HOBT (169 mg, 1,25 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a t.a. durante 14 h. La mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar la amida intermedia. Se añadió ácido acético (10 ml) a la amida en bruto y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se permitió enfriar a t.a., a continuación se redujo al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la fase orgánica se

lavó a continuación con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo al vacío. Se añadió agua al residuo y el sólido formado se recogió por filtración y se secó a través de azeótropo con tolueno para dar el compuesto del título (182 mg) en forma de un sólido de color marrón. (LC/MS:  $T_r$  2,94,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  442,02).

5 EJEMPLO 136 (ejemplo de referencia)

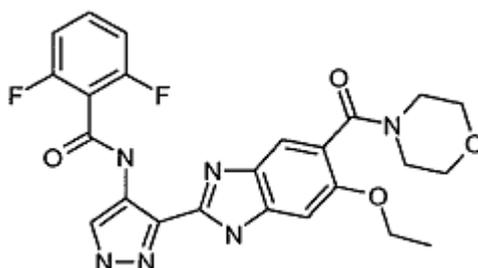
Síntesis de N-{3-[6-etoxi-5-(morfolina-4-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-2,6-difluoro-benzamida

10 136A. Síntesis del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-6-etoxi-1H-bencimidazol-5-carboxílico



15 Una mezcla del éster metílico del ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-6-etoxi-1H-bencimidazol-5-carboxílico (90 mg) en MeOH-NaOH acuoso 2 M (1:1, 10 ml) se agitó a t.a. durante 14 h. El MeOH se retiró al vacío y se añadió agua (30 ml). La mezcla se llevó a pH = 3 usando HCl acuoso 2 M y a continuación se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se redujeron al vacío y se secó a través de azeótropo con tolueno para dar el compuesto del título (72 mg) en forma de un sólido de color gris. (LC/MS:  $T_r$  2,70,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  428,04).

20 136B. Síntesis de N-{3-[6-etoxi-5-(morfolina-4-carbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-2,6-difluoro-benzamida

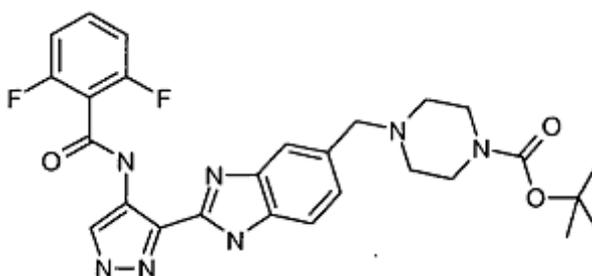


25 Una mezcla de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-6-etoxi-1H-bencimidazol-5-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol), morfolina (13  $\mu\text{l}$ , 0,14 mmol), EDC (29 mg, 0,15 mmol) y HOBt (21 mg, 0,15 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a t.a. durante 48 h. La mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo al vacío para dar el compuesto del título (29 mg) en forma de un sólido de color gris. (LC/MS:  $T_r$  2,56,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  497,03).

30 EJEMPLO 137 (ejemplo de referencia)

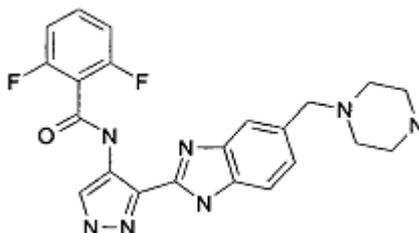
Síntesis de 2,6-difluoro-N-[3-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

35 137A. Síntesis del éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-ilmetil}-piperazina-1-carboxílico



A una mezcla de 2,6-difluoro-N-[3-(5-formil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (50 mg, 0,14 mmol) en THF anhidro (1,5 ml), agitando a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente tamices moleculares de 3 Å, éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (52 mg, 0,28 mmol) y triacetoxi borohidruro sódico (90 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h, se añadió MeOH (3 ml) y a continuación la mezcla se redujo al vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y a continuación se criticó a través de LC/MS preparativa para dar el compuesto del título (84 mg) en forma de un aceite de color amarillo. (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,22, [M+H]<sup>+</sup> 538,15).

#### 137B. Síntesis de 2,6-difluoro-N-[3-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

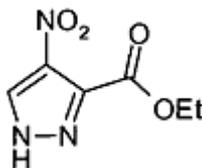


Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico (84 mg), MeOH (3 ml) y solución saturada de HCl/EtOAc (3 ml) se agitó a t.a. durante 16 h y a continuación se redujo al vacío mediante azeótropo con tolueno para dar el compuesto del título (21 mg) en forma de un sólido de color amarillo. (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,60, [M+H]<sup>+</sup> 438,09).

#### EJEMPLO 138

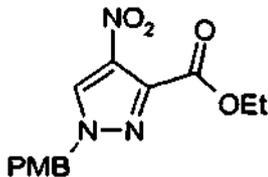
#### Síntesis de 2-fluoro-6-metoxi-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

##### 138A. Síntesis del Éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico



Se añadió cloruro de tionilo (3,8 ml, 52,5 mmol) con cuidado a una mezcla enfriada con hielo, agitada de ácido 4-nitropirazol-3-carboxílico (7,5 g, 47,7 mmol) en EtOH (150 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó al vacío y a continuación se azeotropizó con tolueno para dar el éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (8,8 g).

##### 138B. Síntesis del éster etílico del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico



A una solución de éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (8,8 g, 47,5 mmol) en MeCN (100 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,9 g, 57,0 mmol) seguido de cloruro de 4-metoxibencilo (7,1 ml, 52,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se evaporó al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y ácido clorhídrico acuoso 2 M y la parte orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-hexano (1:4)] para dar el éster etílico del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (11 g) en forma de una goma incolora.

##### 138C. Síntesis del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico

Una mezcla de éster etílico del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (15,9 g, 52 mmol) en NaOH acuoso 2 M /MeOH (1:1, 400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Los materiales volátiles se retiraron

al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se añadió agua (100 ml) y la mezcla se llevó a pH 3 usando HCl acuoso 1 M. Las fases se separaron y la parte orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se añadió EtOAc a la fase acuosa que se acidificó a pH 3-4, y las partes orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo al vacío para dar el ácido 1-(4-metoxi-bencil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (13 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. (LC/MS:  $T_r$  2,63,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  292).

#### 138D. Síntesis de 4-(3,4-dinitro-bencil)-morfolina

A una solución de 3,4-dinitro-fenil)-morfolin-4-il-metanona (Ejemplo 94A) (4,5 g, 16 mmol) en THF anhidro (50 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (1,2 g, 32 mmol) seguido de la adición gota a gota de dietileterato de trifluoruro de boro (4 ml, 32 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h. Se añadió MeOH seco con cuidado hasta que la evolución del gas hubo cesado y la mezcla se redujo al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera y la parte orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo al vacío para dar un sólido de color amarillo-naranja, que se recristalizó en MeOH para dar 4-(3,4-dinitro-bencil)-morfolina (3,5 g, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo. (LC/MS:  $T_r$  1,52,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  268).

#### 138E. Síntesis de 4-morfolin-4-ilmetil-benceno-1,2-diamina

A una mezcla de 4-(3,4-dinitro-bencil)-morfolina (2,5 g, 9,3 mmol), Fe en polvo (5,2 g, 93 mmol) y  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (1,3 g, 4,6 mmol) se añadió 1,4-dioxano: agua (5:1, 60 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se filtró a través de celite, se lavó con MeOH, y se redujo al vacío mediante azeótropo con tolueno. Se añadió EtOAc (100 ml) y el material insoluble se retiró mediante filtración. El filtrado se redujo al vacío para dar 4-morfolin-4-ilmetil-benceno-1,2-diamina en forma de un sólido de color marrón oscuro (1,4 g, 73 %). (LC/MS:  $T_r$  0,40, sin ionización).

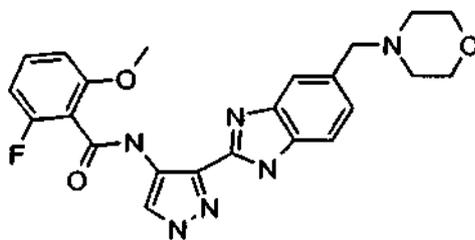
#### 138F. Síntesis de 2-[1-(4-metoxi-bencil)-4-nitro-1H-pirazol-3-il]-5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol

Una mezcla de 4-morfolin-4-ilmetil-benceno-1,2-diamina (2,5 g, 12 mmol), ácido 1-(4-metoxi-bencil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (2,91 g, 10 mmol), EDC (2,3 g, 12 mmol) y HOBt (1,62 g, 12 mmol) en DMF seca (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se redujo al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml) y la parte orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo al vacío. El residuo se disolvió en AcOH (70 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [ $\text{SiO}_2$ , MeOH:DCM (5:95)] para dar 2-[1-(4-metoxi-bencil)-4-nitro-1H-pirazol-3-il]-5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol (2 g, 37 %) en forma de una espuma de color amarillo. (LC/MS:  $T_r$  1,91,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  449).

#### 138G. Síntesis de 1-(4-metoxi-bencil)-3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina

A una mezcla de 2-[1-(4-metoxi-bencil)-4-nitro-1H-pirazol-3-il]-5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol (1,6 g, 3,57 mmol), Fe en polvo (2 g, 35 mmol) y  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0,496 g, 1,78 mmol) se añadió 1,4-dioxano:agua (5: 1, 120 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se filtró a través de celite, se lavó con MeOH, y se redujo al vacío mediante azeótropo con tolueno. Se añadió EtOAc (100 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se redujo al vacío para dar 1-(4-metoxi-bencil)-3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina en forma de un sólido de color marrón oscuro (1,4 g, 94 %). (LC/MS:  $T_r$  1,72,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  419).

#### 138H. Síntesis de 2-fluoro-6-metoxi-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

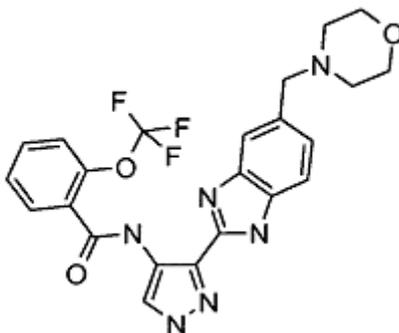


Una mezcla de ácido 2-fluoro-6-metoxi-benzoico (20 mg, 0,12 mmol), 1-(4-metoxi-bencil)-3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,12 mmol), EDC (116 mg, 0,14 mmol) y HOBt (81 mg, 0,14 mmol) se agitó a temperatura ambiente en DMF (2 ml) durante 20 h. La mezcla se redujo al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (2 ml) y la parte orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc] para dar 2-fluoro-6-metoxi-N-[1-(4-metoxi-bencil)-3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 61 %).

Una mezcla de 2-fluoro-6-metoxi-N-[1-(4-metoxi-bencil)-3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (80 mg) y anisol (25  $\mu$ l) en ácido trifluoroacético (1 ml) se calentó a 140 °C (100 W) durante 20 min en un sintetizador por microondas Discover™ de CEM. La mezcla de reacción se evaporó y a continuación se azeotropizó con tolueno (2 x 10 ml). Se añadió éter dietílico (5 ml) al material en bruto para dar la sal de trifluoroacetato de 2-fluoro-6-metoxi-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (30 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. (LC/MS:  $T_r$  1,96,  $[M+H]^+$  451).

#### EJEMPLO 139

10 Síntesis de N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluorometoxi-benzamida



15 El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 138F, pero usando ácido 2-trifluorometoxi-benzoico en lugar de ácido 2-fluoro-6-metoxi-benzoico y usando el procedimiento que sigue a continuación para la desprotección de sustituyente para-metoxi bencilo del anillo de pirazol.

20 Una mezcla de N-[1-(4-metoxi-bencil)-3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluorometoxi-benzamida (50 mg) y anisol (25  $\mu$ l) en ácido trifluoroacético (1 ml) se calentó a 140 °C (100 W) durante 20 min en un sintetizador por microondas Discover™ de CEM. La mezcla de reacción se evaporó y a continuación se azeotropizó con tolueno (2 x 10 ml). Al material en bruto se añadió EtOAc (5 ml) y la mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La parte orgánica se lavó con agua, se secó ( $MgSO_4$ ) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [ $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ -MeOH (100:0 - 95:5)] para dar N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluorometoxi-benzamida (12 mg) en forma de un sólido de color blanco. (LC/MS:  $T_r$  2,06,  $[M+H]^+$  487).

#### EJEMPLO 140

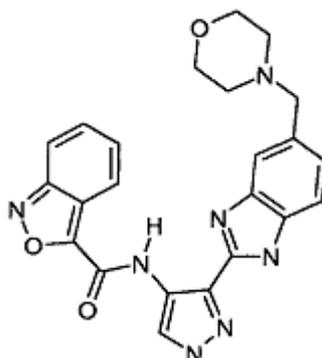
30 Síntesis de [3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico

##### 140A. Síntesis de 5-morfolin-4-ilmetil-2-(4-nitro-1H-pirazol-3-il)1H-bencimidazol

35 Una mezcla de 4-morfolin-4-ilmetil-benceno-1,2-diamina (2,30 g, 11,1 mmol), ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (1,57 g, 10,0 mmol), EDC (2,13 g, 11,1 mmol) y HOBt (1,50 g, 11,1 mmol) en DMF seca (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se redujo al vacío y el residuo en bruto se disolvió en AcOH (40 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH al 0-20 % en EtOAc para dar 5-morfolin-4-ilmetil-2-(4-nitro-1H-pirazol-3-il)1H-bencimidazol en forma de un sólido de color amarillo. (1,0 g, 61 %). (LC/MS:  $T_r$  1,83,  $[M+H]^+$  329).

##### 140B. Síntesis de 3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-ilamina

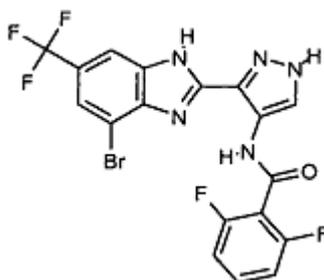
45 Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 0,08 g) se añadió a una solución de 5-morfolin-4-ilmetil-2-(4-nitro-1H-pirazol-3-il)1H-bencimidazol (0,82 g, 2,5 mmol) en DMF (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h y a continuación se filtró a través de celite, se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para dar 3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina en forma de un sólido de color marrón (530 mg, 71 %). (LC/MS:  $T_r$  1,94,  $[M+H]^+$  299).

140C. Síntesis de [3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico

5 Una mezcla de ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico (46 mg, 0,28 mmol), 3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (100 mg, 0,33 mmol), EDC (64 mg, 0,33 mmol) y HOBt (45 mg, 0,33 mmol) se agitó a temperatura ambiente en DMF (2,5 ml) durante 20 h. La mezcla se redujo al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (2 ml), la parte orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-MeOH (100:0-90:10)] para dar [3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 32 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,13, [M+H]<sup>+</sup> 444).

EJEMPLO 141 (ejemplo de referencia)

15 Síntesis de N-[3-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida



20 Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluorobenzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (520 mg, 1,96 mmol) (Ejemplo 16D), 3-bromo-5-trifluorometil-1,2-bencenodiamina (500 mg, 1,96 mmol), EDC (413 mg, 2,15 mmol) y HOBt (290 mg, 2,15 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h a continuación se redujo al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera and la parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La amida intermedia se cromatografió usando EtOAc-P.E. (1:4 - 1:0). La amida intermedia (271 mg), (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,31, [M+H]<sup>+</sup> 505), se disolvió en AcOH (3 ml) y a continuación se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar momento en el cual un sólido cristalizado, que se filtró, se lavó con P.E. y se secó para dar el compuesto del título (50 mg). (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,42, [M+H]<sup>+</sup> 486,488).

EJEMPLO 142 (ejemplo de referencia)

30 Síntesis de N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida

142A. Síntesis de 5,6-dimetoxi-2-(4-nitro-1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol

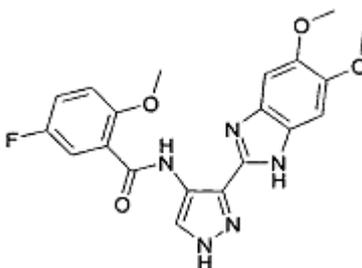
35 A una solución de EDC (4,81 g, 25 mmol), HOBt (3,40 g, 25 mmol) y trietilamina (4,67 g, 46 mmol) en DMF (100 ml) se añadió ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (3,63 g, 23,09 mmol) y 4,5-dimetoxi-benceno-1,2-diamina, diclorhidrato (5,06 g, 20,99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el sólido resultante se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato sódico (50 ml). Se formó un precipitado y se retiró por filtración. Éste se lavó con agua seguido de éter dietílico a continuación se azeotropizó con metanol y tolueno para producir la (2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (2,35 g, 36 %).

La (2-amino-4,5-dimetoxifenil)-amida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (2,35 g, 7,65 mmol) se disolvió en ácido acético (150 ml) y se calentó a reflujo a 140 °C durante 5 horas. La solución se dejó enfriar y el disolvente se retiró al vacío. El sólido resultante se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para producir 5,6-dimetoxi-2-(4-nitro-1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol (2,08 g, 94 %).

#### 142B. Síntesis de 3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina

Una mezcla de 5,6-dimetoxi-2-(4-nitro-1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol (2,08 g, 7,2 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (200 mg) en etanol (150 ml) y DMF (50 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se retiró al vacío. El sólido resultante se destiló azeotrópicamente con metanol y tolueno y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se puso en columna en DCM, metanol, ácido acético, agua (120:18:3:2) [DMAW120] seguido de 90 ml de diclorometano, 18 ml de metanol, 3 ml de ácido acético, 2 ml de agua (90:18:3:2) (DMAW90). Las fracciones del producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para producir 3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (~1 g, ~53 %).

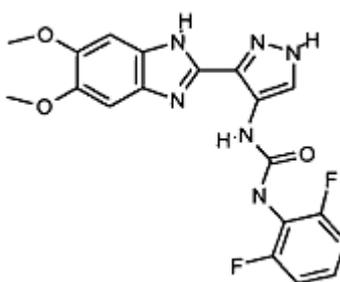
#### 142C. Síntesis de N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida



A una solución de EDC (44 mg, 0,23 mmol) y HOBt (31 mg, 0,23 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,19 mmol) y ácido 5-fluoro-2-metoxi-benzoico (36 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el sólido resultante se repartió entre DCM (20 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Se forma un precipitado que se retiró por filtración y se secó en el horno para producir N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida (64 mg, 81 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,64, [M+H]<sup>+</sup> 412).

#### EJEMPLO 143 (ejemplo de referencia)

30 Síntesis de 1-(2,6-difluoro-fenil)-3-[3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-urea

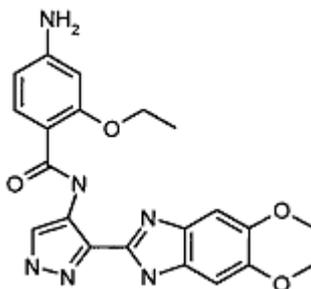


Una mezcla de 3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,19 mmol), isocianato 2,4 de difluorofenilo (31,4 mg, 0,20 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,027 ml) se suspendió en una mezcla de DMF y se agitó EtOH (5 ml) a 70 °C durante 1 h y a continuación se redujo al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep para dar 1-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-urea en forma de un sólido de color blanco (11 mg) (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,10, [M+H]<sup>+</sup> 415).

40

## EJEMPLO 144 (ejemplo de referencia)

## Síntesis de 4-amino-N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-etoxi-benzamida



5

Una mezcla de 4-nitro-N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-etoxi-benzamida (115 mg) y Pd al 10 %/C (20 mg) en EtOH (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h a t.a. La mezcla se filtró a través de Celite y se redujo al vacío para dar el compuesto del título (95 mg). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,11, [M+H]<sup>+</sup> 423).

10

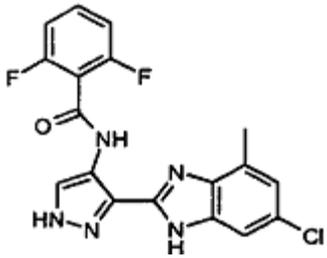
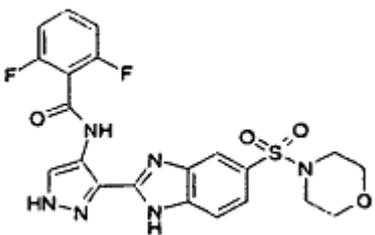
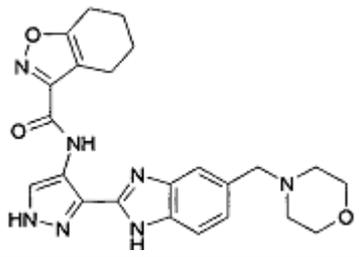
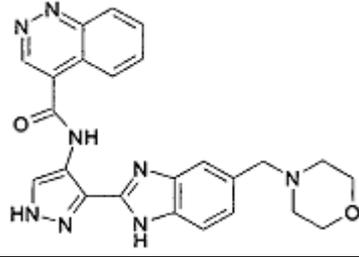
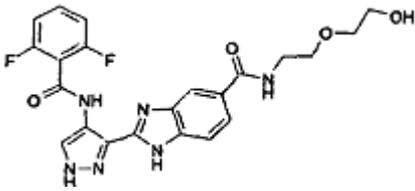
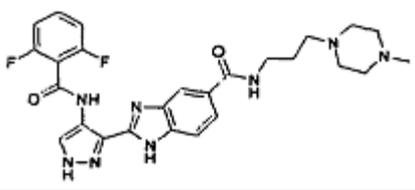
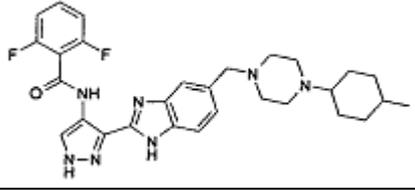
## EJEMPLOS 145 – 239

15

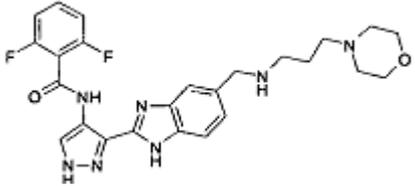
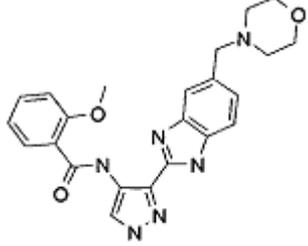
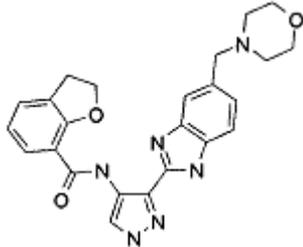
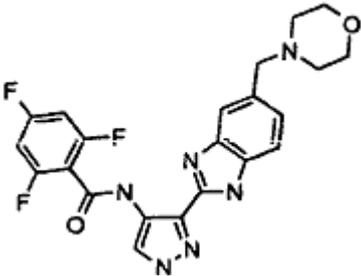
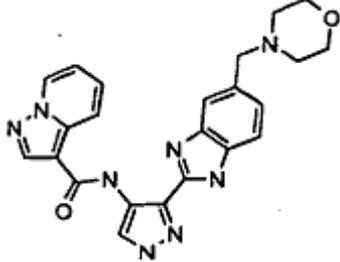
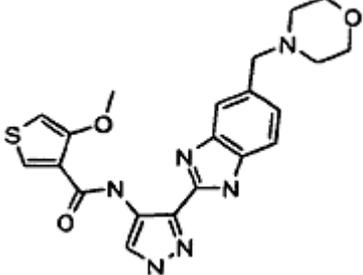
Siguiendo los procedimientos que se han descrito los ejemplos anteriores, modificados cuando sea necesario, se prepararon los compuestos que se exponen en la Tabla 3. En la columna titulada "Método", el procedimiento general usado para preparar el compuesto se proporciona con referencia a un ejemplo o procedimiento anterior. En la columna titulada "Diferencias" se enumeran las diferencias fundamentales entre el procedimiento general descrito en ejemplo de referencia y el procedimiento específico usado para preparar el compuesto en cuestión.

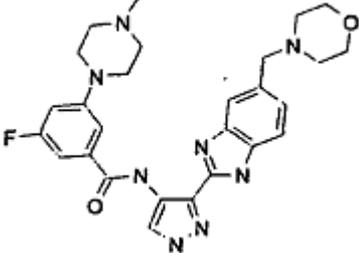
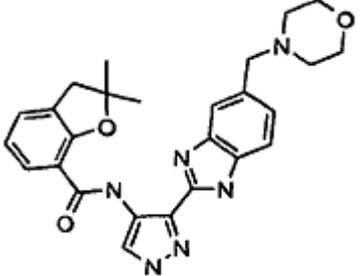
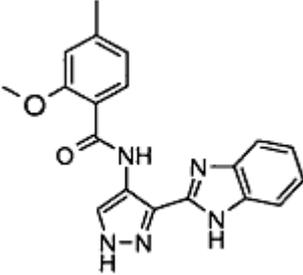
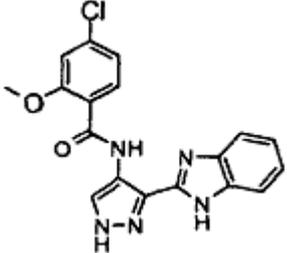
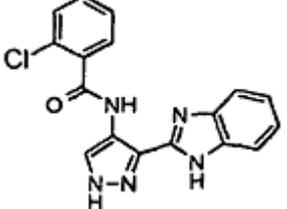
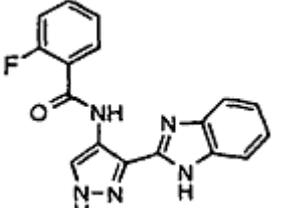
Tabla 3

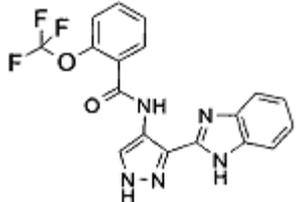
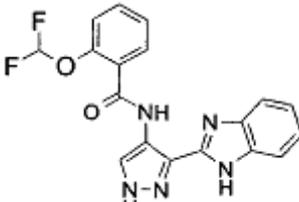
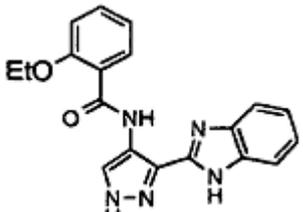
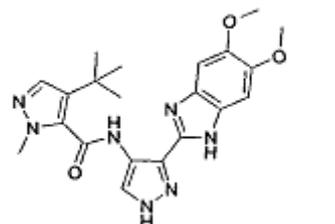
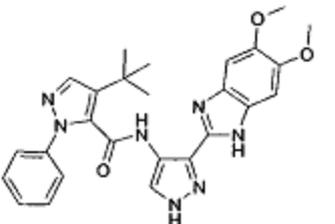
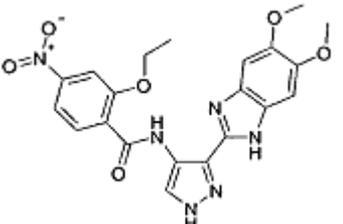
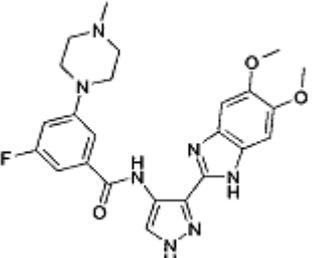
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
145*		Ej. 76	-	[M+H] <sup>+</sup> 453,36 T <sub>r</sub> 1,98
146*		Proc. Gen. A	Calentado a reflujo en AcOH durante 6h	[M+H] <sup>+</sup> 412,06 T <sub>r</sub> 3,36
147*		Proc. Gen. A	Calentado a reflujo en AcOH durante 3h	[M+H] <sup>+</sup> 372,09 T <sub>r</sub> 3,22

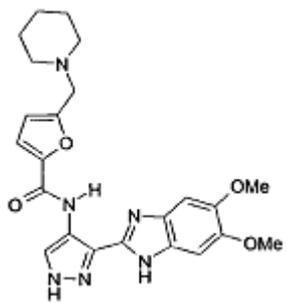
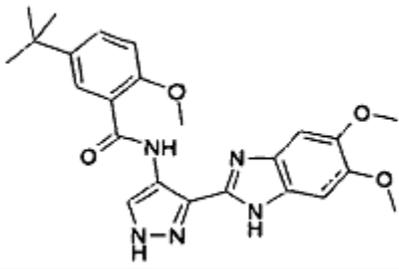
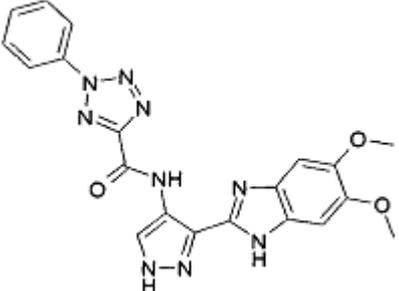
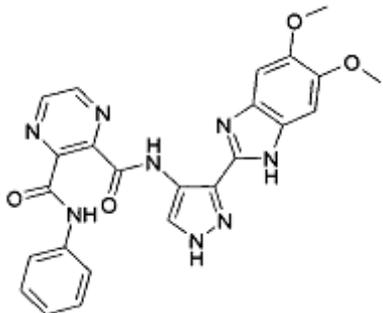
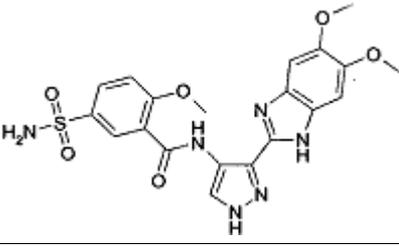
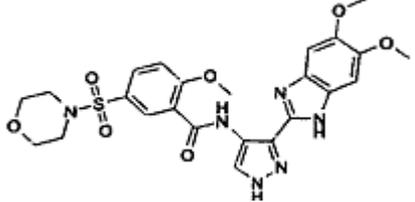
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
148*		Proc. Gen. A	Calentado a reflujo en AcOH durante 3h	[M+H] <sup>+</sup> 388,10 T <sub>r</sub> 3,47
149*		Ej. 132		[M+H] <sup>+</sup> 489,01 T <sub>r</sub> 2,76
150*		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 448,13 T <sub>r</sub> 2,17
151		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 453,10 T <sub>r</sub> 1,84
152*		Ej. 21	Mezcla agitada a temperatura ambiente durante 48h.	2,20 min 471,04
153*		Ej. 21	Mezcla agitada a temperatura ambiente durante 48h.	2,42 min 523,14
154*		Ej. 22		2,06 min 534,11

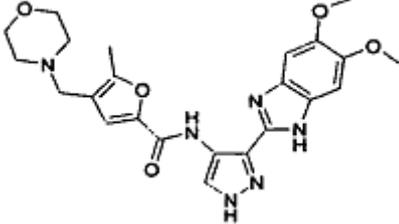
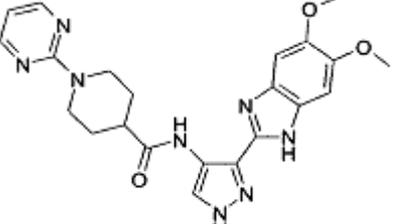
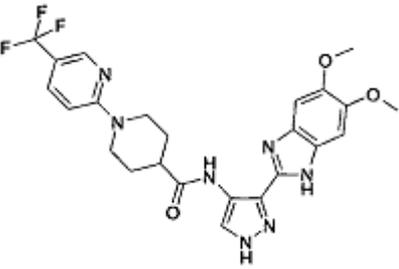
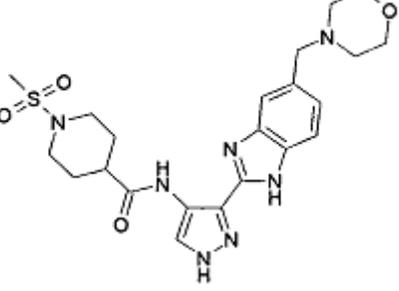
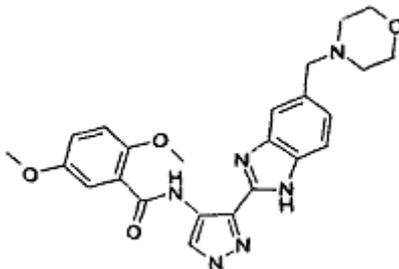
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
155*		Ej. 22		2,13 min 451,12
156*		Ej. 22		2,04 min 467,14
157*		Ej. 22		1,80 min 506,14
158*		Ej. 22		2,01 min 530,04
159*		Ej. 21	Mezcla agitada a temperatura ambiente durante 48h.	1,95 min 510,10
160(		Ej. 21	Mezcla agitada a temperatura ambiente durante 48h.	1,99 min 494,11
161(		Ej. 21	Mezcla agitada a temperatura ambiente durante 48h.	2,61 min 549,16
162*		Ej. 21	Purificado por cromatografía en columna (EtOAc-MeOH (1:0 - 9:1)).	2,15 min 548,11

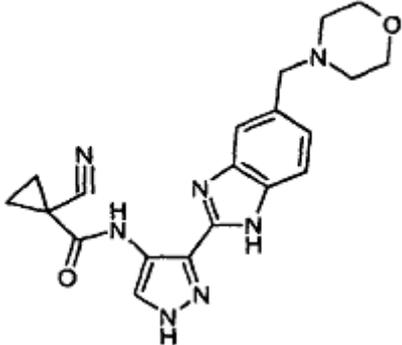
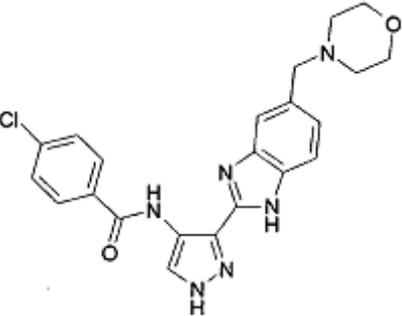
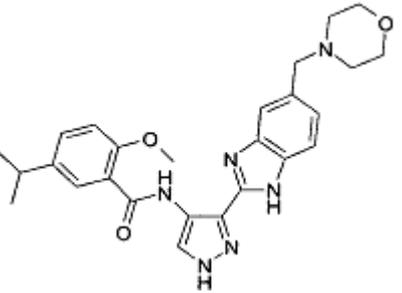
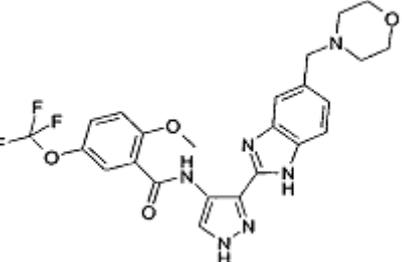
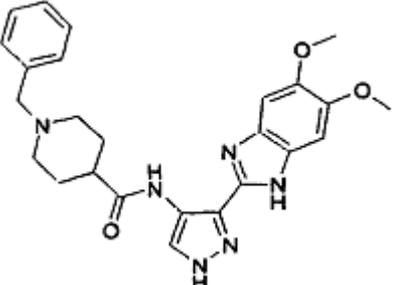
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
163*		Ej. 22		1,63 min 496,11
164		Ej. 138F, a continuación Ej. 139		[M+H] <sup>+</sup> 433 T <sub>r</sub> 2,01
165		Ej. 138F, a continuación Ej. 139		[M+H] <sup>+</sup> 445 T <sub>r</sub> 2,05
166		Ej. 138F, a continuación Ej. 139		[M+H] <sup>+</sup> 457 T <sub>r</sub> 1,98
167		Ej. 138F, a continuación Ej. 139		[M+H] <sup>+</sup> 443 T <sub>r</sub> 1,91
168		Ej. 138F, a continuación Ej. 139		[M+H] <sup>+</sup> 439 T <sub>r</sub> 2,58

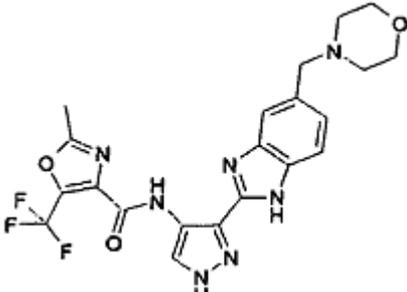
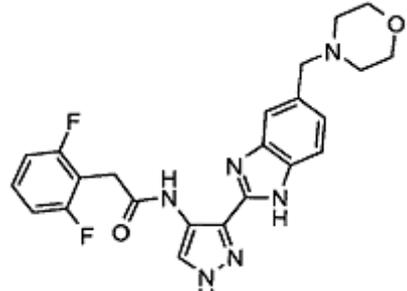
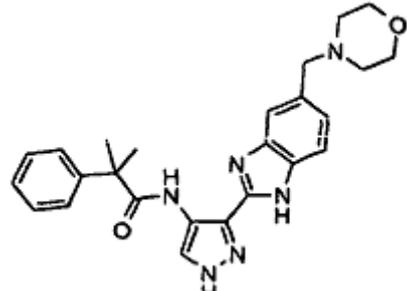
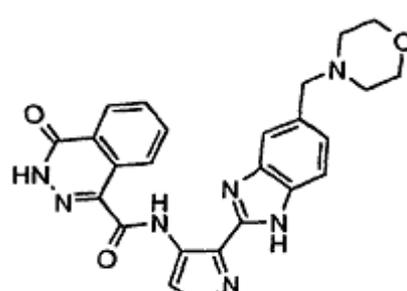
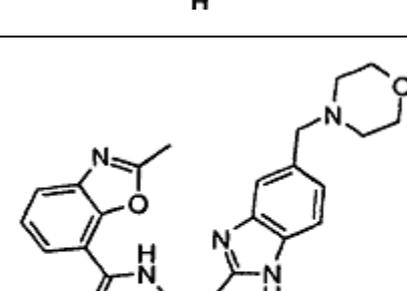
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
169		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 519 T <sub>r</sub> 1,75
170		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 473 T <sub>r</sub> 2,18
171*		Ej. 34	Purificado mediante trituración con éter	348,07 3,12
172*		Ej. 34	Purificado mediante trituración con éter	368,02 3,29
173*		Ej. 34	Ninguno	338,01 3,00
174*		Ej. 34	Ninguno	322,05 3,03

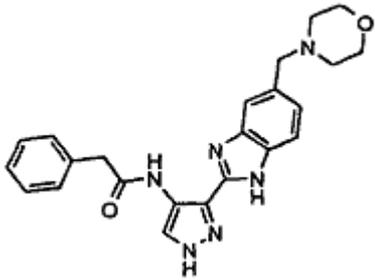
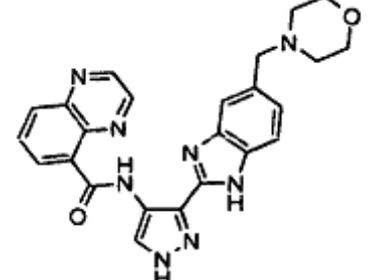
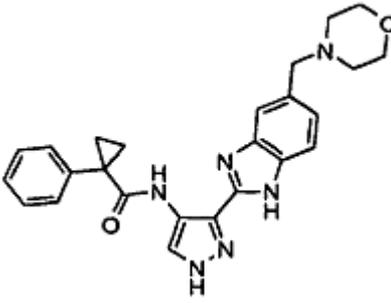
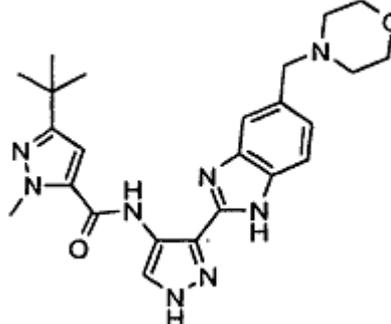
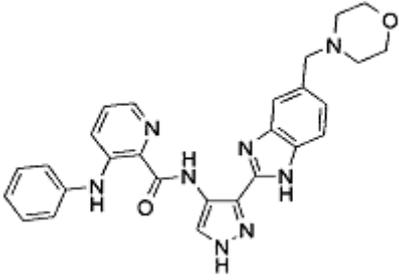
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
175*		Ej. 34	Ninguno	388,03 3,23
176*		Ej. 34	Ninguno	370,06 3,11
177*		Ej. 34	Ninguno	348,07 3,07
178*		Ej. 142C	Partiendo de ácido 5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico	T <sub>r</sub> = 2,63 min m/z 424,14
179*		Ej. 142C	Partiendo de ácido 5-terc-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico	[M+H] <sup>+</sup> = 486 T <sub>r</sub> = 3,05
180*		Ej. 142C		[M+H] <sup>+</sup> = 453 T <sub>r</sub> = 2,79
181*		Ej. 142C		[M+H] <sup>+</sup> = 480 T <sub>r</sub> = 1,93

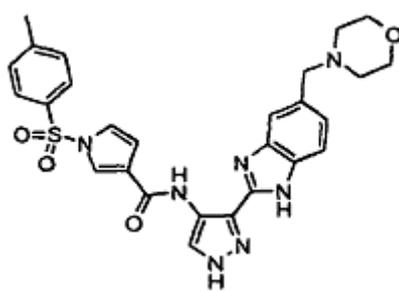
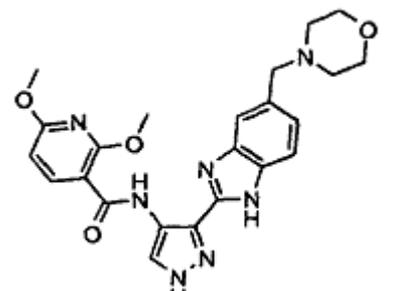
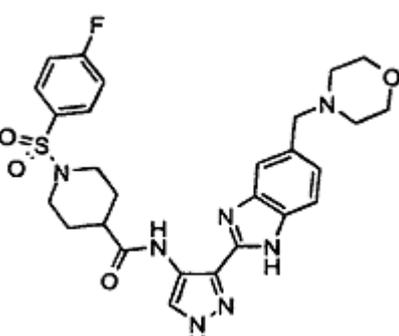
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
182*		Ej. 142C	Usado HOAt en lugar de HOBt. Tratado usando EtOAc y NaHCO <sub>3</sub> ac. Recristalizado a partir de MeOH	[M+H] <sup>+</sup> 451 T <sub>r</sub> 2,73 (método básico)
183*		Ej. 140C	-	[M+H] <sup>+</sup> 450 T <sub>r</sub> 3,07 (Método ácido)
184*		Ej. 142C	Fase que contiene DCM separada y purificada por cromatografía en columna	[M+H] <sup>+</sup> 432 T <sub>r</sub> 2,69 (Método ácido)
185*		Ej. 142C	-	[M+H] <sup>+</sup> 485 T <sub>r</sub> 2,15 (Método ácido)
186*		Ej. 142C	Purificado mediante LCMS	[M+H] <sup>+</sup> 473 T <sub>r</sub> 2,21 (Método ácido)
187*		Ej. 142C	Fase que contiene DCM separada y purificada por cromatografía en columna	[M+H] <sup>+</sup> 543 T <sub>r</sub> 2,51 (Método ácido)

Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
188*		Ej. 140C	-	[M+H] <sup>+</sup> 467 T <sub>r</sub> 1,74 (Método ácido)
189*		Ej. 140C	Purificado mediante LCMS	[M+H] <sup>+</sup> 449 T <sub>r</sub> 2,08 (Método ácido)
190*		Ej. 142C	Mezcla de reacción añadida gota a gota a NaHCO <sub>3</sub> acuoso saturado. Precipitado purificado por cromatografía en columna	[M+H] <sup>+</sup> 516 T <sub>r</sub> 2,71 (Método ácido)
191		Ej. 140C	Tratamiento no acuoso. Purificado por cromatografía en columna seguido de LCMS	[M+H] <sup>+</sup> 488 T <sub>r</sub> 1,77 (Método ácido)
192		Ej. 142C	Mezcla de reacción añadida gota a gota a NaHCO <sub>3</sub> acuoso saturado. Precipitado purificado por cromatografía en columna	[M+H] <sup>+</sup> 463 T <sub>r</sub> 2,05 (Método ácido)

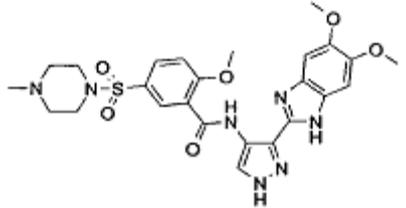
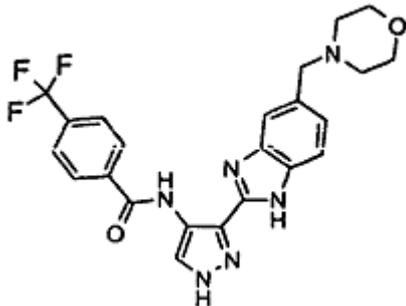
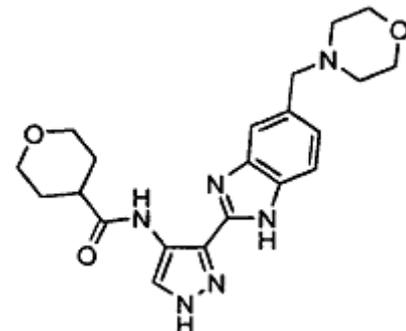
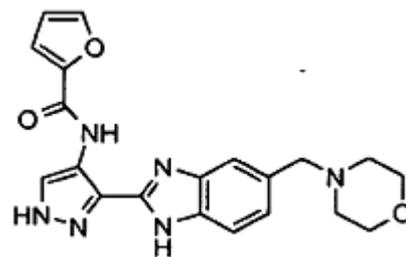
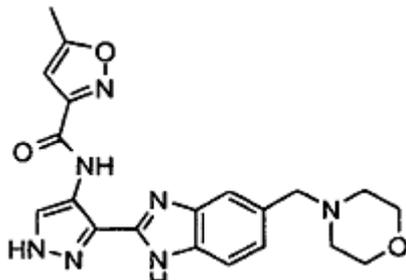
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
193		Ej. 140C	Tratamiento no acuoso. Purificado por cromatografía en columna	[M+H] <sup>+</sup> 392 T <sub>r</sub> 1,83 (Método ácido)
194		Ej. 142C	Mezcla de reacción añadida gota a gota a acuoso saturado NaHCO <sub>3</sub> . Precipitado purificado por cromatografía en columna	[M+H] <sup>+</sup> 437 T <sub>r</sub> 2,19 (Método ácido)
195		Ej. 142C	Mezcla de reacción añadida gota a gota a acuoso saturado NaHCO <sub>3</sub> . Precipitado purificado por cromatografía en columna	[M+H] <sup>+</sup> 475 T <sub>r</sub> 2,28 (Método ácido)
196		Ej. 142C	Mezcla de reacción añadida gota a gota a acuoso saturado NaHCO <sub>3</sub> . Precipitado purificado por cromatografía en columna	[M+H] <sup>+</sup> 517 T <sub>r</sub> 2,35 (Método ácido)
197*		Ej. 142C	Mezcla de reacción añadida gota a gota a acuoso saturado NaHCO <sub>3</sub> . Precipitado purificado por cromatografía en columna	[M+H] <sup>+</sup> 461 T <sub>r</sub> 1,87 (Método ácido)

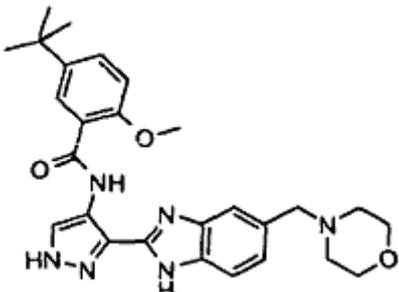
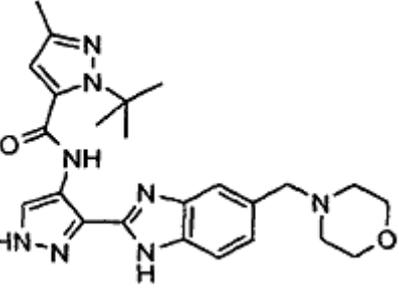
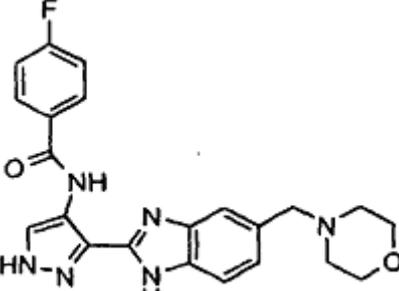
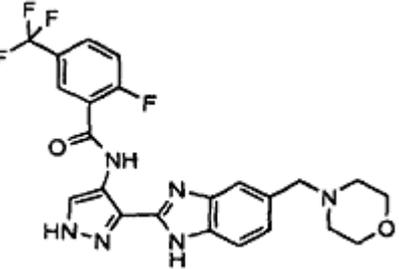
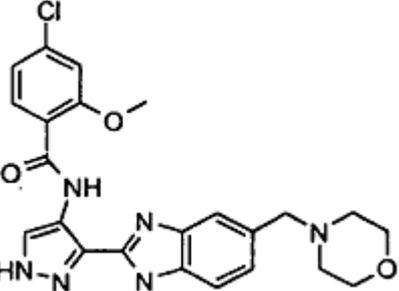
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
198		Ej. 142C	Mezcla de reacción añadida gota a gota a acuoso saturado NaHCO <sub>3</sub> . Precipitado purificado por cromatografía en columna	[M+H] <sup>+</sup> 476 T <sub>r</sub> 2,15 (Método ácido)
199		Ej. 140C	Repartido entre EtOAc y NaHCO <sub>3</sub> sat., a continuación los componentes orgánicos se lavan con salmuera. Purificado mediante LC/MS prep	[M+H] <sup>+</sup> 366,06 T <sub>r</sub> 1,93 (Método ácido)
200		Ej. 140C	Repartido entre EtOAc y NaHCO <sub>3</sub> sat., a continuación los componentes orgánicos se lavan con salmuera. Purificado mediante LC/MS prep	[M+H] <sup>+</sup> 358,07 T <sub>r</sub> 2,13 (Método ácido)
201		Ej. 140C	Repartido entre EtOAc y NaHCO <sub>3</sub> sat., a continuación los componentes orgánicos se lavan con salmuera. Purificado mediante cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 471,04 T <sub>r</sub> 1,95 (Método ácido)
202		Ej. 140C	Repartido entre EtOAc y NaHCO <sub>3</sub> sat., a continuación los componentes orgánicos se lavan con salmuera. Purificado mediante cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 458,08 T <sub>r</sub> 1,91 (Método ácido)

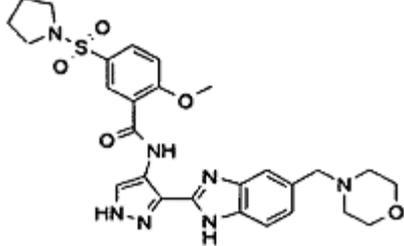
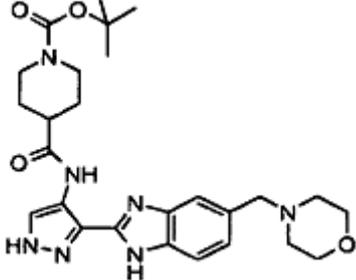
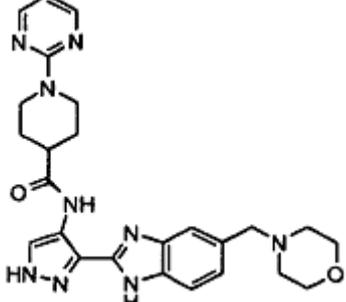
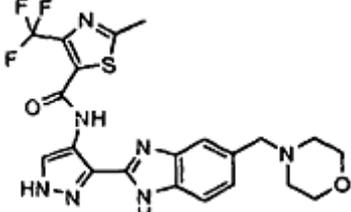
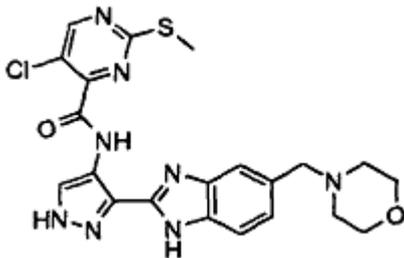
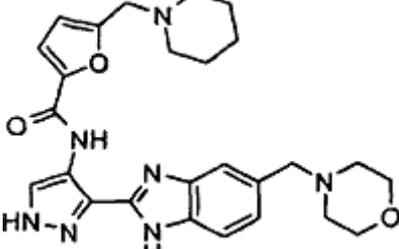
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
203		Ej. 140C	Repartido entre DCM y NaHCO <sub>3</sub> sat., compuestos orgánicos reducidos al vacío. Purificado por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 417,09 T <sub>r</sub> 1,92 (Método ácido)
204		Ej. 140C	Repartido entre DCM y NaHCO <sub>3</sub> sat., compuestos orgánicos reducidos al vacío. Purificado por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 455,07 T <sub>r</sub> 1,88 (Método ácido)
205		Ej. 140C	Mezcla de reacción reducida al vacío y agua (2 ml) añadir. Precipitado formado recogido con succión y purificado por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 443,10 T <sub>r</sub> 2,06 (Método ácido)
206		Ej. 140C	Mezcla de reacción reducida al vacío y agua (2 ml) añadir. Precipitado formado recogido con succión y purificado por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 463,13 T <sub>r</sub> 2,13 (Método ácido)
207		Ej. 140C	Mezcla de reacción reducida al vacío y agua (2 ml) añadir. Precipitado formado recogido con succión y purificado por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20) a continuación columna de NH <sub>2</sub> (EtOAc-MeOH 100:0, 90:10, 80:	[M+H] <sup>+</sup> 495,11 T <sub>r</sub> 2,25 (Método ácido)

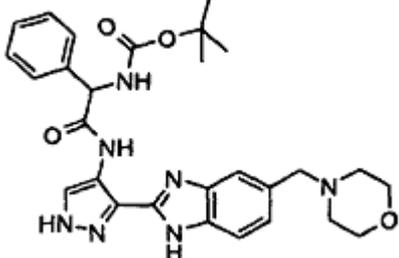
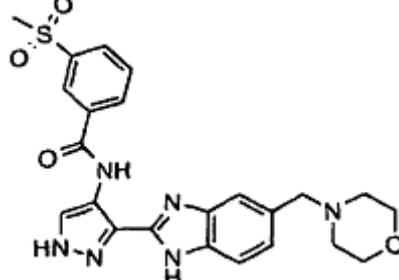
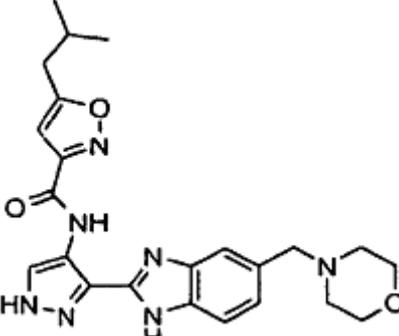
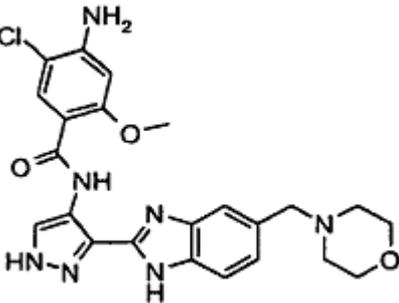
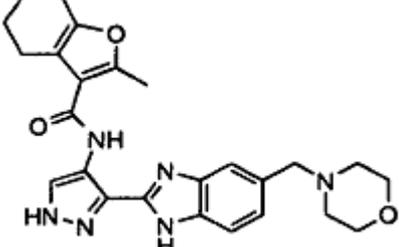
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
			20)]	
208		Ej. 140C	<p>Mezcla de reacción reducida al vacío y agua (2 ml) añadir. Precipitado formado recogido con succión y purificado por cromatografía en columna</p> <p>[SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20) a continuación se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. Los compuestos orgánicos se lavaron (salmuera) se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío.</p>	[M+H] <sup>+</sup> 546,03 T <sub>r</sub> 2,24 (Método ácido)
209		Ej. 140C	<p>Mezcla de reacción reducida al vacío y agua (2 ml) añadir. Precipitado formado recogido con succión y purificado por cromatografía en columna</p> <p>[SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20) a continuación se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. Los compuestos orgánicos se lavaron (salmuera) se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío.</p>	[M+H] <sup>+</sup> 467,01 T <sub>r</sub> 2,17 (Método ácido)
210		Ej. 140C	<p>Mezcla de reacción se redujo al vacío y agua (2 ml) añadir. Precipitado formado recogido con succión y purificado por cromatografía en columna</p> <p>[SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20) a continuación columna de NH<sub>2</sub> (EtOAc-MeOH 90:10)]</p>	[M+H] <sup>+</sup> 568,06 T <sub>r</sub> 2,10 (Método ácido)

Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
211		Ej. 140C	Repartido entre DCM y agua, los compuestos orgánicos se redujeron al vacío. Se somete a cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)] a continuación se repartió entre EtOAc y NaHCO <sub>3</sub> sat.. Los compuestos orgánicos se lavaron (salmuera) se secó (MgSO <sub>4</sub> ) y se redujo al vacío.	[M+H] <sup>+</sup> 464,04 T <sub>r</sub> 2,14 (Método ácido)
212		Ej. 140C	Mezcla de reacción se redujo al vacío, y Se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> , eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)] a continuación columna de NH <sub>2</sub> (EtOAc-MeOH (100:0, 90:10, 80:20))	[M+H] <sup>+</sup> 448,99 T <sub>r</sub> 1,86 (Método ácido)
213*		Ej. 6	Preparado usando ácido 4-fluoro-2-metoxibenzoico en lugar de ácido 2,6-difluorobenzoico. Purificado por cromatografía en columna trituración con éter dietílico	[M+H] <sup>+</sup> 352,05 T <sub>r</sub> 3,05 (Método ácido)
214*		Ej. 143		[M+H] <sup>+</sup> 413 T <sub>r</sub> 2,45 (Método ácido)
215*		Ej. 143		[M+H] <sup>+</sup> 411 T <sub>r</sub> 2,08 (Método ácido)

Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
216*		Ej. 142C	Et <sub>3</sub> N 2 eq (*Preparación de material de partida se proporciona al pie de la Tabla 3)	[M+H] <sup>+</sup> 556 T <sub>r</sub> 2,02 (Método ácido)
217		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 471 T <sub>r</sub> 2,26 (Método ácido)
218		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 411 T <sub>r</sub> 1,70 (Método ácido)
219		Ej. 138F, a continuación Ej. 139		[M+H] <sup>+</sup> 393 T <sub>r</sub> 1,86 (Método ácido)
220		Ej. 138F, a continuación Ej. 139		[M+H] <sup>+</sup> 407 T <sub>r</sub> 2,40 (Método ácido)

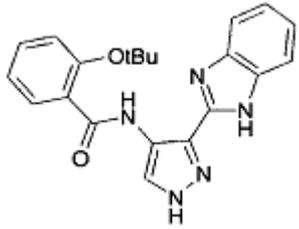
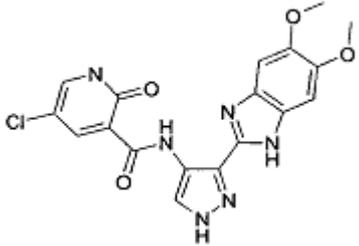
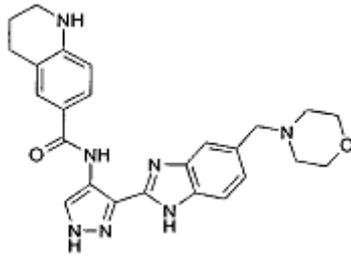
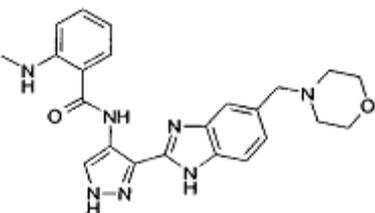
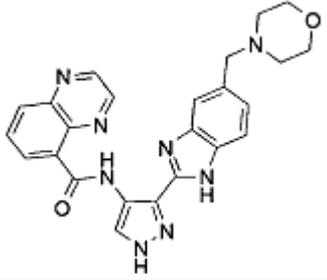
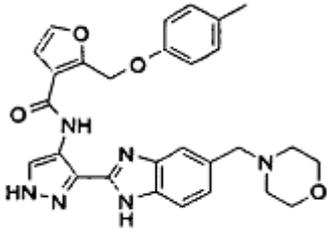
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
221		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 489 T <sub>r</sub> 2,31 (Método ácido)
222		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 463 T <sub>r</sub> 2,10 (Método ácido)
223		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 487 T <sub>r</sub> 2,03 (Método ácido)
224		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 489 T <sub>r</sub> 2,23 (Método ácido)
225		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 467 T <sub>r</sub> 2,19 (Método ácido)

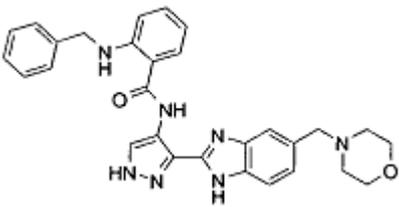
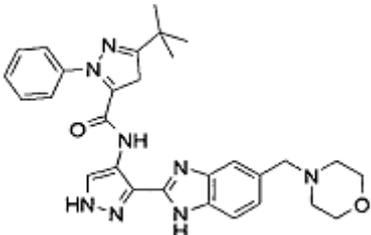
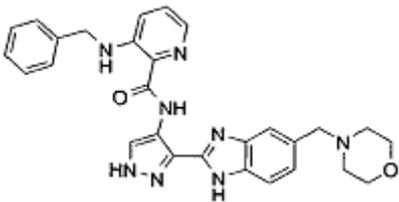
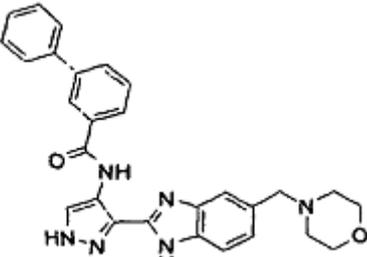
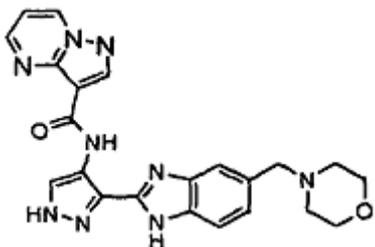
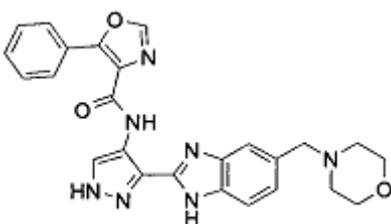
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
226		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 566 T <sub>r</sub> 2,12 (Método ácido)
227		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 510 T <sub>r</sub> 2,07 (Método ácido)
228		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 488 T <sub>r</sub> 1,83 (Método ácido)
229		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 492 T <sub>r</sub> 2,01 (Método ácido)
230		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 485 T <sub>r</sub> 2,93 (Método ácido)
231		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 490 T <sub>r</sub> 2,73 (Método ácido)

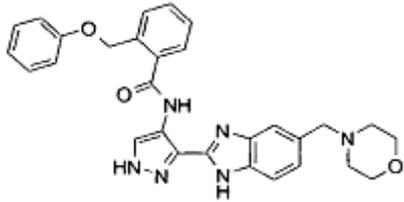
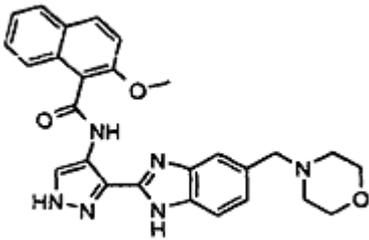
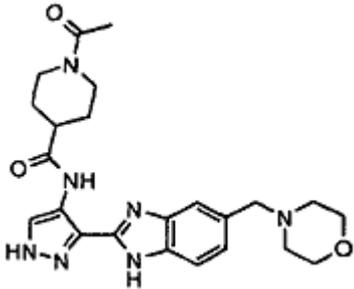
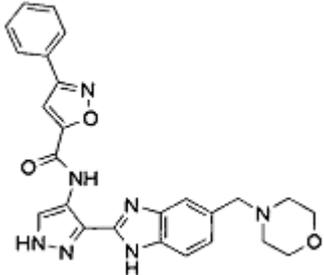
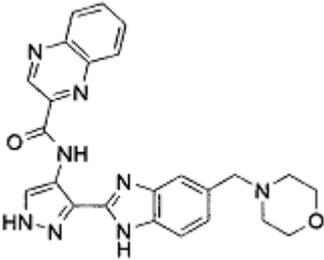
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
232		Ej. 140C	Usó N-Boc-fenil glicina racémica como material de partida	[M+H] <sup>+</sup> 532 Tr 2,13 (Método ácido)
233		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 480 Tr 1,91 (Método ácido)
234		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 450 Tr 2,12 (Método ácido)
235		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 482 Tr 2,59 (Método básico)
236		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 459 Tr 2,27 (Método ácido)

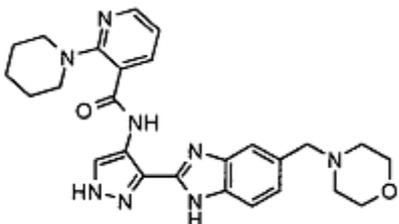
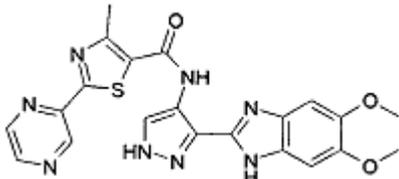
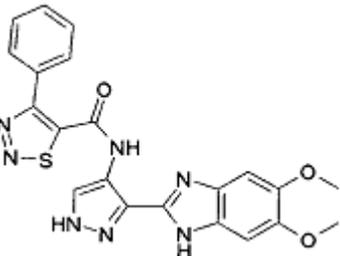
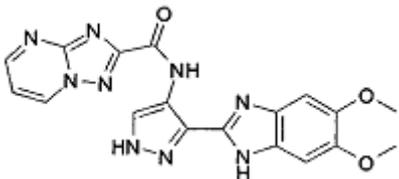
Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
237		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 480 T <sub>r</sub> 2,13 (Método ácido)
238		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 505 T <sub>r</sub> 2,26 (Método ácido)
239		Ej. 140C		[M+H] <sup>+</sup> 445 T <sub>r</sub> 2,07 (Método ácido)
240		Ej. 140C	Usado HOAt en lugar de HOBt Producto bruto purificado directamente a través de LC/MS preparativa	[M+H] <sup>+</sup> 511 T <sub>r</sub> 2,51 (método básico)
241		Ej. 140C	Producto en bruto purificado directamente a través de LC/MS preparativa	[M-H] <sup>-</sup> 436 T <sub>r</sub> 2,57 (método básico)
242*		Ej. 142C	Mezcla de reacción concentrada purificada directamente sobre SiO <sub>2</sub> (EtOAc/ hexanos, 2:1)	[M+H] <sup>+</sup> 431 T <sub>r</sub> 2,69 (Método ácido)

Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
243*		Ej. 142C	Mezcla de reacción concentrada purificada directamente sobre SiO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, 98:2)	[M+H] <sup>+</sup> 419 T <sub>r</sub> 2,18 (Método ácido)
244*		Ej. 142C	Producto recogido como un precipitado después de repartir la mezcla de reacción entre CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> y NaHCO <sub>3</sub> ac. sat.	[M+H] <sup>+</sup> 405 T <sub>r</sub> 1,96 (Método ácido)
245*		Ej. 142C	Purificado sobre SiO <sub>2</sub> con (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, 98:2 - 95:5)	[M+H] <sup>+</sup> 519 T <sub>r</sub> 3,00 (Método ácido)
246*		Ej. 142C	Purificado sobre SiO <sub>2</sub> con (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, 99:1-96:4)	[M+H] <sup>+</sup> 456 T <sub>r</sub> 2,89 (Método ácido)
247*		Ej. 142C	El tratamiento usó EtOAc en lugar de CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Se purificó sobre SiO <sub>2</sub> eluyendo con (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, 95:5)	[M+H] <sup>+</sup> 476 T <sub>r</sub> 2,12 (Método ácido)
248*		Ej. 142C	Mezcla de reacción añadida a NaHCO <sub>3</sub> ac. sat.. El producto se recogió como un precipitado.	[M+H] <sup>+</sup> 447 T <sub>r</sub> 1,78 (Método ácido)

Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
249*		Ej. 6	Preparado usando ácido 2-t-butoxibenzoico en lugar de ácido 2,6-difluorobenzoico. Purificado por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO <sub>2</sub> , EtOAc: Petróleo a 3:5)	[M+H] <sup>+</sup> 376 T <sub>r</sub> 3,25 (Método ácido)
250*		Ej. 142C	Se usó EtOAc para el tratamiento. Se purificó a través de LC/MS preparativa.	[M+H] <sup>+</sup> 415 T <sub>r</sub> = 1,9 (Método ácido)
251		Ej. 140C	Se purificó sobre SiO <sub>2</sub> eluyendo con DMAW 120	[M+H] <sup>+</sup> 458 T <sub>r</sub> = 2,02 (Método ácido)
252		Ej. 140C	Se purificó sobre SiO <sub>2</sub> eluyendo con DMAW 120	[M+H] <sup>+</sup> 432 T <sub>r</sub> = 2,23 (Método ácido)
253		Ej. 140C	Se repartió entre DCM y NaHCO <sub>3</sub> sat., los compuestos orgánicos se redujeron al vacío. Se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 455,07 T <sub>r</sub> 1,88 (Método ácido)
254		Ej. 140C	La mezcla de reacción se redujo al vacío y se añadió agua (3 ml). El precipitado formado se recogió con succión y se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 513,11 T <sub>r</sub> 2,24 (Método ácido)

Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
255		Ej. 140C	La mezcla de reacción se redujo al vacío y se añadió agua (2 ml). El precipitado formado se recogió con succión y se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 508,16 T <sub>r</sub> 2,43 (Método ácido)
256		Ej. 140C	La mezcla de reacción se redujo al vacío y se añadió agua (2 ml). El precipitado formado se recogió con succión y se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 525,15 T <sub>r</sub> 2,32 (Método ácido)
257		Ej. 140C	Se repartió entre DCM y NaHCO <sub>3</sub> sat., los compuestos orgánicos se redujeron al vacío. Se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 509,12 T <sub>r</sub> 2,10 (Método ácido)
258		Ej. 140C	Se repartió entre DCM y NaHCO <sub>3</sub> sat., los compuestos orgánicos se redujeron al vacío. Se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 479,12 T <sub>r</sub> 2,28 (Método ácido)
259		Ej. 139	Usando ácido pirazolo[1,5-a] Pirimidina-3-carboxílico como material de partida	[M+H] <sup>+</sup> 444 T <sub>r</sub> 1,75 (Método ácido)
260		Ej. 140C	Se repartió entre DCM y NaHCO <sub>3</sub> sat., los compuestos orgánicos se redujeron al vacío. Se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-90:10)]	[M+H] <sup>+</sup> 470 T <sub>r</sub> 1,93 (Método ácido)

Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
261		Ej. 140C	Se repartió entre DCM y NaHCO <sub>3</sub> sat., los compuestos orgánicos se redujeron al vacío. Se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-90:10)]	[M+H] <sup>+</sup> 509 Tr 2,22 (Método ácido)
262		Ej. 140C	Se repartió entre DCM y NaHCO <sub>3</sub> sat., los compuestos orgánicos se redujeron al vacío. Se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)] Se volvió a purificar por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con DMAW 120/90]	[M+H] <sup>+</sup> 451 Tr 2,23 (Método ácido)
263		Ej. 140C	Se repartió entre DCM y NaHCO <sub>3</sub> sat., los compuestos orgánicos se redujeron al vacío. Se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-90:10)]	[M+H] <sup>+</sup> 452 Tr 2,17 (Método básico)
264		Ej. 140C	Se repartió entre DCM y NaHCO <sub>3</sub> sat., los compuestos orgánicos se redujeron al vacío. Se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)]	[M+H] <sup>+</sup> 470 Tr 2,26 (Método ácido)
265		Ej. 140C	Se repartió entre DCM y NaHCO <sub>3</sub> sat., los compuestos orgánicos se redujeron al vacío. Se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-90:10)]	[M+H] <sup>+</sup> 455 Tr 2,09 (Método ácido)

Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
266		Ej. 140C	Se240/ repartió entre DCM y NaHCO <sub>3</sub> sat., los compuestos orgánicos se redujeron al vacío. Se purificó por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con EtOAc-MeOH (100:0-80:20)] Se volvió a purificar por cromatografía en columna [SiO <sub>2</sub> eluyendo con DMAW 240/120] [DMAW 240 es: 240 ml de diclorometano, 20 ml de metanol, 3 ml de ácido acético, 2 ml de agua.]	[M+H] <sup>+</sup> 487 T <sub>r</sub> 2,59 (Método básico)
267*		Ej. 142C	Purificado mediante LCMS preparativa	[M+H] <sup>+</sup> 463 T <sub>r</sub> 3,72 (método polar)
268*		Ej. 142C	Purificado mediante LCMS preparativa	[M+H] <sup>+</sup> 448 T <sub>r</sub> 3,36 (método polar)
269*		Ej. 142C	Purificado mediante LCMS preparativa	[M+H] <sup>+</sup> 406 T <sub>r</sub> 2,3 (método polar)

\* ejemplo de referencia

Preparación de material de partida para el Ejemplo 216: Ácido 2-metoxi-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-benzoico

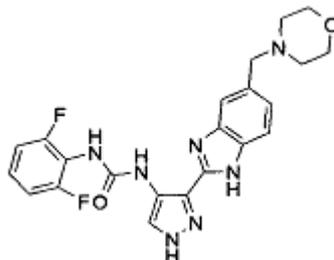
5

A una solución de ácido 5-clorosulfonil-2-metoxi-benzoico (0,5 g, 1,99 mmol) en acetona (5 ml) se añadió N-metilpiperazina (0,219 g, 2,19 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a TA. Después de 2 horas la mezcla de reacción se filtró y el sonido recogido se lavó con acetona, agua y a continuación se añadió éter dietílico para producir ácido 2-metoxi-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-benzoico (150 mg, 24 %). (LC/MS (método ácido): T<sub>r</sub> 0,34, [M+H]<sup>+</sup> 315).

10

## EJEMPLO 270

## Síntesis de 1-(2,6-Difluorofenil)-N-[3-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazo-2-il)-1H-pirazo 1-4-il]-urea



5

Una mezcla de 3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,16 mmol), isocianato de 2,4 difluorofenilo (26 mg, 0,16 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,024 ml) suspendida en una mezcla de tolueno (2 ml) e IPA (1 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h y después se diluyó con EtOAc. La mezcla de reacción se lavó con agua y a continuación se añadió salmuera, los componentes orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (90:10)] para dar 1-(2,6-Difluorofenil)-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-urea (AT7787) en forma de un sólido incoloro (30 mg, 39 %). (LC/MS (método ácido): T<sub>r</sub> 1,80, [M+H]<sup>+</sup> 454).

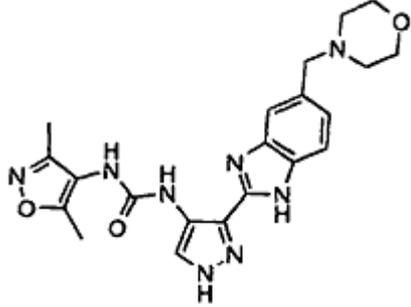
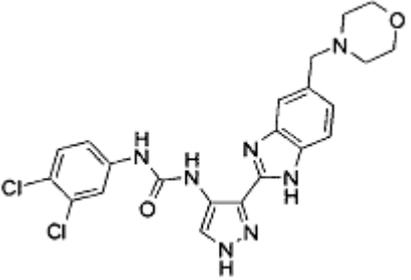
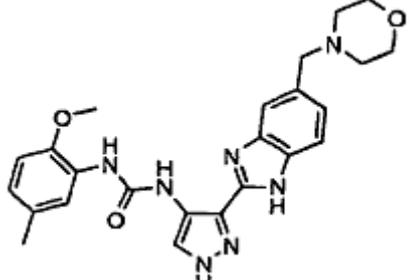
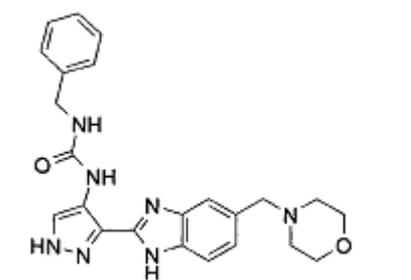
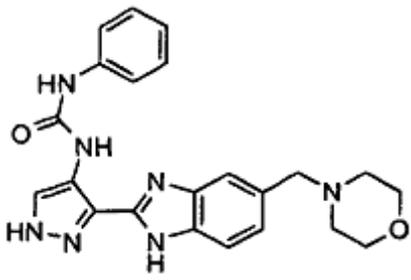
## 15 EJEMPLOS 271 - 278

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 270, se prepararon los compuestos que se exponen en la Tabla 4.

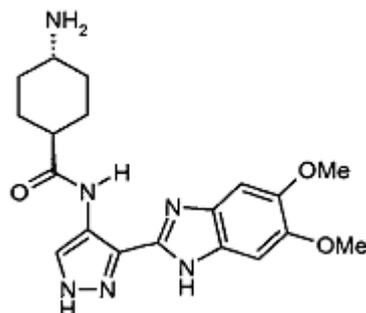
20

Tabla 4

Ej. Nº.	Estructura	Método	Diferencias w.t.a. Ej. 240	LCMS
271		Ej. 270		[M+H] <sup>+</sup> 466 T <sub>r</sub> 2,10 (Método ácido)
272		Ej. 270		[M+H] <sup>+</sup> 452 T <sub>r</sub> 2,06 (Método ácido)
273		Ej. 270		[M+H] <sup>+</sup> 450 T <sub>r</sub> 1,84 (Método ácido)

Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias w.t.a. Ej. 240	LCMS
274		Ej. 270		[M+H] <sup>+</sup> 437 T <sub>r</sub> 1,73 (Método ácido)
275		Ej. 270		[M+H] <sup>+</sup> 486 T <sub>r</sub> 2,25 (Método ácido)
276		Ej. 270		[M+H] <sup>+</sup> 462 T <sub>r</sub> 2,04 (Método ácido)
277		Ej. 270	THF se usó como disolvente y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 hora	[M+H] <sup>+</sup> 432 T <sub>r</sub> 2,16 (Método ácido)
278		Ej. 270	THF se usó como disolvente y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 hora	[M+H] <sup>+</sup> 418 T <sub>r</sub> 1,93 (Método ácido)

\* ejemplo de referencia

EJEMPLO 279 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-*trans*-1,4-aminociclohexanocarboxamida

5

279A: Síntesis de N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-BOC-*trans*-1,4-aminociclohexano-carboxamida

10 A una suspensión de ácido BOC-*trans*-1,4-carboxílico - sal de cesio (95 mg, 0,25 mmol) en THF (2 ml) se añadió DMF (1,9  $\mu$ l, 0,025 mmol) seguido de cloruro de oxalilo (30  $\mu$ l, 0,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min. la mezcla se evaporó a sequedad y a continuación se volvió a suspender en THF (2 ml). Una solución de 3-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,17 mmol) y diisopropilamina (62  $\mu$ l, 0,5 mmol) en THF (1 ml) se añadió a continuación y la reacción se agitó durante a temperatura ambiente durante 15 1 h. Después de 1 h, se añadió MeOH (1 ml) y la mezcla se repartió entre cloroformo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [SiO<sub>2</sub>, EtOAc] para dar N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-BOC-*trans*-1,4-aminociclohexano carboxamida en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 55 %). (LC/MS (método básico): T<sub>r</sub> 2,79 min, [M+H]<sup>+</sup> 485).

20

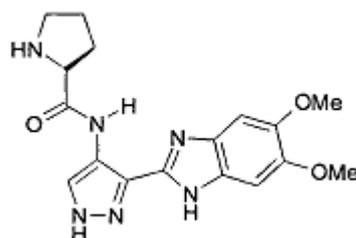
279B: Síntesis de N-[3-5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-*trans*-1,4-aminociclohexano carboxamida

N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-BOC-*trans*-1,4-aminociclohexano carboxamida (45 mg, 0,093 mmol) y anisol (40  $\mu$ l, 0,28 mmol) se disolvieron en una mezcla de ácido trifluoroacético y diclorometano (1:2; 25 3 ml). Después de 3 h a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a sequedad para dar N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-*trans*-1,4 aminociclohexanocarboxamida (AT8241) en forma de un sólido de color blanco (49 mg). (LC/MS (método básico): T<sub>r</sub> 2,03 min, [M+H]<sup>+</sup> 385).

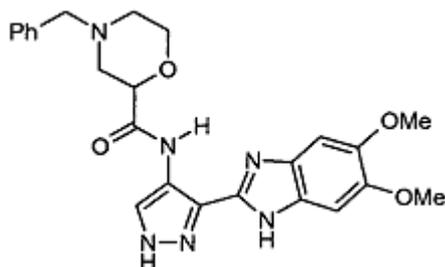
25

EJEMPLO 280 (ejemplo de referencia)

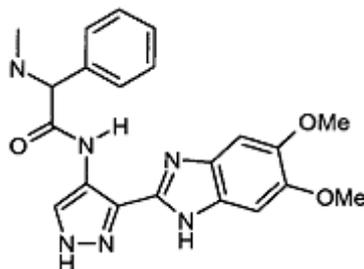
30

[3-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido pirrolidina-2-carboxílico

35 Siguiendo el procedimiento que se ha expuesto en el Ejemplo 279 se obtuvo el compuesto del título. [M+H]<sup>+</sup> 357 T<sub>r</sub> 2,23 (método básico).

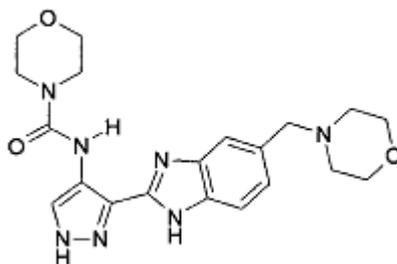
EJEMPLO 281 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-rac-4-bencil-2-morfolina carboxamida

5 A una suspensión de clorhidrato del ácido rac-4-bencil-2-morfolinacarboxílico (77 mg, 0,30 mmol) en THF (2 ml) se  
añadió DMF (2,0  $\mu$ l, 0,025 mmol) seguido de cloruro de oxalilo (36  $\mu$ l, 0,41 mmol). Después de agitar a temperatura  
ambiente durante 20 min. la mezcla se evaporó a sequedad y a continuación se volvió a suspender en THF (2 ml). A  
10 continuación se añadió una solución de 3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (60 mg, 0,2 mmol)  
y diisopropiletilamina (110  $\mu$ l, 0,9 mmol) en THF (1 ml) y la reacción se agitó durante a temperatura ambiente  
durante 1 h. Después de 1 h, se añadió MeOH (1 ml), la mezcla se concentró y el residuo se purificó a través de  
LC/MS preparativa para dar N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-rac-4-bencil-2-  
15 morfolinacarboxamida (AT8769) en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 9 %). (LC/MS (método básico):  $T_r$   
2,86 min,  $[M+H]^+$  463).

EJEMPLO 282 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-metil-D-fenilglicina amida

20 El compuesto se preparó de manera análoga a la de la N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5-  
fluoro-2-metoxi-benzamida (Ejemplo 142C), pero usando N-BOC-N-metil-D-fenilglicina en lugar de ácido 5-fluoro-2-  
metoxi-benzoico y HOAt en lugar de HOBt. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase  
25 de EtOAc se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y  
se redujo al vacío. El residuo se purificó a través de LC/MS preparativa, en lugar de cromatografía ultrarrápida, para  
dar N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-BOC-N-metil-D-fenilglicina amida (10 mg, 10 %) en  
forma de un sólido de color blanco. (LC/MS (básico):  $T_r$  3,07 min,  $[M+H]^+$  507).

30 La desprotección se realizó de manera análoga a la del Ejemplo 279B para dar N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-  
2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-metil-D-fenilglicina (AT8768) en forma de un sólido de color blanco (10 mg). (LC/MS (método  
básico):  $T_r$  2,54 min,  $[M+H]^+$  407).

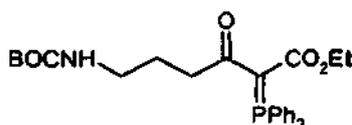
EJEMPLO 283Síntesis de 4-Morfolinil-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1-H-pirazol-4-il]-urea

Una mezcla de 3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (70 mg, 0,23 mmol), cloruro de morfolina-4-carbonilo (80  $\mu$ l, 0,7 mmol) y diisopropiletilamina (170  $\mu$ l, 0,92 mmol) en THF (2 ml) se agitó a 0 °C de continuación se permitió que calentara a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>3</sub> ac. conc. y después se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de LC/MS preparativa para dar 4-morfolinil-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1-H-pirazol-4-il]-urea en forma de un sólido de color blanco (35 mg). (LC/MS (método básico): T<sub>r</sub> 2,28 min, [M-H<sup>+</sup>] 415).

EJEMPLO 284 (ejemplo de referencia)

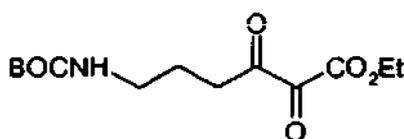
10 Síntesis de 2,6-difluoro-N-[3-(4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,3,5-triaza-azulen-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

284A. Síntesis del éster terc-butílico del ácido [7-etoxi-4,6-dioxo-5-(trifenil-lambda\*5\*-fosfanilideno)-heptil]carbámico



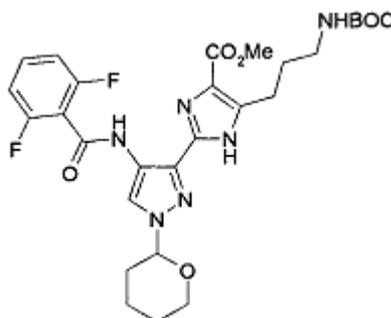
15 Una solución de (etoxicarbonilmetileno)trifenilo fosforano (5,2 g, 14,91 mmoles), ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-butírico (3,3 g, 16,26 mmoles), EDC (3,4 g, 17,89 mmoles) y DMAP (0,182 g, 1,49 mmoles) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó [Biotage SP4, 40 M, caudal 40 ml/min, gradiente de EtOAc/Petróleo a EtOAc a 3:2] para dar el éster terc-butílico del ácido [7-etoxi-4,6-dioxo-5-(trifenil-lambda\*5\*-fosfanilideno)-heptil]carbámico en forma de un sólido de color marrón claro (4,7 g, 59 %).

284B. Síntesis del éster terc-butílico del ácido (7-etoxi-4,5,6-trioxo-heptil)-carbámico



25 A una solución dada de éster terc-butílico del ácido [7-etoxi-4,6-dioxo-5-(trifenil-lambda\*5\*-fosfanilideno)-heptil]carbámico (4,7 g, 8,82 mmoles) en THF (75 ml) y agua (20 ml) se añadió Oxone™ (6,5 g, 10,58 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [sílice, EtOAc: Petróleo (1:2)] para dar el éster terc-butílico del ácido (7-etoxi-4,5,6-trioxo-heptil)-carbámico en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 67 %).

35 284C. Síntesis del éster metílico del ácido 5-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-imidazol-4-carboxílico

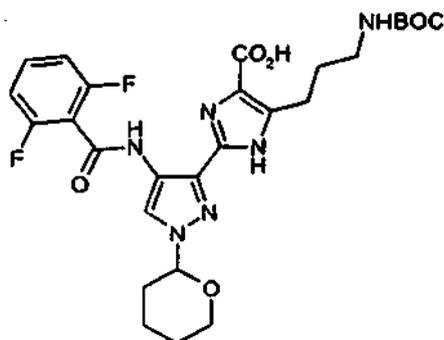


40 Una solución de éster terc-butílico del ácido (7-etoxi-4,5,6-trioxo-heptil)-carbámico (1,7 g, 5,92 mmoles) and 2,6-difluoro-N-[3-formil-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (0,99 g, 2,96 mmoles) en amoniaco metanólico (2 N, 20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó [Biotage SP4, 40 M, caudal 40 ml/min, gradiente de EtOAc/Petróleo a 4:1 a EtOAc/Petróleo a 1:4] para dar el éster metílico del ácido 5-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-imidazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido (320 mg, 18 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,36,

[M+H]<sup>+</sup> 589,16).

284D. Síntesis del ácido 5-(*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-imidazol-4-carboxílico

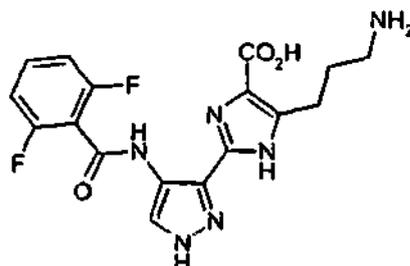
5



10 A una solución de éster metílico del ácido 5-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-imidazol-4-carboxílico (320 mg, 0,544 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió una solución de NaOH (2 N, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El metanol se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y una solución de ácido cítrico al 5 %. La parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío para dar ácido 5-(*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-imidazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido (300 mg, 96 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 3,03 [M+H]<sup>+</sup> 575,17).

15

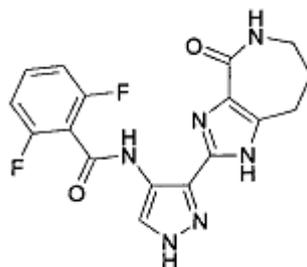
284E. Síntesis del ácido 5-(3-amino-propil)-2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-imidazol carboxílico



20 Una solución de ácido 5-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-imidazol-4-carboxílico (300 mg, 0,52 mmoles) y anisol (114 μl, 1,04 mmoles) en TFA (3 ml) se calentó a 100 °C (80 W) en un sintetizador por microondas Discover™ de CEM durante 10 minutos. Se añadió tolueno (10 ml) y el disolvente se retiró al vacío para dar ácido 5-(3-amino-propil)-2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-imidazol carboxílico en forma de un sólido de color amarillo/marrón (200 mg, 99 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,58, [M+H]<sup>+</sup> 391,00).

25

284F. Síntesis de 2,6-difluoro-N-[3-(4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,3,5-triaza-azulen-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida



30

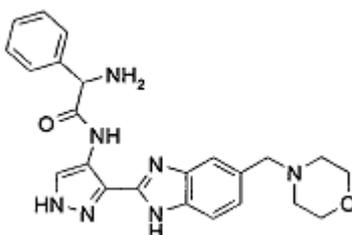
A una solución agitada de 5-(3-amino-propil)-2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-imidazol carboxílico ácido (200 mg, 0,51 mmoles) en DMF (10 ml) y diclorometano (10 ml) se añadió EDC (118 mg, 0,62 mmoles), HOBT (84 mg, 0,62 mmoles) y NEM (260 μl, 2,04 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y

a continuación se repartió entre EtOAc y agua. La parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [sílice, MeOH al 3 % en DCM de un 5 % a un 10 %] para dar 2,6-difluoro-N-[3-(4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,3,5-triaza-azulen-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (10 mg, 13 %). (LC/MS: T<sub>r</sub> 1,93, [M+H]<sup>+</sup> 372,99).

5

**EJEMPLO 285**

Síntesis de 2-amino-N-[3-(5-morfolin-4-il-metil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-fenil-acetamida



10

El éster terc-butílico del ácido {[3-(5-morfolin-4-il-metil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il-carbamoil]-fenil-metil}-carbámico (Ejemplo 232) (30 mg) se disolvió en HCl 4 M/dioxano, y 3 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico para dar 2-amino-N-[3-(5-morfolin-4-il-metil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-fenil-acetamida (AT8162) en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 83 %). (LC/MS (método ácido): T<sub>r</sub> 2,39 min, [M+H]<sup>+</sup> 432).

15

**EJEMPLOS 286 - 287**

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 285, se prepararon los compuestos que se exponen en la Tabla 5.

20

Tabla 5

Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias w.t.a. del Ej. 285	LCMS
286*		Ej. 285	Comenzando con el producto del Ej. 245. Se usó HCl sat. en EtOAc en lugar de HCl/dioxano	[M+H] <sup>+</sup> 419 T <sub>r</sub> 1,73 (método ácido)
287		Ej. 285	Como material de partida se usó éster terc-butílico del ácido 4-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-yl-carbamoil]-piperidina-1-carboxílico	[M+H] <sup>+</sup> 410 T <sub>r</sub> 2,03 (método básico)
* ejemplo de referencia				

**EJEMPLO 288 (ejemplo de referencia)**

25 Síntesis de N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5-terc-butil-2-metoxi-benzamida

288A: Síntesis del éster metílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico

30 El compuesto se preparó de manera análoga a la del éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 16A) usando ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (100 g, 636 mmol), cloruro de tionilo (55,5 ml, 764 ml) y MeOH (750 ml), en lugar de EtOH. El éster metílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (109 g, 100 %). (LC/MS (método ácido): T<sub>r</sub> 1,82 min, [M+H]<sup>+</sup> 172).

288B: Síntesis del éster metílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (10 g, 58 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (500 mg) en etanol (150 ml) y DMF (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se redujo al vacío y se secó a través de azeótropo con tolueno y metanol para proporcionar el éster metílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico en forma un alquitrán de color ámbar oscuro (9,35 g). (LC/MS (ácido):  $T_r$  0,39 min,  $[M+H]^+$  142).

288C: Síntesis del éster metílico del ácido 4-(5-*terc*-butil-2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

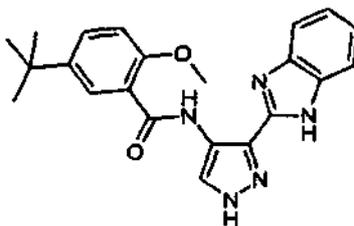
A una solución de EDC (11,59 g, 60,7 mmol), HOBt (8,19 g, 60,7 mmol) y éster metílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (7,84 g, 55,6 mmol) en DMF (100 ml) se añadió ácido 5-*terc*-butil-2-metoxi-benzoico (10,52 g, 50,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se redujo al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (500 ml) y salmuera (200 ml), la parte orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (200 ml), se secó ( $MgSO_4$ ) y se redujo al vacío para producir el éster metílico del ácido 4-(5-*terc*-butil-2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido (17,07 g, 93 %). (LC/MS (método ácido):  $T_r$  3,12 min,  $[M+H]^+$  332).

288D: Síntesis del ácido 4-(5-*terc*-butil-2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 16D pero usando éster metílico del ácido 4-(5-*terc*-butil-2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (17,068 g) como material de partida. El ácido 4-(5-*terc*-butil-2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico se obtuvo en forma de un sólido de color marrón (~15,6 g, 95 %). (LC/MS (método ácido):  $T_r$  2,79 min,  $[M+H]^+$  318).

288E: Síntesis de (2-amino-fenil)-amida del ácido 4-(5-*terc*-butil-2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

A una solución de EDC (720 mg, 3,8 mmol), HOBt (510 mg, 3,8 mmol) y ácido 4-(5-*terc*-butil-2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (1 g, 3,16 mmol) en DMF (25 ml) se añadió benceno-1,2-diamina (375 mg, 3,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se redujo al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). El precipitado sin disolver se retiró por filtración, las partes orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml), se secó ( $MgSO_4$ ) y se redujo al vacío para producir (2-amino-fenil)-amida del ácido 4-(5-*terc*-butil-2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un polvo de color amarillo pálido (848 mg, 66 %). (LC/MS (método ácido):  $T_r$  3,21 min,  $[M+H]^+$  408).

288F: Síntesis de N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5-*terc*-butil-2-metoxi-benzamida

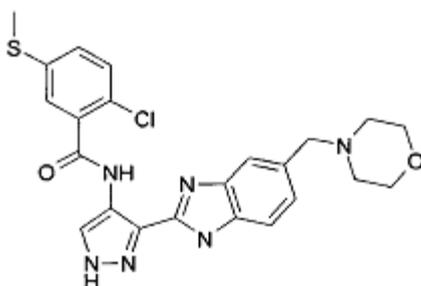
(2-Amino-fenil)-amida del ácido 4-(5-*terc*-butil-2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (848 mg, 2,08 mmol) se disolvió en ácido acético (150 ml) y se calentó a reflujo a 140 °C durante 3 horas. La solución se dejó enfriar, el disolvente se retiró al vacío y el sólido resultante se secó a través de azeótropo con metanol y tolueno. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ , EtOAc/petróleo (2:1)) para dar N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-5-*terc*-butil-2-metoxi-benzamida (500 mg, rendimiento de un 62 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido. (LC/MS:  $T_r$  3,44,  $[M+H]^+$  390, método ácido).

EJEMPLO 289Síntesis de 4-(2-cloro-5-(metiltio)-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida289A: Síntesis del éster metílico del ácido 4-(2-cloro-5-(metiltio)-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 288C, pero usando ácido 2-cloro-5-(metiltio)benzoico (15,34 g, 72,7 mmol) en lugar de ácido 5-*terc*-butil-2-metoxi-benzoico. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color beige que contenía el éster metílico del ácido 4-(2-cloro-5-(metiltio)-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico como el componente principal (25 g). (LC/MS (método ácido):  $T_r$  2,78,  $[M+H]^+$  325,94).

289B: Síntesis del ácido 4-(2-cloro-5-(metiltio)-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

5 El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 16D, pero usando éster metílico del ácido 4-(2-cloro-5-(metiltio)-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (11,8 g) como el de éster partida. Ésto proporcionó 4-(2-cloro-5-(metiltio)-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color beige (5,82 g). (LC/MS (método ácido):  $T_r$  2,46,  $[M+H]^+$  311,99).

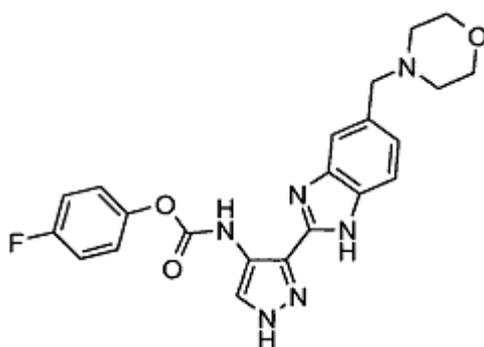
289C: Síntesis de 4-(2-cloro-5-(metiltio)-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

10 Una mezcla de ácido 4-(2-cloro-5-(metiltio)-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (2 g, 6,43 mmol), 4-morfolin-4-ilmetil-benceno-1,2-diamina (1,33 g, 6,43 mmol) (Ejemplo 138C), EDC (1,36 g, 7,07 mmol) y HOBt (0,96 g, 7,07 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El residuo se redujo al vacío y a continuación se repartió entre solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (150 ml) y EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite en bruto. Éste se purificó por cromatografía ultrarrápida [ $\text{SiO}_2$ ; eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH (100:0-95:5)] para proporcionar el producto en forma de un sólido de color beige (1,23 g). (LC/MS (método ácido):  $T_r$  2,10,  $[M+H]^+$  501,09).

15 20 Una mezcla de este producto (1,23 g, 2,46 mmol) en AcOH glacial (20 ml) se calentó a 120 °C durante 1,5 h. La mezcla se redujo al vacío y se repartió entre solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (150 ml) y EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite en bruto. Éste se purificó por cromatografía ultrarrápida [ $\text{SiO}_2$ ; eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH (100:0-95:5)] para proporcionar 4-(2-cloro-5-(metiltio)-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (AT8608) en forma de un sólido de color beige (0,9 g, 29 %). (LC/MS (método ácido):  $T_r$  2,14,  $[M+H]^+$  483,13).

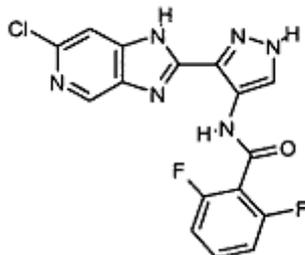
EJEMPLO 290Síntesis de: Éster de 4-fluoro-fenilo del ácido [3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-carbámico

30



35 Una mezcla de 3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-ilamina (50 mg, 0,16 mmol) y piridina (0,02 ml, 0,24 mmol) se disolvió en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) y THF (1 ml) se agitó a 0 °C y a continuación se trató con cloroformiato de 4-fluorofenilo (30,7 mg, 0,168 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA hasta que se completó y después se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fracción de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se lavó con bicarbonato sat. y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (90:10)) para dar el éster de 4-fluoro-fenilo del ácido [3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-carbámico (AT8428) en forma de un sólido incoloro (5 mg, 7 %). (LC/MS (método ácido):  $T_r$  2,08,  $[M+H]^+$  437).

40

EJEMPLO 291 (ejemplo de referencia)Síntesis de N-[3-6-Cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida

5

Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluorobenzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,37 mmol) (Ejemplo 16D), 6-cloro-piridina-3,4-diamina (54 mg, 0,37 mmol), EDC (72 mg, 0,40 mmol), HOBT (57,3 mg, 0,40 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,075 ml, 0,55 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y a continuación se repartió entre EtOAc y acuoso saturado bicarbonato sódico y la parte orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La amida intermedia se disolvió en AcOH (3 ml), calentó a reflujo durante 1 h, y a continuación se calentó en el microondas (150 W) a 160 °C hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar, apareció un sólido cristalizado, que se filtró y se lavó a continuación con éter de petróleo y se secó para dar el producto requerido (9 mg). (LC/MS: T<sub>r</sub> 2,74, [M+H]<sup>+</sup> 375).

10

EJEMPLOS 292 - 293

Los siguientes compuestos se prepararon usando el Procedimiento General A modificar lo tal como se muestra en la Tabla 6.

15

Tabla 6

Ej. N°.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
292*		Proc. Gen. A P032-GP B	Acoplamiento calentando a 85 °C, ciclación realizada a 180 °C.	[M+H] <sup>+</sup> 360 T <sub>r</sub> 1,74
293*		Proc. Gen. A	Acoplamiento calentando a 85 °C, ciclación realizada a 180 °C.	[M+H] <sup>+</sup> 441 T <sub>r</sub> 2,66

\* ejemplo de referencia

EJEMPLOS 294 – 303

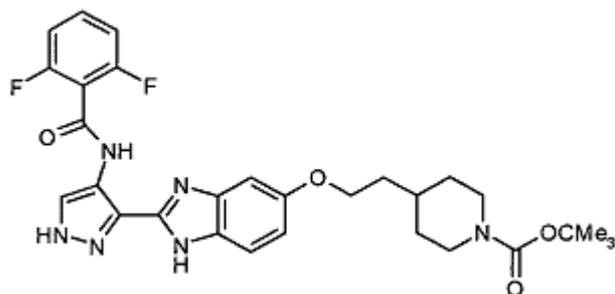
Los compuestos de los Ejemplos 294 a 303 se prepararon mediante los métodos de los Ejemplos precedentes.

25

EJEMPLO 294 (ejemplo de referencia)

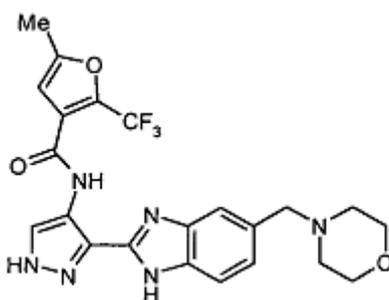
Éster terc-butílico del ácido 4-(2-{2-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-iloxi}-etil)-piperidina-1-carboxílico

30



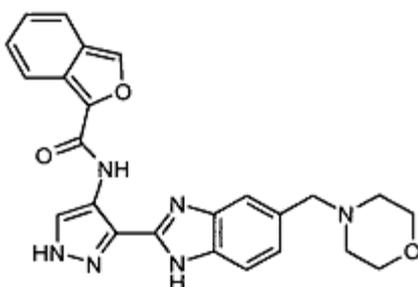
EJEMPLO 295

- 5 [3-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-carboxílico



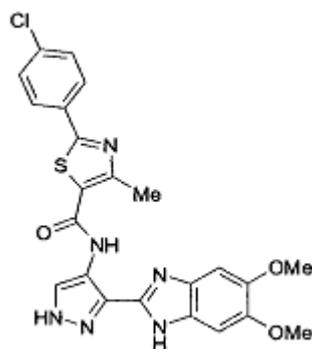
10 EJEMPLO 296

- [3-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido isobenzofuran-1-carboxílico



15 EJEMPLO 297 (ejemplo de referencia)

- [3-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

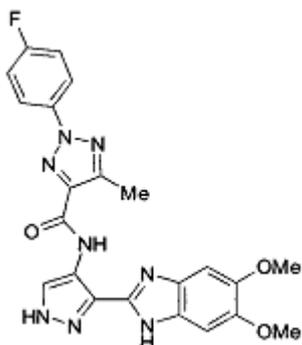


20

EJEMPLO 298 (ejemplo de referencia)

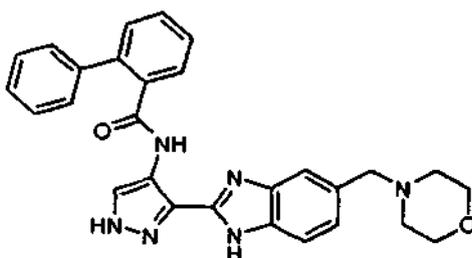
[3-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

5



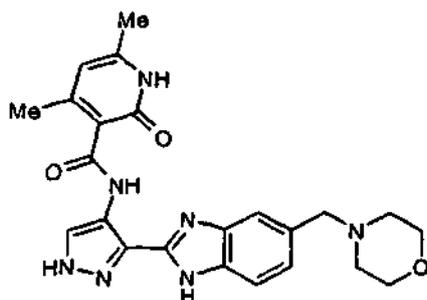
EJEMPLO 299

10 [3-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido bifenil-2-carboxílico



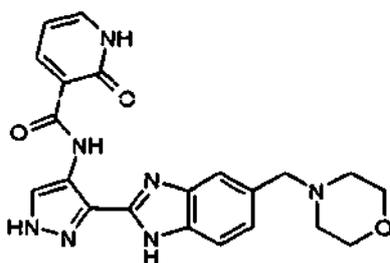
EJEMPLO 300

15 [3-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico



20 EJEMPLO 301

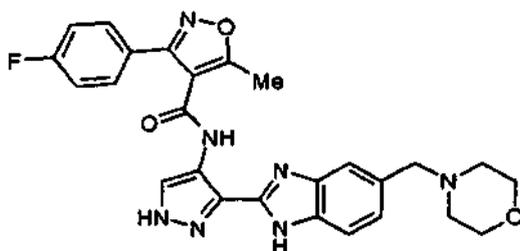
[3-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico



## EJEMPLO 302

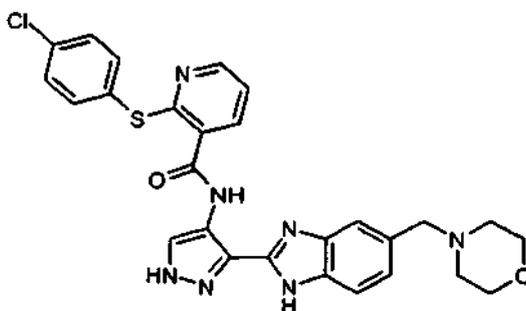
[3-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

5



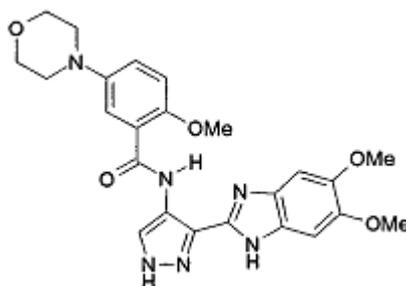
## EJEMPLO 303

10 2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-nicotinamida



## EJEMPLO 304 (ejemplo de referencia)

15 Síntesis de N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-metoxi-5-morfolin-4-il-benzamida



## 304A: Síntesis del éster metílico del ácido 2-metoxi-5-morfolin-4-il-benzoico

20

Éster metílico del ácido 5-yodo-2-metoxi-benzoico (500 mg, 1,7 mmol), morfolina (223  $\mu$ l, 2,5 mmol), carbonato de cesio (850 mg, 2,7 mmol), xantphos (60 mg, 0,1 mmol) y *bis*(dibencilidenoacetona)dipaladio (35 mg, 0,04 mmol) se suspendieron en dioxano (5 ml) y se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a continuación, se filtró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc] para dar el éster metílico del ácido 2-metoxi-5-morfolin-4-il-benzoico (170 mg) en forma de un sólido incoloro. (LC/MS (método básico):  $T_r$  2,35 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  252).

25

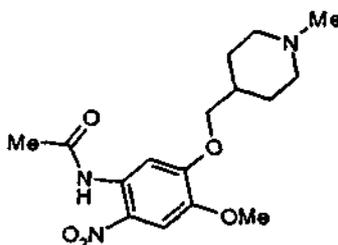
## 304B: Síntesis del ácido 2-metoxi-5-morfolin-4-il-benzoico

30 El éster metílico del ácido 2-metoxi-5-morfolin-4-il-benzoico (170 mg) se disolvió en MeOH (5 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) y se trató con hidróxido sódico ac. 1 M (2 ml). Después de agitar a t.a. durante 16 h la mezcla se concentró y se repartió entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase acuosa se acidificó (pH 2,0) y después se extrajo adicionalmente con EtOAc (x 3). La fracción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo al vacío para dar ácido 2-metoxi-5-morfolin-4-il-benzoico (90 mg) en forma de un aceite de color amarillo. (LC/MS (método básico):  $T_r$  0,91 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  238).

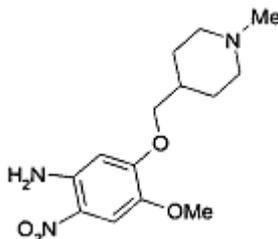
35

304C: Síntesis de N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-metoxi-5-morfolin-4-il-benzamida.

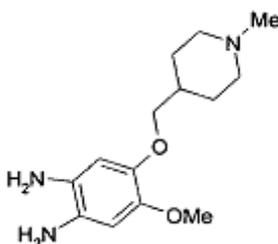
5 El compuesto se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 142C pero usando EtOAc, en lugar de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, durante el tratamiento. El producto en bruto se purificó directamente a través de LC/MS preparativa para dar N-[3-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-metoxi-5-morfolin-4-il-benzamida (AT8659) (20 mg) en forma de un sólido incoloro. (LC/MS (método ácido): T<sub>r</sub> 2,34 min, [M+H]<sup>+</sup> 479).

EJEMPLO 305 ejemplo de referencia10 5-Cloro-2-metoxi-N-{3-[6-metoxi-5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida305A. N-[4-Metoxi-5-(4-metil-piperidin-1-ilmetoxi)-2-nitro-fenil]-acetamida

15 A una solución de 1-metil-4-piperidinametanol (0,566 g, 4,3 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C se añadió, en porciones, NaH al 60 % (0,63 g, 15,48 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 mins. Se añadió la reacción N-(5-fluoro-4-metoxi-2-nitro-fenil)-acetamida [documento US 4431807] (1 g, 4,38 mmol) en THF (40 ml), que se agitó a TA durante 30 mins seguido de calentamiento a 50 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua y después se extrajo con EtOAc dos veces, la parte orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se redujo al vacío para producir N-[4-metoxi-5-(4-metil-piperidin-1-ilmetoxi)-2-nitro-fenil]-acetamida (1,34 g), (LC/MS (método ácido): T<sub>r</sub> 1,84, [M+H]<sup>+</sup> 338).

25 305B. 4-Metoxi-5-(4-metil-piperidin-1-ilmetoxi)-2-nitro-fenilamina

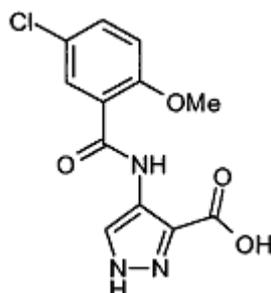
30 A una solución de N-[4-metoxi-5-(4-metil-piperidin-1-ilmetoxi)-2-nitrofenil]-acetamida (1,34 g, 3,97 mmol) en MeOH (40 ml) se añadió metóxido sódico (1 g, 18,5 mmol), la reacción se agitó a TA durante 48 horas y a continuación se redujo al vacío. El residuo se trituró con agua y el sólido filtrado y se lavó con más agua. El sólido se secó para producir 4-Metoxi-5-(4-metil-piperidin-1-ilmetoxi)-2-nitro-fenilamina (0,9 g), (LC/MS (método ácido): T<sub>r</sub> 1,72, [M+H]<sup>+</sup> 296).

35 305C. 4-Metoxi-5-(4-metil-piperidin-1-ilmetoxi)-benceno-1,2-diamina

Una mezcla de 4-Metoxi-5-(4-metil-piperidin-1-ilmetoxi)-2-nitro-fenilamina (0,9 g, 3,0 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (90 mg) en MeOH (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción

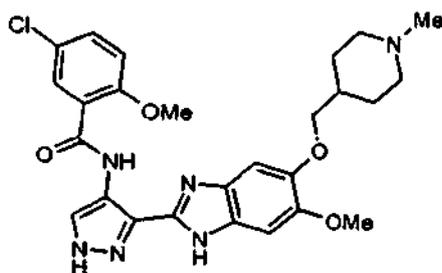
se filtró a través de papel GF/A directamente en solución saturada de EtOAc/HCl para dar una solución de color púrpura, que se redujo al vacío para producir 4-Metoxi-5-(4-metil-piperidin-1-ilmetoxi)-benceno-1,2-diamina en forma de una espuma de color púrpura (0,8 g), (LC/MS (método ácido):  $T_r$  0,34,  $[M+H]^+$  266).

5 305D. Síntesis del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



10 El compuesto se preparó de manera análoga a la del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 16D), pero usando ácido 5-cloro-2-metoxi-benzoico como el de ácido partida para dar ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (12 g) en forma de un sólido incoloro. (LC/MS:  $T_r$  2,48,  $[M-H]^-$  294).

15 305E. 5-Cloro-2-metoxi-N-{3-[6-metoxi-5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida



20 Una mezcla de Ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,22 g, 0,745 mmol), 4-Metoxi-5-(4-metil-piperidin-1-ilmetoxi)-benceno-1,2-diamina (0,2 g, 0,745 mmol), EDC (0,173 g, 0,89 mmol) y HOBt (0,122 g, 0,89 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 16 horas a continuación se redujo al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de bicarbonato, la parte orgánica se lavó con salmuera y se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó. La amida intermedia (150 mg), (LC/MS (método ácido):  $T_r$  2,13,  $[M+H]^+$  543) se disolvió en AcOH (5 ml) y a continuación se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se redujo al vacío, el residuo se purificó por TLC preparativa para producir 5-Cloro-2-metoxi-N-{3-[6-metoxi-5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (2 mg). (LC/MS (método ácido):  $T_r$  2,25,  $[M+H]^+$  525).

**Actividad biológica**

30 EJEMPLO 306

Medida de la Actividad Inhibidora de CDK2 Quinasa ( $CI_{50}$ )

35 Los compuestos de la invención se sometieron ensayos para la actividad inhibidora de quinasas usando el Protocolo A o el Protocolo B.

Protocolo A

40 1,7  $\mu$ l de CDK2/CiclinA activa (Upstate Biotechnology, 10U/ $\square$   $\mu$ l) se diluye en campos de ensayo (250  $\square$   $\mu$ l de tampón de ensayo de fuerza 10 X (MOPS 200 mM a pH 7,2,  $\beta$ -glicerofosfato 250 mM, EDTA 50 mM,  $MgCl_2$  150 mM), 11,27  $\mu$ l de ATP 10 mM, 2,5  $\mu$ l de DTT 1 M, 25 ml de ortovanadato sódico 100 mM, 708,53  $\mu$ l  $H_2O$ ), y 10  $\mu$ l mezclados con 10  $\mu$ l de mezcla de sustrato de histona (60  $\mu$ l de histona de bovino H1 (Upstate Biotechnology, 5 mg/ml), 940  $\mu$ l de  $H_2O$ ,  $\gamma^{33}P$ -ATP 35  $\mu$ Ci) y se añadió a placas de 96 pocillos junto con 5  $\mu$ l de diversas diluciones del compuesto de ensayo en DMSO (hasta un 2,5 %). Se permite que la reacción evolucione durante 5 horas antes de su detención con un exceso de ácido orto-fosfórico (30  $\mu$ l a un 2 %).

El  $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP que permanece sin incorporar en la histona H1 se separa de la histona fosforilada H1 sobre una placa de filtro MAPH de Millipore. Los pocillos de la placa MAPH se humedecen con ácido ortofosfórico al 0,5 %, y a continuación los resultados de la reacción se filtran con una unidad de filtración a vacío de Millipore a través de los pocillos. Después de la filtración, el residuo se lava dos veces con 200  $\mu\text{l}$  de ácido ortofosfórico al 0,5 %. Una vez que los filtros se han secado, se añaden 25  $\mu\text{l}$  de Microscint 20 de centelleo, y se cuenta la continuación en un Topcount de Packard durante 30 segundos.

El % de inhibición de la actividad de CDK2 se calcula y se representa para determinar la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir un 50 % de la actividad de CDK2 ( $\text{CI}_{50}$ ).

Cada uno de los compuestos de los Ejemplos 3 a 128 tienen valores de  $\text{CI}_{50}$  inferiores a 20  $\mu\text{M}$  o proporcional al menos una inhibición de un 50 % de la actividad de CDK2 a una concentración de 10  $\mu\text{M}$ . los compuestos deferentes tienen valores de  $\text{CI}_{50}$  inferiores a 1  $\mu\text{M}$ .

#### Protocolo B

CDK2/CiclinaA activada (Brown et al, Nat. Cell Biol., 1, páginas 438-443, 1999; Lowe, E.D., et al Biochemistry, 41, páginas 15625-15634, 2002) se diluye a 125 pM en tampón de ensayo de fuerza 2,5 X (MOPS 50 mM a pH 7,2,  $\beta$ -glicero-fosfato 62,5 mM, EDTA 12,5 mM,  $\text{MgCl}_2$  37,5 mM, ATP 112,5 mM, DTT 2,5 mM, ortovanadato sódico 2,5 mM, 0,25 mg/ml de albúmina de suero bovino), y 10  $\mu\text{l}$  mezclados con 10  $\mu\text{l}$  de mezcla de sustrato de histonas (60  $\mu\text{l}$  de histona bovina H1 (Upstate Biotechnology, 5 mg/ml), 940  $\mu\text{l}$  de  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP 35  $\mu\text{Ci}$ ) y se añadió a placas de 96 pocillos junto con 5  $\mu\text{l}$  de diversas diluciones del compuesto de ensayo en DMSO (hasta un 2,5 %). Se permite que la reacción evolucione durante 2 a 4 horas antes de su detención con un exceso de ácido orto-fosfórico (5  $\mu\text{l}$  a un 2 %). El  $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP que permanece sin incorporar en la histona H1 se separa de la histona fosforilada H1 sobre una placa de filtro MAPH de Millipore. Los pocillos de la placa MAPH se humedecen con ácido ortofosfórico al 0,5 %, y a continuación los resultados de la reacción se filtran con una unidad de filtración a vacío de Millipore a través de los pocillos. Después de la filtración, el residuo se lava dos veces con 200  $\mu\text{l}$  de ácido ortofosfórico al 0,5 %. Una vez que los filtros se han secado, se añaden 20  $\mu\text{l}$  de Microscint 20 de centelleo, y se cuenta la continuación en un Topcount de Packard durante 30 segundos.

El % de inhibición de la actividad de CDK2 se calcula y se representa para determinar la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir un 50 % de la actividad de CDK2 ( $\text{CI}_{50}$ ).

#### Ensayo de CDK1/CiclinaB.

El ensayo de CDK1/CiclinaB es idéntico al de la CDK2/CiclinaA anterior excepto en que se usa CDK1/CiclinaB (Upstate Discovery) y la enzima se diluye a 6,25 nM.

#### EJEMPLO 307

##### Ensayo de Actividad Inhibidora de GSK3-B/Aurora Quinasa

Aurora A (Upstate Discovery) o GSK3- $\beta$  (Upstate Discovery) se diluyen a 10 nM y 7,5 nM respectivamente en MOPS 25 mM, pH 7,00, 25 mg/ml de BSA, Brij-35 al 0,0025 %, glicerol al 1,25 %, EDTA 0,5 mM,  $\text{MgCl}_2$  25 mM,  $\beta$ -mercaptoetanol al 0,025 %, ATP 37,5 mM y 10  $\mu\text{l}$  mezclados con 10  $\mu\text{l}$  de mezcla de sustratos. La mezcla de sustratos para Aurora es péptido Kemptide 500  $\mu\text{M}$  (LRRASLG, Upstate Discovery) en 1 ml de agua con  $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP 35  $\mu\text{Ci}$ . La mezcla de sustratos para GSK3- $\beta$  es fosfoglucogeno sintasa péptido-2 12,5  $\mu\text{M}$  (Upstate Discovery) en 1 ml de agua con  $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP 35  $\mu\text{Ci}$ . Se añaden enzima y sustrato a placas de 96 pocillos junto con 5  $\mu\text{l}$  diversas diluciones del compuesto de ensayo en DMSO (hasta un 2,5 %). Se permite que la reacción evolucione durante 30 minutos (Aurora) o 3 horas (GSK3- $\beta$ ) antes de su detención con un exceso de ácido orto-fosfórico (5  $\mu\text{l}$  a un 2 %). El procedimiento de filtración es como para el ensayo anterior de CDK2/CiclinaA Activada.

#### EJEMPLO 309

##### Ensayos Comparativos

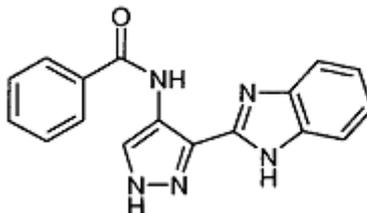
Las actividades de los nuevos compuestos de la invención como inhibidores de CDK se han comparado con las actividades de los compuestos que se divulgan en el documento WO 03/035065 (Aventis). Entre el gran número de compuestos que se divulgan en el documento WO 03/035065, están compuestos que contienen un esqueleto de anillo de 4-benzimidamino-3-(2-benzimidazolil)-pirazol.

Los siguientes ejemplos comparativos ilustran el efecto sobre la actividad inhibidora de CDK diferencias del patrón de sustitución sobre el anillo de fenilo del grupo benzimidamino.

EJEMPLO COMPARATIVO A

El Compuesto A que sigue a continuación se divulga como una combinación de A1-B32 en la página 110, columna 2 de la tabla 2 del documento WO 03/035065.

5



Este compuesto se puede preparar mediante los métodos generales que se exponen en el documento WO 03/035065. Como alternativa, se puede preparar mediante el método que se expone en el Ejemplo 3 en el presente documento.

10

En la Tabla que sigue a continuación, la actividad inhibidora de CDK del Compuesto A (determinada usando el protocolo que se ha expuesto en el Ejemplo 306 mencionado anteriormente) se compara con las actividades inhibidoras de CDK de los nuevos compuestos de la invención que tienen un grupo bencimidazol sin sustituir de forma similar pero que tienen sustituyentes sobre el anillo de fenilo.

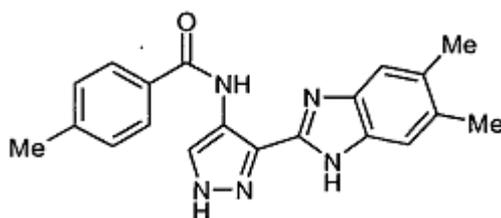
15

Compuesto/Ejemplo N°.	Sustitución en el anillo de fenilo	CI <sub>50</sub> (μM) o% de inhibición
Compuesto A	Sin sustituir	0,0967 μM
Ejemplo 6	2,6-difluorofenilo	0,0048 μM
Ejemplo 43	2-cloro-6-fluorofenilo	52 % @ 0,003 μM
Ejemplo 44	2-fluoro-6-metoxifenilo	57 % @ 0,003 μM
Ejemplo 56	2,4,6-trifluorofenilo	58 % @ 0,003 μM
Ejemplo 57	2-cloro-6-metilfenilo	41 % @ 0,003 μM
Ejemplo 59	2,6-diclorofenilo	67 % @ 0,003 μM

EJEMPLO COMPARATIVO B

El Compuesto B que sigue a continuación se divulga como una combinación de A9-B101 en la columna 1 de la tabla en la página 117 del documento WO 03/035065 y se hace a modo de ejemplo como en el Ejemplo (y) en la página 428 del documento WO 03/035065. El compuesto B se puede preparar mediante el método que se describe en el documento WO 03/035065 o mediante el método del Ejemplo 128 en el presente documento.

20



25

El Compuesto B tiene una CI<sub>50</sub> de 3 μM en el ensayo de inhibición de CDK que se describe en el Ejemplo 306. Por el contrario, el compuesto del Ejemplo 73, que es el análogo de 2,6-difluorofenilo del Compuesto B, tiene una CI<sub>50</sub> de 0,0046 μM.

30

La actividad antiproliferativa de los compuestos de la invención se ha determinado midiendo la inhibición del crecimiento celular en la línea celular de HCT-116. El Ejemplo 73 tiene una CI<sub>50</sub> de 0,49 μM en la línea celular de HCT-116 (determinada usando el protocolo que se expone en el Ejemplo 310 que sigue a continuación) en comparación con el Compuesto B que tiene una CI<sub>50</sub> de 5,7 μM en la línea celular de HCT-116

35

EJEMPLO 310Ensayos de Selectividad de CDK

5 Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo para la actividad inhibidora de quinasas frente a un número de quinasas diferentes usando el protocolo general que se describe en el Ejemplo 129, pero modificado tal como se expone a continuación.

10 Las quinasas se diluyen a una solución de reservas de trabajo de 10x en MOPS 20 mM a pH 7,0, EDTA 1m M,  $\gamma$ -mercaptoetanol al 0,1 %, Brij-35 al 0,01 %, glicerol al 5 %, 1 mg/ml de BSA. Una unidad es igual a la incorporación de 1 nmol de fosfato por minuto en 0,1 mg/ml de histona H1, o sustrato peptídico CDK7 a 30 °C con una concentración final de ATP de 100  $\mu$ M.

15 El sustrato para todos los ensayos de CDK (excepto para CDK7) es histona H1, diluida a solución de reserva de trabajo 10X en MOPS 20 mM a pH 7,4 antes de su uso. El sustrato para CDK7 es un péptido específico dividido a su 10X en agua desionizada.

Procedimiento de Ensayo para CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina E, CDK3/ciclina E, CDK5/p35, CDK6/ciclina D3:

20 En un volumen de reacción final de 25  $\mu$ l, la enzima (5-10 mU) se incuba con MOPS 8 mM a pH 7,0, EDTA 0,2 mM, 0,1 mg/ml de histona H1, Acetato de Mg 10 mM y [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP] (actividad específica aprox 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción comienza mediante la adición de Mg<sup>2+</sup> [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP]. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente la reacción se detiene mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de ácido fosfórico al 3 %. 10 ml de la reacción se aplican puntualmente sobre una malla de filtro P30 y se lava 3 veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y hacer el recuento.

Procedimiento de ensayo para CDK7/ciclina H/MAT1

30 En un volumen de reacción final de 25  $\mu$ l, la enzima (5-10 mU) se incuba con MOPS 8 mM a pH 7,0, EDTA 0,2 mM, péptido 500  $\mu$ M, Acetato de Mg 10 mM y [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP] (actividad específica aprox 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción comienza mediante la adición de Mg<sup>2+</sup> [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP]. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente la reacción se detiene mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de ácido fosfórico al 3 %. 10 ml de la reacción se aplican puntualmente sobre una malla de filtro P30 y se lava 3 veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y hacer el recuento.

Los compuestos de los Ejemplos 6, 12, 13, 14, 21 y 41 tienen valores de  $CI_{50} < 1\mu$ M frente al CDK 1, 3 y 5.

EJEMPLO 311Actividad Antiproliferativa

40 Las actividades antiproliferativas de los compuestos de la invención se determinaron midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento celular en un número de líneas celulares. La inhibición del crecimiento celular se midió usando el ensayo de Azul de Alamar (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157-167). El método se basa en la capacidad de células viables para reducir la resazurina a su producto fluorescente resorufina. Para cada ensayo de proliferación, se sembraron células sobre placas de 96 pocillos y se permitió la recuperación durante 16 horas antes de la adición de compuestos inhibidores durante un periodo adicional de 72 horas. Al final del periodo de inflación, se añadió Azul de Alamar al 10 % (v/v) y se incubó durante un periodo adicional de 6 horas antes de la determinación del producto fluorescente a 535 nm ex / 590 nm em. En el caso del ensayo celular creativo, las células se mantuvieron en confluencia durante 96 horas antes de la adición de compuestos inhibidores durante un periodo adicional de 72 horas. El número de células viables se determinó mediante el ensayo de Azul de Alamar Blue tal como se ha hecho anteriormente. Todas las líneas celulares se obtuvieron de la ECACC (Colección Europea de Cultivos celulares).

55 Siguiendo el protocolo que se ha expuesto anteriormente, se encontró que compuestos de la invención inhibían el crecimiento celular en un número de líneas celulares.

EJEMPLO 312Medida de la actividad inhibidora frente Glucógeno Sintasa Quinasa-3 (GSK-3)

60 GSK3 $\beta$  (humana) se diluye a una solución de reserva de trabajo 10x en Tris 50 mM a pH 7,5, EGTA 0,1 mM, vanadato sódico 0,1 mM,  $\beta$ -mercaptoetanol al 0,1 %, 1 mg/ml de BSA. Una unidad es igual a la incorporación de 1 nmol de fosfato por minuto fosfo-glucógeno sintasa péptido 2 por minuto.

En un volumen de reacción final de 25  $\mu$ l, GSK3 $\beta$  (5-10 mU) se incuba con MOPS 8 mM a pH 7,0, EDTA 0,2 mM, YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(p)EDEEE 20  $\mu$ M (péptido fosfo GS2), Acetato de Mg 10 mM y [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP] (actividad específica aprox 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción comienza mediante la adición de Mg<sup>2+</sup> [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP]. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente la reacción se detiene mediante la adición de 5  $\mu$ l de una solución de ácido fosfórico al 3 %. 10  $\mu$ l de la reacción se aplican puntualmente sobre una malla de filtro P30 y se lava 3 veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 50 mM y una vez en metanol antes de secar y hacer el recuento.

Los compuestos de los Ejemplos 6 y 12 tienen valores de CI<sub>50</sub> < 1  $\mu$ M frente al GSK3 $\beta$ .

## FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

### EJEMPLO 313

#### (i) Formulación de Comprimidos

Una composición de comprimidos que contiene un compuesto de fórmula (VII) se prepara mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y se comprime para formar un comprimido de una manera conocida.

#### (ii) Formulación de Cápsulas

Una formulación de cápsulas se prepara mezclando 100 mg de un compuesto de fórmula (VII) con 100 mg de lactosa y rellenando la mezcla resultante en cápsulas convencionales de gelatina dura opaca.

### EJEMPLO 314

#### Determinación de la Actividad Antifúngica

La actividad antifúngica de los compuestos de fórmula (VII) termina usando siguiente protocolo.

Los compuestos se someten a ensayo frente a un perfil de hongos que incluyen Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida albicans-ATCC 36082 y Cryptococcus neoformans. Los organismos de ensayo se mantienen en medios inclinados de Agar de Dextrosa Sabourahd a 4 °C. Se preparan suspensiones en singlete de cada organismo desarrollando la levadura durante una noche a 27 °C en un tambor giratorio en caldo de cultivo con base de levadura-nitrógeno (YNB) con aminoácidos (Difco, Detroit, Mich.), pH 7,0 con ácido morfolino propanosulfónico 0,05 M (MOPS). La suspensión se centrifuga a continuación y se lava dos veces con NaCl al 0,85 % antes de sonicar suspensión celular lavada durante 4 segundos (Sonicador Branson, modelo 350, Danbury, Conn.). Se hace recuento de las blastosporas singlete en un hemocitómetro y se ajusta a la concentración deseada en NaCl al 0,85 %.

La actividad de los compuestos de ensayo se determina usando una modificación de una técnica de microdilución en caldo de cultivo. Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO en una relación de 1,0 mg/ml y a continuación se diluyen a 64  $\mu$ g/ml en caldo de cultivo de YNB, pH 7,0 con MOPS (como el control se usa Fluconazol) para proporcionar una solución de trabajo de cada compuesto. Usando una placa de 96 pocillos, los pocillos 1 y 3 a 12 se preparan con caldo de cultivo de YNB, se hacen diluciones 10 veces de la solución del compuesto en los pocillos 2 a 11 (los intervalos de concentración son de 64 la 0,125  $\mu$ g/ml). El pocillo 1 sirve como un control estéril y blanco para los ensayos de espectrofotometría. El pocillo 12 sirve como un control de crecimiento. Las placas de microtitulación se inoculan con 10  $\mu$ l en cada uno de los pocillos 2 a 11 (el tamaño del inóculo final es de 10<sup>4</sup> organismos/ml). Las placas inoculadas se incuban durante 48 horas a 35 °C. Los valores de la CI<sub>50</sub> se determinan por vía espectrofotométrica midiendo la absorbancia a 420 nm (Lector Automático de Microplacas, DuPont Instruments, Wilmington, Del.) después de agitación de las placas durante 2 minutos con una mezcladora vorticial (Mezcladora Vorte-Genie 2, Scientific Industries, Inc., Bolemia, N.Y.). El punto final de la CI<sub>50</sub> se define como la concentración más baja del fármaco que presenta aproximadamente una reducción de un 50 % (o superior) del crecimiento en comparación con el pocillo de control. Con e ensayo de turbidez, ésto se define como la concentración más baja de fármaco a la que la turbidez en el pocillo es < 50 % del control (CI<sub>50</sub>). Las Concentraciones Citolíticas Mínimas (MCC) se determinan mediante el subcultivo de todos los pocillos desde la placa de 96 pocillos sobre una placa de Agar de Dextrosa Sabourahd (SDA), incubando durante 1 a 2 días a 35 °C y a continuación comprobando la viabilidad.

### EJEMPLO 315

#### Protocolo para la Evaluación Biológica del Control de Infección Fúngica Total en Plantas in vivo

Los compuestos de fórmula (VII) se disuelven en acetona, con diluciones posteriores en serie en acetona para obtener un intervalo de concentraciones deseadas. Los volúmenes finales del tratamiento se obtienen añadiendo 9

volúmenes de solución acuosa de Tween-20™ al 0,05 % o Triton X-100™ al 0,01 %, dependiendo del agente patógeno.

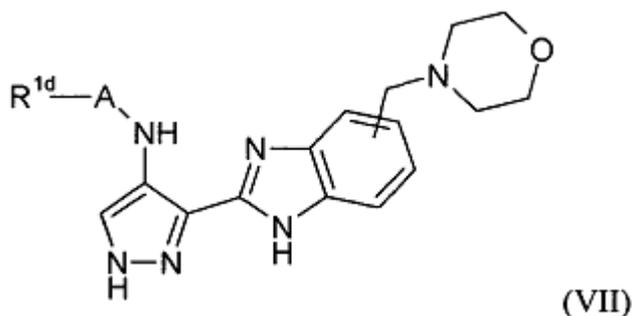
5 Las composiciones se usan a continuación para someter a ensayo la actividad de los compuestos de la invención frente al tizón del tomate (*Phytophthora infestans*) usando el siguiente protocolo. Los tomates (de la variedad Rutgers) se cultivan a partir de semillas en una mezcla para macetas a base de turba sin suelo hasta que las plántulas tienen 10-20 cm de altura. Las plantas se pulverizan a continuación hasta deslave con el compuesto de ensayo con una cantidad de 100 ppm. Después de 24 horas, las plantas de ensayo se inoculan por pulverización con una suspensión acuosa de esporangios de *Phytophthora infestans*, y se mantiene en una cámara en con rocío durante una noche. Las plantas se transfieren a continuación al invernadero hasta que se desarrolla la enfermedad en las plantas de control sin tratar.

10 También se usan protocolos similares para someter a ensayo la actividad de los compuestos de la invención para combatir la Roya Parda del Trigo (*Puccinia*), Oídio Pulverulento del Trigo (*Erysiphe graminis*), Trigo (variedad Monon), Mancha de la Hoja del Trigo (*Septoria tritici*), y Mancha de la Gluma del Trigo (*Leptosphaeria nodorum*).

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende:

5 (i) un compuesto de fórmula (VII):



10 o una sal, N-óxido o solvato del mismo; donde

A es  $-(CH_2)_m-(B)_n-$ ; donde m es 0 o 1, n es 1 y B es C=O o  $NR^g(C=O)$ ;

$R^g$  es hidrógeno;

$R^{1d}$  es un grupo  $R^1$  donde  $R^1$  es hidrógeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros en el anillo, o un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido;

15 donde los sustituyentes opcionales para el grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  se seleccionan entre hidroxilo, oxo, alcoxi, carboxi, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o di-hidrocarbilamino  $C_{1-4}$ , y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo;

y, donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos en cada caso están sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos sustituyentes  $R^{10}$  seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi,

20 amino, mono- o di-hidrocarbilamino  $C_{1-4}$ , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo; un grupo  $R^a-R^b$  donde  $R^a$  es un enlace, O, CO,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$ ,  $X^1C(X^2)X^1$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,  $SO_2NR^c$  o  $NR^cSO_2$ ; y  $R^b$  se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, y un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

25 seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino  $C_{1-4}$ , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  pueden estar opcionalmente reemplazados con O, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,

$X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$  o  $X^1C(X^2)X^1$ ; o dos grupos adyacentes  $R^{10}$ , junto con los átomos de carbono o heteroátomos a los que están unidos pueden formar un anillo de heteroarilo de 5 miembros o un anillo carbocíclico o

30 heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, donde los grupos heteroarilo y heterocíclico mencionados contienen hasta 3 miembros en el anillo que son heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

$R^c$  se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo  $C_{1-4}$ ; y

$X^1$  es O, S o  $NR^c$  y  $X^2$  es =O, =S o = $NR^c$ ;

y con la condición de que cuando el grupo sustituyente  $R^{10}$  comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, el grupo carbocíclico o heterocíclico mencionado puede estar sin sustituir o puede estar

35 sustituido en sí mismo con uno o más grupos sustituyentes adicionales  $R^{10}$  y donde (a) dichos grupos sustituyentes adicionales  $R^{10}$  incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, que no están en sí mismos sustituidos adicionalmente; o (b) los sustituyentes adicionales mencionados no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos pero se seleccionan de otro modo entre los grupos que se han indicado anteriormente en la

definición de  $R^{10}$ , y

40 (ii) uno u otros agentes terapéuticos más.

2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $R^1$  es un grupo carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 12 miembros en el anillo.

3. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde  $R^1$  está sin sustituir.

4. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde el grupo carbocíclico no aromático sustituido o sin sustituir tiene de 3 a 6 miembros en el anillo.

5. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde el grupo  $R^1$  carbocíclico no aromático sustituido o sin sustituir es un grupo cicloalquilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A es NH(C=O) o C=O y R<sup>1d</sup> es un grupo R<sup>1a</sup> donde R<sup>1a</sup> se selecciona entre:

- 5      ○ grupos arilo monocíclico de 6 miembros sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup> con la condición de que cuando el grupo arilo está sustituido con un grupo metilo, al menos está presente un sustituyente distinto de metilo;
- 10     ○ grupos heteroarilo monocíclico de 6 miembros que contienen un solo miembro en el anillo que es heteroátomo que es nitrógeno, grupos heteroarilo que están sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup>;
- 15     ○ grupos heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contienen hasta tres miembros en el anillo que son heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y azufre, y que están opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup>;
- 20     ○ grupos heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contienen un solo miembro en el anillo que es heteroátomo de oxígeno y opcionalmente un miembro en el anillo que es heteroátomo de nitrógeno, y que está sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup> con la condición de que cuando el grupo heteroarilo contiene un miembro del anillo de nitrógeno y está sustituido con un grupo metilo, al menos está presente un sustituyente distinto de metilo;
- 25     ○ grupos arilo y heteroarilo bicíclico que tienen hasta cuatro miembros en el anillo que son heteroátomos y donde un anillo es aromático y el otro anillo no es aromático, o donde ambos anillos son aromáticos, grupos bicíclicos que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup>;
- 30     ○ grupos heterocíclico saturado unido a C monocíclico de cuatro miembros, seis miembros y siete miembros que contienen hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, grupos heterocíclicos que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup> con la condición de que cuando el grupo heterocíclico tiene seis miembros en el anillo y contiene solo un heteroátomo que es oxígeno, al menos un sustituyente R<sup>10c</sup> está presente;
- 35     ○ grupos heterocíclico saturado unido a C monocíclico de cinco miembros que contienen hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, grupos heterocíclicos que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup> con la condición de que cuando el grupo heterocíclico tiene cinco miembros en el anillo y contiene solamente un heteroátomo que es nitrógeno, al menos un sustituyente R<sup>10c</sup> distinto de hidroxilo está presente;
- 40     ○ grupos cicloalquilo de cuatro y seis miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup>;
- 45     ○ grupos cicloalquilo de tres a cinco miembros sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup>; y
- 50     ○ un grupo Ph<sup>17</sup>CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> - donde Ph<sup>17</sup> es un grupo fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>10c</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son los mismos o diferentes y cada uno se selecciona entre hidrógeno y metilo; o R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo; o uno de R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> es hidrógeno y el otro se selecciona entre amino, metilamino, acilamino C<sub>1-4</sub>, y alcocarbonilamino C<sub>1-4</sub>;
- 55     ○ fenilo sin sustituir y fenilo sustituido con uno o más grupos metilo;
- 60     ○ grupos heteroarilo monocíclico de 6 miembros sin sustituir que contienen un solo miembro del anillo que es heteroátomo que es nitrógeno;
- 65     ○ furilo sin sustituir;
- 70     ○ grupos heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contienen un solo miembro del anillo que es heteroátomo de oxígeno y un miembro del anillo que es heteroátomo de nitrógeno, y que están sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos metilo;
- 75     ○ grupos heterocíclico saturado unido a C monocíclico de seis miembros sin sustituir que contienen solamente un heteroátomo que es oxígeno; y
- 80     ○ grupos cicloalquilo de tres y cinco miembros sin sustituir;

y R<sup>10c</sup> se selecciona entre:

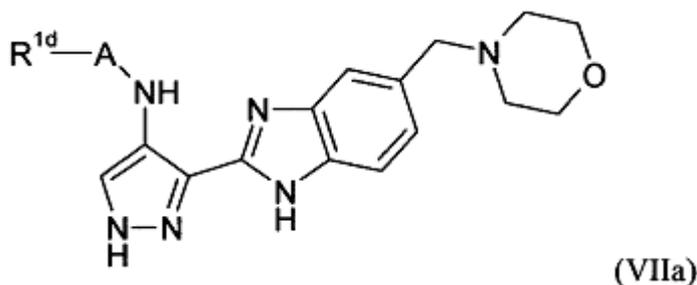
- 85     ○ halógeno;
- 90     ○ hidroxilo;
- 95     ○ hidrocarbilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y halógeno;
- 100    ○ hidrocarbilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno y anillos heterocíclico saturado de cinco y seis miembros que contienen uno o dos miembros en el anillo que son heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 105    ○ S-hidrocarbilo C<sub>1-4</sub>;
- 110    ○ fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, fluoro y cloro;
- 115    ○ grupos heteroarilo que tienen 5 o 6 miembros en el anillo y que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, grupos heteroarilo que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, fluoro y cloro;
- 120    ○ grupos heterocíclico no aromático de 5 y 6 miembros que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, fluoro y cloro;
- 125    ○ ciano, nitro, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di-alquilamino C<sub>1-4</sub>, acilamino C<sub>1-4</sub>, alcocarbonilamino C<sub>1-4</sub>;
- 130    ○ un grupo R<sup>19</sup>-S(O)<sub>n</sub> donde n es 0, 1 o 2 y R<sup>19</sup> se selecciona entre amino; alquilamino C<sub>1-4</sub>; di-alquilamino C<sub>1-4</sub>; hidrocarbilo C<sub>1-4</sub>; fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>;

trifluorometilo, fluoro y cloro; y grupos heterocíclico no aromático de 5 y 6 miembros que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes de grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; y

- 5     o un grupo R<sup>20</sup>-Q- donde R<sup>20</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, fluoro y cloro; y Q es un grupo conector seleccionado entre OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, NH, CH<sub>2</sub>NH, NCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, NHCO y CONH.

7. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula (VII) es un compuesto de fórmula (VIIa):

10



donde R<sup>1d</sup> y A son tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

- 15     8. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 7 donde A es NH(C=O).

9. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 8 donde A es C=O.

- 20     10. Una combinación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente donde el uno u otros agentes terapéuticos más se seleccionan entre agentes anticáncer que incluyen:

- inhibidores de la topoisomerasa
- agentes de alquilación
- antimetabolitos
- 25     - aglutinantes de ADN
- inhibidores de microtúbulos (agentes de dirección a tubulina)
- radioterapia.

- 30     11. Una combinación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente donde el uno u otros agentes terapéuticos más se seleccionan entre agentes anticáncer que incluyen cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, irinotecán, fludarabina, 5FU, taxanos y mitomicina C.

- 35     12. Una combinación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente donde el compuesto de fórmula (Ia) y el uno u otros agentes terapéuticos más se administran simultáneamente o secuencialmente.

13. Una combinación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente donde el compuesto de fórmula (Ia) y el uno u otros agentes terapéuticos más se formulan juntos en una forma de dosificación que contiene dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos.

- 40     14. Una combinación de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para uso en medicina.

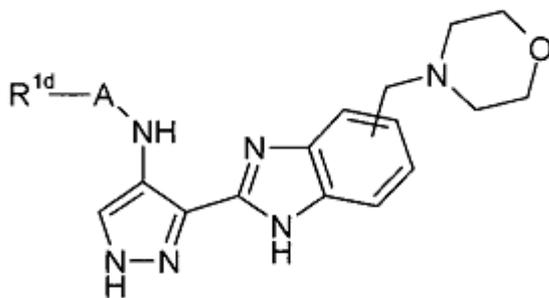
15. Una combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 14 para el tratamiento de un cáncer.

- 45     16. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (VII) tal como se define en la reivindicación 1, y uno u otros agentes terapéuticos o profilácticos más junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, cargas, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables.

17. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

50

18. Un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

o una sal, N-óxido o solvato del mismo; donde

- 5 A es  $-(CH_2)_m-(B)_{n-}$ ; donde m es 0 o 1, n es 1 y B es C=O o  $NR^g(C=O)$ ;  
 $R^g$  es hidrógeno;  
 $R^{1d}$  es un grupo  $R^1$  donde  $R^1$  es hidrógeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros en el anillo, o un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido;  
 10 donde los sustituyentes opcionales para el grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  se seleccionan entre hidroxilo, oxo, alcoxi, carboxi, halógeno, ciano, nitro, amino, mono- o di-hidrocarbilarmino  $C_{1-4}$ , y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo;  
 y, donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos en cada caso están sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos sustituyentes  $R^{10}$  seleccionados entre halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilarmino  $C_{1-4}$ , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo; un grupo  $R^a-R^b$  donde  $R^a$  es un enlace, O, CO,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$ ,  $X^1C(X^2)X^1$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,  $SO_2NR^c$  o  $NR^cSO_2$ ; y  $R^b$  se selecciona entre hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, y un grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilarmino  $C_{1-4}$ , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo y donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo  $C_{1-8}$  pueden estar opcionalmente reemplazados con O, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^c$ ,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$  o  $X^1C(X^2)X^1$ ; o dos grupos adyacentes  $R^{10}$ , junto con los átomos de carbono o heteroátomos a los que están unidos pueden formar un anillo de heteroarilo de 5 miembros o un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, donde los grupos heteroarilo y heterocíclico mencionados contienen hasta 3 miembros en el anillo que son heteroátomos seleccionados entre N, O y S;  
 20  $R^c$  se selecciona entre hidrógeno e hidrocarbilo  $C_{1-4}$ ; y  
 $X^1$  es O, S o  $NR^c$  y  $X^2$  es =O, =S o  $NR^c$ ;  
 y con la condición de que cuando el grupo sustituyente  $R^{10}$  comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, el grupo carbocíclico o heterocíclico mencionado puede estar sin sustituir o puede estar sustituido en sí mismo con uno o más grupos sustituyentes adicionales  $R^{10}$  y donde (a) dichos grupos sustituyentes adicionales  $R^{10}$  incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, que no están en sí mismos sustituidos adicionalmente; o (b) los sustituyentes adicionales mencionados no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos pero se seleccionan de otro modo entre los grupos que se han indicado anteriormente en la definición de  $R^{10}$ ;
- 25  
 30  
 35 para uso en el tratamiento de una enfermedad que es:

- infecciones víricas; o
- enfermedades inflamatorias crónicas; o
- 40 - trastornos neurodegenerativos; o
- enfermedades cardiovasculares; o
- glomerulonefritis; o
- síndrome mielodisplásico; o
- lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, apoplejía o lesión por reperfusión; o
- enfermedades hepáticas inducidas por toxinas relacionadas con el alcohol; o
- 45 - enfermedades hematológicas; o
- enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético; o
- rinosinusitis sensible a la aspirina; o
- fibrosis quística; o
- esclerosis múltiple; o
- 50 - enfermedades renales; o
- dolor por cáncer.