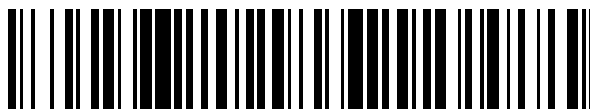


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 376**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014** **PCT/IB2014/059515**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14141015**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014** **E 14712781 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017** **EP 2970210**

54 Título: **Derivados de pirazolilbenzo[d]imidazol**

30 Prioridad:

14.03.2013 PL 40314913

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2017

73 Titular/es:

CELON PHARMA S.A. (100.0%)
ul. Ogrodowa 2A
05-092 Kielcin/Lomianki, PL

72 Inventor/es:

ZDZALIK, DARIA;
LIPNER, JOANNA;
WIECZOREK, MACIEJ;
DZWONEK, KAROLINA;
YAMANI, ABDELLAH;
DUBIEL, KRZYSZTOF;
LAMPARSKA-PRZYBYSZ, MONIKA;
GRYGIELEWICZ, PAULINA y
STANCZAK, ALEKSANDRA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 622 376 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolilbenzo[d]imidazol

La invención se refiere a derivados de pirazolilbenzo[d]imidazol, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como medicamentos, en particular para tratar enfermedades de cáncer.

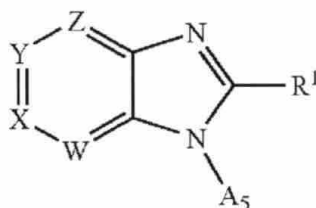
- 5 Uno de los objetivos potenciales en el tratamiento de enfermedades de cáncer es el bloqueo de la ruta de señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) mediante la inhibición del receptor de FGF (FGFR) con inhibidores de FGFR tirosina cinasa de molécula pequeña.

- 10 La familia de receptores de FGF consiste en cinco miembros, cuatro de los cuales (FGF(1-4)) son receptores tirosina cinasa. El factor de crecimiento de fibroblastos y sus receptores desempeñan un papel clave en el desarrollo celular y en la fisiología humana. Además de sus papeles fisiológicos normales, y como resultado de la desregulación de la ruta de señalización de FGFR, FGF y FGFR pueden actuar como oncogenes que impulsan la proliferación de muchos cánceres humanos y también pueden mediar resistencia a agentes citotóxicos y terapias dirigidas. La desregulación de la ruta de señalización de FGF/FGFR y la sobreexpresión de FGFR se encontró en muchos tipos de cánceres.

- 15 Existen inhibidores de FGFR cinasa no selectivos conocidos de tipo mixto (múltiples dianas) que además de FGFR cinasas actúan sobre otras muchas tirosina cinasas, así como inhibidores que actúan selectivamente sobre FGFR cinasas. La inhibición de muchas tirosina cinasas puede contribuir al espectro intensificado de efectos secundarios de un medicamento. Esto a su vez, limita las posibilidades de administración de una dosis eficaz para la indicación diana y no siempre se compensa por su eficacia, que puede intensificarse potencialmente mediante un espectro muy amplio de actividad. La actividad de los inhibidores mixtos con respecto a FGFR cinasa habitualmente es baja. Recientemente, también se han notificado compuestos de segunda generación que son inhibidores de FGFR potentes con un margen de selectividad mayor hacia FGFR cinasa en comparación con otras tirosina cinasas.

- 25 El documento WO2006/070195 da a conocer compuestos de pirazolilbenzo[d]imidazol sustituidos en la posición 4 del anillo de pirazol con un resto de urea o amida. Se describe que los compuestos tienen actividad anticancerígena mediante la interacción sobre cinasas de tipo de múltiples dianas.

El documento US8.288.425 da a conocer inhibidores de cinasa de tipo mixto de la siguiente fórmula

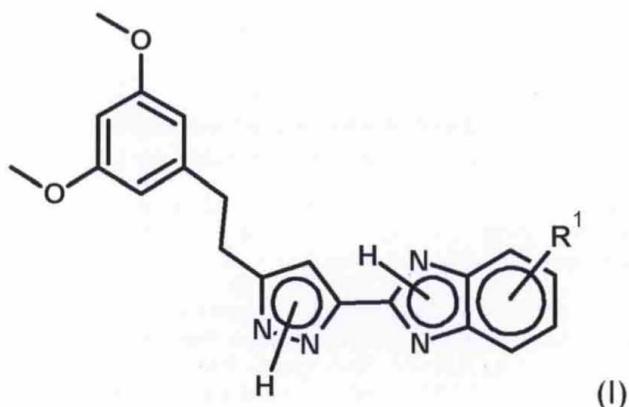


- 30 que engloba, entre otros, derivados de bencimidazol en los que R¹ puede estar sustituido con pirazol. No hay divulgación de ningún grupo específico de compuestos en los que el pirazolilo esté sustituido en la posición 5 con 3,5-dimetoxifenetilo. Los compuestos se describen como inhibidores de muchas cinasas (múltiples dianas), incluyendo proteína cinasa SYK (tirosina cinasa del bazo), VEGFR2 (también conocida como KDR o FLK-1) (factor de crecimiento endotelial vascular), ITK (cinasa de células T inducible por IL-2), de la actividad potencial como agentes inhibidores de la angiogénesis y por tanto aplicables en el tratamiento de cánceres sólidos. Aunque se menciona FGFR cinasa, no se identifica ningún compuesto que tenga la actividad de modulación de FGFR cinasas, especialmente inhibición selectiva de FGFR cinasas.

Todavía existe la necesidad de compuestos de molécula pequeña novedosos que sean inhibidores de FGFR cinasa selectivos sobre otras cinasas, especialmente sobre VEGFR2 cinasa (KDR).

Todavía existe la necesidad de compuestos de molécula pequeña novedosos que sean inhibidores de FGFR cinasa selectivos con alta potencia y que puedan encontrar uso en el tratamiento de enfermedades de cáncer.

- 40 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (I)



en la que

los átomos de hidrógeno mostrados unidos a anillos de pirazol y bencimidazol están unidos a uno de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazol o bencimidazol, respectivamente;

5 R^1 representa -X-Q-P, en el que

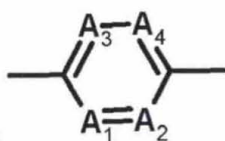
X está ausente o representa $-CH_2-$, $-C(O)-$, o $-C(O)NH-(CH_2)_k-$, en el que k es 0, 1 ó 2;

Q se selecciona del grupo que consiste en Q1, Q2, Q3, Q4 y Q5, en los que



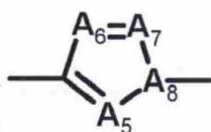
Q1 es

10 en la que A representa $-CH-$ o un átomo de nitrógeno, y B representa $-CH-$, un átomo de oxígeno O o un átomo de nitrógeno, y cuando Q1 representa piperazinileno, puede sustituirse adicionalmente de manera opcional con dos grupos metilo en las posiciones 3, 5;



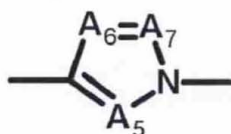
Q2 es

en la que uno de A1, A2, A3, A4 y A5 representa un átomo de nitrógeno, y los otros representan C;



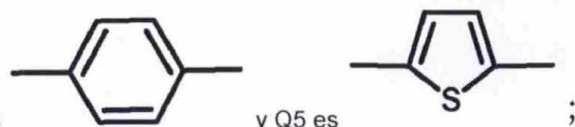
Q3 es

15 en la que uno de A5, A6, A7 y A8 representa un átomo de nitrógeno, y los otros representan C, especialmente Q3 se presenta mediante Q31,



Q31 es

en la que uno de A5, A6 y A7 representa un átomo de nitrógeno, y los otros representan C;



Q4 es

y Q5 es

;

20 P está ausente o representa alquilo C1-C3 de cadena lineal o ramificada, $-(CH_2)_l-NR^2R^3$, o $-(CH_2)_m-C(O)-NR^2R^3$, en el que l y m independientemente entre sí representan 0, 1 ó 2, con la condición de que cuando B en Q1 representa

un átomo de oxígeno, entonces P está ausente; y

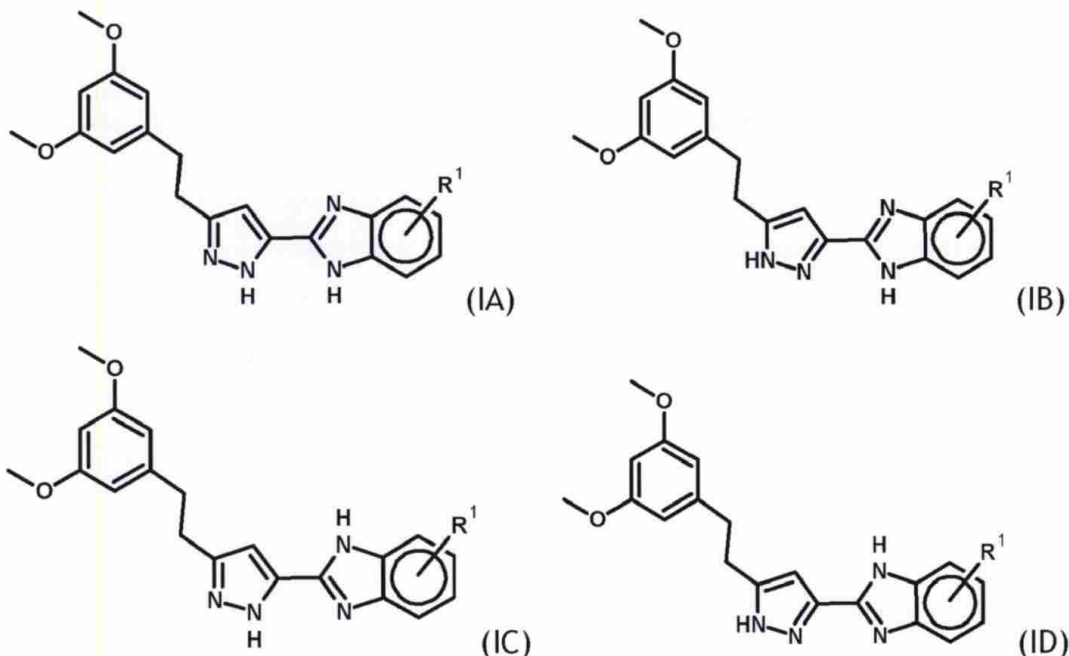
R² y R³ representan independientemente alquilo C1 o C2, o

- 5 R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen ambos forman un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros en el que uno de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con -O-, -NH- o -N-alquilo (C1-C2);

y sales de adición de ácido de los mismos.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) presentan el fenómeno de tautomería que implica migración de hidrógeno entre los átomos de nitrógeno en los anillos de pirazol y bencimidazol. Son posibles dos formas tautoméricas, en las que el átomo de hidrógeno se une a uno de los dos átomos de nitrógeno, tanto para el anillo de pirazol como los anillos de bencimidazol. Las formas tautoméricas están en equilibrio entre sí.

Por tanto, en los compuestos de la invención son posibles 4 formas tautoméricas en total, representadas por las siguientes fórmulas equivalentes (IA), (IB), (IC) y (ID).



- 15 Todas las estructuras anteriores (IA), (IB), (IC) y (ID) son equivalentes y representan el mismo compuesto químico.

Los compuestos de la invención presentan la actividad de inhibición de tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos y por tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades de cáncer.

Por tanto, el objeto de la invención son los compuestos de fórmula (I) tal como se definieron anteriormente para su uso como medicamento.

- 20 El objeto de la invención también son los compuestos de fórmula (I) tal como se definieron anteriormente para su uso en un método de tratamiento de enfermedades de cáncer.

El objeto de la invención también es una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente y excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 25 El objeto de la invención también es el uso del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de cáncer.

El objeto de la invención también es un método de tratamiento de enfermedades de cáncer, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente.

Tal como se muestra en la fórmula (I), R¹ se une al anillo de benceno del resto bencimidazol.

- 30 Preferiblemente, R¹ se une en la posición 4(7) ó 5(6) del resto bencimidazol.

Una realización de la invención es el compuesto de fórmula (I) en la que R¹ se une en la posición 4(7) del resto

bencimidazol.

Otra realización de la invención es el compuesto de fórmula (I) en la que R^1 se une en la posición 5(6) del resto bencimidazol.

En un grupo de los compuestos de la invención de fórmula (I), X está ausente.

- 5 En un segundo grupo de los compuestos de la invención de fórmula (I), X representa $-C(O)-$.

En otro grupo de los compuestos de la invención de fórmula (I), X representa $-CH_2-$.

En todavía otro grupo de los compuestos de la invención de fórmula (I), X representa $-C(O)NH-(CH_2)_k-$, en el que k es 0, 1 ó 2. En un caso particular k es 0. En otro caso particular k es 0 ó 1, 0 ó 2, o 1 ó 2.

- 10 Otro grupo de los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que P representa alquilo C1-C3 de cadena lineal o ramificada.

Todavía otro grupo de los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que P está ausente.

- 15 Todavía otro grupo de los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que P representa $-(CH_2)_l-NR^2R^3$ o $-(CH_2)_m-C(O)-NR^2R^3$, en el que l y m son independientemente 0, 1 ó 2, y R^2 y R^3 representan alquilo C1 o C2, o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen ambos forman un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros en el que uno de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-NH-$ o $-N$ -alquilo (C1-C2).

Un subgrupo de este grupo son los compuestos de fórmula (I), en la que P representa $-(CH_2)_l-NR^2R^3$.

Otro subgrupo de este grupo son los compuestos de fórmula (I), en la que P representa $-(CH_2)_m-C(O)-NR^2R^3$.

- 20 Un subgrupo de este grupo son los compuestos en los que R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen ambos forman un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros en el que uno de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-NH-$ o $-N$ -alquilo (C1-C2).

Otro subgrupo de este grupo son los compuestos en los que R^2 y R^3 representan alquilo C1 o C2.

Otro grupo son los compuestos en los que Q se selecciona del grupo que consiste en Q1, Q2, Q3, especialmente Q31 y Q5.

- 25 Otro grupo son los compuestos en los que Q se selecciona del grupo que consiste en Q1, Q2 y Q3, especialmente Q31.

Otro grupo son los compuestos en los que Q es Q1.

Otro grupo son los compuestos en los que R^1 se une en la posición 4(7), X está ausente y Q se selecciona del grupo que consiste en Q1, Q2, Q3, especialmente Q31.

- 30 Un subgrupo de este grupo son los compuestos en los que P está ausente.

Otro subgrupo de este grupo son los compuestos en los que P se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C3 de cadena lineal o ramificada, $-(CH_2)_l-NR^2R^3$ y $-(CH_2)_m-C(O)-NR^2R^3$, en los que l y m independientemente entre sí representan 0, 1 ó 2, y R^2 y R^3 representan alquilo C1 o C2, o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen ambos forman un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros en el que uno de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-NH-$ o $-N$ -alquilo (C1-C2).

- 35 Grupo adicionales son los compuestos en los que R^1 se une en la posición 5(6), X está ausente y Q es Q1. Preferidos en este grupo son los compuestos en los que P está ausente.

- 40 Otro subgrupo de este grupo son los compuestos en los que P se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C3 de cadena lineal o ramificada, $-(CH_2)_l-NR^2R^3$ y $-(CH_2)_m-C(O)-NR^2R^3$, en los que l y m independientemente entre sí representan 0, 1 ó 2, y R^2 y R^3 representan alquilo C1 o C2, o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen ambos forman un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros en el que uno de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con $-O-$, $-NH-$ o $-N$ -alquilo (C1-C2).

Grupo adicionales son los compuestos en los que R^1 está sustituido en la posición 5(6), X se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-C(O)-$ y $-C(O)NH-(CH_2)_k-$, en los que k es 0, 1 ó 2, y Q es Q1.

- 45 Un subgrupo de este grupo son los compuestos en los que P está ausente.

Otro subgrupo de estos son los compuestos en los que P se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C3 de cadena lineal o ramificada, $-(CH_2)_l-NR^2R^3$ y $-(CH_2)_m-C(O)-NR^2R^3$, en los que l y m independientemente entre sí

representan 0, 1 ó 2, y R^2 y R^3 representan alquilo C1 o C2, o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen ambos forman un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros en el que uno de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con -O-, -NH- o -N-alquilo (C1-C2).

- 5 Cuando en uno cualquiera de los grupos, subgrupos o realizaciones anteriores se forma dicho anillo heterocíclico saturado de 6 miembros formado por R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen ambos en el que uno de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con -O-, -NH- o -N-alquilo (C1-C2), puede ser en particular piperidina, piperazina, 4-metilo o 4-metilpiperazina, o morfolina.

10 Tal como se comentó anteriormente, debido a la tautomería en los anillos de pirazol y bencimidazol de los compuestos de fórmula (I) de la invención existe migración de átomos de hidrógeno entre átomos de nitrógeno de los anillos, y los compuestos de fórmula (I) son mezclas en equilibrio de 4 formas tautoméricas. Dependiendo del átomo de nitrógeno del anillo al que se une el átomo de hidrógeno, diferirá la numeración de las posiciones según las normas de la IUPAC. Por tanto, en la presente memoria descriptiva, los nombres de los compuestos seguidos por los números que indican las posiciones de los anillos de pirazol y bencimidazol incluyen la posición que corresponde a la forma en la que el átomo de hidrógeno está en otro átomo de nitrógeno. Es decir, el pirazolilo como sustituyente de bencimidazol en la fórmula (I) puede designarse como pirazol-3(5)-ilo, la posición en pirazol sustituida con 3,5-dimetoxifenetilo puede designarse como 5(3), y las posiciones sustituidas del resto bencimidazol pueden designarse como 5(6) y 4(7). Sin embargo, por motivos de simplicidad, las fórmulas estructurales de los compuestos de la invención se presentan como una forma tautomérica única, que corresponde a un resto de bencimidazol sustituido con 5-(3,5-dimetoxifenetil)pirazol-3(5)-ilo sustituido con R^1 en la posición 4 ó 5.

- 20 Compuestos específicos de fórmula (I) de la invención se seleccionan del siguiente grupo:

1. 4-((2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)metil)morfolina;
2. (2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)(morfolino)metanona;
3. 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-carboxiamida;
4. 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-N-(3-morfolinopropil)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-carboxiamida;
- 25 5. 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol;
6. (2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)(4-etilpiperazin-1-il)metanona;
7. 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol;
8. (2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
9. 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol;
- 30 10. (2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metanona;
11. 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(piperidin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol;
12. 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-((4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol;
- 35 13. 5(6)-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol;
14. 4-(2-(4-((2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)metil)piperazin-1-il)etil)morfolina;
15. 2-(4-((2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 40 16. 4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)morfolina;
17. 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol;
18. 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol;
19. 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol);
20. 2-(4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)piperazin-1-il)-N,N-dietiletanamina;
- 45 21. 2-(4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)piperazin-1-il)-1-

morfolinetanona;

22. 4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-4(7)-il)morfolina;

23. 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-4(7)-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-benc[d]imidazol;

24. 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-4(7)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol;

5 25. 4(7)-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol;

26. 4-(2-(4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-4(7)-il)piperazin-1-il)etil)morfolina;

27. 4-(2-(3-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina;

28. 4-((5(3)-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)tiofen-2-il)metil)morfolina;

29. 4-(3-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)bencil)morfolina

10 30. (4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)fenil)(morfolino)metanona;

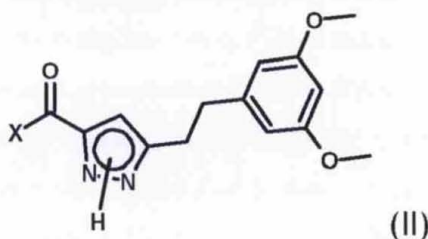
31. (4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)fenil)(morfolino)metanona;

32. 4-(4-(2-(3-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)fenil)morfolina;y

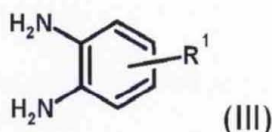
33. 4-(5(3)-(2-(3-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)piridin-2-il)morfolina;

y sales de adición de ácido de los mismos.

15 Los compuestos de la invención representados por la fórmula general (I) pueden obtenerse haciendo reaccionar el correspondiente compuesto de 1H-pirazolcarbonilo de fórmula general (II)



en la que X representa OR, en el que R es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo, con el correspondiente derivado de bencenammina de fórmula general (III)

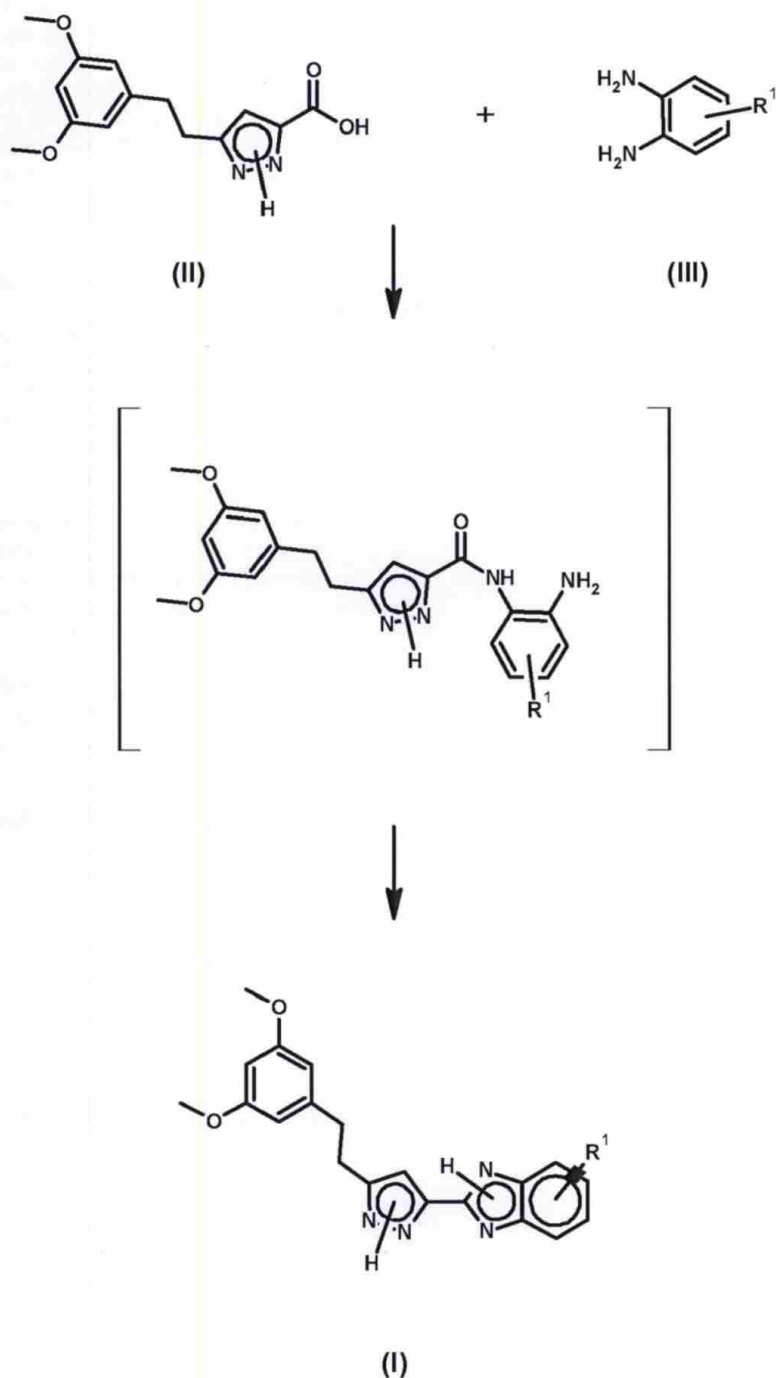


20

en la que R¹ tiene el mismo significado que se definió anteriormente para la fórmula (I).

Esta reacción se muestra en el esquema 1 a continuación.

Esquema 1



La reacción del compuesto de fórmula (I) con el compuesto de fórmula (II) puede llevarse a cabo según técnicas conocidas de realización de tales reacciones tal como se describe en la bibliografía, adaptando esas técnicas de manera apropiada a los compuestos de partida dados.

- 5 La reacción de preparación del compuesto de fórmula general (I) puede llevarse a cabo en un disolvente inerte o mezcla de disolventes, en presencia de una base, a temperatura ambiente o a reflujo, con la adición de un catalizador u oxidante, por ejemplo oxígeno (J.J. V. Eynde *et. al.*, Bulletin des Societes Chimiques Belges, 102, n.º 5, 1993, 357 - 364), o yodo (K. Osowska *et. al.*, Journal of the American Chemical Society, 133, 4, 2011, 724 - 727).
- 10 Disolventes adecuados son DMSO, DMF, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, metanol, etanol, n-butanol, cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, etilenglicol y agua. Pueden usarse hidruro de sodio, etanolato de sodio o terc-butanolato de potasio, DBU, piridina, piperidina o trietilamina como bases. Pueden usarse [bis(acetoxi)yodo]benceno ((Du Li-Hua, Synthesis, n.º 5, 2007, 675 - 678), triflato de iterbio (III) (S. Ming-Gui, Journal of Fluorine Chemistry, 128, 3, 2007, 232 - 235), o nitrato de cerio-amonio (IV) (M. Kidwai *et al.*, Journal of Chemical Sciences, 122, 4, 2010, 607 - 612) como catalizador.

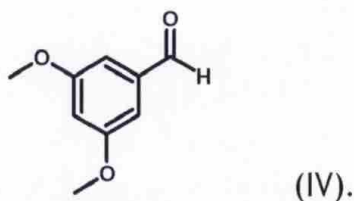
La reacción del compuesto de fórmula (II), en la que R es un átomo de hidrógeno, con el compuesto de fórmula (III) puede llevarse a cabo en un disolvente inerte o mezcla de disolventes, en presencia de un ácido, a temperatura ambiente o a reflujo, con la adición de un catalizador, usando microondas. Disolventes adecuados son diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, DMF y piridina. Pueden usarse ácido sulfúrico, polifosfórico o acético como ácido. Preferidos son el ácido acético o el polifosfórico (R. Dubey, S. H. Narayana, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 55, 1, 2007, 115 - 117). Como catalizador para la reacción pueden usarse acetilacetato de óxido de vanadio (IV) (Ch. K. Lee, *et al.*, Heterocycles, 78, 2, 2009, 425 - 433; M. Dey, *et al.*, Chinese Chemical Letters, 22, 3, 2011, 296 - 299) o silphox ($\text{POCl}_3\text{-n}(\text{SiO}_2)_n$) (A. Hasaninejad, *et al.*, Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements; 184, 1, 2009, 147 - 155).

La reacción del compuesto de fórmula (II), en la que R es metilo o etilo, con el compuesto de fórmula (III) puede llevarse a cabo en un disolvente inerte o mezcla de disolventes, en presencia de un ácido o una base, a temperatura ambiente o a reflujo, con la adición de un catalizador. Disolventes adecuados son DMSO, acetonitrilo, tolueno, xileno o DMF. Preferiblemente, se usan tolueno o acetonitrilo. Pueden usarse ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido acético y ácidos de Lewis y sus complejos de éter como ácido. Se prefiere el uso de ácidos acético y polifosfórico (Hein *et al.*, Journal of the American Chemical Society, 1957, 79, 427) o cloruro de dietilamonio. Pueden usarse, hidróxido de sodio o potasio como base. Pueden usarse fluoruro de potasio o cloruro de cobre (I) como catalizador de la reacción.

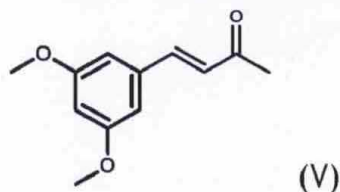
La formación de los compuestos de fórmula general (I) es un procedimiento en equilibrio, por tanto es ventajoso retirar el agua o el alcohol formado en la reacción como productos secundarios. Pueden usarse agentes absorbentes/adsorbentes para la retirada de productos secundarios, tal como por ejemplo tamices moleculares de 3Å o 4Å, sales u óxidos anhidros, por ejemplo sulfato de magnesio anhidro, pentóxido de fósforo, o procedimientos físicos que implican la formación de mezclas azeotrópicas.

Ventajosamente, la reacción del compuesto de fórmula (II), en la que R es un átomo de hidrógeno, con el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo en un disolvente que forma una mezcla azeotrópica con agua, y el agua formada en la reacción se retira a reflujo como una mezcla azeotrópica usando dispositivos adecuados, tales como por ejemplo un aparato Dean-Stark.

Pueden obtenerse el compuesto de partida de fórmula (II), en la que X es OR, a partir de 3,5-dimetoxibenzaldehído de fórmula (IV)



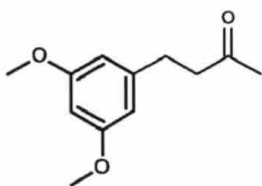
El compuesto de fórmula (IV) anterior se hace reaccionar en la reacción de condensación con acetona para obtener el compuesto intermedio ((3E)-4-(3,5-dimetoxifenil)but-3-en-2-ona) de fórmula (V)



La condensación se lleva a cabo en un disolvente inerte, tal como acetona, a la temperatura en el intervalo de 0 a 60°C, preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

La manera alternativa de preparación del compuesto de fórmula (V) es la reacción del compuesto de fórmula (IV) con acetato de α -trimetilsililo en presencia de un catalizador llevada a cabo en un disolvente inerte, es decir por ejemplo en tetrahidrofurano a temperatura ambiente (K. Wadhawa, J.G. Verkade, J. Org. Chem., 2009, 76, 4697-4702), o reacción conocida de preparación de derivados de ácido cinámico a partir de arilaldehídos y malonato de monoetilo en la condensación de Doebner-Knoevenagel (J. Lu, P. H. Toy, Synlett, 2011, 1723-1726), o reacciones conocidas de Wittig y Wadsworth-Emmons de preparación de compuestos de carbonilo α,β -insaturados usando los correspondientes derivados de fósforo (T. D. W. Claridge *et al.*, Org. Lett., 2008, 10, 5437-5440; A. El-Batta *et al.*, J. Org. Chem., 2007, 72, 5244-5259; F. Orsini *et al.*, Synlett., 2006, 1717-1718).

Posteriormente, el compuesto de fórmula (V) anterior se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador para obtener el compuesto intermedio (4-(3,5-dimetoxifenil)butan-2-ona) de fórmula (VI)

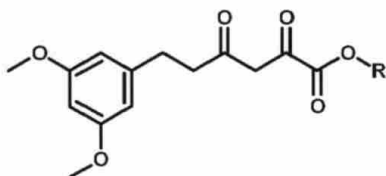


(VI)

La reducción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, tal como etanol, acetato de etilo o tolueno, a la temperatura en el intervalo de 0 a 80°C, preferiblemente de 20°C a 60°C. Pueden usarse metales nobles como catalizador, es decir paladio, platino, sus óxidos o sales depositadas sobre un soporte tal como carbón activo, sílice o poliestireno, o níquel y sus sales, por ejemplo cloruro de níquel (II) (F. Alonso *et al.*, Synlett, 2006, 3017-3020), o una mezcla de catalizadores del grupo de hidruros de estaño orgánicos, por ejemplo hidruro de tributilestaño (IV), con hidruros de silicio, por ejemplo hidruro de fenilsilicio (IV) (D. S. Hays *et al.*, J. Org. Chem., 1996, 61, 6751-6752).

Una manera alternativa de preparación del compuesto de fórmula (VI) puede ser la sustitución de acetilacetato de etilo o sus derivados con haluro apropiado, bien descrita en la bibliografía (W. A. Benjamin: House Modern Synthetic Reactions, 2ª ed., Nueva York, 1972, 492-570, 586-595; X.W. Fenget *et al.*, Green Chemistry, 2009 11, 12, 1933 - 1936), en la que los derivados de 4-aril-3-buten-2-ona deseados se obtienen como resultado de la hidrólisis simultánea del grupo éster en condiciones ácidas o básicas y descarboxilación posterior (Meier *et al.*, Tetrahedron Lett., 1989, 30, 5253).

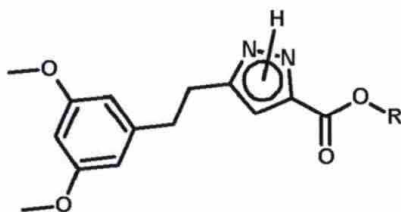
Posteriormente, el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar en la reacción de condensación con oxalato de dietilo o dimetilo para obtener el producto intermedio éster etílico o metílico del ácido 6-(3,5-dimetoxifenil)-2,4-dioxohexanoico de fórmula (VII), en la que R es metilo o etilo.



(VII)

Pueden usarse etanolato, terc-butanolato, hidruro o amida de sodio como base. Preferiblemente, la base es etanolato de sodio y el disolvente es etanol. La reacción de condensación se acelera y su rendimiento se mejora significativamente en presencia de éteres corona.

Entonces el compuesto de fórmula (VII) anterior se hace reaccionar en la reacción de condensación con hidrazina NH₂-NH₂, para formar un éster de fórmula (VIII), en la que R es etilo o metilo.

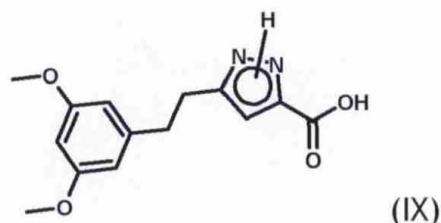


(VIII)

La reacción del compuesto de fórmula (VII) con hidrazina se lleva a cabo en un disolvente, a una temperatura en el intervalo de 20°C a temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente. Puede usarse hidrazina en la reacción de ciclación como disolución acuosa de hidrazina del 20 al 65%, sal inorgánica o hidrato, por ejemplo clorhidrato. El disolvente puede ser un alcohol (metanol, etanol), éter (tetrahidrofurano, dioxano) o mezclas de disolventes, etanol y ácido acético, o etanol y THF y agua; también puede usarse ácido acético solo (S. T. Heller *et al.*, Org. Lett., 2006, 8, 2675-2678).

En la reacción con hidrazina se obtiene una mezcla de tautómeros del compuesto de fórmula (VIII), que difiere con el lugar de unión del átomo de hidrógeno en uno de los dos átomos de nitrógeno en el anillo y la disposición de los enlaces insaturados en el anillo pirazol, es decir VIIA y VIIB. La mezcla puede separarse en isómeros mediante cromatografía en columna, por ejemplo sobre gel de sílice.

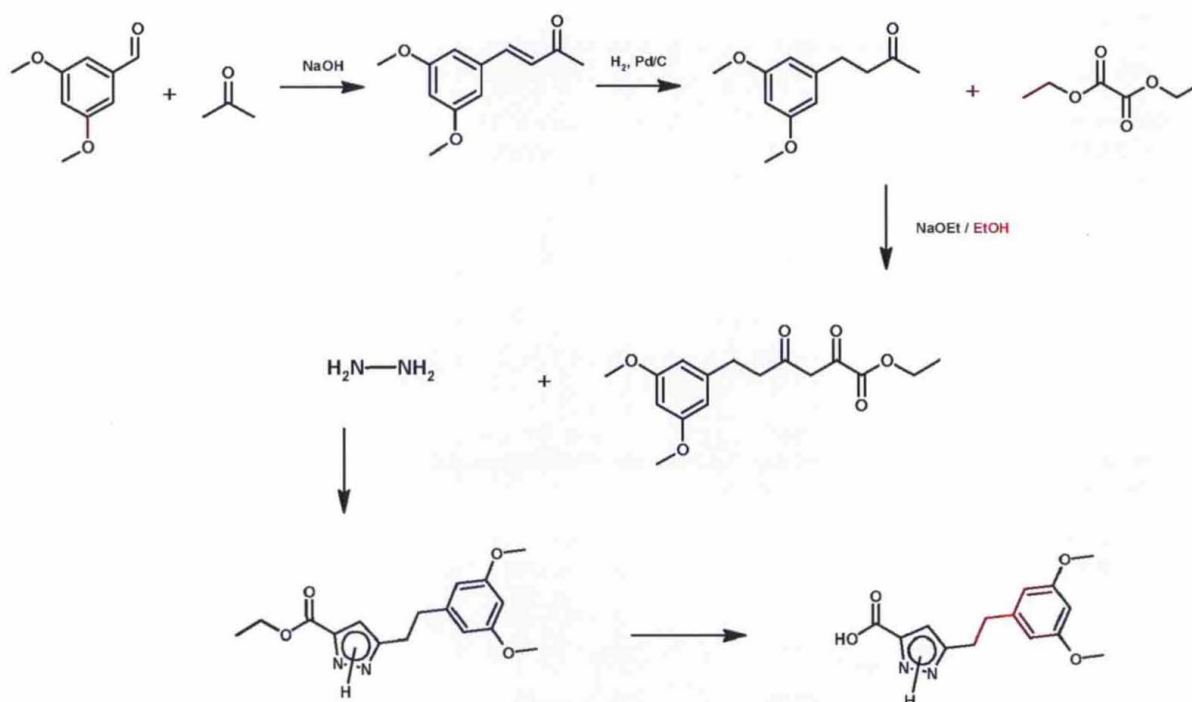
Entonces el éster de fórmula (VIII) anterior se hidroliza para dar el ácido carboxílico de fórmula (IX)



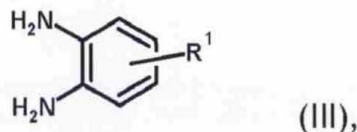
La hidrólisis para dar el ácido carboxílico de fórmula (IX) se lleva a cabo usando una base (hidróxido de sodio, potasio o litio). Pueden usarse dioxano, metanol, etanol, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida como disolvente. La temperatura de la reacción está en el intervalo de desde temperatura ambiente (preferida) hasta temperatura de reflujo.

A continuación en el esquema 2 se ilustra la preparación del compuesto de fórmula (II), en la que R es H o etilo.

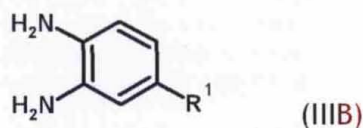
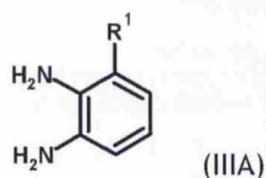
Esquema 2



Los compuestos de partida de fórmula (III)



dependiendo del lugar de unión del sustituyente R^1 , y en consecuencia de los reactivos usados para su preparación, pueden dividirse en dos grupos representados a continuación por las fórmulas generales (IIIA) y (IIIB).



En el caso en el que X esté ausente, y Q en R^1 represente Q1, en el que A es un átomo de nitrógeno, es decir amina cíclica, por ejemplo morfolina, piperazina, piperazina o piperidina sustituida, el compuesto de fórmula (IIIA) se obtiene a partir de 3-cloro-2-nitroanilina, y el compuesto de fórmula (IIIB) a partir de 5-cloro-2-nitroanilina mediante reacción con alquilamina apropiada HR^1 en la reacción de sustitución nucleófila aromática (D. P. Self, Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1980, 281-282; V. A. Kuznetsov *et al.*, Journal of Organic Chemistry

USSR (traducción al inglés), 1986, 22, 403 - 404; B. Sreedhar, Synthesis, 2009, 15, 2517-2522; Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. Patente: US6358946 B1, 2002), y luego reducción de grupos nitro para dar grupos amino, por ejemplo usando hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón activo.

5 En el caso en el que X esté ausente, y Q en R¹ represente Q2, Q3, Q4 o Q5, el compuesto de fórmula (IIIA) se obtiene a partir de 3-cloro-2-nitroanilina y el compuesto de fórmula (IIIB) a partir de 5-cloro-2-nitroanilina mediante la reacción los correspondientes ácidos borónicos R¹-B(OH)₂ o sus ésteres de pinacol en la reacción de Suzuki conocida, y luego reducción de grupos nitro para dar grupos amino, por ejemplo usando hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón activo.

10 En el caso en el que X represente -C(O)-, el compuesto de fórmula (IIIB) se obtiene a partir de ácido 3,4-dinitrobenzoico, que se convierte en cloruro de ácido, posteriormente el cloruro de ácido se sustituye con la amina HR¹ apropiada, y luego se lleva a cabo la reducción de grupos nitro para dar grupos amino, por ejemplo usando hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón activo.

15 En el caso en el que X represente -CH₂-, el compuesto de fórmula (IIIB) se obtiene a partir de ácido 3,4-dinitrobenzoico, que se convierte en cloruro de ácido, posteriormente el cloruro de ácido se sustituye con la amina H-Q-P apropiada, se reduce el grupo -C(O)- para dar el grupo -CH₂-, y entonces se reducen los grupos nitro para dar grupos amino, por ejemplo usando hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón activo.

20 Cuando X en R¹ representa -CH₂-, el compuesto de fórmula (IIIB) se obtiene a partir de ácido 3,4-dinitrobenzoico, que se convierte en (3,4-dinitrofenil)metanol con complejo borato-THF, que se trata con cloruro de ácido metanosulfónico para obtener metanosulfonato de 3,4-dinitrobencilmétilo, y entonces se sustituye el metanosulfonato con la amina apropiada de fórmula H-Q-P, y se reducen los grupos nitro a grupos amino, por ejemplo usando hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón activo.

25 Cuando X en R¹ representa -C(O)NH-(CH₂)_k-, en el que k es 0, 1 ó 2, el compuesto de fórmula (IIIB) se obtiene a partir de ácido 3,4-dinitrobenzoico, que se convierte en cloruro de ácido, se somete el cloruro de ácido a la reacción de sustitución con la amina apropiada de fórmula H-R¹, y entonces se reducen los grupos nitro para dar grupos amino, por ejemplo usando hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón activo.

En el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) de la invención pueden administrarse como compuesto químico, sin embargo normalmente se usarán en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables tal como se definió anteriormente como principio activo, y portadores y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.

30 En el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, las composiciones de la invención se administrarán mediante cualquier vía, preferiblemente por vía oral o parenteral y adoptarán la forma de una preparación destinada para su uso en medicina, dependiendo de la vía prevista de administración.

35 Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de preparaciones sólidas o líquidas. Las preparaciones sólidas pueden adoptar, por ejemplo, la forma de un comprimido o cápsula producida de manera convencional a partir de excipientes inactivos farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona o almidón de maíz pregelatinizado); cargas (por ejemplo lactosa, sacarosa o hidrogenofosfato de calcio), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice), agentes humectantes (por ejemplo laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse con recubrimientos bien conocidos en la técnica, tales como recubrimientos simples, recubrimientos de liberación retardada/controlada o recubrimientos entéricos. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden adoptar la forma de un producto sólido seco para reconstitución en agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse usando medios convencionales a partir de excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o aceites comestibles hidrogenados), emulsionantes (por ejemplo lecitina o goma arábica), vehículos no acuosos (por ejemplo aceite mandélico, ésteres de aceite, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), y conservantes (por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden incluir agentes tamponantes, agentes saborizantes y edulcorantes adecuados.

40 Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera que se obtenga una liberación controlada del compuesto activo usando métodos que el experto en la técnica conoce.

45 La vía parenteral de administración incluye la administración mediante inyecciones intramusculares e intravenosas, así como infusiones intravenosas. Las composiciones para su administración parenteral pueden adoptar, por ejemplo, la forma de una forma de dosificación unitaria, tal como ampollas, o envases de dosificación múltiple, con la adición de un conservante. Las composiciones pueden adoptar la forma tal como suspensión, disolución o emulsión en un vehículo oleoso o acuoso, y pueden incluir excipientes tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede formularse como un polvo para la reconstitución antes de su uso en un portador adecuado, por ejemplo agua estéril, libre de pirógenos.

El método de tratamiento con el uso de los compuestos de la presente invención comprenderá la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, al sujeto que necesita tal tratamiento.

5 La dosificación propuesta de los compuestos de la invención es de desde 0,1 hasta aproximadamente 1000 mg por día, en una dosis única o en dosis divididas. Resultará evidente para un experto en la técnica que la selección de una dosificación requerida para obtener un efecto biológico deseable dependerá de muchos factores, por ejemplo el compuesto específico, la indicación, la manera de administración, la edad y el estado de un paciente y que la dosificación exacta se determinará en última instancia por el médico responsable.

10 La preparación de los compuestos de la invención se ilustra en los ejemplos adjuntos a continuación. Las síntesis descritas en los ejemplos no se optimizaron con respecto al rendimiento, las cantidades de reactivos y forma final de los compuestos obtenidos. Todas las disoluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro.

Se usaron los siguientes procedimientos analíticos para los compuestos obtenidos.

15 Se midieron los espectros de ^1H y ^{13}C RMN en espectrómetro Varian Mercury 500 o Varian Unity Inova 300 frente a tetrametilsilano como patrón interno. Los valores de desplazamientos químicos δ se dan en [ppm]. Las constantes de acoplamiento J se dan en [Hz].

Las determinaciones de la masa (m/z) de los compuestos se realizaron usando un espectrómetro de masas de cuadrupolo CL/EM 6130 de Agilent Technologies en la técnica ESI.

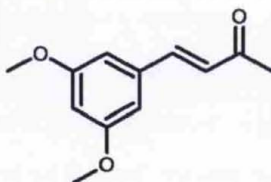
Los análisis mediante CCF se realizaron sobre placas MERCK 60 F254 de gel de sílice comerciales.

20 Las purificaciones cromatográficas se realizaron sobre gel de sílice 60 MERCK, tamaño 40-63 μm (230-400 de malla según norma ASTM) usando un cromatógrafo FP-971 Flash Purification System de Agilent Technologies.

Los compuestos de partida para las síntesis descritas en los siguientes ejemplos se obtuvieron según procedimientos habituales o descritos en la bibliografía que conocen los expertos en la técnica.

Preparación de compuestos de partida y productos intermedios

Compuesto P1: 4-(3,5-dimetoxifenil)but-3-en-2-ona (método 1)



25 A la disolución de 3,5-dimetoxibenzaldehído (2,0 g, 12,04 mmol) en acetona (25 ml) se le añadieron 24 ml de disolución de hidróxido de sodio 1 M gota a gota durante 30 minutos. Se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante tres horas. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante cromatografía CCF (sistema: heptano/acetato de etilo, 3/1). Se extrajo el producto de la mezcla de reacción con cloroformo (1 x 100 ml, 2 x 50 ml).
30 Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la retirada del disolvente se purificó un producto bruto mediante cromatografía en columna (sistema: heptano/acetato de etilo, 90/10). Se obtuvieron 1,39 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 56%).

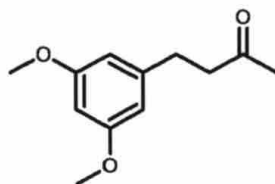
EM-ESI: (m/z) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 229,09, hallado 229.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,42 (d, J=16,2 Hz, 1H,) 6,66-6,69 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 3,82 (s, 6H), 2,38 (s, 3H) ppm.

35 Compuesto P1: 4-(3,5-dimetoxifenil)but-3-en-2-ona (método 2)

Al matraz de 2 l se le añadieron 3,5-dimetoxibenzaldehído (16 g, 96 mmol), trifenilfosfina (33,3 g, 105 mmol) y 500 ml de tolueno. Se llevó a cabo la reacción durante 48 horas a 75°C y se monitorizó mediante análisis mediante CCF (sistema: heptano/acetato de etilo 3/1). Se evaporó el disolvente, y se disolvió el sólido obtenido en acetato de etilo. Se cristalizó la mayoría de óxido de trifenilfosfina mediante la adición de heptano. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (sistema: heptano/acetato de etilo, 3/1). Se obtuvieron 18,5 g del producto en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 93%).
40

Compuesto P2: 4-(3,5-dimetoxifenil)butan-2-ona

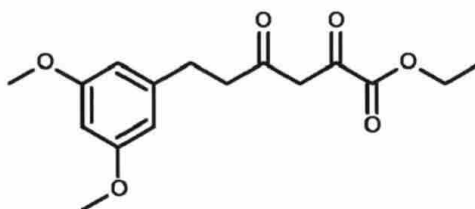


Se disolvió 4-(3,5-dimetoxifenil)but-3-en-2-ona (compuesto P1, 1,39 g, 6,74 mmol) en 20 ml de etanol. A la reacción se le añadieron 0,27 g de la suspensión al 10% de paladio sobre carbón activo en etanol. Se llevó a cabo la reacción bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante análisis mediante CCF (sistema: heptano/tolueno: 6/4). Se filtró la mezcla de reacción a través de lecho de Celite y tras la evaporación de disolventes se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (sistema: heptano/acetato de etilo: 8/1->5/1). Se obtuvieron 1,167 g del producto en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 83%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{12}H_{17}O_3$ $[M + H]^+$: 209,11, hallado 209,1.

1H -RMN (300 Hz $CDCl_3$): δ 6,34 (d, $J=2,1$ Hz, 2H), 6,30 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.

Compuesto P3: Éster etílico del ácido 6-(3,5-dimetoxifenil)-2,4-dioxohexanoico

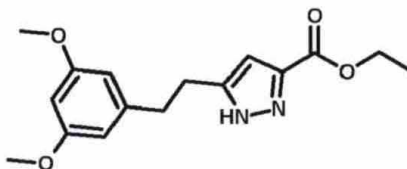


Al matraz que contenía 20 ml de etanol seco se le añadió sodio metálico (0,166 g) en porciones. Se mantuvo el sistema completo bajo atmósfera de argón. Tras la disolución de sodio se enfrió el matraz en un baño de agua/hielo, se añadieron oxalato de dietilo (0,53 g, 7,20 mmol) y luego la disolución de 4-(3,5-dimetoxifenil)butan-2-ona (compuesto P2, 0,75 g, 3,60 mmol) en etanol. Se llevó a cabo la reacción a 0-5°C durante dos horas, luego a temperatura ambiente durante 20 horas. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante análisis mediante CCF (sistema: heptano/acetato de etilo, 4/1). Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se neutralizó con disolución de HCl 1 M. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se aisló el compuesto mediante cromatografía en columna (sistema: heptano/acetato de etilo, 8/1). Se obtuvieron 0,665 g del producto en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 60%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{16}H_{19}O_6$ $[M - H]^-$: 307,11, hallado 307,1

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,37-6,32 (m, 3H), 4,44-4,32 (m, 3H), 3,78 (s, 6H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 3H) ppm.

Compuesto P4: Éster etílico del ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico.



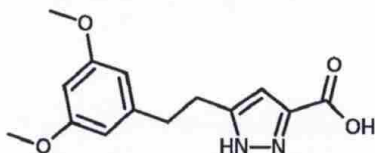
A la disolución de éster etílico del ácido 6-(3,5-dimetoxifenil)-2,4-dioxohexanoico (compuesto P3, 3,6 g, 11,68 mmol) en 70 ml de etanolhidrazina se le añadieron hidrato (1,9 ml, 23,4 mmol) y ácido acético (1 ml, 17,5 mmol). Se llevó a cabo la reacción durante 5 horas a 80°C. Se monitorizó la reacción mediante análisis mediante CCF (sistema: heptano/acetato de etilo, 1/1). Se añadió agua y se neutralizó la mezcla con $NaHCO_3$ 1 M. Se extrajo la fase acuosa con cloroformo (3 x 50 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras la concentración, se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía sobre gel de sílice (sistema: heptano/acetato de etilo, 9/1->1/1). Se obtuvieron 3,4 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 95,7%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_4Na$ $[M + Na]^+$: 327,14, hallado 327,1, para $C_{16}H_{19}N_2O_4$ $[M - H]^-$: 303,13, hallado 303,1

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,63 (s, 1H), 6,32 - 6,50(m, 3H), 4,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,0 -2,88 (m,

4H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Compuesto P5: Ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico

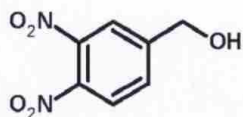


Se disolvió éster etílico del ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P4, 2,0 g, 6,57 mmol) en 25 ml de metanol, entonces se añadieron 25 ml de disolución de hidróxido de sodio 2 M. Se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se evaporó el metanol, y entonces se añadieron 60 ml de agua. Se llevó la disolución acuosa obtenida a pH = 2 con ácido clorhídrico 1 M. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua (20 ml) y tolueno (20 ml). Se obtuvieron 1,385 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento del 76,3%)

10 EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{14}H_{15}N_2O_6$ [M - H]⁻: 275,10, hallado 275,1

¹H-RMN (300 Hz DMSO-d₆): δ 12,57 (sa, 1H), 6,39 (d, J=2,4 Hz, 2H), 6,29 (t, J=2,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,46 (sa, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,51 (m, 2H) ppm.

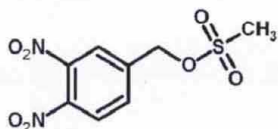
Compuesto P6: (3,4-dinitrofenil)metanol



15 A la disolución de ácido 3,4-dinitrobenzoico (10,0 g, 46,2 mmol) en THF (30 ml) enfriada hasta -78°C se le añadió disolución 1 M de complejo borano-THF en THF (92,4 ml) gota a gota durante 45 minutos. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 0°C, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción cambió su color a verde oscuro. Se continuó la agitación durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadieron 4 ml de la mezcla de ácido acético-agua (1:1, v/v) gota a gota (durante la adición se liberó gas, se calentó la mezcla, y se volvió amarillo). Se concentró la mezcla, y se vertió el residuo sobre disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio con hielo. Se extrajo el conjunto con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio saturado y salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄ sólido. Tras la evaporación del disolvente se obtuvo un aceite marrón que solidificó hasta un sólido amarillo oscuro (rendimiento cuantitativo). Se usó el producto para reacción adicional sin purificación.

25 EM-ESI: (m/z) calculado para $C_7H_6N_2O_5$ [M + Cl]⁻: 232,99, hallado 233,0

Compuesto P7: metanosulfonato de 3,4-dinitrobenzilo

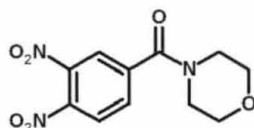


30 A la mezcla de (3,4-dinitrofenil)metanol (compuesto P6, 3,0 g, 15,1 mmol) y trietilamina (3,17 ml, 22,7 mmol) en DCM (50 ml) enfriada en un baño de agua/hielo se le añadió cloruro de ácido metanosulfónico (1,41 ml, 18,2 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1,5 horas. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante análisis mediante CCF (sistema: heptano/acetato de etilo, 1/2). Se añadió disolución de cloruro de amonio saturada (40 ml) a la mezcla de reacción. Precipitó un sólido amarillo. Se añadió agua hasta la disolución del sólido. Se evaporó el disolvente y se extrajo la fase acuosa residual con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄ sólido. Tras la concentración se obtuvieron 4,092 g del aceite marrón (rendimiento del 97,9%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=8,0 Hz, J=0,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,15 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 140,7, 132,2, 125,7, 124,1, 67,2, 38,2 ppm.

Compuesto P8: (3,4-dinitrofenil)(morfolin-4-il)metanona

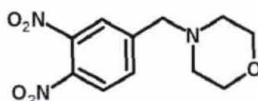


A la disolución de ácido 3,4-dinitrobenzoico (2,0 g, 9,43 mmol) en 20 ml de THF, se le añadieron 100 μ l de DMF seco (1,41 mmol) y luego cloruro de tionilo (0,97 ml, 12,4 mmol). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante 2,5 horas. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió trietilamina lentamente gota a gota (1,97 ml, 14,1 mmol) a una temperatura que no excedía de 5°C. Entonces se añadió morfolina (1,44 ml, 16,5 mmol) gota a gota a 10°C. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CCF (sistema: heptano/acetato de etilo, 1/1). Se añadieron 30 ml de agua para precipitar un sólido que se filtró y se secó. Se obtuvieron 2,458 g del compuesto del título en forma de un sólido beis (rendimiento del 92,7%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{11}H_{12}N_3O_6$ $[M + H]^+$: 282,07, hallado 282.

1H -RMN (500 Hz $CDCl_3$): δ 8,00-7,98 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 3,81 (m, 4H), 3,68 (m, 2H), 3,43 (m, 2H) ppm.

Compuesto P9: 4-(3,4-dinitrobenzil)morfolina

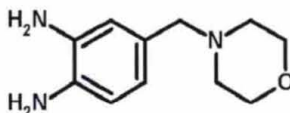


A la disolución de borohidruro de sodio (0,218 g, 5,75 mmol) en 22 ml de tetrahidrofurano seco enfriada hasta 0°C se le añadió eterato de trifluoruro de boro (0,816 g, 5,75 mmol). Se llevó a cabo la reacción bajo flujo de argón. (Advertencia: reacción exotérmica, desprendimiento de hidrógeno). Se añadió (3,4-dinitrofenil)(morfolin-4-il)metanona (compuesto P8, 0,763 g, 2,71 mmol) a la mezcla. Se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron 5 ml de metanol a la mezcla de reacción y se calentó el conjunto hasta reflujo y se mantuvo a esa temperatura durante 20 minutos adicionales. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CCF (sistema: heptano/acetato de etilo, 9/1). Se purificó el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice (sistema: heptano/acetato de etilo, 2/1 + trietilamina al 0,5%). Se obtuvieron 0,438 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento del 60,4%).

EM-ESI: calculado para $C_{11}H_{12}N_3O_5$ $[M - H]^-$: 266,07, hallado 266,0

1H -RMN (500 Hz $CDCl_3$): δ 7,93-7,90 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 1H), 3,74 (t, J=5 Hz, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,49 (t, J=5 Hz, 4 Hz) ppm.

Compuesto P10: 4-(3,4-diaminobenzil)morfolina

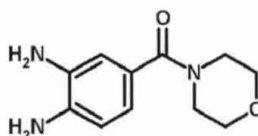


Se disolvió 4-(3,4-dinitrobenzil)morfolina (compuesto P9, 0,149 g, 0,56 mmol) en 2,5 ml de acetato de etilo, y entonces se añadieron 8 ml de etanol. Se añadió la suspensión de paladio al 10% sobre carbón activo (0,40 g) en etanol. Se llevó a cabo la reacción de reducción de grupos nitro durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CCF (sistema: acetato de etilo/metanol, 2/1). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se evaporó el disolvente. Se usó el compuesto del título obtenido en la cantidad de 0,114 g (rendimiento del 98,6%) para una reacción posterior sin purificación posterior.

1H -RMN (500 Hz $CDCl_3$): 6,70 (m, 1H), 6,32 (m, 2H), 3,70 (t, J= 3 Hz, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,43 (sa, 4H), 2,45-2,38 (m, 4H) ppm.

^{13}C -RMN (75 Hz $CDCl_3$): 134,6, 133,7, 129,5, 121,1, 117,6, 116,5, 66,9, 63,3, 53,5 ppm.

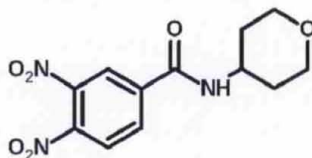
Compuesto P11: (3,4-diaminofenil)(morfolin-4-il)metanona



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de (3,4-dinitrofenil)(morfolin-4-il)metanona (compuesto P8, 0,390 g, 1,390 mmol), y usando 0,255 g de paladio al 10% sobre

carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol y 8 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,261 g del producto del título en forma de un sólido marrón, que se usó para una reacción posterior sin purificación.

Compuesto P12: 3,4-Dinitro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida

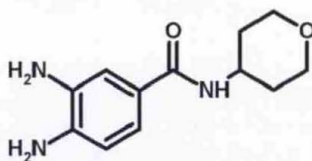


- 5 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P8. Partiendo de ácido 3,4-dinitrobenzoico (1,54 g, 7,11 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (1,28 g, 12,40 mmol) se obtuvieron 0,700 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 33,4%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{12}H_{12}N_3O_6$ [M - H]⁻: 294,07, hallado 294,0.

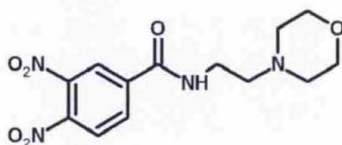
- 10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,38 (d, J = 8,4, 1H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,89 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,81 - 1,79 (m, 2H), 1,62 - 1,54 (m, 2H) ppm.

Compuesto P13: 3,4-diamino-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida



- 15 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 3,4-dinitro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida (compuesto P12, 0,253 g, 0,857 mmol), y usando 0,200 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 5 ml etanol y 8 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,183 g del producto del título sólido, y se usó para una reacción posterior sin purificación.

Compuesto P14: N-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dinitrobenzamida

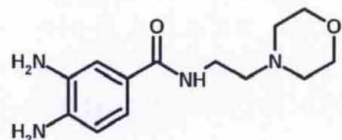


- 20 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P8. Partiendo de ácido 3,4-dinitrobenzoico (1,51 g, 6,98 mmol) y 4-morfolinoetanoamina (1,61 g, 12,1 mmol), se obtuvieron 1,060 g del producto del título en forma de un aceite naranja (rendimiento del 46,9%).

EM-ESI: (m/z) calculado $C_{13}H_{15}N_4O_6$ [M - H]⁻: 323,10, hallado 323,1.

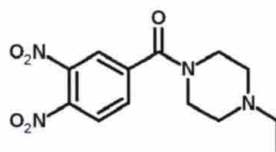
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 - 8,93 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 3,61 - 3,53 (m, 4H), 3,43 (dd, J = 12,7, 6,6 Hz, 2H), 2,50 - 2,48 (m, 2H), 2,43 - 2,41 (m, 4H) ppm.

- 25 Compuesto P15: 3,4-diamino-N-[2-(morfolin-4-il)etil]benzamida



- 30 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de N-[2-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dinitrobenzamida (compuesto P14, 0,322 g, 0,993 mmol), y usando 0,200 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 5 ml de etanol, se obtuvieron 0,236 g de un sólido gris que contenía el producto del título, y se usaron sin purificación para una reacción posterior.

Compuesto P16: (3,4-dinitrofenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona

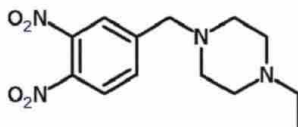


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P8. Partiendo de ácido 3,4-dinitrobenzoico (2,00 g, 9,43 mmol) y 1-etilpiperazina (1,87 g, 16,4 mmol), se obtuvieron 2,29 g del producto del título en forma de un aceite naranja (rendimiento del 78,8%).

- 5 EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{13}H_{16}N_4O_5$ $[M - H]^-$: 307,10, hallado 307,1.

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (dd, J = 8,3, 4,9 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,60 - 2,46 (m, 3H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 6H) ppm.

Compuesto P17: 1-(3,4-dinitrobenzyl)-4-ethylpiperazine

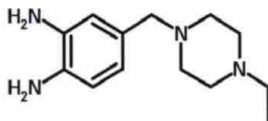


- 10 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P9. Partiendo de (3,4-dinitrofenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona (compuesto P16, 0,418 g, 1,36 mmol), borohidruro de sodio (0,111 g, 2,87 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (0,408 g, 2,87 mmol) en 10 ml de THF seco, se obtuvieron 0,260 g del producto del título en forma de un aceite naranja (rendimiento del 65,2%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{13}H_{19}N_4O_4$ $[M + H]^+$: 295,14, hallado 295,1.

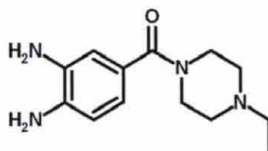
- 15 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,42 (s, 8H), 2,33 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Compuesto P18: 4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]benceno-1,2-diamina



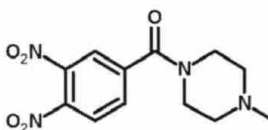
- 20 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 1-(3,4-dinitrobenzyl)-4-etilpiperazina (compuesto P17, 0,197 g, 0,669 mmol), y usando 0,050 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 12 ml de etanol y 3 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,190 g del sólido con el producto del título, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P19: (3,4-diaminofenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona



- 25 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de (3,4-dinitrofenil)(4-etilpiperazin-1-il)metanona (compuesto P16, 0,300 g, 0,993 mmol), y usando 0,080 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 4 ml de etanol y 16 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,154 g de un sólido gris que contenía el producto del título, y se usaron sin purificación para una reacción posterior.

Compuesto P20: (3,4-dinitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



30

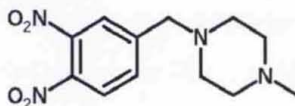
Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P8. Partiendo de ácido 3,4-dinitrobenzoico (1,50 g, 6,93 mmol) y 1-metilpiperazina (1,22 g, 12,1 mmol), se obtuvieron 0,734 g del producto

del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 36,0%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{12}H_{15}N_4O_5$ $[M + H]^+$: 295,10, hallado 295,1.

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 - 8,28 (d, J = 8,3 Hz 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,20 (s, 2H) ppm.

5 Compuesto P21: 1-(3,4-dinitrobenzil)-4-metilpiperazina

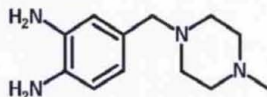


10 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P9. Partiendo de (3,4-dinitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (compuesto P20, 0,318 g, 1,08 mmol), borohidruro de sodio (0,088 g, 2,29 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (0,325 g, 2,29 mmol) en 10 ml de THF seco, se obtuvieron 0,140 g del producto del título en forma de un aceite naranja (rendimiento del 46,2%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{12}H_{17}N_4O_4$ $[M + H]^+$: 281,12, hallado 281,1.

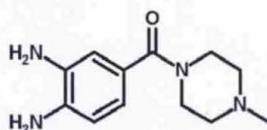
1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,48 - 2,26 (m, 8H), 2,19 (s, 3H) ppm.

Compuesto P22: 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benceno-1,2-diamina



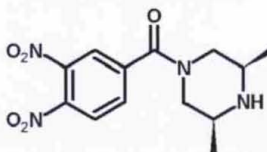
15 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 1-(3,4-dinitrobenzil)-4-metilpiperazina (compuesto P21, 0,127 g, 0,453 mmol), y usando 0,040 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución de 8 ml etanol y 2 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,100 g del sólido con el producto del título, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

20 Compuesto P23: (3,4-diaminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



25 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de (3,4-dinitrofenil)(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (compuesto P20, 0,275 g, 0,935 mmol), y usando 0,200 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución de 5 ml etanol y 7 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,243 g de un sólido violeta con el producto del título, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P24: [(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il](3,4-dinitrofenil)metanona

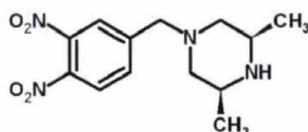


30 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P8. Partiendo de ácido 3,4-dinitrobenzoico (0,200 g, 0,943 mmol) y cis-2,6-dimetilpiperazina (0,198 g, 1,70 mmol), se obtuvieron 0,222 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 76,4%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{13}H_{17}N_4O_5$ $[M + H]^+$: 309,12, hallado 309,1.

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,44 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,02 (s, 3H) ppm.

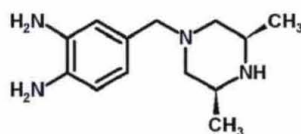
35 Compuesto P25: (3R,5S)-1-(3,4-dinitrobenzil)-3,5-dimetilpiperazina



5 A la disolución de metanosulfonato de 3,4-dinitrobencilo (compuesto P7, 0,498 g, 1,80 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C se le añadieron trietilamina (0,503 ml, 3,61 mmol) y posteriormente cis-2,6-dimetilpiperazina (0,315 g, 2,70 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CCF (sistema: cloroformo/metanol, 95/5). Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml), se combinaron las fases acuosas y se extrajeron con DCM (2 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Tras la evaporación de los disolventes se obtuvo un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (sistema: gradiente de cloroformo/metanol del 5% -> 10%). Se obtuvieron 0,283 g del compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento del 53,3%)

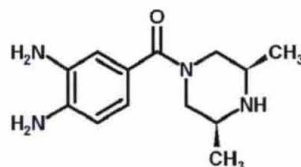
10 EM-ESI: (m/z) calculado para C₁₃H₁₉N₄O₄ [M + H]⁺: 295,14, hallado 295,1, para C₁₃H₁₇N₄O₄ [M - H]⁻: 293,12, hallado 293,1

Compuesto P26: 4-[[[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]metil]benceno-1,2-diamina



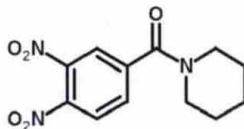
15 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de (3R,5S)-1-(3,4-dinitrobencil)-3,5-dimetilpiperazina (compuesto P25, 0,280 g, 0,951 mmol), y usando 0,192 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 15 ml etanol, se obtuvieron 0,160 g de un sólido del producto del título, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P27: (3,4-diaminofenil)[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]metanona



20 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de [(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il](3,4-dinitrofenil)metanona (compuesto P24, 0,350 g, 1,14 mmol), y usando 0,130 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 40 ml de etanol y 10 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,231 g de un sólido del producto del título, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

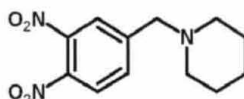
Compuesto P28: (3,4-dinitrofenil)(piperidin-1-il)metanona



25 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P8. Partiendo de ácido 3,4-dinitrobenzoico (0,500 g, 2,36 mmol) y piperidina (0,442 g, 5,19 mmol), se obtuvieron 0,130 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 19,7%).

EM-ESI: (m/z) calculado para C₁₂H₁₃N₃O₅ [M + H]⁺: 280,09, hallado 280,1

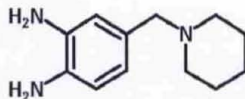
30 Compuesto P29: 1-(3,4-dinitrobencil)piperidina



35 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P25. Partiendo de metanosulfonato de 3,4-dinitrobencilo (compuesto P7, 0,600 g, 2,17 mmol), trietilamina (0,605 ml, 4,34 mmol) y piperidina (0,462 g, 5,43 mmol) en 5 ml de DCM seco, se obtuvieron 0,220 g del producto del título en forma de un sólido naranja (rendimiento del 38,2%).

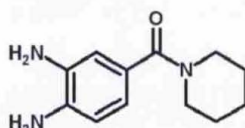
EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{12}H_{16}N_3O_4$ $[M + H]^+$: 266,11, hallado 266,1.

Compuesto P30: 4-(Piperidin-1-ilmetil)benceno-1,2-diamina



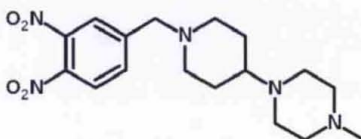
- 5 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 1-(3,4-dinitrobenzil)piperidina (compuesto P29, 0,170 g, 0,641 mmol), y usando 0,120 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol, se obtuvieron 0,190 g de un producto del título sólido, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P31: (3,4-diaminofenil)(piperidin-1-il)metanona



- 10 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de (3,4-dinitrofenil)(piperidin-1-il)metanona (compuesto P28, 0,110 g, 0,394 mmol), y usando 0,040 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 16 ml de etanol y 4 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,080 g de un producto del título sólido, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

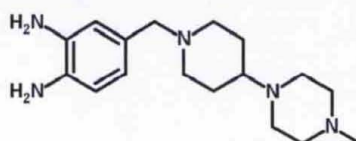
Compuesto P32: 1-(1-(3,4-dinitrobenzil)piperidin-4-il)-4-metilpiperazina



- 15 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P25. Partiendo de metanosulfonato de 3,4-dinitrobenzilo (compuesto P7, 0,537 g, 1,94 mmol), trietilamina (0,535 ml, 3,89 mmol) y 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (0,535 g, 2,92 mmol) en 5 ml de DCM seco, se obtuvieron 0,550 g del producto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento del 77,8%).

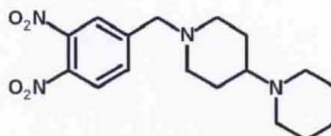
- 20 EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{17}H_{26}N_5O_4$ $[M + H]^+$: 364,19, hallado 364,2.

Compuesto P33: 4-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)benceno-1,2-diamina



- 25 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 1-(1-(3,4-dinitrobenzil)piperidin-4-il)-4-metilpiperazina (compuesto P32, 0,550 g, 1,51 mmol), y usando 0,120 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 8 ml de etanol y 2 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,450 g de un sólido que contenía el producto del título, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P34: 1'-(3,4-dinitrobenzil)-1,4'-bipiperidina

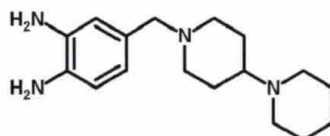


- 30 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P25. Partiendo de metanosulfonato de 3,4-dinitrobenzilo (compuesto P7, 0,506 g, 1,83 mmol), trietilamina (0,511 ml, 3,66 mmol) y 1,4'-bipiperidina (0,472 g, 2,75 mmol) en 5 ml de DCM seco, se obtuvieron 0,550 g del producto del título en forma de un aceite marrón claro (rendimiento del 86,2%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{17}H_{25}N_4O_4$ $[M + H]^+$: 349,18, hallado 349,2.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO d_6) δ 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 6,2 Hz, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,96 (dd, J = 11,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 4H), 1,87 - 1,82 (m, 3H), 1,81 - 1,75 (m, J = 11,7 Hz, 2H), 1,54 (dt, J = 9,3, 7,5 Hz, 2H), 1,50 - 1,47 (m, 4H), 1,41 - 1,35 (m, J = 5,2 Hz, 2H) ppm.

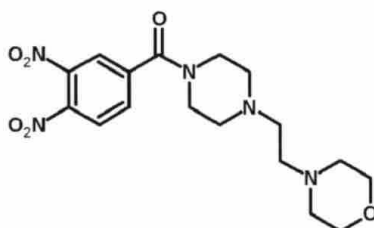
- 5 Compuesto P35: 4-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)benceno-1,2-diamina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 1'-(3,4-dinitrobencil)-1,4'-bipiperidina (compuesto P34, 0,100 g, 0,287 mmol), y usando 0,105 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 8 ml de etanol y 2 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,130 g de un sólido que contenía el producto del título, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

10

Compuesto P36: (3,4-dinitrofenil)(4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)metanona



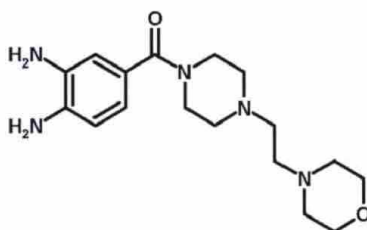
Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P8. Partiendo de ácido 3,4-dinitrobenzoico (1,48 g, 6,84 mmol) y 1-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazina (2,45 g, 11,9 mmol), se obtuvieron 0,895 g del producto del título en forma de un aceite amarillo que cristaliza (rendimiento del 33,3%).

15

EM-ESI: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 394,17, hallado 394,1.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,2, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,58 - 3,52 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 2,50 - 2,48 (m, 2H), 2,47 - 2,45 (m, 2H), 2,43 - 2,41 (m, 2H), 2,39 - 2,38 (m, 6H) ppm.

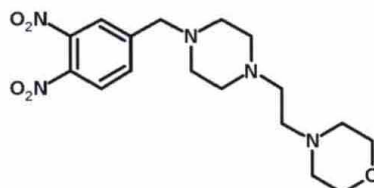
Compuesto P37: (3,4-diaminofenil)(4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)-metanona



20

Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de (3,4-dinitrofenil)(4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)metanona (compuesto P36, 0,302 g, 0,768 mmol), y usando 0,200 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 5 ml de etanol y 5 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,294 g de un producto del título sólido, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

- 25 Compuesto P38: 4-(2-(4-(3,4-dinitrobencil)piperazin-1-il)etil)morfolina

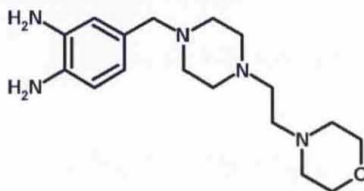


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P9. Partiendo de (3,4-dinitrofenil)(4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)metanona (compuesto P36, 0,319 g, 0,811 mmol), borohidruro de sodio (0,066 g, 1,72 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (0,244 g, 1,72 mmol) en 10 ml de THF seco, se obtuvieron 0,286 g del producto del título en forma de un aceite naranja (rendimiento del 93,0%).

30

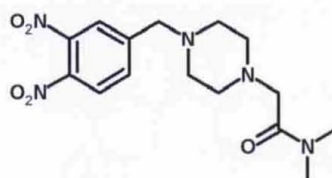
EM-ESI: calculado para $C_{17}H_{26}N_5O_5$ $[M + H]^+$: 380,19, hallado 380,2.

Compuesto P39: 4-(2-(4-(3,4-dinitrobencil)piperazin-1-il)etil)morfolina



- 5 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 4-(2-(4-(3,4-dinitrobencil)piperazin-1-il)etil)-morfolina (compuesto P38, 0,360 g, 1,04 mmol), y usando 0,070 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 5 ml de etanol, se obtuvieron 0,303 g de un producto del título sólido, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

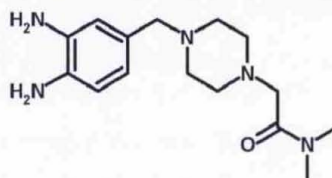
Compuesto P40: 2-(4-(3,4-dinitrobencil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida



- 10 Partiendo de metanosulfonato de 3,4-dinitrobencilo (compuesto P7, 0,500 g, 1,81 mmol), trietilamina (0,378 ml, 2,72 mmol) y N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida (0,489 g, 2,72 mmol) en 10 ml de DCM seco, se obtuvieron 0,570 g del producto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento del 89,6%).

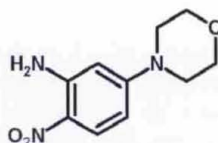
EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{15}H_{22}N_5O_5$ $[M + H]^+$: 352,16, hallado 352,1.

Compuesto P41: 2-(4-(3,4-diaminobencil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida



- 15 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 2-(4-(3,4-dinitrobencil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (compuesto P40, 0,570 g, 1,62 mmol), y usando 0,150 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 5 ml de etanol y 10 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,470 g de un producto del título sólido, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

- 20 Compuesto P42: 5-(morfolin-4-il)-2-nitroanilina



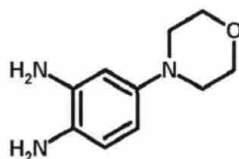
- 25 Al matraz se le añadieron 2-amino-3-nitro-6-cloropiridina (1,50 g, 8,47 mmol), carbonato de potasio (1,30 g, 9,32 mmol) y morfolina (10,5 ml, 119 mmol). Se llevó a cabo la reacción bajo flujo de argón at 130°C durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CCF (sistema: heptano/acetato de etilo, 1/1). Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. Se filtró un sólido amarillo precipitado y se secó. Se obtuvieron 1,789 g del producto del título (rendimiento del 94,2%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{10}H_{14}N_3O_3$ $[M + H]^+$: 224,10, hallado 224,1.

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,39 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 4H), 3,28 (dd, J = 16,0, 11,0 Hz, 5H) ppm.

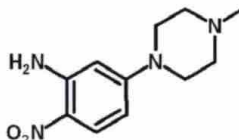
- 30 ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 155,18, 148,17, 127,05, 123,21, 105,07, 97,56, 65,65, 46,37 ppm.

Compuesto P43: 4-(morfolin-4-il)benceno-1,2-diamina



- 5 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 5-(morfolin-4-il)-2-nitroanilina (compuesto P42, 0,300 g, 1,340 mmol), y usando 0,060 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 30 ml de etanol y 30 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,150 g de un sólido marrón oscuro con el producto del título, y se usaron sin purificación para una reacción posterior.

Compuesto P44: 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilina



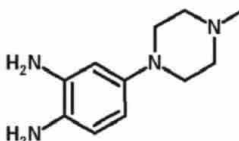
- 10 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P42. Partiendo de 5-cloro-2-nitroanilina (1,50 g, 8,69 mmol), carbonato de potasio (1,35 g, 9,74 mmol) y 1-metilpiperazina (2,61 g, 26,1 mmol) en 2 ml de DMF, se obtuvieron 2,021 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 98,4%).

EM-ESI: calculado para $C_{11}H_{15}N_4O_2$ $[M - H]^-$: 235,12, hallado 235,1

- 15 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,39 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 7H), 3,33 - 3,28 (m, 4H), 2,52 (tt, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 2,39 (dd, J = 12,3, 7,2 Hz, 4H), 2,20 (d, J = 11,9 Hz, 3H) ppm.

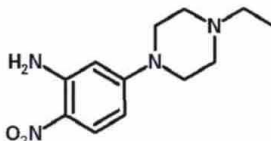
^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 154,97, 148,30, 127,13, 122,90, 105,38, 97,50, 54,13, 46,13, 45,60 ppm.

Compuesto P45: 4-(4-metilpiperazin-1-il)benceno-1,2-diamina



- 20 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitroanilina (compuesto P44, 0,389 g, 1,68 mmol) y 0,090 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 5 ml de etanol y 7 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,124 g de un sólido marrón oscuro con el producto del título, y se usaron sin purificación para una reacción posterior.

Compuesto P46: 5-(4-etilpiperazin-1-il)-2-nitroanilina



- 25 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P42. Partiendo de 5-cloro-2-nitroanilina (1,50 g, 8,69 mmol), carbonato de potasio (1,32 g, 9,56 mmol) y 1-etilpiperazina (1,98 g, 17,3 mmol) con 2 ml de DMF, se obtuvieron 2,021 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 92,9%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{12}H_{19}N_4O_2$ $[M + H]^+$: 251,15, hallado 251,1.

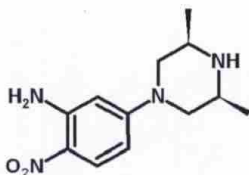
- 30 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 9,6 Hz; 2,1 Hz 1H), 6,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 4,5 Hz, 4,8 Hz, 4H), 2,44 (dd, J = 4,5 Hz, 4,8 Hz, 4H), 2,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Compuesto P47: 4-(4-etilpiperazin-1-il)benceno-1,2-diamina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 5-(4-etilpiperazin-1-il)-2-nitroanilina (compuesto P46, 0,390 g, 1,56 mmol) y 0,085 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol, se obtuvieron 0,100 g de un sólido marrón oscuro con el producto del título, y se usaron sin purificación para reacción posterior.

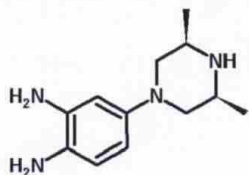
Compuesto P48: 5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitroanilina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P42. Partiendo de 5-cloro-2-nitroanilina (0,800 g, 4,64 mmol), carbonato de potasio (0,705 g, 5,10 mmol) y *cis*-2,6-dimetilpiperazina (1,620 g, 13,9 mmol) en 5 ml de DMF, se obtuvieron 1,144 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 98,6%).

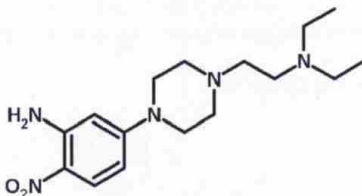
EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{12}H_{19}N_4O_2$ $[M + H]^+$: 251,15, hallado 251,1.

Compuesto P49: 4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benceno-1,2-diamina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitroanilina (compuesto P48, 0,200 g, 0,799 mmol) y 0,045 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol y 5 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,193 g de un sólido marrón oscuro con el producto del título, y se usaron sin purificación para una reacción posterior.

Compuesto P50: 5-{4-[2-(dietilamino)etil]piperazin-1-il}-2-nitroanilina

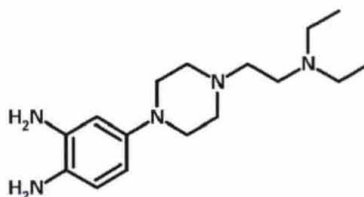


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P42. Partiendo de 5-cloro-2-nitroanilina (0,387 g, 2,20 mmol), carbonato de potasio (0,304 g, 2,20 mmol) y 1-(2-dietilaminoetil)piperazina (0,500 g, 2,64 mmol) en 2 ml de DMF, se obtuvieron 0,199 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 28,1%).

EM-ESI: calculado para $C_{16}H_{28}N_5O_2$ $[M - H]^+$: 322,22, hallado 322,2

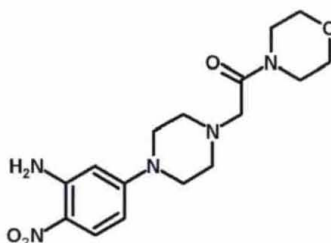
1H -RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,80 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,38 (dd, $J = 9,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 4H), 2,58 - 2,52 (m, 6H), 2,50 - 2,47 (m, 4H), 2,43 - 2,37 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H) ppm.

Compuesto P51: 4-{4-[2-(dietilamino)etil]piperazin-1-il}benceno-1,2-diamina



5 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 5-[2-(diethylamino)etil]piperazin-1-il]-2-nitro-anilina (compuesto P50, 0,199 g, 6,19 mmol) y 0,040 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 15 ml de etanol, se obtuvieron 0,180 g de un sólido marrón oscuro con el producto del título, y se usaron sin purificación para una reacción posterior.

Compuesto P52: 2-[4-(3-amino-4-nitrofenil)piperazin-1-il]-1-(morfolin-4-il)-etanona

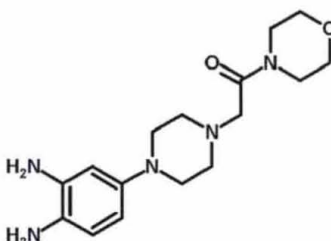


10 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P42. Partiendo de 3-cloro-2-nitroanilina (0,288 g, 1,64 mmol), carbonato de potasio (0,249 g, 1,80 mmol) y 1-(morfolin-4-il)-2-(piperazin-1-il)etanona (1,008 g, 4,91 mmol), se obtuvieron 0,386 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 70,4%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{16}H_{26}N_5O_3$ $[M + H]^+$: 350,18, hallado 350,2

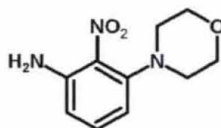
1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,38 (dd, J = 9,7, 2,3 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 8H), 3,44 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,50 (s, 4H) ppm.

15 Compuesto P53: 2-[4-(3,4-diaminofenil)piperazin-1-il]-1-(morfolin-4-il)-etanona



20 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 2-[4-(3-amino-4-nitrofenil)piperazin-1-il]-1-(morfolin-4-il)etanona (compuesto P52, 0,250 g, 0,745 mmol) y 0,062 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol, se obtuvieron 0,150 g del producto del título en forma de un sólido marrón oscuro, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

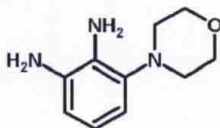
Compuesto P54: 3-(morfolin-4-il)-2-nitroanilina



25 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P42. Partiendo de 3-cloro-2-nitroanilina (1,50 g, 8,52 mmol), carbonato de potasio (1,30 g, 9,37 mmol) y morfolina (10,4 g, 119 mmol), se obtuvieron 1,778 g del producto del título en forma de un sólido rojo (rendimiento del 93,5%).

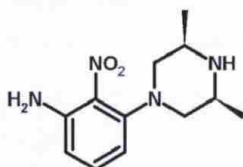
EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{10}H_{13}N_3O_3Na$ $[M + Na]^+$: 246,08, hallado 246,0

Compuesto P55: 3-(morfolin-4-il)benzeno-1,2-diamina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 3-(morfolin-4-il)-2-nitroanilina (compuesto P54, 0,421 g, 1,89 mmol) y 0,090 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 5 ml de etanol y 5 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,100 g de un sólido marrón oscuro con el producto del título, y se usaron sin purificación para una reacción posterior.

Compuesto P56: 3-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitroanilina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P42. Partiendo de 3-cloro-2-nitroanilina (1,50 g, 8,52 mmol), carbonato de potasio (1,30 g, 9,37 mmol) y cis-2,6-dimetilpiperazina (2,98 g, 25,6 mmol), se obtuvieron 1,007 g del producto del título en forma de un sólido marrón oscuro (rendimiento del 47,2%).

EM-ESI: calculado para $C_{12}H_{19}N_4O_2$ $[M + H]^+$: 251,15, hallado 251,1

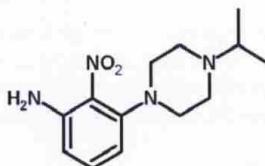
1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,09 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 1H), 6,32 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,50 (dt, $J = 3,6, 1,8$ Hz, 1H), 2,21 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 0,92 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H) ppm.

Compuesto P57: 3-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benceno-1,2-diamina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 3-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitroanilina (compuesto P56, 0,212 g, 0,842 mmol), 0,043 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol, se obtuvieron 0,199 g de un producto del título sólido, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P58: 2-nitro-3-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]anilina

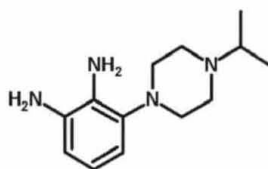


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P42. Partiendo de 3-cloro-2-nitroanilina (0,459 g, 2,61 mmol), carbonato de potasio (0,368 g, 2,66 mmol) y 1-isopropilpiperazina (1,00 g, 0,741 mmol), se obtuvieron 0,602 g del producto del título en forma de un sólido rojo (rendimiento del 91,9%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{13}H_{21}N_4O_2$ $[M + H]^+$: 265,16, hallado 265,1

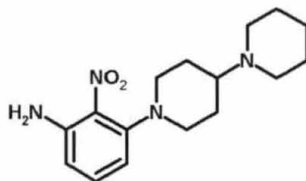
1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,10 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 2,85 (dd, $J = 17,4, 12,8$ Hz, 4H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,47 (dd, 4H), 0,97 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Compuesto P59: 3-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]benceno-1,2-diamina



- 5 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 2-nitro-3-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]anilina (compuesto P58, 0,602 g, 2,57 mmol) y 0,090 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 5 ml de etanol y 5 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,166 g de un sólido marrón oscuro con el producto del título, y se usaron sin purificación para una reacción posterior.

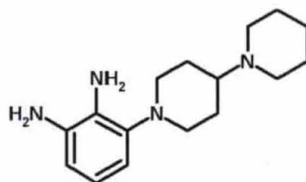
Compuesto P60: 3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-nitroanilina



- 10 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P42. Partiendo de 3-cloro-2-nitroanilina (1,50 g, 8,52 mmol), carbonato de potasio (4,41 g, 31,9 mmol) y 1,4'-bipiperidina (4,50 g, 26,2 mmol), se obtuvieron 1,007 g del producto del título en forma de un sólido marrón oscuro (rendimiento del 47,2%).

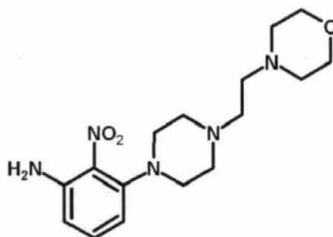
EM-ESI: calculado para $C_{12}H_{25}N_4O_2$ $[M + H]^+$: 305,20, hallado 305,2

Compuesto P61: 3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)benceno-1,2-diamina



- 15 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-nitroanilina (compuesto P60, 0,220 g, 0,723 mmol), y usando 0,044 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol, se obtuvieron 0,117 g de un producto del título sólido, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P62: 3-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazin-1-il]-2-nitroanilina

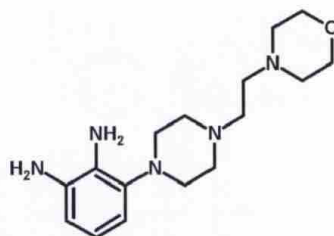


- 20 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P42. Partiendo de 3-cloro-2-nitroanilina (0,342 g, 1,98 mmol), carbonato de potasio (0,312 g, 2,26 mmol) y 4-[2-(piperazin-1-il)etil]-morfolina (0,502 g, 2,26 mmol), se obtuvieron 0,350 g del producto del título en forma de un sólido naranja (rendimiento del 50,5%).

- 25 EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{16}H_{24}N_5O_4$ $[M + H]^+$: 350,18, hallado 350,2.

1H -RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,10 (dd, 12H), 6,52 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,55 (dd, 4H), 2,85 (dd, 4H), 2,46 - 2,33 (m, 12H) ppm.

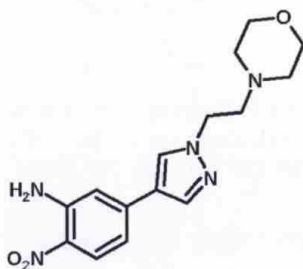
Compuesto P63: 3-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazin-1-il]benceno-1,2-diamina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 3-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazin-1-il]-2-nitroanilina (compuesto P62, 0,200 g, 0,745 mmol) y 0,062 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol, se obtuvieron 0,150 g del producto del título en forma de un sólido marrón oscuro, que se usó sin purificación para reacciones posteriores.

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{16}H_{26}N_5O_2$ $[M + H]^+$: 320,20, hallado 320,2.

Compuesto P64: 5-[1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il]-2-nitroanilina

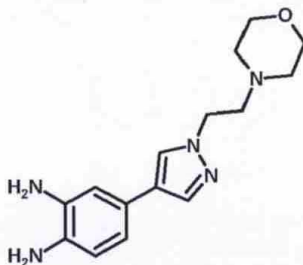


Se colocaron 5-cloro-2-nitroanilina (0,128 g, 0,744 mmol), éster de pinacol del ácido 1-(2-morfolino-etil)-1H-pirazol-4-borónico (0,343 g, 1,12 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,086 g, 0,074 mmol) en el matraz de tipo Schlenk bajo flujo de argón y entonces se desgasificó el sistema. Tras 20 minutos bajo flujo de argón al matraz se le añadieron gota a gota 10,5 ml de 2-metoxietilmetil éter desgasificado y 0,744 ml de disolución de Na_2CO_3 2 M desgasificada. Se llevó a cabo la reacción a reflujo. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante análisis mediante CCF (sistema: heptano/acetato de etilo, 5/4). Se evaporó el éter y se añadió acetato de etilo. Se filtró la mezcla a través de una capa de Celite. Se añadió agua al filtrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se obtuvo un aceite marrón tras la filtración y la concentración, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (sistema: diclorometano/metanol, 9/1). Se obtuvieron 0,152 g de un aceite que cristaliza (rendimiento del 64,3%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{15}H_{20}N_5O_3$ $[M + H]^+$: 318,16, hallado 318,2

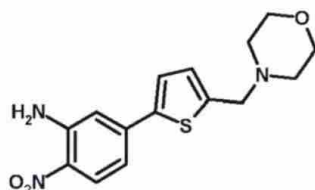
1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (sa, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,86 (dd, J = 9,0, 0,9 Hz, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,56 - 3,53 (m, 4H), 2,73 (t, 2H), 2,43 - 2,40 (m, 4H).

Compuesto P65: 4-[1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il]benceno-1,2-diamina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 5-[1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il]-2-nitroanilina (compuesto P66, 0,136 g, 0,429 mmol) y 0,032 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol y 2 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,168 g del producto del título, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P66: 5-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]-2-nitroanilina

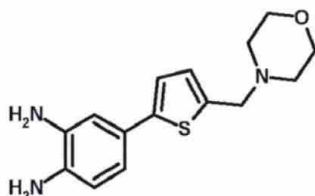


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P64. Partiendo de 5-cloro-2-nitroanilina (0,186 g, 1,08 mmol), éster de pinacol del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofeno-2-borónico (0,510 g, 1,62 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,125 g, 0,074 mmol) en la disolución en 15 ml de (2-metoxi)etilmetil éter con adición de 1 ml de disolución de Na₂CO₃ 2M, se obtuvieron 0,210 g del producto del título en forma de un sólido naranja oscuro (rendimiento del 61,0%).

EM-ESI: (m/z) calculado para C₁₅H₁₆N₃O₃S [M - H]⁻: 318,09, hallado 318,1

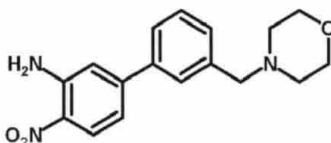
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (sa, 2H), 7,46 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,61 - 3,57 (m, 4H), 2,46 - 2,41 (m, 4H).

Compuesto P67: 4-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]benceno-1,2-diamina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 5-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]-2-nitroanilina (compuesto P66, 0,210 g, 0,658 mmol) y 0,050 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol y 4 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,190 g del producto del título en forma de un sólido marrón, que se usó sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P68: 3'-(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrobifenil-3-amina

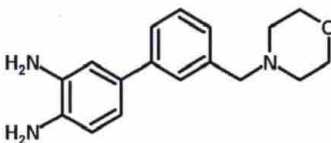


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P64. Partiendo de 5-cloro-2-nitroanilina (0,190 g, 1,10 mmol), éster de pinacol del ácido 3-(4-metilmorfolino)bencenoborónico (0,511 g, 1,65 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,127 g, 0,110 mmol) en la disolución en 15 ml de (2-metoxi)etilmetil éter con adición de 1,1 ml de disolución de Na₂CO₃ 2 M, se obtuvieron 0,277 g del producto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento del 80,3%).

EM-ESI: (m/z) calculado para C₁₇H₁₈N₃O₃ [M - H]⁻: 312,13 hallado 312,1.

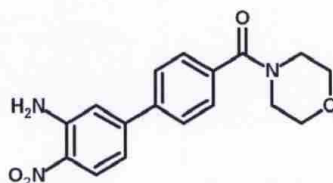
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 3H), 7,48 - 7,45 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,45 - 2,29 (m, 4H).

Compuesto P69: 3'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3,4-diamina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 3'-(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrobifenil-3-amina (compuesto P68, 0,185 g, 0,590 mmol) y 0,044 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 7,5 ml de etanol, se obtuvieron 0,167 g del producto del título en forma de un sólido marrón, que se usó sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P70: (3'-amino-4'-nitrobifenil-4-il)(morfolin-4-il)metanona

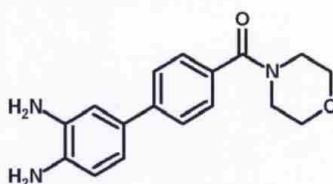


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P64. Partiendo de 5-cloro-2-nitroanilina (0,490 g, 2,84 mmol), ácido 4-(morfolinocarbonil)fenilborónico (1,020 g, 4,26 mmol) y tetrakis-(trifenilfosfino)paladio(0) (0,328 g, 0,284 mmol) en la disolución en 40 ml de (2-metoxi)etilmetil éter con adición de 2,8 ml de disolución de Na_2CO_3 2 M, se obtuvieron 0,812 g del producto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento del 87,4%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$ [M - H]⁻: 326,11, hallado 326,1.

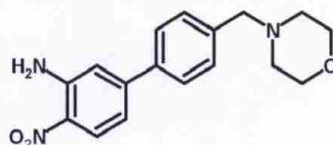
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (sa, 2H), 7,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 3,77 - 3,34 (m, J = 115,9 Hz, 8H).

Compuesto P71: (3',4'-diaminobifenil-4-il)(morfolin-4-il)metanona



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de (3'-amino-4'-nitrobifenil-4-il)(morfolin-4-il)-metanona (compuesto P70), 0,200 g, 0,611 mmol) y 0,091 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol y 4 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,182 g del producto del título en forma de un sólido marrón, que se usó sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P72: 4'-(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrobifenil-3-amina

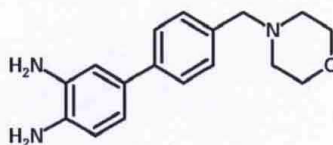


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P64. Partiendo de 5-cloro-2-nitroanilina (0,164 g, 0,952 mmol), éster de pinacol del clorhidrato del ácido 4-(4-morfolinometil)fenilborónico (0,500 g, 1,43 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (0,110 g, 0,095 mmol) en la disolución en 15 ml de (2-metoxi)etilmetil éter con adición de 2,37 ml de disolución de Na_2CO_3 2 M, se obtuvieron 0,233 g del producto del título en forma de un sólido naranja (rendimiento del 78,1%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ [M - H]⁻: 312,13, hallado 312,1.

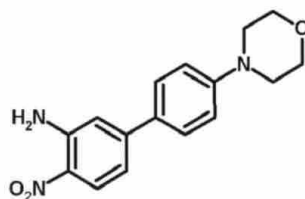
¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 7,47 (sa, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,41 - 2,35 (m, 4H).

Compuesto P73: 4'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3,4-diamina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 4'-(morfolin-4-ilmetil)-4-nitrobifenil-3-amina (compuesto P72), 0,233 g, 0,744 mmol) y 0,056 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol y 4 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,210 g de un producto del título sólido, y se usaron sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P74: 4'-(morfolin-4-il)-4-nitrobifenil-3-amina

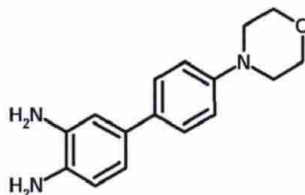


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P64. Partiendo de 5-cloro-2-nitroanilina (0,200 g, 1,16 mmol), éster de pinacol del ácido 4-morfolinofenilborónico (0,513 g, 1,74 mmol) y tetrakis-(trifenilfosfino)paladio(0) (0,328 g, 0,284 mmol) en la disolución en 16 ml de (2-metoxi)etilmetil éter con adición de 1,6 ml de disolución de Na₂CO₃ 2 M, se obtuvieron 0,232 g del producto del título en forma de un sólido marrón (rendimiento del 66,9%).

EM-ESI: (m/z) calculado para C₁₆H₁₆N₃O₃ [M - H]⁻: 298,12, hallado 298,1.

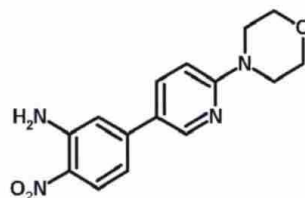
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,42 (sa, 2H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 4H), 3,23 - 3,17 (m, 4H).

Compuesto P75: 4'-(morfolin-4-il)bifenil-3,4-diamina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 4'-(morfolin-4-il)-4-nitrobifenil-3-amina (compuesto P74, 0,232 g, 0,775 mmol) y 0,058 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 10 ml de etanol y 2 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,210 g del producto del título en forma de un sólido marrón, que se usó sin purificación para reacciones posteriores.

Compuesto P76: 5-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-2-nitroanilina

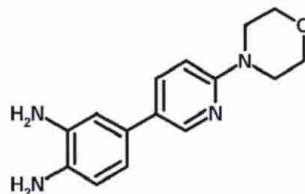


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P64. Partiendo de 5-cloro-2-nitroanilina (0,200 g, 1,16 mmol), éster de pinacol del ácido 2-(morfolino)piridin-5-ilborónico (0,525 g, 1,74 mmol) y tetrakis-(trifenilfosfino)paladio(0) (0,134 g, 0,116 mmol) en la disolución en 16 ml de (2-metoxi)etilmetil éter con adición de 1,2 ml de disolución de Na₂CO₃ 2 M, se obtuvieron 0,118 g del producto del título en forma de un sólido naranja (rendimiento del 33,9%).

EM-ESI: calculado para C₁₅H₁₅N₄O₃ [M - H]⁻: 299,11, hallado 299,1.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,43 (sa, 2H), 7,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, J = 9,2 Hz, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 4H), 3,57 - 3,51 (m, 4H).

Compuesto P77: 4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]benceno-1,2-diamina



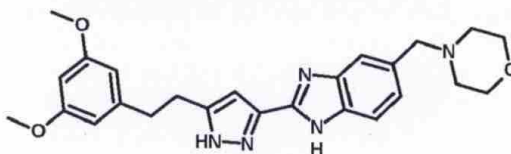
Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió para el compuesto P10. Partiendo de 5-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-2-nitroanilina (compuesto P76, 0,115 g, 0,383 mmol) y 0,029 g de paladio al 10% sobre carbón activo en la disolución en 13 ml de etanol y 8 ml de acetato de etilo, se obtuvieron 0,104 g de una mezcla que

contenía el producto del título en forma de un sólido amarillo, que se usó sin purificación para reacciones posteriores.

Ejemplos

Compuestos de la invención

- 5 Ejemplo 1: 4-((2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)metil)morfolina



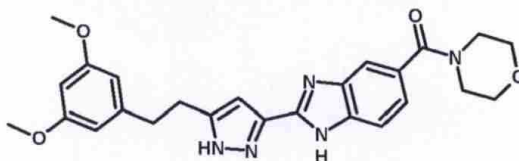
Al matraz que contenía la disolución de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,159 g, 0,58 mmol) en 2 ml de DMF bajo atmósfera de argón, se le añadieron EDCI (0,121 g, 0,63 mmol), hidroxibenzotriazol (0,086 g, 0,63 mmol) y trietilamina (100 μ l, 0,69 mmol). Tras 30 minutos se añadió 4-(3,4-diaminobencil)morfolina (compuesto P10, 0,131 g, 0,63 mmol). Se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y al aceite marrón restante se le añadieron 7,1 ml de ácido acético. Se llevó a cabo la reacción de ciclación a temperatura de ebullición durante 2 horas. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante CCF (sistema: acetona/tolueno, 4/1). Tras la finalización de la reacción se evaporó el ácido acético. Se disolvió el residuo en cloroformo y se lavó con disolución de hidrogenocarbonato de sodio saturada. Se extrajo la fase acuosa dos veces con cloroformo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sistema: cloroformo/metanol, 99/1). Tras la cromatografía en columna se cristalizó el compuesto en tolueno. Se obtuvieron 0,145 g del compuesto del título en forma de cristales cremosos (rendimiento del 56,3%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{25}H_{30}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 448,23, hallado 448,2, para $C_{25}H_{29}N_5O_3Na$ $[M+Na]^+$: 470,23, hallado 470,2, dla $C_{25}H_{28}N_5O_3$ $[M-H]^-$: 446,22, hallado 446,2.

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 (sa, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,70 (sa, 1H), 6,22 (m, 3H), 3,64 (m, 10H), 3,50 (s, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,39 (m, 4H) ppm.

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160,7, 142,9, 132,5, 124,0, 106,2, 103,3, 97,9, 66,9, 63,6, 55,1, 53,6, 35,2 ppm.

Ejemplo 2: (2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)(morfolino)metanona



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,100 g, 0,362 mmol), EDCI (0,077 g, 0,402 mmol), hidroxibenzotriazol (0,054 g, 0,402 mmol), (3,4-diaminofenil)(morfolin-4-il)-metanona (compuesto P11, 0,089 g, 0,402 mmol), 5 ml de DMF y usando 8 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,071 g del producto del título en forma de un sólido cremoso (rendimiento del 42,5%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{25}H_{26}N_5O_4$ $[M-H]^-$: 460,20, hallado 460,2.

Ejemplo 3: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3(5)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-carboxiamida



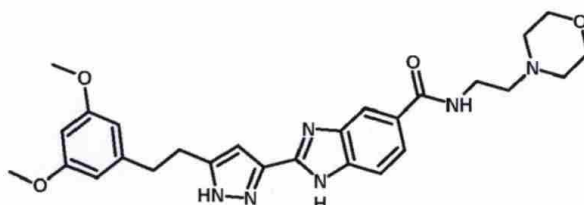
Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,100 g, 0,362 mmol), EDCI (0,077 g, 0,402 mmol), hidroxibenzotriazol (0,054 g, 0,402 mmol), 3,4-diamino-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-benzamida (compuesto P13, 0,094 g, 0,402 mmol) en 2 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,085 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 49,4%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{26}H_{28}N_5O_4$ $[M - H]^-$: 474,21, hallado 474,2

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,07 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 12,87 (d, J = 27,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,7 Hz, 0,5H), 8,21 (d, J = 7,7 Hz, 0,5H), 8,15 (s, 0,5H), 7,94 (s, 0,5H), 7,69 (dd, J = 24,0, 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 6,65 (s, 1H), 6,40 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,87 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,37 (dd, J = 11,7, 10,1 Hz, 2H), 3,01 - 2,94 (m, 2H), 2,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,49 (tt, J = 3,6, 1,8 Hz, 4H) ppm.

^{13}C -RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 166,56, 160,83, 149,90, 149,35, 146,18, 144,70, 143,69, 143,57, 136,90, 134,47, 129,27, 128,56, 122,43, 121,22, 118,32, 118,08, 111,53, 111,02, 106,83, 103,23, 103,17, 98,30, 66,70, 55,47, 46,26, 46,19, 35,11, 32,98, 26,76, 26,71 ppm.

Ejemplo 4: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3(5)-il)-N-(3-morfolino-propil)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-carboxiamida



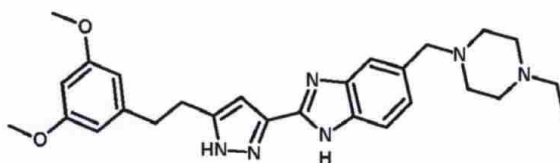
Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,150 g, 0,543 mmol), EDCI (0,116 g, 0,603 mmol), hidroxibenzotriazol (0,081 g, 0,603 mmol), 3,4-diamino-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-benzamida (compuesto P15, 0,159 g, 0,603 mmol) en 2 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,052 g del producto del título en forma de un sólido cremoso (rendimiento del 19,0%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{27}H_{31}N_6O_4$ $[M - H]^-$: 503,24, hallado 503,2.

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 7,63 - 7,29 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,36 - 6,05 (m, 3H), 3,92 - 3,22 (m, 12H), 3,11 - 2,73 (m, 4H), 2,49 (m, 6H) ppm.

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 168,36, 160,73, 142,88, 128,82, 106,36, 103,58, 97,93, 66,30, 55,12, 53,18, 45,78, 35,97, 35,25, 29,66 ppm.

Ejemplo 5: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-((4-etil-piperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol

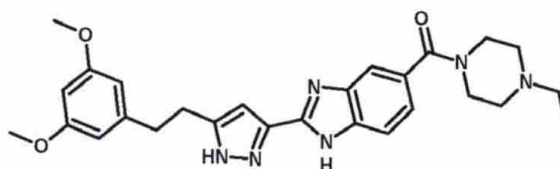


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,224 g, 0,811 mmol), EDCI (0,173 g, 0,900 mmol), hidroxibenzotriazol (0,122 g, 0,900 mmol), 3,4-diamino-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-benzamida (compuesto P18, 0,190 g, 0,811 mmol) en 6 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,044 g del producto del título en forma de cristales blancos (rendimiento del 11,4%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{27}H_{33}N_6O_2$ $[M - H]^-$: 473,27, hallado 473,2

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,42 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,29 (d, J = 14,4 Hz, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,57 (s, 2H), 2,95 (d, J = 43,7 Hz, 6H), 2,46 (dd, J = 33,2, 25,8 Hz, 10H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 6: (2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)(4-etilpiperazin-1-il)metanona



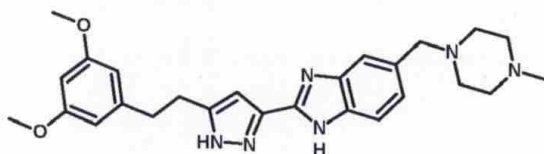
Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,206 g, 0,744 mmol), EDCI (0,132 g, 0,688 mmol),

hidroxibenzotriazol (0,093 g, 0,688 mmol), 4-(3,4-diaminobencil)morfolina (compuesto P19, 0,154 g, 0,620 mmol) en 4 ml de DMF y usando 6 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,075 g del producto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento del 24,8%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{27}H_{33}N_6O_3$ $[M + H]^+$: 489,26, hallado 489,2

- 5 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (s, 2H), 7,17 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,37 - 6,20 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,51 (s, 2H), 3,04 - 2,79 (m, 4H), 2,57 - 2,30 (m, 6H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 7: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol



- 10 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,119 g, 0,431 mmol), EDCI (0,087 g, 0,454 mmol), hidroxibenzotriazol (0,031 g, 0,227 mmol), 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benceno-1,2-diamina (compuesto P22, 0,100 g, 0,454 mmol) en 2 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,030 g del producto del título en forma de un polvo amarillo amorfo (rendimiento del 14,4%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{26}H_{31}N_6O_2$ $[M - H]^-$: 459,25, hallado 459,2

- 15 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 (sa, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,79 (sa, 1H), 6,26 (m, 3H), 3,66 (s, 6H), 3,53 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,45 (m, 8H), 2,22 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (175 MHz, $CDCl_3$): δ 160,7, 146,7, 142,9, 132,0, 124,2, 106,3, 103,3, 98,0, 63,0, 55,1, 54,8, 52,4, 45,8, 35,4 ppm.

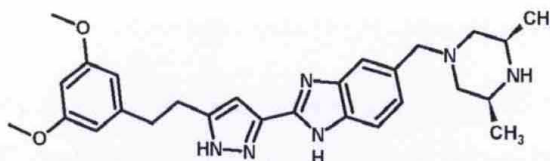
- 20 Ejemplo 8: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



- 25 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,100 g, 0,362 mmol), EDCI (0,077 g, 0,402 mmol), hidroxibenzotriazol (0,054 g, 0,402 mmol), (3,4-diaminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (compuesto P23, 0,094 g, 0,402 mmol) en 2 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,090 g del producto del título en forma de un sólido cremoso (rendimiento del 52,4%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{26}H_{29}N_6O_3$ $[M - H]^-$: 473,23, hallado 473,2

Ejemplo 9: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol

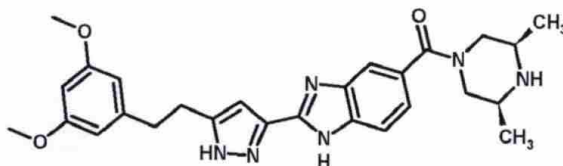


- 30 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,170 g, 0,615 mmol), EDCI (0,130 g, 0,677 mmol), hidroxibenzotriazol (0,091 g, 0,677 mmol), 4-[(1-metil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil]benceno-1,2-diamina (compuesto P26, 0,159 g, 0,677 mmol) en 5 ml de DMF y entonces 6 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,135 g del producto del título en forma de un sólido marrón claro (rendimiento del 46,2%).

- 35 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,25-13,05 (sa, 1H), 7,84 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,54 (d, 8,3, 1H), 7,52-7,38 (m, 1H), 7,34 (dd, $J=7,5$ Hz, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J=7,6$ Hz, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,11 ($J=8,02$ Hz, 1H), 6,64 (sa, 1H), 6,47-6,37 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,23-3,17 (m, 2H), 3,02-2,82 (m, 6H), 2,07 (t, $J=11,4$ Hz, 2H), 1,21

(s, 3H), 1,19 (s, 3H) ppm.

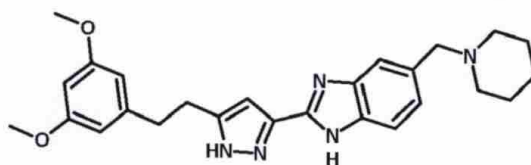
Ejemplo 10: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5-il)-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metanona



- 5 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,308 g, 1,12 mmol), EDCI (0,198 g, 1,03 mmol), hidroxibenzotriazol (0,140 g, 1,03 mmol), (3,4-diaminofenil)-[(3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]metanona (compuesto P27, 0,231 g, 0,930 mmol) en 6 ml de DMF y usando 8 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,120 g del producto del título en forma de un sólido cremoso (rendimiento del 26,4%).

- 10 EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{27}H_{31}N_6O_3$ $[M - H]^-$: 487,25, hallado 487,2.

Ejemplo 11: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(piperidin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol

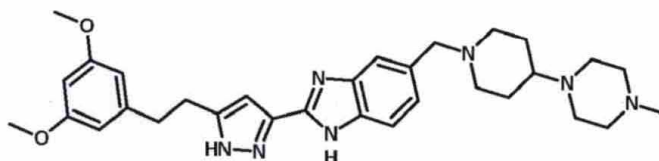


- 15 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,213 g, 0,771 mmol), EDCI (0,163 g, 0,848 mmol), hidroxibenzotriazol (0,115 g, 0,848 mmol), 4-(piperidin-1-ilmetil)benceno-1,2-diamina (compuesto P30, 0,190 g, 0,925 mmol) en 4 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,045 g del producto del título en forma de un polvo beis amorfo (rendimiento del 13,1%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{26}H_{32}N_5O_2$ $[M + H]^+$: 446,26, hallado 446,2, dla $C_{26}H_{31}N_5O_2Na$ $[M + Na]^+$: 468,25, hallado 468,2, dla $C_{26}H_{30}N_5O_2$ $[M - H]^-$: 444,24, hallado 444,2.

- 20 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,72 (m, 3H), 3,65 (s, 6H), 3,54 (s, 2H), 2,81 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 1,38 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 12: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-((4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol



- 25 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,341 g, 1,24 mmol), EDCI (0,261 g, 1,36 mmol), hidroxibenzotriazol (0,184 g, 1,36 mmol), 4-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-metil)benceno-1,2-diamina (compuesto P33, 0,450 g, 1,48 mmol) en 2 ml de DMF y usando 4 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,210 g del producto del título en forma de un polvo amarillo amorfo (rendimiento del 31,3%).

- 30 EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{31}H_{42}N_7O_2$ $[M + H]^+$: 544,34, hallado 544,2, dla $C_{31}H_{40}N_7O_2$ $[M - H]^-$: 542,32, hallado 542,2.

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43 (sa, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,78 (sa, 1H), 6,24 (m, 3H), 3,66 (s, 6H), 3,48 (sa, 2H), 3,04-2,70 (m, 6H), 2,66-2,31 (m, 9H), 2,88-2,18 (m, 5H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,78-1,61 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 2H) ppm.

- 35 ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160,7, 142,9, 128,9, 128,2, 125,2, 124,2, 106,4, 103,3, 98,1, 63,2, 61,7, 55,3, 55,1, 52,9, 48,8, 45,8, 44,86, 35,4, 27,9 ppm.

Ejemplo 13: 5(6)-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol

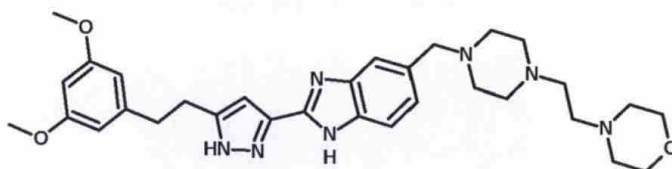


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,149 g, 0,541 mmol), EDCI (0,096 g, 0,500 mmol), hidroxibenzotriazol (0,068 g, 0,500 mmol), 4-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)benceno-1,2-diamina (compuesto P35, 0,130 g, 0,451 mmol) en 4 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,069 g del producto del título en forma de un merengue naranja (rendimiento del 43,2%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{31}H_{39}N_6O_2$ [M - H]⁻: 527,31, hallado 527,2.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (s, 6H), 7,08 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 6,78 (s, 3H), 6,26 (s, 10H), 3,67 (s, 24H), 3,49 (s, 6H), 2,90 (s, 23H), 2,51 (s, 15H), 2,30 (s, 4H), 1,88 (s, 7H), 1,70 (s, 8H), 1,58 (s, 24H), 1,40 (s, 8H) ppm.

10 Ejemplo 14: 4-(2-(4-((2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)metil)piperazin-1-il)etil)morfolina



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,262 g, 0,950 mmol), EDCI (0,200 g, 1,040 mmol), hidroxibenzotriazol (0,141 g, 1,04 mmol), 4-((4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)-metil)benceno-1,2-diamina (compuesto P39, 0,303 g, 0,950 mmol) en 10 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,159 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 29,9%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{31}H_{39}N_7O_3$ [M - H]⁻: 558,32, hallado 558,3

20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 (s, 1H), 12,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 - 6,93 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,52 - 6,28 (m, 3H), 3,79 - 3,65 (m, 6H), 3,58 (dd, J = 11,1, 6,5 Hz, 14H), 2,94 (dd, J = 15,9, 6,6 Hz, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,46 (s, 2H) ppm.

¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-d₆) δ 160,82, 143,28, 126,60, 124,38, 119,29, 110,40, 106,83, 98,29, 66,50, 55,61, 55,47, 55,03, 53,98

25 Ejemplo 15: 2-(4-((2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida

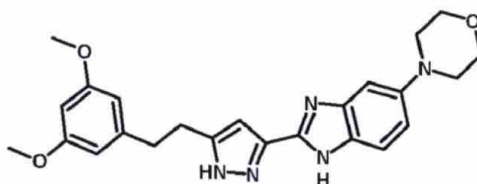


30 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,481 g, 1,74 mmol), EDCI (0,334 g, 1,74 mmol), hidroxibenzotriazol (0,196 g, 1,45 mmol), 2-(4-(3,4-diaminobencil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida (compuesto P41, 0,423 g, 1,45 mmol) en 6 ml de DMF y entonces 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,038 g del producto del título en forma de un polvo cremoso (rendimiento del 4,9%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{29}H_{37}N_7O_3$ [M - H]⁻: 530,28, hallado 530,2

35 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,93-6,83 (m, 1H), 6,52-6,40 (m, 2H), 6,36-6,28 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,33-3,17 (m, 2H), 3,17-3,02 (m, 3H), 3,02-2,72 (m, 7H), 2,71-2,12 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 16: 4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)morfolina



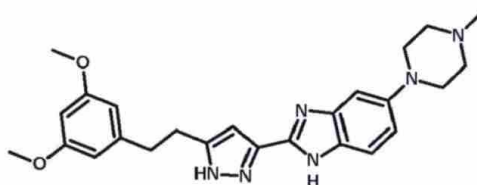
Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,150 g, 0,543 mmol), EDCI (0,115 g, 0,600 mmol), hidroxibenzotriazol (0,081 g, 0,600 mmol), 4-(morfolin-4-il)benzeno-1,2-diamina (compuesto P43, 0,116 g, 0,600 mmol) en 10 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,050 g del producto del título en forma de un merengue naranja (rendimiento del 21,2%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{24}H_{28}N_5O_3$ $[M + H]^+$: 434,22, hallado 434,2

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (s, 1H), 7,01 - 6,87 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,23 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,66 (s, 6H), 3,02 (s, 4H), 2,77 (s, 4H) ppm.

^{13}C -RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 161,74, 160,79, 148,95, 142,77, 114,84, 106,37, 103,52, 97,97, 66,88, 55,17, 50,58, 35,24, 27,45 ppm.

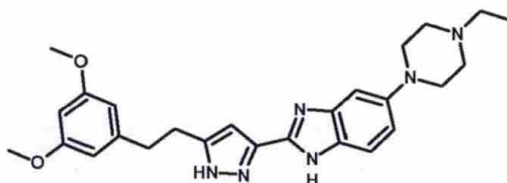
Ejemplo 17: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,150 g, 0,543 mmol), EDCI (0,116 g, 0,603 mmol), hidroxibenzotriazol (0,081 g, 0,603 mmol), 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzeno-1,2-diamina (compuesto P45, 0,124 g, 0,603 mmol) en 2 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,100 g del producto del título (rendimiento del 41,2%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{25}H_{31}N_6O_2$ $[M + H]^+$: 447,25, hallado 447,3.

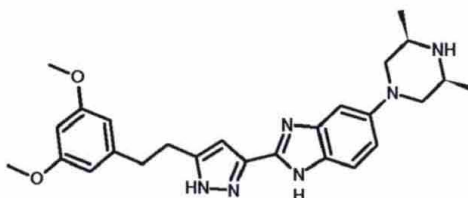
Ejemplo 18: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(4-etil-piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,100 g, 0,362 mmol), EDCI (0,077 g, 0,402 mmol), hidroxibenzotriazol (0,054 g, 0,402 mmol), 4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]benzeno-1,2-diamina (compuesto P47, 0,089 g, 0,402 mmol) en 1 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,108 g del producto del título (rendimiento del 64,8%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{26}H_{33}N_6O_2$ $[M + H]^+$: 461,26, hallado 461,2

Ejemplo 19: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol

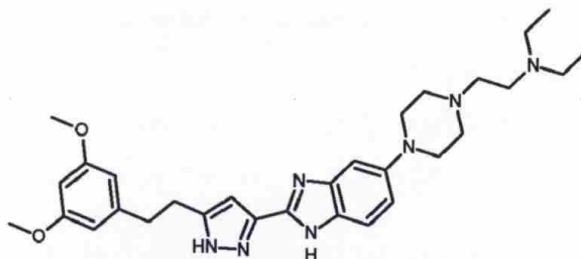


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-

(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,218 g, 0,789 mmol), EDCI (0,168 g, 0,876 mmol), hidroxibenzotriazol (0,118 g, 0,876 mmol), 4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-benceno-1,2-diamina (compuesto P49, 0,193 g, 0,876 mmol) en 2 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,145 g del producto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento del 39,9%).

- 5 EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{26}H_{31}N_6O_2$ $[M + H]^+$: 459,25, hallado 459,2

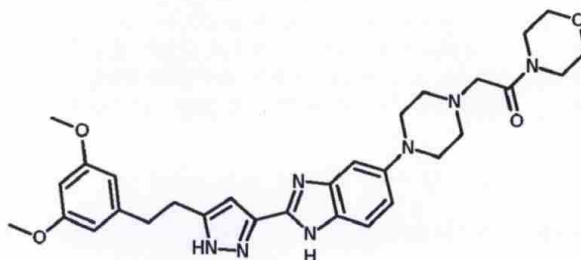
Ejemplo 20: 2-(4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo-[d]imidazol-5(6)-il)piperazin-1-il)-N,N-dietiletanoamina



- 10 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,171 g, 0,618 mmol), EDCI (0,130 g, 0,679 mmol), hidroxibenzotriazol (0,092 g, 0,679 mmol), 4-{4-[2-(dietilamino)etil]piperazin-1-il}-benceno-1,2-diamina (compuesto P51, 0,180 g, 0,618 mmol) en 10 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,150 g del producto del título en forma de un aceite naranja (rendimiento del 45,6%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{30}H_{41}N_7O_2$ $[M + H]^+$: 532,34, hallado 532,3

- 15 Ejemplo 21: 2-(4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo-[d]imidazol-5(6)-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanolona



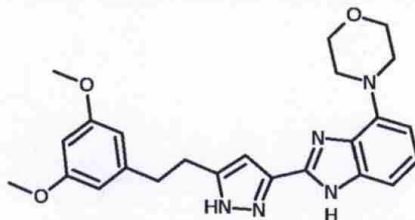
- 20 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,157 g, 0,570 mmol), EDCI (0,120 g, 0,627 mmol), hidroxibenzotriazol (0,084 g, 0,627 mmol), 4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazin-1-il}-benceno-1,2-diamina (compuesto P53, 0,182 g, 0,579 mmol) en 10 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,070 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 21,9%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{30}H_{38}N_7O_4$ $[M + H]^+$: 560,29, hallado 560,3

- 25 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 6,98 - 6,83 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,28 (t, J = 13,0 Hz, 4H), 3,72 - 3,57 (m, 16H), 3,21 (s, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,63 (s, 4H) ppm.

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 168,15, 160,82, 148,4, 143,01, 106,43, 98,09, 77,25, 77,00, 76,74, 66,89, 60,9, 55,23, 55,19, 53,25, 50,49, 46,09, 42,23, 35,46 ppm.

Ejemplo 22: 4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-4(7)-il)morfolina

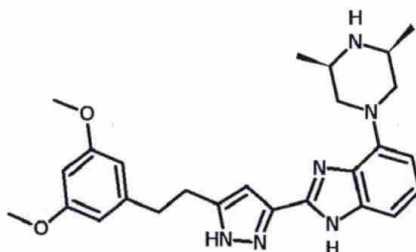


- 30 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,100 g, 0,362 mmol), EDCI (0,077 g, 0,402 mmol),

hidroxibenzotriazol (0,054 g, 0,402 mmol), 3-(morfolin-4-il)benzeno-1,2-diamina (compuesto P55, 0,078 g, 0,402 mmol) en 2 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético se obtuvieron 0,148 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 94,3%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_3$ [M - H]⁻: 432,20, hallado 432,1

- 5 Ejemplo 23: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-4(7)-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol



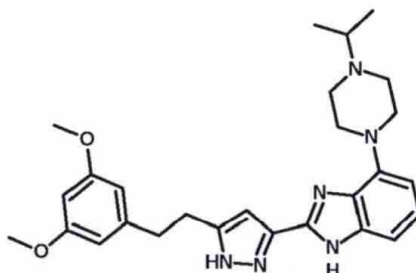
- 10 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,100 g, 0,362 mmol), EDCI (0,077 g, 0,402 mmol), hidroxibenzotriazol (0,054 g, 0,402 mmol), 3-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzeno-1,2-diamina (compuesto P57, 0,078 g, 0,402 mmol) en 2 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,148 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 94,3%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_3$ [M - H]⁻: 432,20, hallado 432,1

- 15 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H), 7,39 (dd, J = 11,3, 3,9 Hz, 0,5H), 7,33 - 7,27 (m, 0,5H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,44 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,33 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 10,7 Hz, 4H), 3,71 (s, 6H), 3,48 (a, 2H), 3,01 - 2,90 (m, J = 13,8, 6,5 Hz, 4H), 2,83 (dd, J = 11,2 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ppm.

¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 160,82, 143,72, 143,31, 141,12, 136,11, 135,24, 128,13, 126,20, 124,21, 123,39, 119,21, 110,59, 107,06, 106,84, 104,80, 102,97, 98,29, 55,48, 52,38, 51,18, 49,04, 35,27, 26,86, 21,53, 16,32.

- 20 Ejemplo 24: 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-4(7)-(4-iso-propilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol

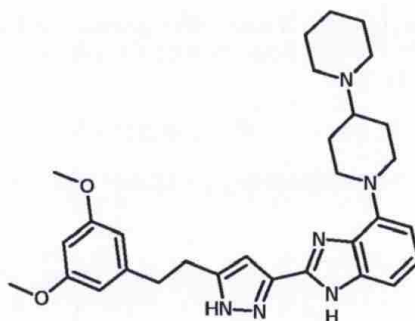


- 25 Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,178 g, 0,644 mmol), EDCI (0,136 g, 0,708 mmol), hidroxibenzotriazol (0,096 g, 0,708 mmol), 3-[4-(propan-2-il)piperidin-1-il]benzeno-1,2-diamina (compuesto P59, 0,166 g, 0,708 mmol) en 2 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,124 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 40,6%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{27}H_{33}N_6O_2$ [M - H]⁻: 473,27, hallado 473,3.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H), 7,63 (d, J = 5,7 Hz, 0,5H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 7,00 (a, 2H), 6,81 - 6,78 (a, 2H), 6,54 (a, 2H), 6,24 (a, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,53 (s, 4H), 2,82 (s, 1H), 1,12 (s, 1H) ppm.

- 30 Ejemplo 25: 4(7)-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol

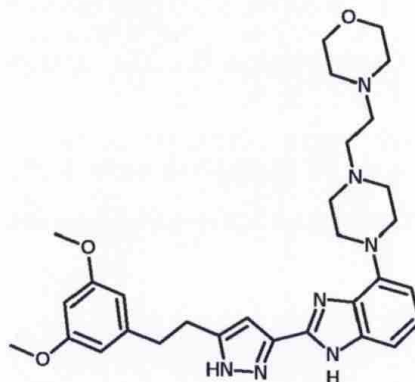


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,080 g, 0,289 mmol), EDCI (0,061 g, 0,321 mmol), hidroxibenzotriazol (0,043 g, 0,321 mmol), 3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)benceno-1,2-diamina (compuesto P61, 0,088 g, 0,321 mmol) en 2 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,062 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 41,8%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{30}H_{38}N_6O_2$ [M - H]⁻: 513,29, hallado 513,3

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (dd, J = 12,2, 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,24 (s, 4H), 3,70 (d, J = 26,5 Hz, 9H), 2,90 (t, J = 45,3 Hz, 7H), 2,60 (s, 9H), 1,85 (s, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,72 - 1,50 (m, 8H), 1,41 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 26: 4-(2-(4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-4(7)-il)piperazin-1-il)etil)morfolina



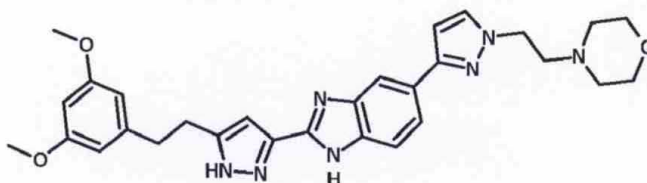
Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,100 g, 0,362 mmol), EDCI (0,077 g, 0,402 mmol), hidroxibenzotriazol (0,054 g, 0,402 mmol), 3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazin-1-il}-benceno-1,2-diamina (compuesto P63, 0,123 g, 0,402 mmol) en 2 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,054 g del producto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 27,3%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{30}H_{39}N_7O_3$ [M - H]⁻: 544,30, hallado 544,3

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 (s, 1H), 12,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 - 6,93 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,52 - 6,28 (m, 3H), 3,79 - 3,65 (m, 6H), 3,58 (dd, J = 11,1, 6,5 Hz, 14H), 2,94 (dd, J = 15,9, 6,6 Hz, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,46 (s, 2H) ppm.

¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-d₆) δ 160,82, 143,28, 126,60, 124,38, 119,29, 110,40, 106,83, 98,29, 66,50, 55,61, 55,47, 55,03, 53,98, 53,43 ppm.

Ejemplo 27: 4-(2-(3-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina

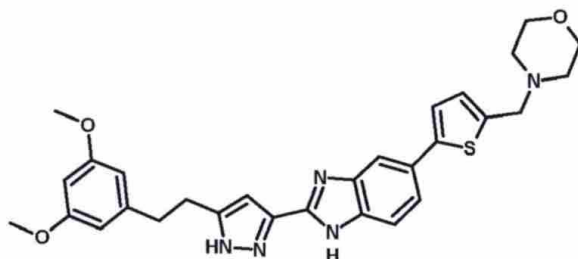


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,147 g, 0,531 mmol), EDCI (0,113 g, 0,589 mmol), hidroxibenzotriazol (0,080 g, 0,589 mmol), 4-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]-benceno-1,2-diamina (compuesto P65, 0,168 g, 0,584 mmol) en 6 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,072 g del producto del título en forma de un sólido cremoso (rendimiento del 29,5%)

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{29}H_{32}N_7O_3$ [M - H]⁻: 526,25, hallado 526,2.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,00 (sa, 1H), 12,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,76, 7,53 (2 x s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,64 - 6,60 (m, 1H), 6,43 (m, 2H), 6,35 - 6,31 (m, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,61 - 3,53 (m, 4H), 3,03 - 2,89 (m, 4H), 2,78 - 2,71 (m, 2H), 2,46 - 2,39 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 28: 4-((5(3)-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)tiofen-2-il)metil)morfolina

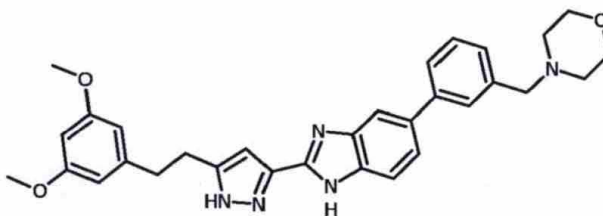


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,163 g, 0,591 mmol), EDCI (0,126 g, 0,657 mmol), hidroxibenzotriazol (0,089 g, 0,657 mmol), 4-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiofen-2-il]-benceno-1,2-diamina (compuesto P67, 0,190 g, 0,657 mmol) en 7 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,016 g del producto del título en forma de un sólido cremoso (rendimiento del 5,1%)

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{29}H_{30}N_5O_3S$ [M - H]⁻: 528,20, hallado 528,2.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 13,06 (sa, 1H), 12,71 (sa, 1H), 7,80 (sa, 1H), 7,59 (sa, 1H), 7,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 4,0, 2,1 Hz, 1H), 6,65 (sa, 1H), 6,43 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,36 - 6,30 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,69 - 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,57 (m, 4H), 3,01 - 2,90 (m, 4H), 2,46 - 2,41 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 29: 4-(3-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo-[d]imidazol-5(6)-il)bencil)morfolina

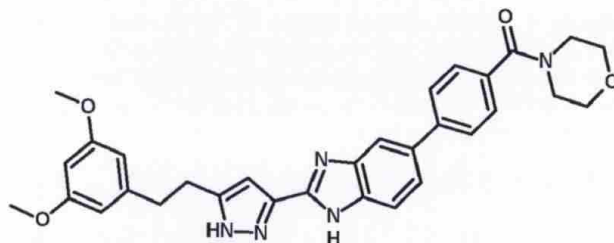


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,147 g, 0,531 mmol), EDCI (0,113 g, 0,589 mmol), hidroxibenzotriazol (0,080 g, 0,589 mmol), 3'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3,4-diamina (compuesto P69, 0,167 g, 0,589 mmol) en 6 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,059 g del producto del título en forma de un sólido cremoso (rendimiento del 21,4%)

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{31}H_{32}N_5O_3$ [M - H]⁻: 522,25, hallado 522,2.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,05 (sa, 1H), 12,71 (sa, 1H), 7,96, 7,69 (2 x d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (sa, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,43 (d, 2H), 6,35 - 6,31 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,62 - 3,58 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,02 - 2,97 (m, 2H), 2,96 - 2,91 (m, 2H), 2,46 - 2,39 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 30: 4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo-[d]imidazol-5(6)-il)fenil(morfolino)metanona

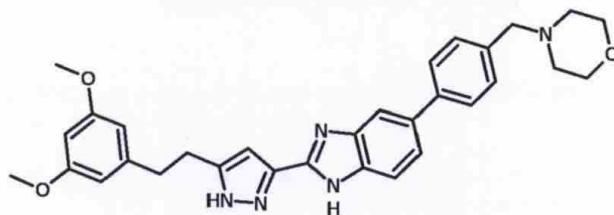


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,217 g, 0,871 mmol), EDCI (0,167 g, 0,871 mmol), hidroxibenzotriazol (0,118 g, 0,871 mmol), (3',4'-diaminobifenil-4-il)(morfolin-4-il)-metanona (compuesto P71, 0,260 g, 0,871 mmol) en 9 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,069 g del producto del título (rendimiento del 16,4%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{31}H_{30}N_5O_4$ [M - H]⁻: 536,23, hallado 536,2.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,06 (sa, 1H), 12,77 (d, J = 20,1 Hz, 1H), 7,92 - 7,72 (m, 3H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,35 - 6,31 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,68 - 3,48 (m, 8H), 3,02 - 2,97 (m, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 31: (4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)fenil(morfolino)metanona

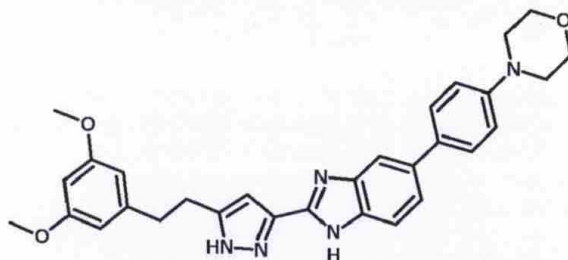


Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,185 g, 0,671 mmol), EDCI (0,143 g, 0,745 mmol), hidroxibenzotriazol (0,101 g, 0,745 mmol), 4'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3,4-diamina (compuesto P73, 0,211 g, 0,745 mmol) en 8 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,154 g del producto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento del 43,7%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{31}H_{32}N_5O_4$ [M - H]⁻: 536,23, hallado 536,2.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (sa, 1H), 12,72 (sa, 1H), 7,83 (sa, 1H), 7,64 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,43 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,35 - 6,30 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,61 - 3,56 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,02 - 2,88 (m, 4H), 2,42 - 2,33 (m, 4H) ppm.

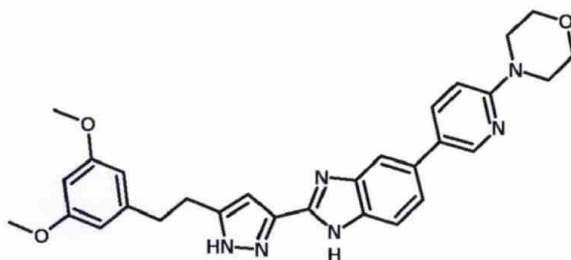
Ejemplo 32: 4-(4-(2-(3-(3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazol-3(5)-y1)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)fenil(morfolino)



Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,193 g, 0,776 mmol), EDCI (0,149 g, 0,776 mmol), hidroxibenzotriazol (0,105 g, 0,776 mmol), 4'-(morfolin-4-il)bifenil-3,4-diamina (compuesto P75, 0,209 g, 0,776 mmol) en 8 ml de DMF y usando 5 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,069 g del producto del título (rendimiento del 17,1%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{30}H_{30}N_5O_3$ [M - H]⁻: 508,2, hallado 508,2

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 12,65 (sa, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,45 - 7,37 (m, J = 10,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,36 - 6,30 (m, J = 2,1 Hz, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 4H), 3,72 (s, 6H), 3,18 - 3,12 (m, J = 9,6 Hz, 4H), 3,03 - 2,97 (m, 2H), 2,96 - 2,91 (m, 2H).

Ejemplo 33: 4-(5(3)-(2-(3-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo-[d]imidazol-5(6)-il)piridin-2-il)morfolina

Se obtuvo el compuesto mediante el método análogo al que se describió en el ejemplo 1. Partiendo de ácido 5(3)-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-3(5)-carboxílico (compuesto P5, 0,097 g, 0,350 mmol), EDCI (0,074 g, 0,388 mmol), hidroxibenzotriazol (0,052 g, 0,388 mmol), 4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]benceno-1,2-diamina (compuesto P77, 0,104 g, 0,385 mmol) en 10 ml de DMF y usando 4 ml de ácido acético, se obtuvieron 0,146 g del producto del título (rendimiento del 81,8%).

EM-ESI: (m/z) calculado para $C_{29}H_{29}N_6O_3$ [M - H]⁻: 509,23, hallado 509,2

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,03 (ds, 1H), 12,71 - 12,64 (m, 1H), 8,51 - 8,43 (m, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,92-7,79 (m, 2H), 7,66-7,37 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (ds, 1H), 6,43 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,34 - 6,32 (m, 1H), 3,74 - 3,70 (m, J = 2,6 Hz, 4H), 3,71 (s, 6H), 3,51 - 3,46 (m, 4H), 3,01 - 2,96 (m, 2H), 2,95 - 2,90 (m, 2H).

Actividad biológica de los compuestos de la invenciónInhibición de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y KDR cinasas *in vitro*

El efecto de los compuestos de la invención se analizó usando el ensayo de inhibición de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y KDR cinasas descrito a continuación.

Se disolvieron los compuestos en DMSO al 100%, y se diluyeron en serie las disoluciones obtenidas en tampón de reacción (Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 0,25 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, Triton X-100 al 0,01%, DTT 2,5 mM). Se diluyó FGFR1, FGFR2, FGFR3 o KDR cinasa recombinante (Carna Biosciences) hasta una concentración final de 0,1 ng/μl en el tampón de dilución (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol al 10%, Triton X-100 al 0,05%, DTT 1 mM). Se añadieron 5 μl de disoluciones preparadas de los compuestos junto con 5 μl de disolución de cinasa seleccionada a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Se incubó la placa durante 10 minutos a 25°C en un termostato agitador de placa con agitación orbital a 400 rpm. A los pocillos de control negativo se le añadieron todos los reactivos excepto los compuestos y cinasa, mientras que a los pocillos de control positivo, todos los reactivos excepto los compuestos sometidos a prueba. Se inició la reacción añadiendo 15 μl de disolución que consistía en 5x tampón de reacción concentrado (Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 0,25 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, Triton X-100 al 0,01%, DTT 2,5 mM), agua, ATP 50 μM, péptido IGF-1Rtide 16,67 μM (Millipore). Entonces se incubó la placa durante 1 hora a 25°C en un termostato agitador de placa con agitación orbital a 400 rpm. La detección de ADP obtenido de la reacción enzimática se realizó con ensayo ADP-Glo Cinasa (Promega). Se añadieron 25 μl de reactivo ADP-Glo a cada pocillo de la placa de 96 pocillos y se incubó la placa durante 40 minutos a 25°C en un termostato agitador de placa con agitación orbital a 400 rpm. Entonces se añadieron 50 μl de reactivo de detección de cinasa a cada pocillo de la placa de 96 pocillos y se incubó la placa durante 30 minutos a 25°C en un termostato agitador de placa con agitación orbital a 400 rpm. Finalmente, se midió la intensidad de luminiscencia usando un luminómetro de luz Victor (Perkin Elmer, Inc.). Se determinó el valor de CI_{50} basándose en la intensidad de luminiscencia en pocillos que contenían diferentes concentraciones de compuestos y pocillos de control. Se calcularon los valores CI_{50} ajustando cada punto a la curva en modelo de regresión no lineal en el software Graph Pad (ver. 5.03). Se analizó cada compuesto al menos 6 veces (en 6 pocillos) sobre 2 placas de 96 pocillos con al menos 3 pocillos de control.

Los resultados medios de inhibición de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y KDR de los compuestos seleccionados de la invención se presentan en la tabla 1 siguiente.

Tabla 1.

Ejemplo	CI_{50} de FGFR1 [nM]	CI_{50} de FGFR2 [nM]	CI_{50} de FGFR3 [nM]	CI_{50} de KDR [nM]
Ejemplo 18	4,72	2,05	8,65	81,57
Ejemplo 2	7,80	2,19	25,30	114,40
Ejemplo 8	9,65	2,13	22,25	79,28
Ejemplo 14	16,00	1,63	33,09	124,90
Ejemplo 21	3,52	0,95	10,47	44,00
Ejemplo 27	6,54	1,26	17,75	88,14
Ejemplo 4	11,32	2,18	29,78	82,94

Ejemplo 3	11,30	1,07	40,50	70,37
-----------	-------	------	-------	-------

Los resultados mostraron que los compuestos representativos de la invención eran altamente selectivos para la inhibición de FGFR cinasas, especialmente FGFR1, en comparación con la inhibición de receptor de factor de crecimiento endotelial VEGFR (KDR).

Análisis de la influencia de los compuestos sobre la proliferación celular *in vitro*

- 5 La actividad biológica de los compuestos de la invención se analizó sobre modelos *in vitro* apropiados. Se eligieron las líneas celulares para reflejar de manera óptima el trastorno neoplásico sobre el que los compuestos pudieran ser eficaces como medicamento. Se eligieron las líneas celulares dependientes de FGFR, por ejemplo línea celular de
- 10 cáncer gástrico SNU-16 con amplificación de FGFR2, línea celular de pelvis renal UM-UC-14 con mutación de FGFR3 [S249], línea celular de cáncer de endometrio AN3CA con mutación N549K de FGFR2 y células pro-B murinas Ba/F3 TEL-FGFR1 que expresan FGFR1 humana. El análisis de la influencia de los compuestos sobre la proliferación celular se determinó usando una prueba ATPlite (Promega). Esta prueba se basa en la detección de ATP cuantitativa en células, que demuestra la viabilidad y metabolismo celular.

- 15 Se sembraron las células sobre la placa de 96 pocillos en medio de cultivo sin el inhibidor. Tras 24 horas, se trataron las células con concentración aumentada de un compuesto. Posteriormente, se realizó la prueba ATPlite según el protocolo del fabricante tras 72 horas de incubación con un compuesto. Finalmente, se midió la intensidad de luminiscencia en cada pocillo usando un luminómetro de luz Victor (Perkin Elmer, Inc.). El valor de luminiscencia es proporcional a la cantidad de ATP en el pocillo en la prueba ATPlite. Se determinó el valor de CI_{50} basándose en la intensidad de luminiscencia en pocillos que contenían diferentes concentraciones de compuestos y pocillos de control. Se calcularon los valores CI_{50} ajustando cada punto a la curva en el modelo de regresión no lineal en el
- 20 software Graph Pad (ver. 5.03).

Los resultados de la proliferación de la inhibición de líneas celulares SNU-15, UM-UC-14, AN3CA y Ba/F3 TEL-FGFR1 de los compuestos seleccionados de la invención se presentan en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2.

Ejemplo	CI_{50} de SNU-16 [nM]	CI_{50} de UM-UC-14 [nM]	CI_{50} de AN3CA [nM]	CI_{50} de Ba/F3 TEL-FGFR1 [nM]
Ejemplo 18	212	216	863	207
Ejemplo 2	131	281	1982	1031
Ejemplo 8	196	646	1268	4256
Ejemplo 14	330	324	658	411
Ejemplo 21	59	197	818	1100
Ejemplo 27	272	758	1945	955
Ejemplo 4	903	4262	2814	>2500
Ejemplo 3	981	1572	2333	2407

Análisis de inmunotransferencia de tipo Western de fosforilación de proteína de FGFR2

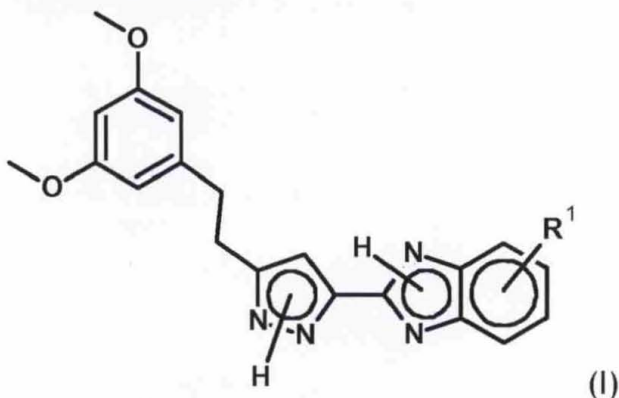
- 25 El nivel de fosforilación de FGFR2 cinasa en la célula, depende de su actividad – la inhibición de FGFR2 cinasa mediante un inhibidor (compuesto analizado) provoca la disminución de la fosforilación de FGFR2, lo que se observa en el ensayo de inmunotransferencia de tipo Western como una disminución de una banda inmunodetectada con anticuerpo anti-pFGFR (Tyr653/654). La inhibición de FGFR2 cinasa no debe interferir con la cantidad total de proteína FGFR – basándose en la inmunodetección de FGFR2.
- 30 Se evaluó la fosforilación de proteína FGFR2 en un modelo de línea celular de cáncer gástrico SNU-16 que albergaba amplificación de FGFR2. Esta línea celular es el modelo aceptado para estudiar la actividad biológica de inhibidores de FGFR2 cinasa (K. Kunii *et al.*, Cancer Res 2008;68:2340-2348).

- 35 Se sembraron las células en placas de 6 pocillos con densidad de $0,5 \times 10^6$ /ml en el medio sin el inhibidor. Tras 24 horas, se trataron las células con el compuesto en la concentración final de 4 y 40 nM, durante 1 hora. Entonces se lisaron las células con tampón RIPA (Sigma-Aldrich), que contenía inhibidores de proteasas (Halt Protease Inhibitor Cocktail, Thermo) e inhibidores de fosfatasa (PhosSTOP, Roche). La concentración de proteína en lisados celulares se midió con un ensayo BCA (Pierce) según las instrucciones del fabricante. Se separaron los lisados celulares con

- 5 SDS-PAGE a lo largo de 2 horas a 100 V en un sistema Mini Protean III (BioRad). Las proteínas fraccionadas electroforéticamente se electrotransfirieron posteriormente sobre la membrana de nitrocelulosa a lo largo de 1 hora a 100 V en un sistema Mini Protean III. El análisis de inmunotransferencia de tipo Western de proteínas seleccionadas se realizó según las instrucciones del fabricante de anticuerpos. En este análisis se usaron los siguientes anticuerpos primarios: anti-pFGFR (Tyr653/654), anti-FGFR2 (Cell Signaling Technology). Para detectar los anticuerpos primarios inmovilizados sobre la membrana, se usaron anticuerpos conjugados con peroxidasa de rábano secundarios (Sigma-Aldrich). Las proteínas inmovilizadas se visualizaron con sustrato LumiLight (Roche) y posteriormente se expusieron a película de luz BioMax (Kodak) que se reveló.
- 10 Los resultados de la prueba de fosforilación de FGFR2 en células SNU-16 tratadas con compuestos seleccionados de la invención a 4 y 40 nM durante 1 hora se presentan en la figura 1, en la que se usan las siguientes abreviaturas: C - control; 21 - compuesto del ejemplo 21; 20 - compuesto del ejemplo 20; 19 - compuesto del ejemplo 19.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula general (I)



en la que

- 5 los átomos de hidrógeno mostrados unidos a anillos de pirazol y bencimidazol están unidos a uno de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazol o bencimidazol, respectivamente;

R^1 representa -X-Q-P, en el que

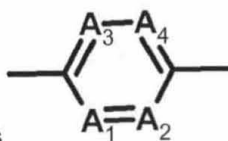
X está ausente o representa $-CH_2-$, $-C(O)-$, o $-C(O)NH-(CH_2)_k-$, en el que k es 0, 1 ó 2;

Q se selecciona del grupo que consiste en Q1, Q2, Q3, Q4 y Q5, en los que



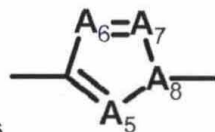
- 10 Q1 es

en la que A representa $-CH-$ o un átomo de nitrógeno, y B representa $-CH-$, un átomo de oxígeno O o un átomo de nitrógeno, y cuando Q1 representa piperazinileno, puede sustituirse adicionalmente de manera opcional con dos grupos metilo en las posiciones 3, 5;



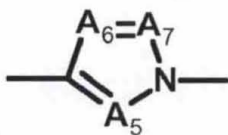
- 15 Q2 es

en la que uno de A1, A2, A3, A4 y A5 representa un átomo de nitrógeno, y los otros representan C;



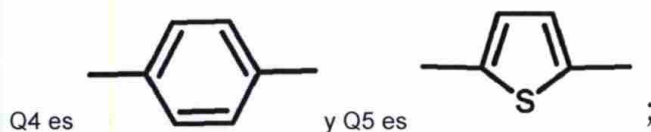
- Q3 es

en la que uno de A5, A6, A7 y A8 representa un átomo de nitrógeno, y los otros representan C, especialmente Q3 se presenta mediante Q31,



- 20 Q31 es

en la que uno de A5, A6 y A7 representa un átomo de nitrógeno, y los otros representan C;



P está ausente o representa alquilo C1-C3 de cadena lineal o ramificada, $-(CH_2)_l-NR^2R^3$ o $-(CH_2)_m-C(O)-NR^2R^3$, en el que l y m independientemente entre sí representan 0, 1 ó 2, con la condición de que cuando B en Q1 representa un átomo de oxígeno, entonces P está ausente; y

5 R^2 y R^3 representan independientemente alquilo C1 o C2, o

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen ambos forman un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros en el que uno de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con -O-, -NH- o -N-alquilo(C1-C2)-;

y sales de adición de ácido del mismo.

- 10 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 se une en la posición 4(7) del anillo de bencimidazol.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 se une en la posición 5(6) del anillo de bencimidazol.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X está ausente.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X representa -C(O)-.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X representa -CH₂-.
- 15 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que P representa alquilo C1-C3 de cadena lineal o ramificada.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que P está ausente.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Q representa Q1.
10. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente:
- 20 4-((2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)metil)morfolina;
- (2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)(morfolino)metanona;
- 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-carboxiamida;
- 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-N-(3-morfolinopropil)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-carboxiamida;
- 25 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol;
- (2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)(4-etilpiperazin-1-il)metanona;
- 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol;
- (2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
- 30 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol;
- (2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metanona;
- 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(piperidin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol;
- 35 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-((4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol;
- 5(6)-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)metil)-2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol;
- 4-(2-(4-((2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)metil)piperazin-1-il)etil)morfolina
- 2-(4-((2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-

dimetilacetamida;

4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)morfolina;

2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol;

2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol;

5 2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-5(6)-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol;

2-(4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)piperazin-1-il)-N,N-dietiletanamina;

2-(4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)piperazin-1-il)-1-(morfolino)etanona;

10 4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-4(7)-il)morfolina;

2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-4(7)-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol;

2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-4(7)-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol;

4(7)-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol;

15 4-(2-(4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-4(7)-il)piperazin-1-il)etil)morfolina;

4-(2-(3-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina;

4-((5(3)-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]-imidazol-5(6)-il)tiofen-2-il)metil)morfolina;

20 4-(3-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)bencil)morfolina;

(4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)fenil)(morfolino)metanona;

(4-(2-(5(3)-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)fenil)(morfolino)metanona;

4-(4-(2-(3-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)fenil)morfolina, y

4-(5(3)-(2-(3-(3,5-dimetoxifenetil)-1H-pirazol-3(5)-il)-1H-benzo[d]imidazol-5(6)-il)piridin-2-il)morfolina;

25 y sus sales de adición de ácido.

11. Composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto de fórmula general (I) según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 12. Compuesto de fórmula general (I) según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.

13. Compuesto de fórmula general (I) según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un método de tratamiento de enfermedades de cáncer.

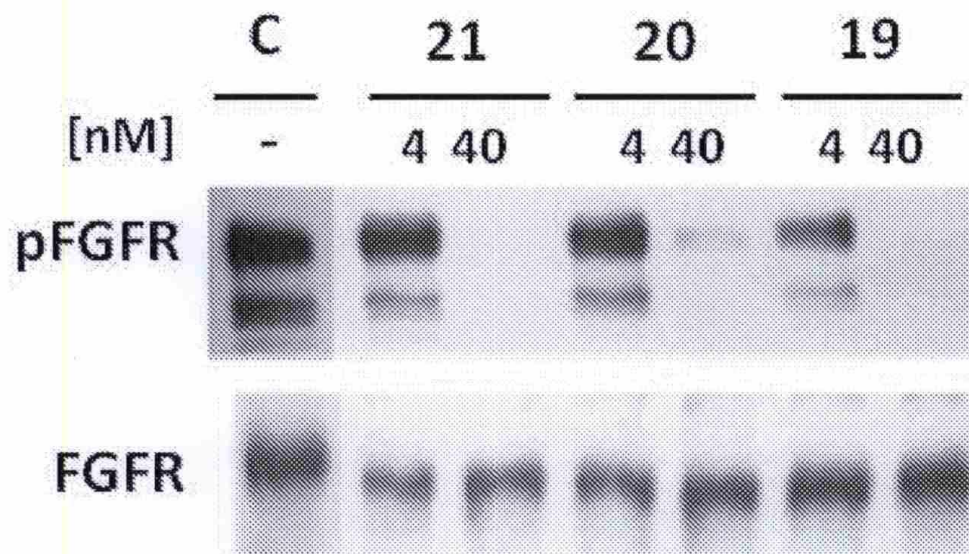


Fig. 1