

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 385**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/38** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2007 E 07870263 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2091920**

54 Título: **Pirazoles sustituidos, composiciones que los contienen, procedimiento de fabricación y utilización**

30 Prioridad:

**10.11.2006 FR 0609812**

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

**09.02.2015**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**BJERGARDE, KIRSTEN;  
DODSON, MARK;  
MAUGER, JACQUES;  
NAIR, ANIL;  
PATEK, MARCEL y  
TABART, MICHEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 528 385 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Pirazoles sustituidos, composiciones que los contienen, procedimiento de fabricación y utilización

La presente invención se refiere principalmente a compuestos químicos nuevos, particularmente a pirazoles sustituidos, a las composiciones que los contienen, y a su utilización como medicamentos.

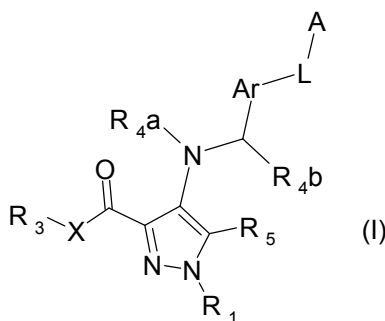
- 5 Más particularmente, y según un primer aspecto, la invención se refiere a nuevos pirazoles sustituidos específicos que presentan una actividad anticancerígena, a través de la modulación de la actividad de proteínas, en particular de quinasas.

10 Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilos de restos específicos de proteínas tales como restos de tirosina, serina o treonina. Dichas fosforilaciones pueden modificar de forma importante la función de las proteínas; así, las proteínas quinasas juegan un papel importante en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, incluyendo principalmente el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular, la migración celular o la supervivencia celular. Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la actividad de una proteína quinasa, algunos procesos representan dianas atractivas para tratar las enfermedades cancerosas, así como otras enfermedades.

- 15 El documento WO 2005/012256 describe pirazoles disustituidos y sus utilidades como inhibidores de las quinasas CDKs y GSK-3.

20 Así, uno de los objetivos de la presente invención es proponer composiciones que tienen una actividad anticancerígena, actuando en particular frente a las quinasas. Entre las quinasas para las que se investiga una modulación de la actividad, se pueden citar KDR, Tie2, VEGFR-1, PDGFR, FGFR, FLT1. Se prefieren las quinasas KDR y/o Tie2.

Estos productos responden a la fórmula general (I) siguiente:



Fórmula (I)

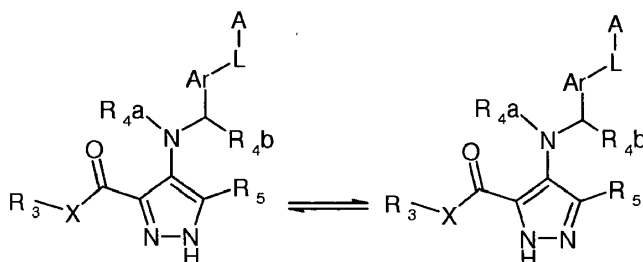
en la que:

- 25 1) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido;
- 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH-CO-NH y O-CO-NH;
- 3) R1 se selecciona del grupo constituido por: H, R6, COR6, SO2R6, en el que R6 se elige entre H, OR7, NR8R9, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que R7 se elige entre H, fenilo, alquilo, y en el que R8 y R9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R8 y R9 están unidos entre sí para formar un ciclo saturado de 5 a 8 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N;
- 30 4) X se selecciona del grupo constituido por: O y NH ;
- 5) R3 se selecciona del grupo constituido por: H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido;
- 6) R4a se selecciona del grupo constituido por: H y alquilo(C1-C4);
- 7) R4b se selecciona del grupo constituido por: H y alquilo(C1-C4);
- 8) R5 se selecciona del grupo constituido por: H, halógeno, R10, CN, O(R10), OC(O)(R10), OC(O)N(R10)(R11), OS(O2)(R10), N(R10)(R11), N=C(R10)(R11), N(R10)C(O)(R11), N(R10)C(O)O(R11), N(R12)C(O)N(R10)(R11), N(R12)C(S)N(R10)(R11), N(R10)S(O2)(R11), C(O)(R10), C(O)O(R10), C(O)N(R10)(R11), C(=N(R11))(R10),
- 40

C(=N(OR<sub>11</sub>))(R<sub>10</sub>), S(R<sub>10</sub>), S(O)(R<sub>10</sub>), S(O<sub>2</sub>)(R<sub>10</sub>), S(O<sub>2</sub>)O(R<sub>10</sub>), S(O<sub>2</sub>)N(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>); en el que cada R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquilenos, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, alquilo sustituido, alquilenos sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclo sustituido.

- 5 el término "sustituido" hace referencia a uno o varios sustituyentes diferentes de H, elegido entre halógeno; alquilo; arilo; heteroarilo, cicloalquilo; heterociclo; alquilenos; alquinilo; OH; O-alquilo; O-alquilenos; O-arilo, O-heteroarilo; NH<sub>2</sub>; NH-alquilo; NH-arilo; NH-heteroarilo; N-alquilo-alquilo' en el que alquilo' y alquilo son dos alquilos idénticos o diferentes; SH; S-alquilo; S-arilo; S(O<sub>2</sub>)H; S(O<sub>2</sub>)-alquilo; S(O<sub>2</sub>)-arilo; SO<sub>3</sub>H; SO<sub>3</sub>-alquilo; SO<sub>3</sub>-arilo; CHO; C(O)-alquilo; C(O)-arilo; C(O)OH; C(O)O-alquilo; C(O)O-arilo; OC(O)-alquilo; OC(O)-arilo; C(O)NH<sub>2</sub>; C(O)NH-alquilo; C(O)NH-arilo; NHCHO; NHC(O)-alquilo; NHC(O)-arilo; NH-cicloalquilo; NH-heterociclo.
- 10

Cuando R<sub>1</sub> es H, las dos formas tautómeras indicadas más adelante pertenecen a la invención:



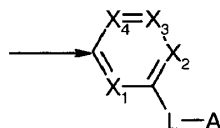
En los productos de fórmula (I), R<sub>1</sub> es ventajosamente H.

- 15 En los productos de fórmula (I), R<sub>3</sub> es ventajosamente H y X es ventajosamente NH, o bien, R<sub>3</sub> es ventajosamente metilo y X es ventajosamente O.

En los productos de fórmula (I), R<sub>5</sub> es ventajosamente H.

Un sustituyente Ar según la invención puede elegirse entre fenilo, piridilo, tienilo, furilo, y pirrolilo, sustituido con R'<sub>5</sub>, en el que R'<sub>5</sub> tiene la misma definición que R<sub>5</sub>.

En los productos de fórmula (I), Ar- L-A es ventajosamente:



- 20 en el que cada X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> se elige independientemente entre N y C-R'<sub>5</sub>, en el que R'<sub>5</sub> tiene la misma definición que R<sub>5</sub>.

Más particularmente, R'<sub>5</sub> puede seleccionarse del grupo constituido por H, F, Cl, metilo, NH<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, y CONH<sub>2</sub>. Un sustituyente Ar es ventajosamente un fenilo en el que R'<sub>5</sub> es H.

- 25 Un sustituyente A según la invención puede seleccionarse del grupo constituido por fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, y benzotiazolilo sustituido opcionalmente.

- 30 Más particularmente, un sustituyente A según la invención puede seleccionarse del grupo constituido por fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; sustituido opcionalmente. Un sustituyente A es ventajosamente fenilo, sustituido opcionalmente.

Entre los productos de fórmula (I) objeto de la presente invención, se puede citar principalmente un primer grupo de productos para los que R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> son H, y A, Ar, L, R<sub>1</sub>, X, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido anteriormente.

Entre los productos del primer grupo se puede citar principalmente un primer sub-grupo de productos para los que:

- 1) A y Ar son fenilos, sustituidos opcionalmente;
- 35 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH-CO-NH y O-CO-NH;
- 3) X es NH y R<sub>3</sub> es H, o bien X es O y R<sub>3</sub> es metilo;
- 4) R<sub>1</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub> y R<sub>5</sub> son H;

Entre este primer sub-grupo, se puede citar además un sub-grupo de productos para los que:

- 1) A y Ar son fenilos, sustituidos opcionalmente;
- 2) L es NH-CO-NH;
- 3) X es NH y R<sub>3</sub> es H;
- 5 4) R<sub>1</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>ab</sub> y R<sub>5</sub> son H.

Entre los productos del primer grupo se puede citar principalmente un segundo sub-grupo de productos para los que:

- 1) A es un fenilo sustituido opcionalmente y Ar es una piridina, sustituida opcionalmente;
- 2) L se selecciona del grupo constituido por: NH-CO-NH y O-CO-NH;
- 3) X es NH y R<sub>3</sub> es H, o bien X es O y R<sub>3</sub> es metilo;
- 10 4) R<sub>1</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub> y R<sub>5</sub> son H;

Entre este segundo sub-grupo, se puede citar principalmente un sub-grupo de productos para los que:

- 1) A es un fenilo sustituido opcionalmente y Ar es una piridina, sustituida opcionalmente;
- 2) L es NH-CO-NH;
- 3) X es NH y R<sub>3</sub> es H;
- 15 4) R<sub>1</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub> y R<sub>5</sub> son H;

Entre los productos de fórmula (I) objeto de la presente invención, se puede citar principalmente un segundo grupo de productos para los que R<sub>4b</sub> es H, R<sub>4b</sub> es alquilo(C1-C4), y A, Ar, L, R<sub>1</sub>, X, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido anteriormente.

Entre los productos del segundo grupo se puede citar principalmente un primer sub-grupo de productos para los que:

- 20 1) A y Ar son fenilos, sustituidos opcionalmente;
- 2) L es NH-CO-NH;
- 3) X es NH y R<sub>3</sub> es H;
- 4) R<sub>1</sub>, R<sub>4a</sub> y R<sub>5</sub> son H;
- 5) R<sub>4b</sub> es metilo.

- 25 Entre los productos de fórmula (I) objeto de la presente invención, se puede citar principalmente un tercer grupo de productos para los que R<sub>4a</sub> es alquilo(C1-C4), R<sub>4b</sub> es H, y A, Ar, L, R<sub>1</sub>, X, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido anteriormente.

Entre los productos del tercer grupo se puede citar principalmente un primer sub-grupo de productos para los que:

- 1) A y Ar son fenilos, sustituidos opcionalmente;
- 30 2) L es NH-CO-NH;
- 3) X es NH y R<sub>3</sub> es H;
- 4) R<sub>1</sub>, R<sub>4b</sub> y R<sub>5</sub> son H;
- 5) R<sub>4a</sub> es metilo.

Entre los productos del tercer grupo se puede citar principalmente un segundo sub-grupo de productos para los que:

- 35 1) A y Ar son fenilos, sustituidos opcionalmente;
- 2) L es NH-CO-NH;
- 3) X es NH y R<sub>3</sub> es H;
- 4) R<sub>1</sub>, R<sub>4b</sub> y R<sub>5</sub> son H;

5) R<sub>4a</sub> es etilo.

A puede estar sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por: H, F, Cl, Br, I, OH, SH, SO<sub>3</sub>M, COOM, COO-alquilo, CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sub>14</sub>)CO(R<sub>15</sub>), N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>), alquilo, alquilo halogenado, alquilo-OH, alquilo-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>), alquilo-(R<sub>16</sub>), alquilo-COOM, alquilo-SO<sub>3</sub>M, cicloalquilo, alquileno, alquinilo, arilo, heteroarilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-arilo y S-heteroarilo, estando cada uno sustituido opcionalmente con un sustituyente elegido entre alquilo, halógeno, O-alquilo, N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>); en el que R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> se eligen independientemente entre H, alquilo, alquilo-OH, alquilo halogenado, alquilo-NH<sub>2</sub>, alquilo-COOM, alquilo-SO<sub>3</sub>M; en el que, cuando R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son simultáneamente diferentes de H, se pueden unir para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S; en el que M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el que R<sub>16</sub> es H o un heterociclo no aromático sustituido opcionalmente, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S. Cuando A está disustituido, los dos sustituyentes pueden unirse entre sí para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

A puede estar además sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo citado anteriormente completado con SiMe<sub>3</sub>, S-CHF<sub>3</sub>, SF<sub>5</sub>.

Más particularmente, A puede elegirse entre fenilo, pirazolilo o isoxazolilo, sustituido con al menos un grupo elegido entre H, halógeno, alquilo, alquilo halogenado, O-alquilo, COO-alquilo, O-alquilo halogenado. Un sustituyente A se selecciona ventajosamente del grupo constituido por: fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 2-cloro-4-(trifluorometil)fenilo, 4-metilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 3-etilfenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-fluorofenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3-cloro-4-(difluorometoxi)fenilo, 2,5-difluorofenilo y 4-metil-3-(trifluorometil)fenilo.

Un sustituyente A se selecciona además ventajosamente del grupo constituido por: 2-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 3-trimetilsilil-4-fluoro-fenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometil-piridin-2-il, 4-metoxi-piridin-2-il, 3-trifluorometil-4-cloro-fenilo, 2-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometilsulfanil-fenilo, 3-isopropil-fenilo, 3-isopropil-4-fluoro-fenilo, 3-pentafluorosulfanil-fenilo, 2-metoxi-5-terbutil-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 2-cloro-4-isopropil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-cloro-4-metil-fenilo y 2-cloro-5-metil-fenilo.

La presente invención comprende también los objetivos correspondientes a las combinaciones de los sub-grupos citados anteriormente.

Los productos según la invención pueden estar en forma:

- 1) no quiral, o
  - 2) racemica, o
  - 3) enriquecida en un estereoisómero, o
  - 4) enriquecida en un enantiómero;
- y estar opcionalmente salificados.

La presente invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que comprenden un producto según la invención, en combinación con un excipiente aceptable farmacéuticamente según el modo de administración elegido. La composición farmacéutica puede presentarse en forma sólida, líquida o de liposomas.

Entre las composiciones sólidas se pueden citar los polvos, las cápsulas, los comprimidos. Entre las formas orales también se pueden incluir las formas sólidas protegidas frente al medio ácido del estómago. Los soportes utilizados para las formas sólidas están constituidos principalmente por soportes minerales como fosfatos, carbonatos o soportes orgánicos como lactosa, celulosas, almidón o polímeros. Las formas líquidas están constituidas por soluciones, suspensiones o dispersiones. Contienen como soporte dispersivo bien agua, bien un disolvente orgánico (etanol, NMP u otros) o mezclas de agentes tensioactivos y disolventes o de agentes complejantes y disolventes.

Las formas líquidas serán preferentemente inyectables y, debido a ello, tendrán una formulación aceptable para dicha utilización.

Las vías de administración por inyección aceptables incluyen las vías intravenosa, intraperitoneal, intramuscular y subcutánea, prefiriéndose habitualmente la vía intravenosa.

La dosis administrada de los compuestos de la invención será adaptada por el médico en función de la vía de administración al paciente y del estado de este último.

Se describen compuestos útiles como agentes inhibidores de una o varias reacciones catalizadas por una quinasa. KDR y/o Tie2 son quinasas para los que los compuestos pueden ser útiles como inhibidores.

Las razones por las que se eligen estas quinasas son las siguientes:

#### KDR

- 5 KDR (Receptor con Dominio de inserción Quinasa, Kinase insert Domain Receptor) también llamado VEGF-R2 (Receptor 2 del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), se expresa principalmente en las células endoteliales. Este receptor une el factor pro-angiogénico VEGF, por lo que hace de mediador de una señal transduccional a través de la activación de su dominio quinasa intracelular. La inhibición directa de la actividad quinasa de VEGF-R2 permite reducir el fenómeno de angiogénesis en presencia de VEGF exógeno (Vascular Endothelial Growth Factor: factor de crecimiento vascular endotelial) (Strawn et al., Cancer Research, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Este proceso se ha demostrado principalmente mediante mutantes VEGF-R2 (Millauer et al., Cancer Research, 1996, vol. 56, p.1615-1620). El receptor VEGF-R2 no parece tener ninguna otra función en adultos aparte de la vinculada a la actividad angiogénica de VEGF. Además de este papel fundamental en el proceso dinámico angiogénico, los resultados recientes sugieren que la expresión de VEGF contribuye a la supervivencia de las células tumorales después de la quimioterapia y de la radioterapia, subrayando la sinergia potencial de los inhibidores de KDR con otros agentes (Lee et al. Cancer Research, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

#### Tie2

- 20 Tie-2 (TEK) es un miembro de una familia de receptores con tirosina quinasa, específico de las células endoteliales. Tie2 es el primer receptor con actividad tirosina quinasa del que se conoce a la vez el agonista (angiopoyetina 1 o Ang1) que estimula la autofosforilación del receptor y la señalización celular [S. Davis et al (1996) Cell 87, 1161-1169] y el antagonista (angiopoyetina 2 o Ang2) [P.C. Maisonpierre et al. (1997) Science 277, 55-60]. La angiopoyetina 1 puede tener un efecto sinérgico con el VEGF en las últimas etapas de la neo-angiogénesis [Asahara T. Circ. Res.(1998) 233-240]. Los experimentos de inactivación génica y las manipulaciones transgénicas de la expresión de Tie2 o de Ang1 dan lugar a animales que presentan defectos en la vascularización [D.J. Dumont et al (1994) Genes Dev. 8, 1897-1909 y C. Suri (1996) Cell 87, 1171-1180]. La unión de Ang1 a su receptor da lugar a la autofosforilación del dominio quinasa de Tie2 que es esencial para la neovascularización así como para el reclutamiento y la interacción de los vasos con los pericitos y las células musculares lisas; estos fenómenos contribuyen a la maduración y a la estabilidad de los vasos recién formados [P.C. Maisonpierre et al (1997) Science 277, 55-60]. Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 y Lin P. (1998) PNAS 95, 8829-8834, han mostrado una inhibición del crecimiento y de la vascularización tumoral, así como una disminución de las metástasis de pulmón, durante las infecciones adenovirales o inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en modelos de xenoinjertos de tumor de mama y melanoma.

- 35 Por las razones que se indican a continuación, los inhibidores de Tie2 pueden utilizarse en las situaciones en las que se hace una neovascularización o angiogénesis de forma inapropiada, es decir, en los cánceres en general, pero también en los cánceres particulares tales como el sarcoma de Kaposi o el hemangioma infantil, la artritis reumatoide, la osteoartritis y/o sus dolores asociados, las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la recto-colitis hemorrágica o la enfermedad de Crohn, las patologías del ojo tales como la degeneración macular asociada a la edad, las retinopatías diabéticas, la inflamación crónica, la psoriasis.

- 40 La angiogénesis es un proceso de generación de nuevos vasos capilares a partir de vasos pre-existentes. La angiogénesis tumoral (formación de nuevos vasos sanguíneos), indispensable en el crecimiento tumoral, es igualmente uno de los factores esenciales de la diseminación metastásica (Oncogene. 2003 Mayo 19;22(20):3172-9; Nat Med. 1995 Ene;1(1):27-31.).

- 45 Esta neo-vascularización se debe a la migración, a la proliferación y a la diferenciación de las células endoteliales bajo la influencia de factores angiogénicos secretados por las células cancerígenas y las células del estroma (Recent Prog Horm Res. 2000;55:15-35; 35-6).

- 50 El sistema angiopoyetina 1 / receptor Tie2 juega un papel preponderante en la maduración de los vasos y permite el reclutamiento de células periendoeliales para estabilizar el vaso (Cell. 1996 Dic 27;87(7):1161-9, Recent Prog Horm Res. 2004;59:51-71). Así, se ha mostrado que la administración de la forma recombinante soluble del dominio extracelular del receptor Tie-2 (exTek) inhibe la angiogénesis tumoral en los modelos de tumores murinos así como el desarrollo metastásico (Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Jul 21;95(15):8829-34; Cancer immunol Immunother. 2004 Jul;53(7):600-8). En las células endoteliales en cultivo, la estimulación de Tie-2 activa la vía de la PI3 quinasa, las vías p42/p44 implicadas en la proliferación y la migración celular; la síntesis de PAF (Cell Signal. 2006 Abr 14; ahead of print) vía implicada en la actividad pro-inflamatoria. La estimulación de Tie2 estimula la vía de la Akt e inhibe la apoptosis (Exp Cell Res. 2004 Ago 1;298(1):167-77) una vía de transducción conocida por su importancia en la supervivencia celular.

La adición de Extek (receptor soluble de Tie2) inhibe la formación de pseudotúbulos de células endoteliales sobre Matrigel (Cancer immunol Immunother. 2004 Jul; 53 (7): 600-8. Estos estudios indican que el sistema Tie-2/Angiopoyetina es necesario durante los primeros estadios de la formación de brotes vasculares en los tejidos

adultos y que una función del receptor Tie-2 es aumentar la supervivencia de células endoteliales durante la formación de los vasos sanguíneos. Además, la angiopoyetina-1 estimula la proliferación de las células endoteliales linfáticas así como la linfangiogénesis (desarrollo de nuevos vasos linfáticos) vía de acceso privilegiada para el desarrollo metastásico (Blood. 2005 Jun 15; 105(12): 4649-56)

- 5 Los procesos de angiogénesis juegan así un papel preponderante en la progresión de numerosos tumores sólidos. Además, se ha mostrado que la probabilidad de aparición de metástasis aumenta muy fuertemente con el aumento de la vascularización del tumor primario (Br J. Cancer. 2002 Mayo 20; 86 (10): 1566-77.

10 El papel potencial de los agentes pro-angiogénicos en las leucemias y linfomas se ha documentado igualmente y más recientemente. En efecto, de manera general se ha descrito que los clones celulares en estas patologías pueden bien destruirse de forma natural por el sistema inmunitario, bien bascular en un fenotipo angiogénico que favorece su supervivencia y a continuación su proliferación. Este cambio de fenotipo se induce por una sobreexpresión de factores angiogénicos, principalmente por los macrófagos y/o una movilización de estos factores a partir de la matriz extracelular (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM. , Acta Haematol, (2001), vol 207, pp106-190.

15 Existe una correlación entre el proceso de angiogénesis de la médula ósea y las "enfermedades extramedulares" en las Cml (leucemia mielomonocítica crónica, chronic myelomonocytic leukemia). Diferentes estudios demuestran que la inhibición de la angiogénesis podría representar una terapéutica preferente en esta patología (Leuk Res. 2006 Ene; 30 (1): 54-9; Histol Histopathol. 2004 oct.;19(4): 1245-60. Además, se ha sugerido especialmente que la activación del sistema Tie2/angiopoyetina está implicada en el desarrollo de la angiogénesis de la médula ósea en  
20 pacientes que padecen mieloma múltiple (Blood. 2003 Jul 15; 102 (2): 638-45.

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad crónica con una etiología desconocida. Cuando afecta a numerosos órganos, la forma más severa de RA es una inflamación sinovial de las articulaciones progresiva que acaba en la destrucción. La angiogénesis parece afectar de forma importante a la progresión de esta patología. Así, se ha  
25 mostrado que la activación de Tie2 regula la angiogénesis en tejidos sinoviales, favoreciendo el desarrollo de la artritis reumatoide (Arthritis Rheum. 2003 Sep; 48(9): 2461-71)

Se ha mostrado igualmente una sobreexpresión de la angiopoyetina 1 y de Tie2 en los tejidos sinoviales de pacientes que padecen osteoartritis correlacionada con una neovascularización activa (Shahrara S et al Arthritis Res. 2002;4(3)). Así, se ha mostrado que bloqueando la activación de Tie2 por la utilización de un adenovirus que produce exTEK (receptor Tie2 soluble) se obtiene una inhibición de la angiogénesis, del desarrollo de la artrosis y una protección de la degradación ósea en un modelo de ratón en el que la artrosis está inducida por colágeno  
30 (Arthritis Rheum. 2005 May; 52(5):1346-8).

Las IBD (enfermedad inflamatoria del intestino delgado) comprenden dos formas de enfermedades inflamatorias crónicas del intestino: las UC (colitis ulcerosa) y la enfermedad de Crohn (CD). Las IBD se caracterizan por una disfunción inmunitaria que se traduce en una producción inapropiada de citoquinas inflamatorias que inducen el  
35 establecimiento de un sistema micro-vascular local. Esta angiogénesis de origen inflamatorio tiene como consecuencia una isquemia intestinal inducida por vasoconstricción (Inflamm Bowel Dis. 2006 Jun;12(6):515-23).

Las patologías del ojo relacionadas con fenómenos de neovascularización como la degeneración macular asociada a la edad son responsables de una gran parte de los casos de ceguera en los países desarrollados. Las señales moleculares que controlan los fenómenos de neovascularización en el ojo tales como los VEGF o las angiopoyetinas son dianas preferentes en estas patologías (Campochiaro PA. Expert Opin Biol Ther. 2004 Sep;4(9)). Así, se ha  
40 mostrado que bloqueando la activación de Tie2 por la utilización de un adenovirus que produce exTEK (receptor Tie2 soluble) se inhibe la neovascularización retiniana y coroidea que es la causa más frecuente de la pérdida de visión (Hum Gene Ther. 2001 Jul 1; 12(10):1311-21)

Un producto según la invención podrá utilizarse para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado  
45 patológico, en particular un cáncer.

Gracias a su débil toxicidad y a sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención encuentran su aplicación en el tratamiento de cualquier carcinoma que tenga un grado de vascularización importante o que induzca metástasis o por último en patologías del tipo linfomas y leucemias.

Estos compuestos representan una terapia preferente solos o en asociación con una quimioterapia o radioterapia adaptada y/o en asociación con otros compuestos que poseen actividades anti-angiogénicas como los inhibidores de los VEGF o de los FGF. Así, los productos de fórmula general (I) son útiles principalmente para el tratamiento o la  
50 prevención de un estado patológico caracterizado por que el producto se administra solo o en asociación con otros principios activos, principalmente los anti-cancerígenos tales como los productos citotóxicos, citostáticos, anti-angiogénicos o anti-metastásicos.

55

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse, por lo tanto, solos o mezclados con otros compuestos anticancerígenos. Entre las posibles asociaciones se pueden citar:

- 5 • los agentes alquilantes y especialmente ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucil, busulfán, tiotepa, prednimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazona y hexametilmelamina
- los derivados del platino como especialmente cisplatino, carboplatino u oxaliplatino
- agentes antibióticos como, particularmente, bleomicina, mitomicina y dactinomicina
- agentes antimicrotubulares como principalmente vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, taxoides (paclitaxel y docetaxel)
- 10 • las antraciclinas como especialmente doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, losoxantrona
- los inhibidores de topoisomerasas de los grupos I y II tales como etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y tomudex
- las fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, UFT, floxuridina
- 15 • análogos de citidina tales como 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina
- los análogos de adenosina tales como pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina
- metotrexato y ácido fólico
- las enzimas y compuestos diversos tales como la L-asparaginasa, hidroxiaurea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina, así como las hormonas estrógenas, andrógenas
- 20 • agentes antivasculares tales como los derivados de la combretastatina, por ejemplo CA4P, de las chalconas o de la colchicina, por ejemplo ZD6126, y sus profármacos
- agentes anti-angiogénicos tales como bevacizumab, sorafenib o malato de sunitinib
- agentes terapéuticos inhibidores de otras tirosina quinasas tales como el imatinib, gefitinib y erlotinib.

25 Cuando los compuestos de la presente invención están asociados a otro tratamiento o a un tratamiento por radiaciones, estos tratamientos pueden entonces administrarse simultáneamente, separadamente o secuencialmente. El médico adaptará el tratamiento en función de la enfermedad a tratar.

#### Definiciones

El término « halógeno » hace referencia a un elemento elegido entre F, Cl, Br e I.

30 El término « alquilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los sustituyentes metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, son ejemplos de sustituyente alquilo.

35 El término « alquileo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene una o varias insaturaciones, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los sustituyentes etilenilo, 1-metiletilenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, Z-1-metilprop-1-enilo, E-1-metilprop-1-enilo, Z-1,2-dimetil-prop-1-enilo, E-1,2-dimetilprop-1-enilo, but-1,3-dienilo, 1-metilidenil-prop-2-enilo, Z-2-metilbut-1,3-dienilo, E-2-metilbut-1,3-dienilo, 2-metil-1-metilidenilprop-2-enilo, son ejemplos de sustituyente alquileo.

40 El término « alquínilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene al menos dos insaturaciones que están presentes en un par de átomos de carbono vecinos, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los sustituyentes etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; y but-1-inilo son ejemplos de sustituyente alquínilo.

El término « arilo » hace referencia a un sustituyente aromático mono- o policíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los sustituyentes fenilo, naft-1-ilo; naft-2-ilo; antracén-9-ilo; 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo; y 1,2,3,4-tetrahidronaft-6-ilo son ejemplos de sustituyente arilo.

45 El término « heteroarilo » hace referencia a un sustituyente heteroaromático mono- o policíclico que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Los sustituyentes pirrol-1-ilo; pirrol-2-ilo; pirrol-3-ilo; furilo; tienilo;



imidazolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; 1,2,4-triazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; tetrazolilo; piridilo; pirimidilo; pirazinilo; 1,3,5-triazinilo; indolilo; benzo[b]furilo; benzo[b]tienilo; indazolilo; bencimidazolilo; azaindolilo; quinoleilo; isoquinoleilo; carbazolilo; y acridilo son ejemplos de sustituyente heteroarilo.

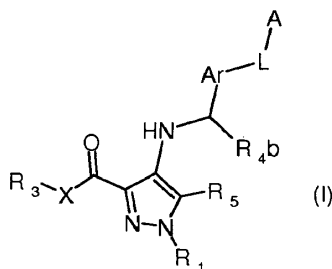
5 El término « heteroátomo » hace referencia aquí a un átomo al menos divalente, diferente del carbono. N; O; S; y Se son ejemplos de heteroátomo.

El término « cicloalquilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclopentenilo; ciclopentadienilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; cicloheptilo; biciclo[2.2.1]heptilo; ciclooctilo; biciclo[2.2.2]octilo; adamantilo; y perhidronaftilo son ejemplos de sustituyente cicloalquilo.

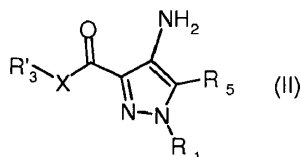
10 El término « heterociclilo » hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Preferentemente, el sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado será monocíclico y comprenderá 4 ó 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos.

15 El término « sustituido » hace referencia a uno o varios sustituyentes diferentes de H, por ejemplo, halógeno; alquilo; arilo; heteroarilo, cicloalquilo; heterociclilo; alquilenilo; alquinilo; OH; O-alquilo; O-alquilenilo; O-arilo; O-heteroarilo; NH<sub>2</sub>; NH-alquilo; NH-arilo; NH-heteroarilo; N-alquilo-alquilo' en el que alquilo' y alquilo son dos alquilos idénticos o diferentes; SH; S-alquilo; S-arilo; S(O<sub>2</sub>)H; S(O<sub>2</sub>)-alquilo; S(O<sub>2</sub>)-arilo; SO<sub>3</sub>H; SO<sub>3</sub>-alquilo; SO<sub>3</sub>-arilo; CHO; C(O)-alquilo; C(O)-arilo; C(O)OH; C(O)O-alquilo; C(O)O-arilo; OC(O)-alquilo; OC(O)-arilo; C(O)NH<sub>2</sub>; C(O)NH-alquilo; C(O)NH-arilo; NHCHO; NHC(O)-alquilo; NHC(O)-arilo; NH-cicloalquilo; NH-heterociclilo.

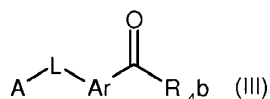
20 La presente invención tiene además por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula general (I) siguiente:



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4b</sub>, R<sub>5</sub>, X, Ar, L y A son tales como se han definido anteriormente caracterizado porque un producto de fórmula general (II) siguiente:

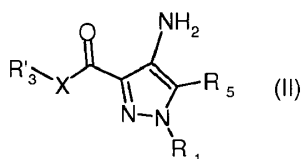


25 en la que R'<sub>3</sub> es R<sub>3</sub> o un precursor de R<sub>3</sub>, y X, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido anteriormente, reacciona con un producto de fórmula (III) siguiente:

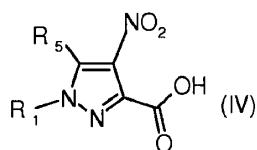


30 en la que R<sub>4b</sub>, Ar, L y A son tales como se han definido anteriormente, para obtener el producto de fórmula general (I).

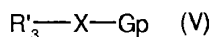
Se describe el procedimiento de preparación de productos intermedios de fórmula general (II) siguientes:



en la que R<sub>3</sub>, X, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido anteriormente, caracterizado porque un producto de fórmula general (IV) siguiente:

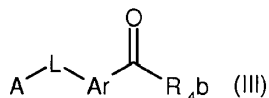


5 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido anteriormente, reacciona con un producto de fórmula general (V) siguiente:

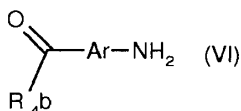


en la que Gp es un grupo protector, X y R'<sub>3</sub> son tales como se han definido anteriormente, para obtener el producto de fórmula general (II).

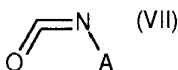
10 Se describe igualmente el procedimiento de preparación de los productos intermedios de fórmula general (III) siguientes:



en la que R<sub>4b</sub>, Ar y A son tales como se han definido anteriormente, y L es NH-CO-NH, caracterizado porque un producto de fórmula general (VI) siguiente:

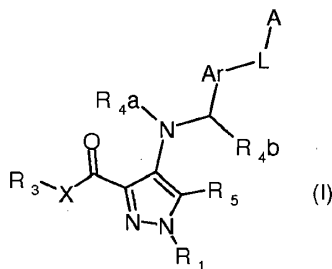


15 en la que R<sub>4b</sub>, Ar es tal como se ha definido anteriormente, reacciona con un producto de fórmula general (VII) siguiente:

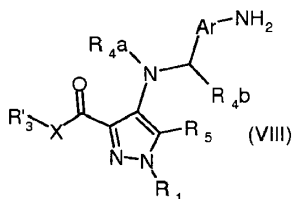


en la que A es tal como se ha definido anteriormente, para obtener el producto de fórmula general (III).

20 La presente invención tiene además por objeto un procedimiento de preparación de los productos de fórmula general (I)

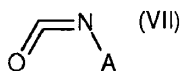


en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub>, R<sub>5</sub>, X, Ar y A son tales como se han definido anteriormente, y L es NHCONH, caracterizado porque un producto de fórmula general (VIII) siguiente:

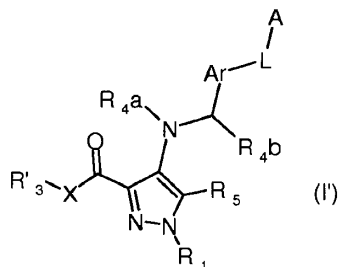


25

en la que R'<sub>3</sub> es R<sub>3</sub> o un precursor de R<sub>3</sub>, y X, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido anteriormente, reacciona con un producto de fórmula (VII) siguiente:

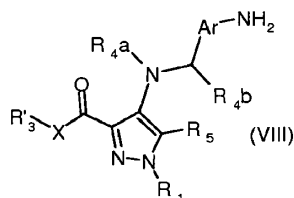


5 en la que A es tal como se ha definido anteriormente, para obtener el producto de fórmula general (I') de fórmula siguiente

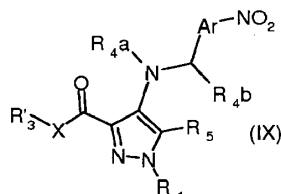


en el que el precursor R'<sub>3</sub> se transforma en R<sub>3</sub> con el fin de obtener el producto de fórmula general (I).

Se describe igualmente el procedimiento de preparación de los productos intermedios de fórmula general (VIII)

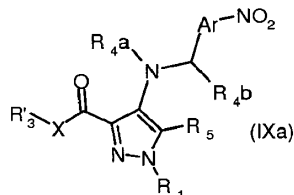


10 en la que R'<sub>3</sub> es R<sub>3</sub> o un precursor de R<sub>3</sub>, y Ar, X, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido anteriormente, caracterizado porque un producto de fórmula general (IX) siguiente:

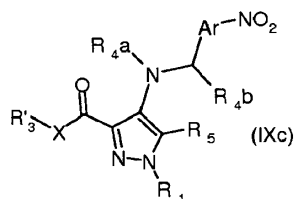


experimenta una reducción para obtener un producto de fórmula general (VIII).

Se describe igualmente el procedimiento de preparación de los productos intermedios de fórmula general (IXa)

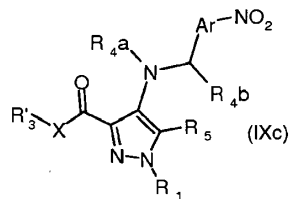


15 en la que R'<sub>3</sub> es R<sub>3</sub> o un precursor de R<sub>3</sub>, R<sub>4a</sub> es alquilo(C1-C4), y R<sub>4b</sub> es H, y X, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido anteriormente, caracterizado porque un producto de fórmula general (IXc) siguiente:

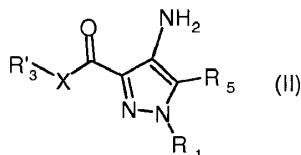


20 en la que R'<sub>3</sub> es R<sub>3</sub> o un precursor de R<sub>3</sub>, R<sub>4a</sub> y R<sub>4b</sub> son H, y X, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido anteriormente, experimenta una aminoalquilación para obtener un producto de fórmula general (IXa) anterior.

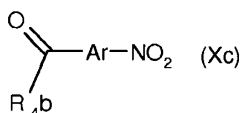
Se describe igualmente el procedimiento de preparación de los productos intermedios de fórmula general (IXc)



en la que R'3 es R3 o un precursor de R3, R4a y R4b son H, y Ar, X, R1, R3 y R5 son tales como se han definido anteriormente, caracterizado porque un producto de fórmula general (II) siguiente:

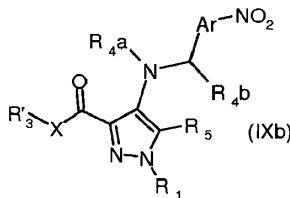


5 en la que R'3, X, R1 y R5 son tales como se han definido anteriormente, reacciona con un producto de fórmula general (Xc) siguiente

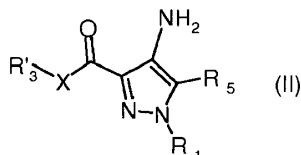


10 en la que R4b es H y Ar es tal como se ha definido anteriormente para obtener un producto de fórmula general (IXc) anterior.

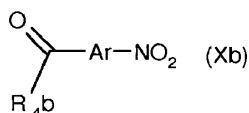
Se describe igualmente el procedimiento de preparación de los productos intermedios de fórmula general (IXb)



en la que R'3 es R3 o un precursor de R3, R4a es H, y R4b es alquilo(C1-C4), y Ar, X, R1, R3 y R5 son tales como se han definido anteriormente, caracterizado porque un producto de fórmula general (II) siguiente:



15 en la que R'3, X, R1 y R5 son tales como se han definido anteriormente, reacciona con un producto de fórmula general (Xb) siguiente



20 en la que R4b es alquilo(C1-C4) y Ar es tal como se ha definido anteriormente y experimenta una reducción para obtener un producto de fórmula general (IXb) anterior.

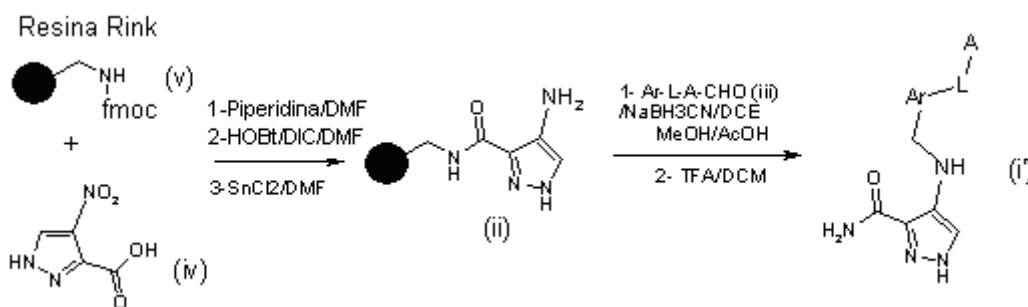
Los productos de partida utilizados están disponibles comercialmente o se preparan por métodos conocidos por el experto en la técnica.

25 Por grupo protector se entiende un grupo Gp que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se proporcionan en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

Por precursor de R<sub>3</sub> se entiende un grupo que permite generar, al final de la reacción o de la síntesis, un grupo R<sub>3</sub>. Se trata, por ejemplo, de un grupo -CH<sub>2</sub>-resina Rink cuando X es NH, o de un grupo 2,4-dimetoxibencilo.

Los productos según la invención se pueden preparar a partir de métodos convencionales de química orgánica. El esquema 1 siguiente es ilustrativo del método utilizado para la preparación de los ejemplos 1 a 31. A este respecto, no pretende constituir una limitación del alcance de la invención, en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

Esquema 1



#### 1- Preparación de la resina intermedia (ii)

- 10 La resina Rink (v) se hincha en DMF. El DMF se filtra y se reemplaza por una disolución al 50% de piperidina en DMF. Después de ½ hora de agitación a temperatura ambiente la mezcla se filtra y la resina se lava sucesivamente con DMF, metanol y DMF.

- 15 A continuación, se añade a la resina una disolución de 3 equivalentes de ácido 4-nitro-3-pirazol carboxílico (iv), 3 equivalentes de HOBT (hidroxibenzotriazol) y 3 equivalentes de Diisopropil carbodiimida (DIC) en DMF. La mezcla se agita una noche a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se elimina por filtración. La resina se lava 3 veces con DMF, 2 veces con metanol y 5 veces con DMF. La resina se trata con una disolución molar de cloruro de estaño (SnCl<sub>2</sub>), una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se elimina por filtración. La resina se lava 5 veces con DMF, 2 veces con metanol y 3 veces con DCM (diclorometano) y 2 veces con éter y se seca en vacío para proporcionar la resina (ii).

- 20 2- Preparación de los productos (i') por aminación reductora

- 25 En un vial, se hincha la resina (ii) en dicloroetano (DCE). Se añaden 3 equivalentes de aldehído (iii) en disolución en DMF seguido de 5 equivalentes de cianoborohidruro de sodio en metanol que contiene 10% de ácido acético. La mezcla se lleva a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se filtra y la resina se lava sucesivamente 2 veces con metanol, 3 veces con DCM (diclorometano), 2 veces con metanol y 3 veces con DCM. Los productos finales se obtienen por escisión con una disolución de ácido trifluoroacético/DCM (50/50) a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se aísla por filtración y evaporación del disolvente. El producto (i') se purifica mediante cromatografía líquida en fase normal o mediante LC/MS preparativa.

#### Material y métodos

##### LC/MS método analítico A:

- 30 El análisis se efectúa en un espectrómetro de masa Waters, modelo ZQ en modo electropulverización negativa y positiva (gama de 10 a 1.200 amu) conectado a un instrumento HPLC Agilent HP 1100. La separación se efectúa en una columna Waters Xbridge C18 (3X50 mm, 2,5 µm diámetro de las partículas) mantenida a 60°C, utilizando un gradiente acetonitrilo/agua que contiene 0,1% (v/v) de ácido fórmico y con un caudal de 1,1 ml/min. El gradiente pasa de 5 a 100% de acetonitrilo en 5 minutos, se mantiene a 100% ½ minuto y se vuelve a llevar a 5% en 1 minuto.
- 35 La duración total de la separación es de 7 minutos. Además del análisis de espectroscopía de masa, se efectúa una detección UV (red de diodos) a las longitudes de onda de 210 a 400 nm así como una medida ELSD (detector evaporativo de dispersión de luz) mediante un instrumento Sedere Sedex 85.

##### LC/MS método analítico B:

- 40 El análisis se efectúa en un espectrómetro de masa Waters, modelo ZQ en modo electropulverización negativa y positiva (gama de 10 a 1.200 amu) conectado a un instrumento Waters Alliance HT. La separación se efectúa en una columna Waters Atlantis dC18 (2,1x50 mm, 5 µm diámetro de las partículas) mantenida a 25°C, utilizando un gradiente acetonitrilo/agua que contiene 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético y con un caudal de 0,5 ml/min. El gradiente pasa de 5 a 85% de acetonitrilo en 5 minutos y se mantiene a 90% durante 1 minuto. La duración total de

la separación es de 7 minutos. Además del análisis de espectroscopía de masa, se efectúa una detección UV (red de diodos) a las longitudes de onda de 210 a 400 nM.

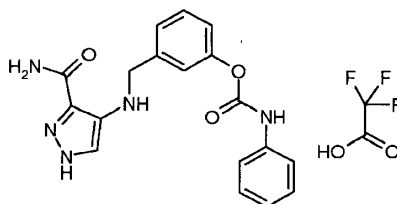
LC/MS método preparativo C:

5 Los productos se purifican mediante LC/MS preparativa utilizando un sistema Waters FractionLynx compuesto por una bomba Waters modelo 600 para el gradiente, una bomba Waters modelo 515 para la regeneración, una bomba Waters Reagent Manager, un inyector automático modelo 2700, 2 interruptores Theodyne modelo LabPro, un detector Waters de red de diodos, un espectrómetro de masa Waters modelo ZMD y un colector de fracciones modelo 204. El instrumento se maneja mediante el programa informático Waters FractionLynx. A la salida de la columna de separación, 1/1.000 del flujo se deriva mediante un separador LC Pcking Accurate; este flujo se mezcla con metanol (caudal, 0,5 ml/min) y se envía hacia los detectores: % se envía hacia la red de diodos y ¼ hacia el espectrómetro de masa; el resto del flujo (999/1.000) se envía hacia el colector de fracciones. El producto se recoge si el pico de masa se observa por FractionLynx, si no el flujo se elimina directamente. Las fórmulas moleculares de los productos se transmiten al programa informático fractionLynx y el producto se recoge cuando se detectan los picos de masa  $[M+H]^+$  y  $[M+Na]^+$ . Las fracciones se recogen en viales que se evaporan en un evaporador giratorio Jouan modelo RC10.10. El peso del producto obtenido se determina midiendo el peso del vial después de la evaporación del disolvente. Las informaciones sobre las columnas y los gradientes utilizados se proporcionan para cada ejemplo en la parte siguiente.

LC/MS método analítico D:

20 El análisis se efectúa en un espectrómetro de masa Waters SQD en modo electropulverización negativa y positiva (gama de 10 a 1.200 amu) conectado a un instrumento Waters Alliance HT. La separación se efectúa en una columna BEH (2,1X50 mm, 1,7  $\mu$ m diámetro de las partículas) mantenida a 25°C, utilizando un gradiente acetonitrilo/agua que contiene 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético y con un caudal de 1 ml/min. El gradiente pasa de 5 a 100% de acetonitrilo en 2 minutos. Además del análisis de espectroscopía de masa, se efectúa una detección UV (red de diodos) a las longitudes de onda de 210 a 400 nM.

25 Ejemplo 1: Trifluoroacetato de 4-[[3-fenil]carbamoil]oxi]encil] amino)-1H-pirazol-3-carboxamida



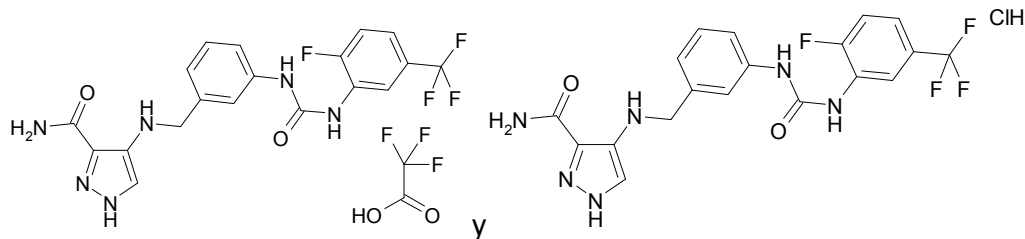
Preparación de la resina (ii):

30 30 g de resina Rink (PolymerLab; 0,99 mmol/g) se hinchan en 150 ml de DMF. Después de 10 min de agitación, se filtra el DMF y se reemplaza por 150 ml de una disolución de piperidina en DMF (50/50, v/v). La mezcla se mantiene 1 hora con agitación y se filtra. La resina se lava sucesivamente 5 veces con 150 ml de DMF, 2 veces con 150 ml de metanol y 3 veces con 150 ml de DMF. A continuación, se añade a la resina una disolución de 14,1 g de ácido 4-nitro-3-pirazol carboxílico (90 mmoles, 3 equi.) y 13,8 g de HOBt (90 mmoles, 3 equi.) en 150 ml de DMF seguido inmediatamente de 13,8 ml de DIC (90 mmoles; 3 equi.). La mezcla se mantiene 16 horas con agitación a temperatura ambiente. La disolución se filtra, la resina se lava sucesivamente 5 veces con 150 ml de DMF, 2 veces con 150 ml de metanol y 3 veces con 150 ml de DMF y 150 ml de una disolución 1M de SnCl<sub>2</sub> (33 g en 150 ml). La agitación a temperatura ambiente se mantiene 24 horas, la mezcla se filtra y la resina se lava 5 veces con 150 ml de DMF, 2 veces con 150 ml de metanol, 3 veces con 150 ml de DCM y 2 veces con 150 ml de éter etílico. Después de secar en vacío se aíslan 31 g de resina intermedia (ii).

Preparación del ejemplo 1:

40 100 mg de resina (ii) se hinchan en 0,3 ml de DCE y se añaden 72 mg de 3-formil-fenil éster del ácido fenil-carbámico (0,3 mmoles; ~ 3 equi.) en disolución en 0,2 ml de DMF seguidos de 33 mg de cianoborohidruro de sodio (0,5 mmoles; ~5 equi.). La mezcla se calienta a 80°C durante 1 hora y se filtra después de enfriar a temperatura ambiente. La resina se lava sucesivamente 2 veces con 1 ml de MeOH, 5 veces con 1 ml de DMF, 3 veces con 1 ml de MeOH y 5 veces con 1 ml de DCM. El producto se escinde por tratamiento de la resina con 1 ml de una disolución de TFA/DCM a 50/50. La disolución se evapora y el producto bruto obtenido se purifica directamente mediante HPLC preparativa. Se obtienen 2,4 mg del producto esperado 1 (rdt=5%). ( $[M+H]^+$ : 352). RT= 2,49 min (Método A)

Ejemplo 2a: Trifluoroacetato de 4-[[3-({[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]carbamoil]amino)encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida y Ejemplo 2b: Hidrocloruro de 4-[[3-({[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]carbamoil]amino)encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



5

Preparación de la 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)- urea:

Una mezcla de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 290  $\mu$ l de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato en 4 ml de DCE se trata en un horno microondas CEM Discover a 100°C durante 10 minutos (potencia 90). Después de enfriar, la mezcla se vierte en 100 ml de una disolución saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se aíslan 740 mg del aldehído esperado (rdt= 57%) con una pureza LC/MS de 82%. El producto bruto se utiliza directamente para las etapas siguientes. ([M+H]<sup>+</sup>): 327. RT= 4,28 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

10

Preparación del ejemplo 2a:

El ejemplo 2a se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 1g de resina (ii), 520 mg de 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)- urea (1,6 mmoles, 2 equi.) y 264 mg de cianoborohidruro de sodio (4 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se obtiene el producto 2a. (EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 437. RT= 3,45min.(método A).

15

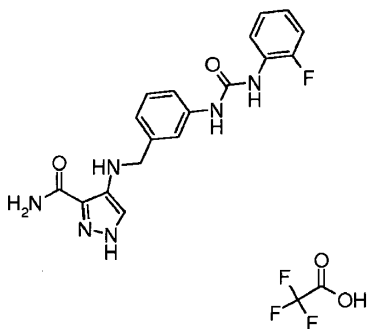
Preparación del ejemplo 2b:

El ejemplo 2b se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 1g de resina (ii), 520 mg de 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)- urea (1,6 mmoles, 2 equi.) y 264 mg de cianoborohidruro de sodio (4 mmoles; ~5 equi.). Después de filtrar y de evaporar se aíslan 301 mg de producto bruto (pureza LC/MS 83%). El producto bruto se purifica en columna de sílice utilizando una mezcla DCM/MeOH (90/10) como eluyente. Se aíslan 151 mg de sólido amarillo claro (rdt 43%). El producto se disuelve en 2 ml de MeOH y se transforma en su sal hidrocloreto mediante la adición de una disolución 4N de HCl en dioxano. Después de evaporar, se aísla el producto 2b en forma de sólido amarillo claro. (EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 437. RT= 3,45min.(método A). <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-MeOD) (600MHz): 4,62 (s, 2H); 7,19 (d, 1 H); 7,36 (2s, 2H); 7,40 (m, 1 H); 7,49 (m, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 7,78 (s, 1 H); 8,62 (m, 1 H)

20

25

Ejemplo 3: Trifluoroacetato de 4-[(3-{{[2-fluorofenil] carbamoil]amino}encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



Preparación de la 1-(2-Fluoro-fenil)-3-(3-formil-fenil)- urea:

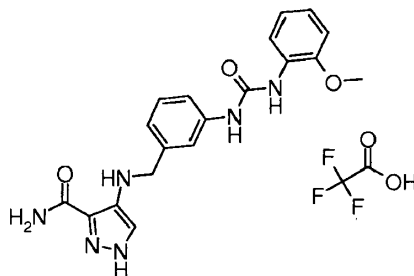
El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 548 mg de 2-fluoro-fenil isocianato en 4 ml de DCE. Después de enfriar, la mezcla se vierte en 100 ml de una disolución saturada de hidrógenosulfato de potasio y se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se aíslan 864 mg del aldehído esperado en forma de goma con una pureza LC/MS de 77%. Se obtiene una fracción cristalizada después de triturar en éter etílico. Se aíslan 165 mg de sólido ([M+H]<sup>+</sup>): 259. RT= 4,28 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

35

## Preparación del ejemplo 3:

El ejemplo 3 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 104 mg de 1-(2-Fluoro-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (0,4 mmoles, 2 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 33 mg del producto 3. (rdt=43%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 369. RT= 3,70 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método A).

## Ejemplo 4: Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2-metoxifenil) carbamoil]amino]bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



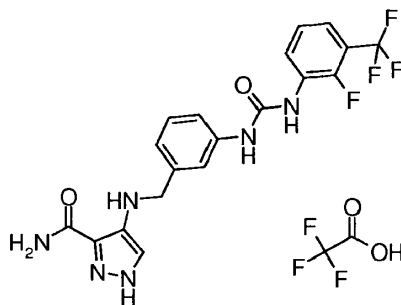
## Preparación de la 1-(2-Metoxi-fenil)-3-(3-formil-fenil)- urea:

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 597 mg de 2-metoxi-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 300 mg brutos del aldehído esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 271. RT= 5,14 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

## Preparación del ejemplo 4:

El ejemplo 4 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 162 mg de 1-(2-metoxi-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 10,4 mg del producto 4. (rdt=11%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 381. RT= 3,84 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método A).

## Ejemplo 5: Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]carbamoil]amino]bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



## Preparación de la 1-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)- urea:

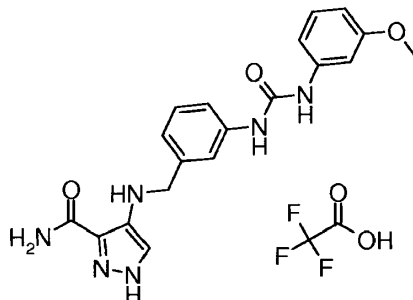
El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 820 mg de 2-fluoro-3-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 300 mg brutos del aldehído esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 327. RT= 4,21 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

## Preparación del ejemplo 5:

El ejemplo 5 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 195 mg de 1-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 31,4 mg del producto 5. (rdt=29%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 437. RT= 3,33 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).



Ejemplo 6: Trifluoroacetato de 4-[(3-[[3-(3-metoxifenil) carbamoil]amino]bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



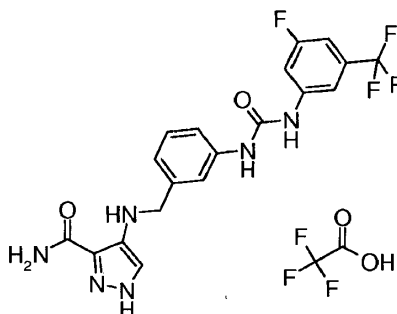
Preparación de la 1-(3-metoxi-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea:

5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 597 mg de 3-metoxi-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 598 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 271. RT= 5,05 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 6:

10 El ejemplo 6 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 162 mg de 1-(3-metoxi-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 17 mg del producto 6. (rdt=17%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 381. RT= 2,47 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

Ejemplo 7: Trifluoroacetato de 4-[[3-[[3-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil] carbamoil]amino]bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



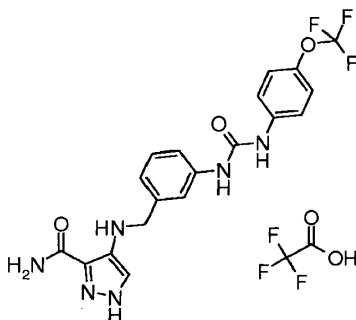
15 Preparación de la 1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea:

20 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 597 mg de 3-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 924 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 327. RT= 4,48 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 7:

25 El ejemplo 7 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 196 mg de 1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 33,6 mg del producto 7. (rdt=31%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 437. RT= 3,55 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

Ejemplo 8: Trifluoroacetato de 4-[[3-[[4-(trifluorometoxi) fenil]carbamoil]amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;



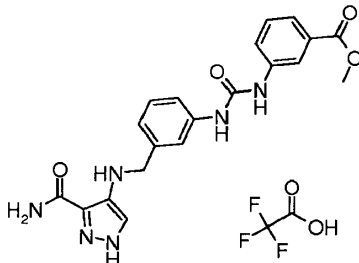
Preparación de la 1-(4-Trifluorometoxi-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea:

- 5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 812 mg de 4-trifluorometoxi-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 558 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 325. RT= 4,13 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 8:

- 10 El ejemplo 8 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 195 mg de 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-3-(3-formil-fenil)-urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 26,3 mg del producto 8. (rdt=24%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 435. RT= 3,34 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

- 15 Ejemplo 9: Trifluoroacetato de 3-[[3-[[3-(3-carbamoyl-1H-pirazol-4-il)amino]metil]fenil]carbamoil]amino]benzoato de metilo



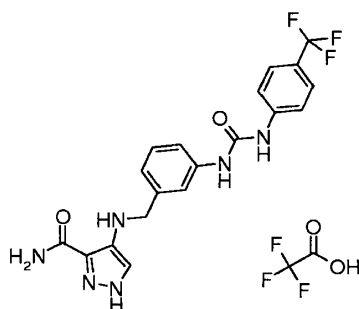
Preparación de la 1-(3-Metoxicarbonil)-3-(3-Formil-fenil)-urea

- 20 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 812 mg del éster metílico del ácido 3-isociano-benzoico (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 695 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 299. RT= 2,94 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 9:

- 25 El ejemplo 9 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 180 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 25,3 mg del producto 9. (rdt=24%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 409. RT= 2,67 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

Ejemplo 10: Trifluoroacetato de 4-[[3-({[4-(trifluorometil) fenil]carbamoil}amino)encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



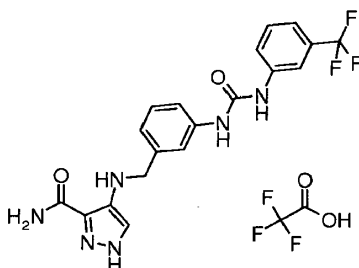
Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(4-trifluorometil-fenil)- urea:

- 5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 748 mg de 4-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 896 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 309. RT= 4,14 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 10:

- 10 El ejemplo 10 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 185 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 20,9 mg del producto 10. (rdt=19%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 419. RT= 3,33 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

15 Ejemplo 11: Trifluoroacetato de 4-[[3-({[3-(trifluorometil) fenil]carbamoil}amino)encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



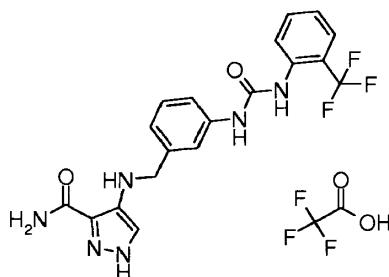
Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)- urea:

- 20 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 748 mg de 3-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 744 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 309. RT= 4,04 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 11:

- 25 El ejemplo 11 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 185 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 25,9 mg del producto 11. (rdt=24%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 419. RT= 3,25 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

Ejemplo 12: Trifluoroacetato de 4-[[3-[[2-(trifluorometil) fenil]carbamoi]amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



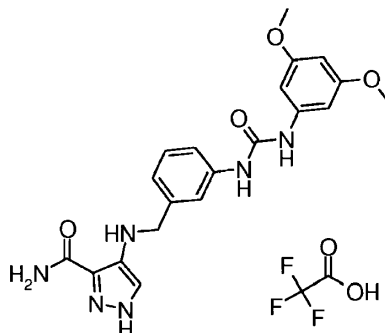
Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(2-trifluorometil-fenil)- urea:

- 5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 748 mg de 2-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 744 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 309. RT= 5,51 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 12:

- 10 El ejemplo 12 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 185 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 17,5 mg del producto 12. (rdt=16%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 419. RT= 2,64 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 100%- método A).

Ejemplo 13: Trifluoroacetato de 4-[[3-[[3,5-dimetoxifenil] carbamoi]amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida

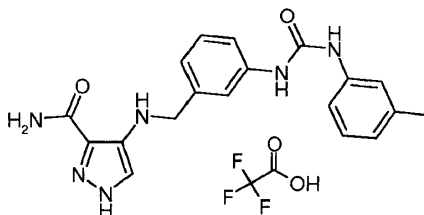


- 15 Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)- urea:
- El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 717 mg de 3,5-dimetoxifenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 893 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 301. RT= 2,99 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).
- 20

Preparación del ejemplo 13:

- El ejemplo 13 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 180 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 14,9 mg del producto 13. (rdt=14%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 411. RT= 4,61 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método A).
- 25

Ejemplo 14: Trifluoroacetato de 4-[[3-[[3-metilfenil] carbamoi]amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



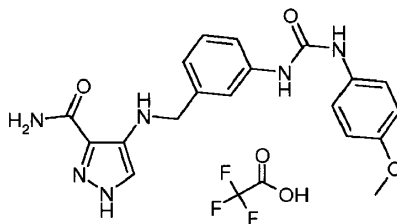
Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(3-tolil)-urea:

5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 533 mg de 3-tolil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 629 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 255. RT= 3,27 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 14:

10 El ejemplo 14 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 153 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 17 mg del producto 14. (rdt=18%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 365. RT= 4,66 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 15: Trifluoroacetato de 4-[(3-[[[(4-metoxifenil) carbamoil]amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



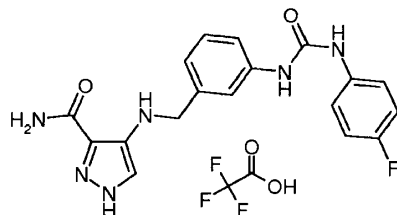
Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(4-metoxi-fenil)-urea:

15 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 597 mg de 4-metoxifenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 747 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 271. RT= 2,53 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 15:

20 El ejemplo 15 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 162 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 2,6 mg del producto 15. (rdt=3%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 381. RT= 4,3 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 16: Trifluoroacetato de 4-[(3-[[[(4-fluorofenil) carbamoil]amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



25 Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-urea:

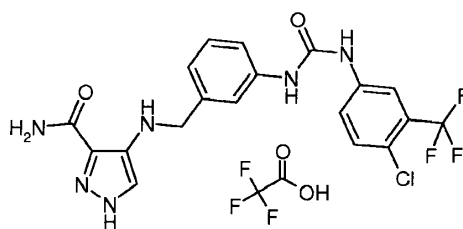
El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 548 mg de 4-fluorofenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 760 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 259. RT= 2,86 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

30 Preparación del ejemplo 16:

El ejemplo 16 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 155 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 0,6 mg del producto 16. (rdt=1%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 369. RT= 4,44 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

35

Ejemplo 17: Trifluoroacetato de 4-[[3-({[4-cloro-3-(trifluorometil) fenil]carbamoil}amino)encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



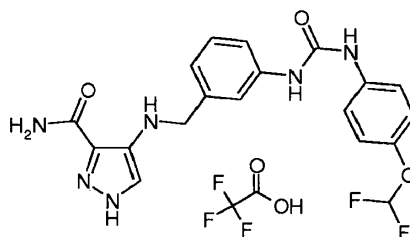
Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3-trifluoro-4-cloro-fenil) urea:

- 5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 886 mg de 4-cloro-3-trifluorofluoro-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 117 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 343. RT= 4,66 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 17:

- 10 El ejemplo 17 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 206 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificación por HPLC preparativa, se aíslan 7,3 mg de producto 17. (rdt=6%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 453. RT= 5,38 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

15 Ejemplo 18: Trifluoroacetato de 4-[[3-({[4-(difluorometoxi) fenil]carbamoil}amino)encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



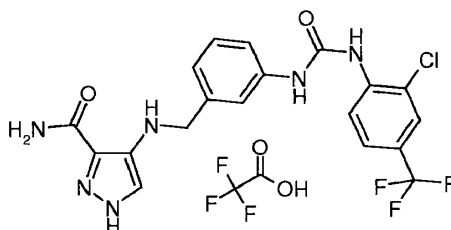
Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(4-difluorometoxi-fenil) urea:

- 20 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 741 mg de 4-difluorometoxi-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 840 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 307. RT= 3,39 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 18:

- 25 El ejemplo 18 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 184 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 28,5 mg del producto 18. (rdt=27%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 417. RT= 4,9 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 19: Trifluoroacetato de 4-[[3-({[2-cloro-4-(trifluorometil) fenil]carbamoil}amino)encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



30 Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil) urea:

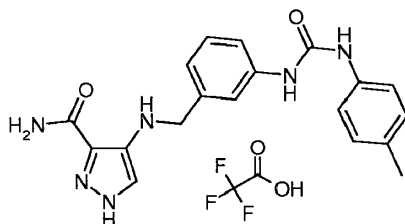
El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 886 mg de 2-cloro-4-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se

aísla 1 g del aldehído bruto esperado y se utiliza directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 343. RT= 4,66 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 19:

- 5 El ejemplo 19 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 206 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 24,3 mg del producto 19. (rdt=22%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 453. RT= 5,36 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 20: Trifluoroacetato de 4-[(3-[[[(4-metilfenil) carbamoil]amino]bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



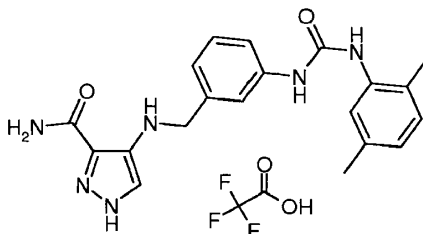
- 10 Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(4-tolil)-urea:

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 533 mg de 4-tolil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 683 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 255. RT= 3,16 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

- 15 Preparación del ejemplo 20:

El ejemplo 20 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 153 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 15,3 mg del producto 20. (rdt=16%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 365. RT= 4,58 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

- 20 Ejemplo 21: Trifluoroacetato de 4-[(3-[[[(2,5-dimetilfenil) carbamoil]amino]bencil)amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



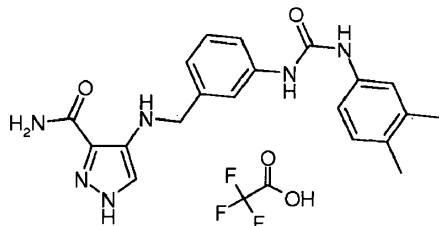
Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(2,5-dimetil-fenil) urea:

- 25 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 589 mg de 2,5-dimetil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 660 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 269. RT= 3,39 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 21:

- 30 El ejemplo 21 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 161 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 26,7 mg del producto 21. (rdt=27%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 379. RT= 4,68 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 22: Trifluoroacetato de 4-[(3-[[[(3,4-dimetilfenil) carbamoil]amino]encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



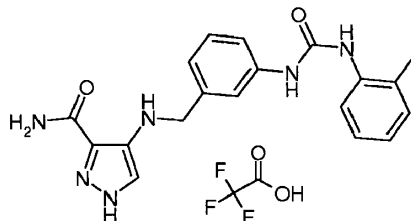
Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3,4-dimetil-fenil)-urea:

5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 589 mg de 3,4-dimetil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 621 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 269. RT= 3,55 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 22:

10 El ejemplo 22 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 161 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 32 mg del producto 22. (rdt=32%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 379. RT= 4,8 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 23: Trifluoroacetato de 4-[(3-[[[(2-metilfenil) carbamoil]amino]encil]amino)-1H-pirazol-3-carboxamida



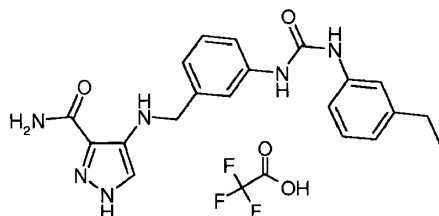
15 Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(2-tolil) urea:

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 533 mg de 2-Tolil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 621 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 255. RT= 5,14 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

20 Preparación del ejemplo 23:

El ejemplo 23 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 153 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 16,7 mg del producto 23. (rdt=17%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 365. RT= 4,5 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

25 Ejemplo 24: Trifluoroacetato de 4-[(3-[[[(3-etilfenil) carbamoil]amino]encil]amino)-1H-pirazol-3-carboxamida



Preparación: de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3-etil-fenil) urea:

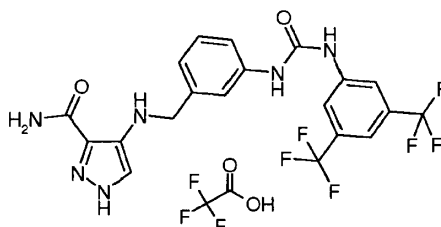
30 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 589 mg de 3-etil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 732 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 255. RT= 5,51 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).



## Preparación del ejemplo 24:

5 El ejemplo 24 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 160 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 12,2 mg del producto 24. (rdt=12%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 365. RT= 4,5 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 25: Trifluoroacetato de 4-[[3-((3,5-bis(trifluorometil) fenil)carbamoil)amino]encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



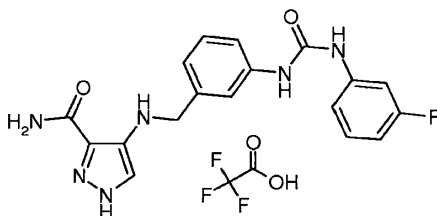
## Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil) urea:

10 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 1,02 g de 3,5-bis-trifluorometil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 489 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 377. RT= 5,05 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

## Preparación del ejemplo 25:

15 El ejemplo 25 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 225 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 3,3 mg del producto 25. (rdt=4%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 365. RT= 4,5 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 26: Trifluoroacetato de 4-[(3-((3-fluorofenil) carbamoil)amino)encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida

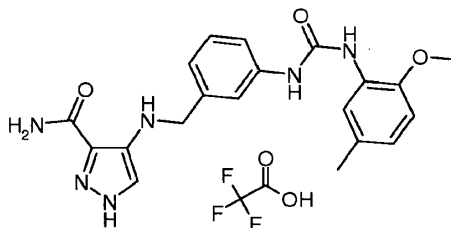


20 Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3-fluoro-fenil) urea:  
 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 548 mg de 3-fluoro-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 723 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 259. RT= 4,04 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

## Preparación del ejemplo 26:

30 El ejemplo 26 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 155 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 23,5 mg del producto 26. (rdt=25%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 369. RT= 4,7 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 27: Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoi]amino)encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida



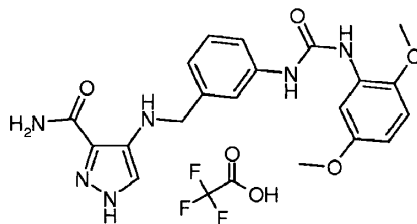
Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(2-metoxi-5-metil-fenil) urea:

- 5 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 653 mg de 2-Metoxi-5-metil-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 797 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 285. RT= 2,94 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 27:

- 10 El ejemplo 27 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 170 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 20 mg del producto 27. (rdt=25%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 395. RT= 5 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 28: Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenil) carbamoi]amino)encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida

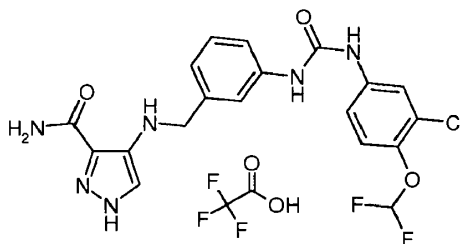


- 15 Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(2,5-dimetoxi-fenil) urea:
- El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 717 mg de 2,5-Dimetoxi-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 853 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 301. RT= 4,14 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).
- 20

Preparación del ejemplo 28:

- El ejemplo 28 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 170 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 11,8 mg del producto 28. (rdt=12%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 411. RT= 4,72 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).
- 25

Ejemplo 29: Trifluoroacetato de 4-[(3-[(3-cloro-4-(difluorometoxifenil)carbamoi]amino)encil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;



Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(3-cloro-4-difluorometoxi-fenil) urea:

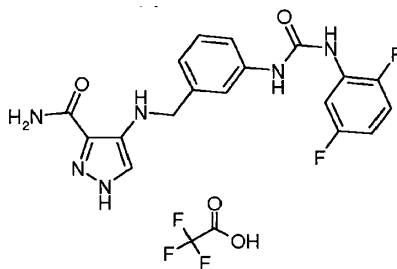
- 30 El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 878 mg de 3-cloro-4-difluorometoxi-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se

aíslan 936 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 341. RT= 4,21 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

Preparación del ejemplo 29:

- 5 El ejemplo 29 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 204 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 8,3 mg del producto 29. (rdt=7%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 451. RT= 5,36 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

Ejemplo 30: Trifluoroacetato de 4-[(3-[(2,5-difluorofenil) carbamoil]amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;



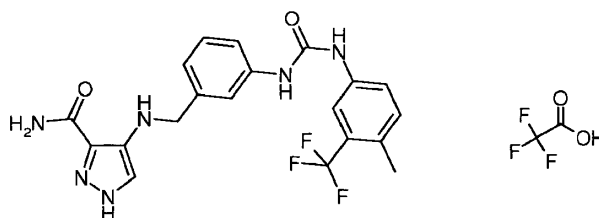
- 10 Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(2,5-difluoro-fenil) urea:

El producto se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 2 a partir de 484 mg de 3-aminobenzaldehído (4 mmoles) (forma polimerizada) y 620 mg de 2,5-Difluoro-fenil isocianato (4 mmoles) en 4 ml de DCE. Se aíslan 952 mg del aldehído bruto esperado y se utilizan directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 277. RT= 4,13 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

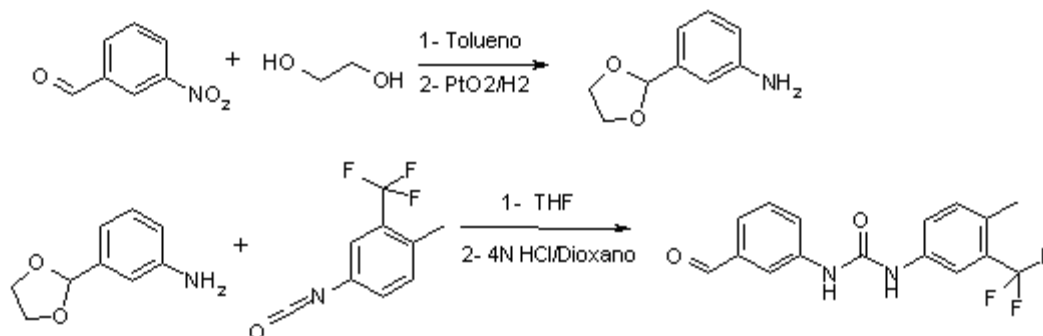
- 15 Preparación del ejemplo 30:

El ejemplo 30 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 167 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 14,1 mg del producto 30. (rdt=14%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 387. RT= 4,82 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

- 20 Ejemplo 31: Trifluoroacetato de 4-[[3-((4-metil-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;



Preparación de la 1-(3-Formil-fenil)- 3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil) urea



- 25 La urea se preparó de la manera siguiente: se llevan a ebullición durante 4 horas 3 g de 3-nitrobenzaldehído (20 mmoles), 3,4 ml de etilen glicol (60 mmoles) y 0,3 g de ácido para-toluen sulfónico en disolución en 250ml de tolueno, la mezcla se vierte en 100 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan

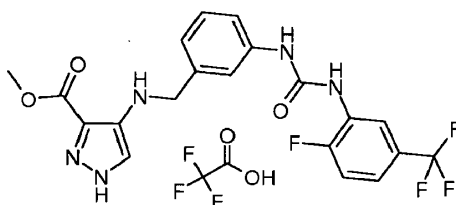
en vacío. El producto bruto se hidrogena directamente en 20 ml de THF en presencia de 160 mg de óxido de platino en un equipo Parr. Después de 4 horas de hidrogenación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra sobre celite. Para evitar cualquier degradación la anilina obtenida se deja en disolución en THF a la concentración de 10 mmoles/20ml y se utiliza así para la formación de urea.

- 5 Se tratan 2 ml de la disolución de anilina (1 mmol) con 200 mg de 4-Metil-3-trifluorometil-fenil isocianato durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en 100 ml de disolución de HCl al 10% y se extrae 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan en vacío. Se aíslan 320 mg del producto esperado en forma de sólido. (rdt cuantitativo) EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 323. RT= 4,37 min (gradiente acetonitrilo/agua de 30 a 90%- método B).

10 Preparación del ejemplo 31:

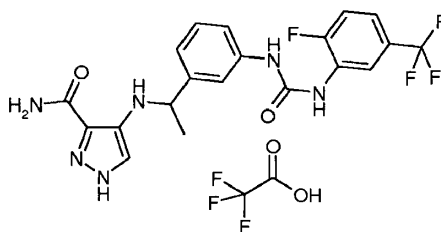
El ejemplo 31 se preparó según el método descrito para el ejemplo 1 partiendo de 200 mg de resina (ii), 193 mg de urea (0,6 mmoles, 3 equi.) y 66 mg de cianoborohidruro de sodio (1 mmoles; ~5 equi.). Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 36,7 mg del producto 31. (rdt=34%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 433. RT= 4,64 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

- 15 Ejemplo 32: Trifluoroacetato de 4-[[3-{{2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



- 20 El compuesto 32 se preparó por aminación reductora directa del éster metílico del ácido 4-amino-3-pirazol carboxílico. Una disolución de 44 mg del éster metílico del ácido 4-amino-3-pirazol carboxílico (0,31 mmoles) y 100 mg de la 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(3-formil-fenil) urea (véase el ejemplo 2) en una mezcla de 0,6 ml de DCE y 0,5 ml de DMF se trata con una disolución de 59 mg de cianoborohidruro de sodio en 0,5 ml de metanol y 0,05 ml de ácido acético. La mezcla se agita 2 horas a 80°C, se enfría y se vierte en 20 ml de agua. La mezcla se extrae 2 veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan en vacío. Después de purificar mediante HPLC preparativa, se aíslan 20,8 mg del producto 32. (rdt=12%). EIMS ([M+H]<sup>+</sup>): 452. RT= 5,52 min (gradiente acetonitrilo/agua de 5 a 85%- método B).

- 25 Ejemplo 33: Trifluoroacetato de 4-(1-{3-[2-fluoro-5-trifluorometil-fenil]ureido}-fenil-etilamino)-1H-pirazol-3-carboxamida (1:1)



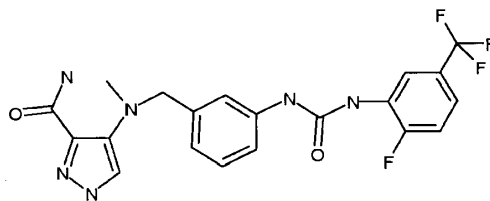
Preparación de la 1-(3-acetil-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea:

- 30 Una mezcla de 181 mg de 3-aminoacetofenona (1,34 mmoles) y 275 mg de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato (1,34 mmoles) en 1 ml de THF se deja con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y se evapora. El sólido se recoge con éter y se filtra. Se aíslan 307 mg de cetona esperada (rdt= 69%) con una pureza LC/MS de 87%. El producto bruto se utiliza directamente para la etapa siguiente. ([M+H]<sup>+</sup>): 341. Tiempo de Ret.: 6,06 min (método A).

Preparación del ejemplo 33:

- 35 Se hinchan 450 mg de resina I (0,45 mmoles) en 2 ml de DCE y se añaden 307 mg de 1-(3-acetil-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea (0,9 mmoles; 2 equi.) en disolución en 2 ml de DMF seguidos de 149 mg de cianoborohidruro de sodio (2,25 mmoles; 5 equi.). La mezcla se trata en un horno microondas CEM Discover a 100°C durante 10 minutos (potencia 90) La resina se lava sucesivamente 2 veces con 2 ml de MeOH, 3 veces con 2 ml de diclorometano, 2 veces con 2 ml de MeOH y 3 veces con 2 ml de diclorometano. El producto se escinde por tratamiento de la resina con 4 ml de una disolución de ácido trifluoroacético/diclorometano a 50/50. La disolución se evapora y el producto bruto obtenido se purifica directamente mediante HPLC preparativa. Después de liofilizar, se obtienen 13,5 mg del producto esperado (sólido blanco, rdt=5%). ([M+H]<sup>+</sup>): 451. RT: 4,77 min (método A).

Ejemplo 34: 4-((3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil)-metil-amino)-1H-pirazol-3-carboxamida



A una disolución de 0,25g de 4-[(3-amino-bencil)-metil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida en 25ml de THF anhidro se añade a 20°C una disolución de 0,14ml de 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometil-benceno. El medio de reacción se agita 12h a 20°C, y se diluye con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 50ml de agua destilada, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El resto obtenido se cromatografía en columna de sílice (15g de sílice cartucho Merck de granulometría de 15 a 45µm, diámetro de la columna 2,2 cm, fracciones de 5ml, caudal de 10ml/min, eluyente diclorometano 95 metanol 5 –en volúmenes). Las fracciones 35 a 95 se juntan y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 0,02g de 4-((3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil)-metil-amino)-1H-pirazol-3-carboxamida en forma de un sólido. ([M+H]<sup>+</sup>): 451). RT: 3,55 min (método A).

La 4-[(3-amino-bencil)-metil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida se obtiene de la manera siguiente:

A una disolución de 1,26g de 4-[metil-(3-nitro-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida en 90 ml de etanol absoluto se añaden en pequeñas fracciones 3,6g de cloruro de estaño dihidrato a 20°C. El medio de reacción se agita 15h a 20°C y se lleva a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge con 500ml de una mezcla cloruro de metileno 90 / metanol 10 (en volúmenes) y 500 ml de una disolución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de potasio. Este medio se agita a 20°C durante 2h y se filtra. El sólido obtenido después de la filtración se extrae dos veces con una mezcla de 100ml de cloruro de metileno 90 metanol 10 (en volúmenes), y las fases líquidas se juntan y se decantan. La fase acuosa se extrae 2 veces con 200ml de cloruro de metileno, las fases orgánicas se juntan, se lavan con 300ml de una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 0,6g de 4-[(3-amino-bencil)-metil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida en forma de un merengue crema. ([M+H]<sup>+</sup>): 246). RT: 0,3 min

(Método A)

La 4-[metil-(3-nitro-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida se prepara de la manera siguiente:

A una disolución de 2,49g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-[metil-(3-nitro-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico en 30ml de tolueno se añaden 4,45g de ácido paratoluensulfónico monohidrato y se calienta el medio de reacción a reflujo de tolueno durante 17h. Después de enfriar el medio de reacción a temperatura ambiente, se añaden 15ml de metanol, 700ml de acetato de etilo y finalmente 300ml de agua destilada. Se ajusta el pH de este medio a un valor de 11 mediante la adición de 100ml de una disolución acuosa 1N de sosa. Esta disolución se filtra, el sólido se extrae dos veces con 30ml de acetato de etilo y las fases líquidas se juntan y se decantan. La fase acuosa se extrae 2 veces con 200ml de cloruro de metileno, las fases orgánicas se juntan, se lavan con 300ml de una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 1,41g de 4-[metil-(3-nitro-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida en forma de un sólido beige que funde a 166°C. ([M+H]<sup>+</sup>): 276). RT: 2,61 min (método A).

La 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-[metil-(3-nitro-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico se obtiene de la manera siguiente:

Una disolución de 1,61g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-(3-nitro-bencilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico, 1,25g de paraformaldehído y 0,94g de sulfato de magnesio anhidro en 70ml de ácido acético glacial se agita a temperatura ambiente durante 4h. Se añaden a esta disolución 1,23g de cianoborohidruro de sodio en pequeñas fracciones. El medio de reacción se agita 2h a temperatura ambiente y se vierte sobre 300ml de una disolución acuosa de sosa 5N y 120g de hielo machacado ajustando el pH a 11. Se añaden 300 ml de una disolución saturada en cloruro de sodio. Esta disolución se filtra y el sólido se lava tres veces con 60ml de agua destilada. El sólido así recogido se seca al aire. Se obtienen 1,51g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-[metil-(3-nitro-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo claro. ([M+H]<sup>+</sup>): 426). RT: 3,87 min (método A).

La 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-(3-nitro-bencilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico se obtiene de la manera siguiente:

A una disolución de 15,43g de hidrocloreuro de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico y 7,01g de diisopropiletilamina en 490ml de tetrahidrofurano anhidro se añaden 8,2g de 3-nitro-benzaldehído y 5,9g de sulfato de magnesio anhidro. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 1h30, se deja que vuelva a 20°C y se enfría a 5°C mediante un baño de agua helada. Se añaden a la suspensión crema obtenida, en pequeñas fracciones, 15,5g de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita 5 minutos a 5°C y se deja que vuelva

a temperatura ambiente. Dejar con agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La disolución turbia naranja-marrón obtenida se vierte en 1.500ml de agua destilada. Se añaden 1.000ml de diclorometano a la disolución lechosa marrón claro obtenida. Después de agitar y de decantar la fase clorometilénica, se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con 500ml de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con 500ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre papel y se llevan a sequedad en el evaporador giratorio (Temp. 40°C P: 15mbares). Se obtienen 27,19g de un sólido amarillo marrón pegajoso que se recristaliza en 360 ml de acetonitrilo a reflujo. Se obtiene un primer lote de 7,7g de 2,4-dimetoxibencilamida del ácido 4-(3-nitro-bencilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo.

El filtrado acetonitrilo se recupera y se lleva a sequedad en el evaporador giratorio (temp.40°C P: 15mbares). Se obtienen 19,7g de una masa pegajosa ocre que se tritura a 20°C con 50ml de acetonitrilo durante 1 hora. La suspensión obtenida se filtra sobre VF n°3 y se lava dos veces con 15ml de acetonitrilo. Se obtiene después de secar al aire y después en estufa heraeus (temp.40°C P: 0,2mbares) un segundo lote de 6,59g de 2,4-dimetoxibencilamida del ácido 4-(3-nitro-bencilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo.

([M+H]<sup>+</sup>): 412). RT: 3,93 min (método A).

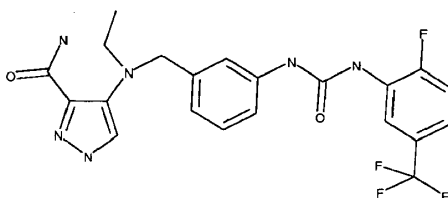
La 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-Amino-1H pirazol-3-carboxílico se prepara de la manera siguiente:

A una suspensión de 10,72g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico en 600ml de etanol absoluto se añaden en pequeñas fracciones 27,64g de cloruro de estaño dihidrato. El medio de reacción se agita 48 horas a 20°C. La disolución clara marrón obtenida se lleva a sequedad en el evaporador giratorio. El merengue marrón claro obtenido se recoge con 700ml de una mezcla 90/10 en volúmenes de cloruro de metileno / metanol. A la disolución marrón obtenida se añaden 700ml de una disolución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio. La suspensión crema obtenida se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden 30g de Clarcel Flo a la suspensión y se deja con agitación 10 minutos a temperatura ambiente. Se filtra y la torta se lava 2 veces con 250ml de mezcla 90/10 en volúmenes de cloruro de metileno / metanol. El sólido se filtra con succión, se recupera el filtrado y se trasvasa a una ampolla para decantar. Se decanta la fase clorometilénica y se extrae de nuevo la fase acuosa 2 veces con 250ml de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre papel y se llevan a sequedad en el evaporador giratorio. Se obtienen 8,53g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-amino-1H pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido rosa pálido. ([M+H]<sup>+</sup>):277). RT: 2,36 min (método A).

La 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico se obtiene de la manera siguiente:

A una disolución de 28,76g de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida, y 20,27g de 1-hidroxibenzotriazol en 100ml de dimetilformamida se añaden 23g de 2,4-dimetoxi bencilamina, y 20,04g de ácido 4-nitro-3-pirazol carboxílico al 98%. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La disolución amarilla clara obtenida se vierte sobre 1.000ml de agua destilada. Se obtiene una suspensión blanca que se deja 1 hora a temperatura ambiente. Se filtra la suspensión y se lava la torta 3 veces con 250ml de agua destilada. El sólido obtenido se filtra con succión, se seca al aire y después en estufa Heraeus en vacío ( temp. 40°C P: 0,2mbares). Se obtienen 40,65g de un sólido blanco, que se tritura en 750ml de isopropanol a reflujo durante 20 minutos. La suspensión obtenida se enfría en un baño agua + hielo durante 2 horas y se filtra. La torta se lava 2 veces con 100ml de isopropanol y 2 veces con 100ml de éter isopropílico. El sólido obtenido se seca al aire y después en estufa Heraeus (temp. 40°C P: 0,2mbares). Se obtienen 32,16g de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido blanco que funde a 204°C. ([M+H]<sup>+</sup>):307). RT: 3.12 min

Ejemplo 35: 4-(Etilo-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-amino)-1H-pirazol-3-carboxamida



La 4-(Etilo-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-amino)-1H-pirazol-3-carboxamida se prepara por condensación del 1-fluoro-2-isocianato-4-trifluorometil-benceno sobre la 4-[(3-amino-bencil)-etil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida según el modo de operación descrito en el ejemplo 34, preparándose este último derivado a partir de la 4-[(3-nitro-bencil)-etil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida según el modo de operación descrito igualmente en el ejemplo 34.

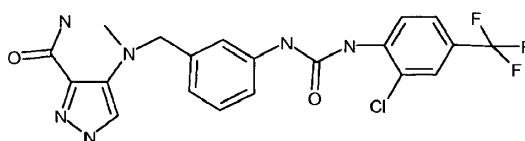
La 4-[(3-nitro-bencil)-etil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida se obtiene de la manera siguiente:

Una disolución de 2,2g de hidrocloreuro de 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico y 1,3ml de diisopropiletilamina en 70 ml de THF se agita durante cinco minutos y se añaden a esta disolución 1,2g de 3-nitrobenzaldehído y 0,85 g de sulfato de magnesio. El medio de reacción se lleva a reflujo durante una hora,

después de enfriar a 45°C se añaden en pequeñas fracciones 7,4g de triacetoxi borohidruro de sodio y se calienta de nuevo a reflujo durante tres horas. Como no ha desaparecido todo el producto de partida, después de enfriar a 45°C se añaden en pequeñas fracciones 7,4g de triacetoxi borohidruro de sodio y se calienta de nuevo a reflujo durante dos horas. Después de enfriar el medio de reacción a temperatura ambiente, se vierte sobre 350 ml de agua destilada. La disolución lechosa amarilla clara así obtenida se lleva a pH8-9 mediante la adición de 60 ml de una disolución acuosa de sosa 2N. Se añaden 250ml de diclorometano, después de decantar y de extraer la fase acuosa dos veces con 150ml de diclorometano, se juntan las fases orgánicas, se lavan con 250ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 3,19g de un aceite pegajoso que se cromatografía en columna de sílice (90g de sílice cartucho Merck de granulometría de 15 a 45µm, diámetro de la columna 4,7 cm, fracciones de 15ml, caudal de 18ml/min, eluyente acetato de etilo 70 ciclohexano 30 –en volúmenes). Las fracciones 34 a 110 se juntan y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 2,22g de 4-[(3-nitro-bencil)-etil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida en forma de un merengue amarillo. ([M+H]<sup>+</sup>): 453). RT: 4,02 min

(Método A)

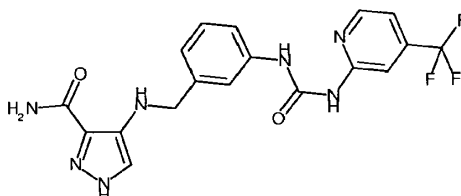
15 Ejemplo 36: 4-({3-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-metil-amino)-1h-pirazol-3-carboxamida



La 4-({3-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil}-metil-amino)-1H-pirazol-3-carboxamida se obtiene por condensación del 1-cloro-2-isocianato-4-trifluorometil-benceno sobre la 4-[(3-amino-bencil)-metil-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida según el modo de operación descrito en el ejemplo 34.

20 ([M+H]<sup>+</sup>): 467). RT: 3,81 min (método A).

Ejemplo 37: 4-{3-[3-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida

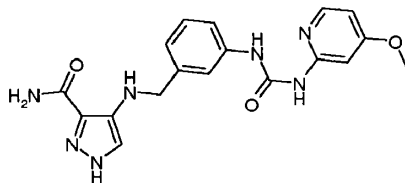


A una disolución de 0,12g de 4-(3-amino-bencilamino)-1H-pirazol-3-carboxamida en 5ml de THF anhidro se añaden a 20°C 88µl de trietilamina y 0,18g de fenil éster del ácido (4-trifluorometil-piridin-2-il) carbámico. El medio de reacción se calienta 20 min en microondas y, después de enfriar, se diluye con 25ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con 15ml de agua destilada, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El resto obtenido se cromatografía en columna de sílice (15g de sílice cartucho Merck de granulometría de 15 a 45µm, diámetro de la columna 2,2 cm, fracciones de 3,5ml, caudal de 7ml/min, eluyente acetato de etilo). Las fracciones 36 a 60 se juntan y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 0,06g de 4-{3-[3-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida en forma de un sólido blanco. ([M+H]<sup>+</sup>): 420). RT: 0,78 min (método D).

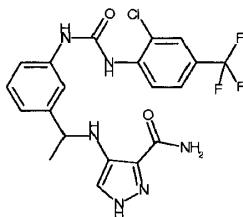
El fenil éster del ácido (4-trifluorometil-piridin-2-il) carbámico se prepara de la manera siguiente:

A una disolución de 2-amino-4-trifluorometil-piridina en 65 ml tetrahidrofurano anhidro se añaden 0,81ml de piridina, se enfría la mezcla de reacción a 5°C y se añaden a esta temperatura 0,95ml de fenilcloroformiato. Después de agitar 2h a 5°C, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se vierte sobre 20ml de agua destilada manteniendo la temperatura a 20°C. Se añaden 50ml de acetato de etilo, se decanta y la fase acuosa se extrae dos veces con 20ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de Magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad. El sólido obtenido se tritura en 10ml de éter diisopropílico. Se obtienen 1,07g de fenil éster del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-il) carbámico en forma de un sólido blanco que funde a 161°C. ([M+H]<sup>+</sup>): 281). RT: 4,30 min (Método A)

Ejemplo 38: 4-{3-[3-(4-metoxi-piridin-2-il)-ureido]-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida



Ejemplo 39: (RS)-4-(1-{3-[3-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-etilamino)-1H-pirazol-3-carboxamida

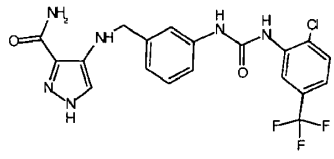
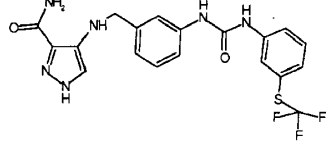
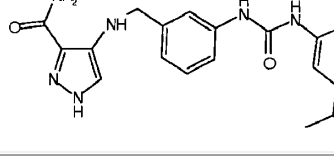
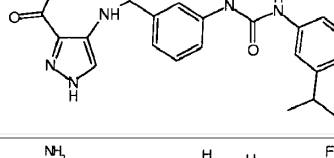
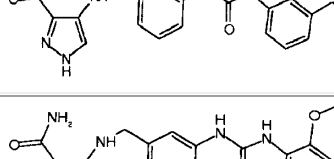
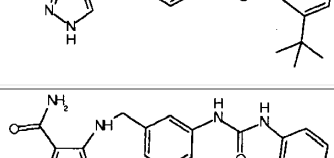
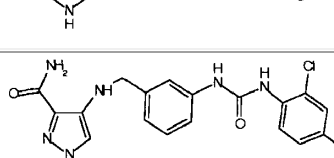
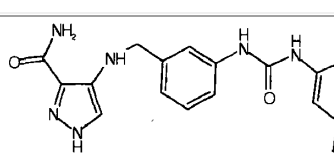
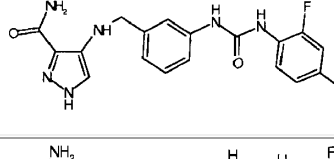
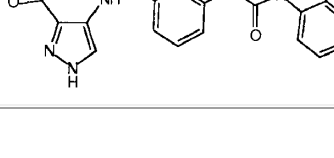


- 5 Los ejemplos 40 a 58, descritos en la tabla A siguiente, se obtienen o podrían obtenerse por condensación de los isocianatos correspondientes sobre la 4-[(3-amino-bencil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxamida según el modo de operación descrito en el ejemplo 34.

Tabla A

Ejemplo n°	Estructura	[M+H] <sup>+</sup> (Método D)	RT (min)
40		403	0,78
41		419	0,91
42		453	0,96
43		442	n.d.
44		435	n.d.
45		453	0,92



Ejemplo n°	Estructura	[M+H] <sup>+</sup> (Método D)	RT (min)
46		454	n.d.
47		451	0,91
48		393	0,86
49		411	n.d.
50		477	n.d.
51		437	0,96
52		393	0,86
53		428	n.d.
54		383	0,74
55		437	0,89
56		383	0,74

Ejemplo n°	Estructura	[M+H] <sup>+</sup> (Método D)	RT (min)
57		399	0,8
58		399	0,81
n.d. no determinado			

### Determinación de la actividad de los compuestos - Protocolos experimentales

#### 1. KDR

5 El efecto inhibitor de los compuestos se determina en un ensayo de fosforilación de sustrato por la enzima KDR in vitro mediante una técnica de centelleo (placa de 96 pocillos, NEN).

El dominio citoplasmático de la enzima KDR humana se clonó en forma de fusión GST en el vector de expresión baculovirus pFastBac. La proteína se expresó en las células SF21 y se purificó hasta aproximadamente 60 % de homogeneidad.

10 La actividad quinasa de KDR se mide en MOPS 20 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, EGTA 2,5 mM, b-glicerofosfato 10 mM, pH = 7,2, en presencia de MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 100 μM y NaF 1 mM. Se añaden 10 μl del compuesto a 70 μl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima KDR a 4 °C. La reacción se inicia añadiendo 20 μl de una solución que contiene 2 μg de sustrato (fragmento SH2-SH3 de la PLCγ expresado en forma de proteína de fusión GST), 2 μCi <sup>33</sup>P[ATP] y ATP 2 μM frío. Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se para añadiendo 1 volumen (100 μl) de EDTA 200 mM. Se retira el tampón de incubación y los pocillos se lavan tres veces con 300 μl de PBS. La radiactividad se mide en cada pocillo utilizando un contador de radiactividad Top Count NXT (Packard).

15 El ruido de fondo se determina midiendo la radiactividad en cuatro pocillos diferentes que contienen ATP radiactivo y el sustrato solo.

20 Se mide un control de actividad total en cuatro pocillos diferentes que contienen todos los reactivos (γ<sup>33</sup>P-[ATP], KDR y sustrato PLCγ) pero en ausencia de compuesto.

La inhibición de la actividad KDR con el compuesto de la invención se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

El compuesto SU5614 (Calbiochem) (1 μM) se incluye en cada placa como control de inhibición.

#### 2. Tie2

25 La secuencia codificante de Tie2 humano que corresponde a los aminoácidos del dominio intracelular 776-1124 se generó por PCR utilizando el ADNc aislado de placenta humana como modelo. Esta secuencia se introdujo en un vector de expresión baculovirus pFastBacGT en forma de proteína de fusión GST.

30 El efecto inhibitor de las moléculas se determina en un ensayo de fosforilación de PLC por Tie2 en presencia de GST-Tie2 purificado hasta aproximadamente 80% de homogeneidad. El sustrato se compone de los fragmentos SH2-SH3 de la PLC expresada en forma de proteína de fusión GST.

35 La actividad quinasa de Tie2 se mide en un tampón MOPS 20mM pH 7,2, que contiene MgCl<sub>2</sub> 10 mM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, glicerofosfato 10 mM. En una placa de 96 pocillos FlashPlate mantenida sobre hielo, se deposita una mezcla de reacción compuesta por 70 μl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima GST-Tie2 por pocillo. A continuación, se añaden 10 μL de la molécula de ensayo diluida en DMSO a una concentración del 10% como máximo. Para una concentración dada, cada medida se efectúa por cuadruplicado. La reacción se inicia añadiendo 20 μl de disolución que contiene 2 μg de GST-PLC, ATP frío 2 μM y 1 μCi de δ<sup>33</sup>P[ATP]. Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se para añadiendo 1 volumen (100 μl) de EDTA 200 mM. Después de eliminar el tampón de incubación, los pocillos se lavan tres veces con 300 μL de PBS. La radiactividad se mide en un MicroBeta1450 Wallac.

La inhibición de la actividad Tie2 se calcula y expresa en porcentaje de inhibición respecto de la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

Resultados:

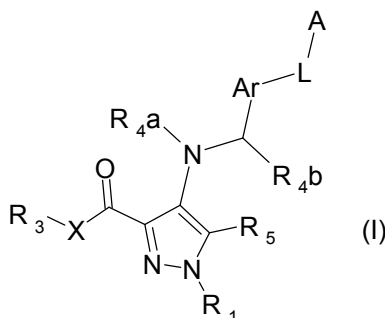
- 5 Los compuestos de los ejemplos de la invención presentan una concentración que inhibe el 50 % de la actividad de la quinasa que está comprendida generalmente entre 0,1 nM y 2  $\mu$ M sobre KDR y/o TIE2, preferentemente comprendida entre 0,1 nM y 500 nM, y más preferentemente comprendida entre 0,1 nM y 50 nM. Los valores de la tabla 1, a continuación, se proporcionan como ilustración.

Tabla 1:

Ejemplo	KDR	Tie2
2a	8	20
7	4,5	72,7
9	21,8	4510,4
13	11,8	1461,9
32	64,1	1000,8

## REIVINDICACIONES

1. Producto de fórmula general (I) siguiente:



Fórmula (I)

5 en la que:

1) A y Ar se seleccionan independientemente del grupo constituido por: arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido;

1) L se selecciona del grupo constituido por: NH-CO-NH y O-CO-NH;

10 2) R1 se selecciona del grupo constituido por: H, R6, COR6, SO2R6, en el que R6 se elige entre H, OR7, NR8R9, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, en el que R7 se elige entre H, fenilo, alquilo, y en el que R8 y R9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o bien R8 y R9 están unidos entre sí para formar un ciclo saturado de 5 a 8 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S y N;

15 3) X se selecciona del grupo constituido por: O y NH ;

4) R3 se selecciona del grupo constituido por: H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido;

5) R4a se selecciona del grupo constituido por: H o alquilo(C1-C4);

6) R4b se selecciona del grupo constituido por: H o alquilo(C1-C4);

20 7) R5 se selecciona del grupo constituido por: H, halógeno, R10, CN, O(R10), OC(O)(R10), OC(O)N(R10)(R11), OS(O2)(R10), N(R10)(R11), N=C(R10)(R11), N(R10)C(O)(R11), N(R10)C(O)O(R11), N(R12)C(O)N(R10)(R11), N(R12)C(S)N(R10)(R11), N(R10)S(O2)(R11), C(O)(R10), C(O)O(R10), C(O)N(R10)(R11), C(=N(R11))(R10), C(=N(OR11))(R10), S(R10), S(O)(R10), S(O2)(R10), S(O2)O(R10), S(O2)N(R10)(R11); en el que cada R10, R11, R12 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquileno, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileno sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido y heterociclilo sustituido.

25 el término " sustituido" hace referencia a uno o varios sustituyentes diferentes de H, elegido entre halógeno; alquilo; arilo; heteroarilo, cicloalquilo; heterociclilo; alquileno; alquinilo; OH; O-alquilo; O-alquileno; O-arilo; O-heteroarilo; NH2; NH-alquilo; NH-arilo; NH-heteroarilo; N-alquilo-alquilo' en el que alquilo' y alquilo son dos alquilos idénticos o diferentes; SH; S-alquilo; S-arilo; S(O2)H; S(O2)-alquilo; S(O2)-arilo; SO3H; SO3-alquilo; SO3-arilo; CHO; C(O)-alquilo; C(O)-arilo; C(O)OH; C(O)O-alquilo; C(O)O-arilo; OC(O)-alquilo; OC(O)-arilo; C(O)NH2; C(O)NH-alquilo; C(O)NH-arilo; NHCHO; NHC(O)-alquilo; NHC(O)-arilo; NH-cicloalquilo; NH-heterociclilo.

2. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque R4a y R4b son H.

3. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque R4a es H y R4b es alquilo(C1-C4).

4. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque R4a es alquilo(C1-C4) y R4b es H.

35 5. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R1 es H

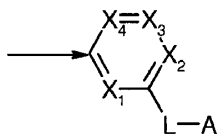
6. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R3 es H y X es NH.

7. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R3 es metilo y X es O.

8. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R5 es H

9. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque L es NHCONH.

10. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque Ar-L-A es:



5 en el que cada  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $X_4$  se elige independientemente entre N y C-R'<sub>5</sub>, en el que R'<sub>5</sub> tiene la misma definición que R<sub>5</sub>.

11. Producto según la reivindicación 10, caracterizado porque R'<sub>5</sub> se selecciona del grupo constituido por H, F, Cl, metilo, NH<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, y CONH<sub>2</sub>.

12. Producto según la reivindicación 9, caracterizado porque A se elige entre fenilo, pirazolilo e isoxazolilo; sustituido opcionalmente.

10 13. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque A está sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por: H, F, Cl, Br, I, OH, SH, SO<sub>3</sub>M, COOM, COO-alquilo, CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sub>14</sub>)CO(R<sub>15</sub>), N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>), alquilo, alquilo halogenado, alquilo-OH, alquilo-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>), alquilo-(R<sub>16</sub>), alquilo-COOM, alquilo-SO<sub>3</sub>M, cicloalquilo, alquilenilo, alquilenilo, arilo, heteroarilo, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, S-alquilo, S-arilo y S-heteroarilo, estando cada uno sustituido opcionalmente con un sustituyente elegido entre alquilo, halógeno, O-alquilo, N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>); en el que R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> se eligen independientemente entre H, alquilo, alquilo-OH, alquilo halogenado, alquilo-NH<sub>2</sub>, alquilo-COOM, alquilo-SO<sub>3</sub>M; en el que, cuando R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son simultáneamente diferentes de H, se pueden unir para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S; en el que M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el que R<sub>16</sub> es H o un heterociclo no aromático sustituido opcionalmente, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S; cuando A está disustituido, los dos sustituyentes se pueden unir entre sí para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

14. Producto según la reivindicación 13, caracterizado porque A está sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de dicho grupo completado con SiMe<sub>3</sub>, S-CHF<sub>3</sub> y SF<sub>5</sub>.

15. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se trata de:

25 Trifluoroacetato de 4-{{3-fenil}carbamoil}oxi}bencil] amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

Hidrocioruro de 4-{{3-{{2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil}carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

Trifluoroacetato de 4-{{3-{{(2-fluorofenil) carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

Trifluoroacetato de 4-{{3-{{(2-metoxifenil) carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

Trifluoroacetato de 4-{{3-{{2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil}carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

30 Trifluoroacetato de 4-{{3-{{(3-metoxifenil) carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

Trifluoroacetato de 4-{{3-{{3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil}carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

Trifluoroacetato de 4-{{3-{{4-(trifluorometoxi) fenil}carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

Trifluoroacetato de 3-{{3-{{(3-carbamoil-1H-pirazol-4-il)amino}metil}fenil}carbamoil}amino}benzoato de metilo;

Trifluoroacetato de 4-{{3-{{4-(trifluorometil) fenil}carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

35 Trifluoroacetato de 4-{{3-{{3-(trifluorometil) fenil}carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

Trifluoroacetato de 4-{{3-{{2-(trifluorometil) fenil}carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

Trifluoroacetato de 4-{{3-{{(3,5-dimetoxifenil) carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

Trifluoroacetato de 4-{{3-{{(3-metilfenil) carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

Trifluoroacetato de 4-{{3-{{(4-metoxifenil) carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

40 Trifluoroacetato de 4-{{3-{{(4-fluorofenil) carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

Trifluoroacetato de 4-{{3-{{4-cloro-3-(trifluorometil) fenil}carbamoil}amino}bencil]amino}-1H-pirazol-3-carboxamida;

- Trifluoroacetato de 4-[[3-((4-(difluorometoxi) fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-((2-cloro-4-(trifluorometil) fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-((4-metilfenil) carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-((2,5-dimetilfenil) carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 5 Trifluoroacetato de 4-[[3-((3,4-dimetilfenil) carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-((2-metilfenil) carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-((3-etilfenil) carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-((3,5-bis(trifluorometil) fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-((3-fluorofenil) carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 10 Trifluoroacetato de 4-[[3-((2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-((2,5-dimetoxifenil) carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-((3-cloro-4-(difluorometoxifenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-((2,5-difluorofenil) carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- Trifluoroacetato de 4-[[3-((4-metil-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 15 Trifluoroacetato de 4-[[3-((2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.
16. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se trata de:
- Trifluoroacetato de 4-(1-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)ureido]-fenil-etilamino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-((3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil)-metil-amino)-1h-pirazol-3-carboxamida;
- 20 4-(Etilo-{3-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil)-amino)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-((3-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-bencil)-metil-amino)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-{3-[3-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-ureido]-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-{3-[3-(4-metoxi-piridin-2-il)-ureido]-bencilamino}-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-[[3-((3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 25 4-[[3-((3,4-dicloro-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-[[3-((3-cloro-5-trifluorometil-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-[[3-((3-trimetilsilil-4-fluoro-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-[[3-((3-trifluorometoxi-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-[[3-((3-trifluorometil-4-cloro-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 30 4-[[3-((2-cloro-5-trifluorometil-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-[[3-((3-trifluorometilsulfanil-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-[[3-((3-isopropil-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-[[3-((3-isopropil-4-fluoro-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-[[3-((3-pentafluorosulfanil-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 35 4-[[3-((2-metoxi-5-terbutil-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-[[3-((4-isopropil-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 4-[[3-((2-cloro-4-isopropil-fenil)carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;

- 4-[[3-([2-fluoro-5-metil-fenil]carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 4-[[3-([2-fluoro-4-trifluorometil-fenil]carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 4-[[3-([2-fluoro-4-metil-fenil]carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 4-[[3-([2-cloro-4-metil-fenil]carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 5 4-[[3-([2-cloro-5-metil-fenil]carbamoil)amino]bencil]amino]-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 (RS)-4-(1-{3-[3-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-etilamino)-1H-pirazol-3-carboxamida.

17. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que está en forma:

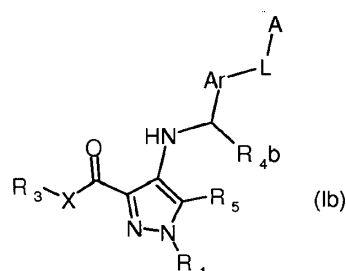
- 1) no quiral, o  
 2) racemica, o  
 10 3) enriquecida en un estereoisómero, o  
 4) enriquecida en un enantiómero;  
 y porque está opcionalmente salificado.

18. Composición farmacéutica que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en combinación con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

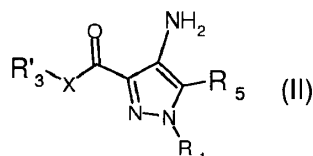
- 15 19. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.

20. Uso según la reivindicación 19, caracterizado por que el estado patológico es cáncer.

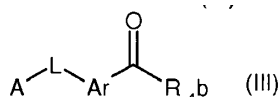
21. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula general (Ib) siguiente:



- 20 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4b</sub>, R<sub>5</sub>, X, Ar, L y A son tales como se han definido en la reivindicación 1, y R<sub>4a</sub> es H, caracterizado porque un producto de fórmula general (II) siguiente:

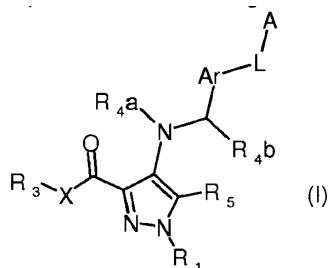


en la que R'<sub>3</sub> es R<sub>3</sub> o un precursor de R<sub>3</sub>, y X, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido en la reivindicación 1, reacciona con un producto de fórmula (III) siguiente:

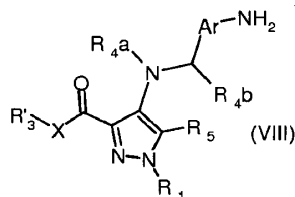


- 25 en la que R<sub>4b</sub>, Ar, L y A son tales como se han definido en la reivindicación 1, para obtener el producto de fórmula general (Ib).

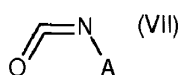
22. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula general (I) siguiente:



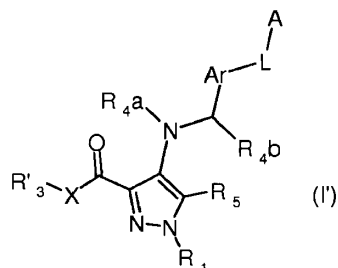
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub>, R<sub>5</sub>, X, Ar y A son tales como se han definido en la reivindicación 1, y L es NHCONH, caracterizado porque un producto de fórmula general (VIII) siguiente:



5 en la que R'<sub>3</sub> es R<sub>3</sub> o un precursor de R<sub>3</sub>, y X, Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido en la reivindicación 1, reacciona con un producto de fórmula (VII) siguiente:



10 en la que A es tal como se ha definido en la reivindicación 1, para obtener el producto de fórmula general (I') de fórmula siguiente



en el que el precursor R'<sub>3</sub> se transforma en R<sub>3</sub> con el fin de obtener el producto de fórmula general (I).

23. Como productos intermedios, los productos de fórmula general (VIII), para los que Ar, R'<sub>3</sub>, X, R<sub>1</sub>, R<sub>4a</sub>, R<sub>4b</sub> y R<sub>5</sub> son tales como se han definido en la reivindicación 22.

15