

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 414**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2013 PCT/US2013/051174**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO14022116**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2013 E 13826459 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2879677**

54 Título: **Compuestos de pirazolona sustituida y métodos de uso**

30 Prioridad:

**28.07.2012 US 201261676944 P**  
**03.08.2012 US 201261679416 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.09.2017**

73 Titular/es:

**CALITOR SCIENCES, LLC (50.0%)**  
**107 S Via El Toro**  
**Newbury Park, CA 91320, US y**  
**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**XI, NING;**  
**WU, YANJUN;**  
**LIAO, MIN y**  
**FENG, YANMING**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 634 414 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

Compuestos de pirazolona sustituida y métodos de uso

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a novedosos compuestos de pirazolona sustituida y sales de los mismos, que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cánceres, en mamíferos. En particular, la invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad proteína tirosina cinasa, que provoca la inhibición de la señalización inter- y/o intracelular. Esta invención también se refiere a dichos compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente seres humanos.

Las solicitudes WO 2006116713A1, EP 2336123A2 y US 7714138B2 describen compuestos heterocíclicos como proteína tirosina cinasa, incluyendo c-Met. LIU *et al.*, J. Med. Chem., 2008, volumen 51, tema 13, P3688-3691 describe compuestos de quinolina como proteína tirosina cinasa, incluyendo c-Met.

**Antecedentes de la invención**

Las proteína cinasas representan una gran familia de proteínas que desempeñan una función central en la regulación de una amplia diversidad de procesos celulares. A través de la regulación de una serie de rutas de señalización, las proteína cinasas controlan el metabolismo celular, la progresión del ciclo celular, la proliferación celular y la muerte, la diferenciación y la supervivencia celular. Hay más de 500 cinasas en el quinoma humano, y más de 150 de estas han demostrado estar o se propone que están implicadas en la aparición y/o progresión de diversas enfermedades humanas, incluyendo enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

Una lista parcial de dichas cinasas incluye abl, AATK, ALK, Akt, Axl, bmx, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, csk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, DDR1, DDR2, EPHA, EPHB, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FER, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSG2, GSK, Hck, ILK, INSR, IRAK4, ITK, IGF-1R, INS-R, Jak, KSR1, KDR, LMTK2, LMTK3, LTK, Lck, Lyn, MATK, MERTK, MLTK, MST1R, MUSK, NPR1, NTRK, MEK, MER, PLK4, PTK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, RET, ROR1, ROR2, RYK, ros, Ron, SGK493, SRC, SRMS, STYK1, SYK, TEC, TEK, TEX14, TNK1, TNK2, TNNI3K, TXK, TYK2, Tyro-3, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70.

Las proteína tirosina cinasas son una subclase de proteína cinasa. También pueden clasificarse como receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, Axl, VEGFR, c-Met (HGFR), Ron, EGFR, PDGFR, y FGFR) o cinasas no receptoras (por ejemplo, c-src y bcr-abl). Las tirosina cinasas receptoras son proteínas transmembrana que poseen un dominio de unión extracelular para los factores de crecimiento, un dominio transmembrana y una parte intracelular que funciona como una cinasa para fosforilar un resto específico de tirosina en proteínas. La expresión o actividad anómala de las proteína cinasas se ha implicado directamente en la patogénesis de una miríada de cánceres humanos.

La angiogénesis, la formación de nuevos capilares a partir de vasos sanguíneos preexistentes, es un proceso necesario para el desarrollo de los órganos durante la embriogénesis y es crítica para el ciclo reproductor femenino, la inflamación y la curación de heridas en los adultos. Se sabe que ciertas enfermedades están asociadas con la angiogénesis no regulada, por ejemplo, la neovascularización ocular, tales como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular asociada a la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide) u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o posterior a trasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas, por ejemplo, los llamados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias). Los tumores sólidos, en particular, dependen de la angiogénesis para crecer más allá de un cierto tamaño crítico induciendo nuevos capilares que brotan de los vasos sanguíneos existentes para asegurar su nutrición, el suministro de oxígeno y la eliminación de residuos. Además, la angiogénesis también promueve la metástasis de las células tumorales a otros sitios.

El crecimiento y la maduración de nuevos vasos son procesos altamente complejos y coordinados, que requieren la estimulación por varios factores de crecimiento, pero la señalización del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) a menudo representa una etapa crítica limitante de la velocidad en la angiogénesis fisiológica y la angiogénesis patológica. El VEGF se une a y activa la tirosina cinasa receptora, VEGFR. Se han identificado tres isoformas de VEGFR en seres humanos: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) y VEGFR-3 (Flt-4). El VEGFR-2 media la mayoría de las respuestas celulares a VEGF, en particular sus efectos mitogénicos y angiogénicos. Se cree que el VEGFR-1 modula la señalización de VEGFR-2 o actúa como receptor ficticio/señuelo para secuestrar VEGF del VEGFR-2. La expresión de VEGFR-1 también está regulada positivamente por hipoxia, en un mecanismo similar a VEGF, a través de HIF-1; sus funciones pueden variar dependiendo del tipo celular y la fase del desarrollo. (Stuttfield E, Ballmer-Hofer K (septiembre de 2009), "Structure and function of VEGF receptors," IUBMB Life 61 (9):

915-22.)

Como VEGFR-2 es el mediador principal de la mitogénesis y la supervivencia de las células del endotelio vascular (EC), así como de la angiogénesis y la permeabilidad microvascular, se espera que la inhibición directa de la actividad cinasa de VEGFR-2 provoque la reducción de la angiogénesis y la supresión del crecimiento tumoral. Además, la inhibición de VEGFR-2 dirigida a las células endoteliales hospedadoras genéticamente más estables, en lugar de los tejidos tumorales inestables, puede disminuir la posibilidad de desarrollo de resistencia. Varios agentes dirigidos a la señalización de VEGFR, administrados como agentes individuales o en combinación con quimioterapia, han demostrado beneficiar a pacientes con neoplasias en fase avanzada. ("VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumor activity," *Nature Reviews Cancer*, 2008, 8, 579; "Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development," *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, 6, 734; y "Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery?" *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, 6, 273).

c-Met, también mencionada como receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), se expresa predominantemente en células epiteliales, pero también se ha identificado en células endoteliales, mioblastos, células hematopoyéticas y neuronas motoras. El ligando natural para c-Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión (SF). Tanto en embriones como en adultos, c-Met activada promueve un programa morfogénico, conocido como crecimiento invasivo, que induce la propagación celular, la alteración de los contactos intercelulares y la migración de células hacia sus alrededores. ("From Tpr-Met to Met, tumorigenesis and tubes," *Oncogene*, 2007, 26, 1276; y "Met Receptor Tyrosine Kinase as a Therapeutic Anticancer Target," *Cancer Letter*, 2009, 280, 1-14).

Una amplia diversidad de neoplasias humanas muestra estimulación sostenida de c-Met, sobreexpresión o mutación, incluyendo carcinomas de mama, de hígado, de los pulmones, de ovario, de riñón, de tiroides, de colon, renales, glioblastomas y de próstata, etc. c-Met también está implicada en la aterosclerosis y la fibrosis pulmonar. El crecimiento invasivo de ciertas células cancerosas se potencia drásticamente por las interacciones estromáticas del tumor que implican la ruta de HGF/c-Met. Por tanto, las amplias evidencias de que la señalización de c-Met está implicada en la progresión y propagación de varios cánceres y una comprensión potenciada de su función en la enfermedad han generado un interés considerable en c-Met como dianas principales en el desarrollo de fármacos contra el cáncer. ("Molecular cancer therapy: can our expectation be MET," *Euro. J. Cancer*, 2008, 44, 641-651; y "Targeting the c-Met Signaling Pathway in Cancer," *Clin. Cancer Res.*, 2006, 12, 3657). Los agentes dirigidos a la ruta de señalización de c-Met están ahora en investigación clínica. ("Novel Therapeutic Inhibitors of the c-Met Signaling Pathway in Cancer," *Clinical Cancer Research*, 2009, 15, 2207) y "Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience," *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 504).

Axl pertenece a la subfamilia de tirosina cinasas receptoras (RTK) que también incluye Tyro3 y Mer (TAM). Los receptores TAM se caracterizan por una combinación de dos dominios de tipo inmunoglobina y repeticiones dobles de fibronectina de tipo III en la región extracelular y un dominio cinasa citoplasmático. Los ligandos de los receptores TAM son Gas6 (detención del crecimiento-específico 6) y la proteína S, dos proteínas dependientes de vitamina K que muestran un 43 % de identidad de secuencia de aminoácidos y comparten estructuras de dominio similares ("The anticoagulation factor protein S and its relative, Gas6, are ligands for the Tyro 3/Axl family of receptor tyrosine kinases," *Cell*, 1995, 80, 661-670; y "Axl receptor tyrosine kinase stimulated by the vitamin K-dependent protein encoded by growth-arrest-specific gene 6," *Nature*, 1995, 373, 623-626).

Las evidencias adecuadas apoyan la función del sistema Gas6/Axl a la hora de dirigir el crecimiento y la supervivencia celular en células normales y cancerosas ("TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer," *Adv Cancer Res*, 2008, 100, 35-83). La sobreexpresión y la señalización de Axl se ha implicado en varias neoplasias humanas, tales como de colon, de mama, glioma, de tiroides, gástricas, melanoma, cáncer pulmonar y en carcinoma de células renales (RCC). Se ha demostrado una función más detallada de la biología de Axl en glioma, donde la pérdida de la señalización de Axl disminuía el crecimiento tumoral del glioma y en cáncer de mama, donde Axl dirige la migración celular, la formación de conductos, la neovascularización y el crecimiento tumoral. Axl ha demostrado desempeñar múltiples funciones en la tumorigénesis y que los anticuerpos terapéuticos contra Axl pueden bloquear las funciones de Axl no solamente en células tumorales malignas, sino también en el estroma del tumor. El efecto aditivo de la inhibición de Axl con anticuerpos anti-VEGF sugiere que el bloqueo de la función de Axl podría ser una estrategia eficaz para potenciar la terapia antiangiogénica. ("Axl as a potential therapeutic target in cancer: role of Axl in tumor growth, metastasis and angiogenesis," *Oncogene*, 2009, 28, 3442-3455; y "TAM Receptor Tyrosine Kinases: Biologic Functions, Signaling, and Potential Therapeutic Targeting in Human Cancer," *Adv Cancer Res.*, 2008, 100, 35-83).

RON (*MST1R*, *recepteur d'origine nantais*), el otro miembro de la familia MET, es una tirosina cinasa receptora para el ligando proteína estimuladora de macrófagos (MSP, también conocida como *MSTI*, y de tipo factor de crecimiento de hepatocitos (HGFL)), que está asociada con la disociación celular *in vitro* e *in vivo*, la motilidad y la invasión de la matriz-todos los cuales son marcadores equivalentes de un fenotipo de cáncer agresivo con potencial metastásico. RON media los fenotipos oncogénicos en células cancerosas de pulmón, de tiroides, de páncreas, de próstata, de colon y de mama y predice un mal pronóstico en cáncer de mama humano. La coexpresión de RON con MET y la inducción de la expresión de RON por la señalización de HGF-MET se han descrito en carcinoma hepatocelular.

Además, la coexpresión de MET y RON presagia un peor pronóstico en cánceres de ovario, de mama y de vejiga. Dada la redundancia de la señalización de RON y MET, es posible que la resistencia a la inhibición de MET esté mediada por la señalización de RON ("RON (MSTIR) is a novel prognostic marker and therapeutic target for gastroesophageal adenocarcinoma." *Cancer Biol Ther.* 1 de julio de 2011; 12(1): 9-46.).

Las funciones del eje de señalización de MSP-RON en la patogénesis del cáncer también se ha estudiado ampliamente en diversos sistemas modelo. Las evidencias tanto *in vitro* como *in vivo* han revelado que la señalización de MSP-RON es importante para el crecimiento invasivo de diferentes tipos de cánceres. La activación aberrante de RON, que se induce por sobreexpresión de la proteína y la generación de isoformas oncogénicas y se indica por la activación persistente de cascadas de señalización multi-intracelulares, se produce en diversos tipos de cánceres. La señalización de RON también es necesaria para el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas. Estas características hacen que RON se una diana terapéutica para terapia antineoplásica ("MSP-RON signalling in cancer: pathogenesis and therapeutic potential." *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 466-481).

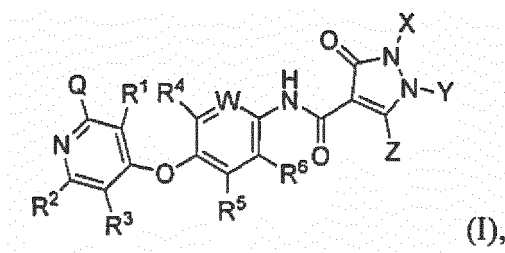
Es ampliamente sabido que las células cancerosas emplean múltiples mecanismos para evadir los procesos celulares estrechamente regulados tales como la proliferación, la apoptosis y la senescencia. Por tanto, la mayoría de los tumores pueden escapar de la inhibición de cualquier cinasa individual. Análisis de todo el sistema de los tumores identificaron la coactivación de la tirosina cinasa receptora (RTK) como un mecanismo importante por el que las células cancerosas consiguen la quimiorresistencia. Una de las estrategias para superar la coactivación de RTK puede implicar abordar terapéuticamente múltiples RTK simultáneamente para suprimir la señalización oncogénica de RTK y superar los mecanismos compensadores. ("Receptor Tyrosine Kinase Coactivation Networks in Cancer," *Cancer Research*, 2010, 70, 3857). Las estrategias antitumorales para abordar la señalización de VEGFR, c-Met, Ron y/o Axl pueden esquivar la capacidad de las células tumorales de superar la inhibición de VEGFR, c-Met (HGFR), Ron y/o Axl en solitario y, por tanto, pueden representar tratamientos mejorados contra el cáncer.

### Sumario de la invención

En este documento se proporcionan nuevos compuestos y el compuesto para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares. Los compuestos descritos en este documento son inhibidores de la proteína tirosina cinasas. Preferentemente, los compuestos descritos en este documento son inhibidores de múltiples funciones, capaces de inhibir, por ejemplo, VEGFR, c-Met (HGFR), Ron y/o Axl. En consecuencia, en este documento se proporcionan nuevos inhibidores de la señalización de la proteína tirosina cinasa receptora, tal como la señalización del receptor de VEGF, la señalización del receptor de HGF, la señalización de Ron y/o la señalización de Axl.

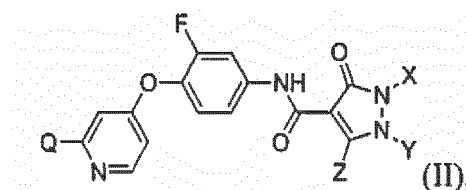
Específicamente, se ha descubierto que los compuestos descritos en este documento, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de las tirosina cinasas receptoras tales como VEGFR, c-Met, Ron y/o Axl.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la Fórmula (I):



o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un solvato, un hidrato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, W, X, Y y Z es como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones, el compuesto divulgado en el presente documento tiene la Fórmula (II):



en el que cada uno de Q, X, Y y Z es como se define en el presente documento.

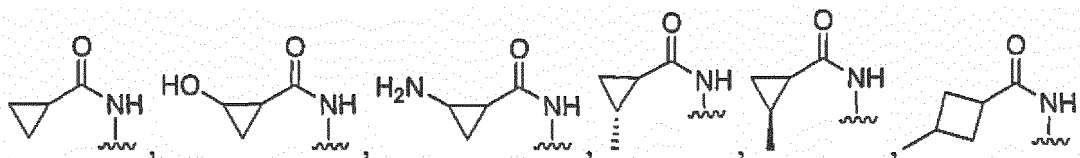
Q es  $-N(R^c)C(=O)R^d$ ,  
W es  $CR^7$  o N;

- 5 cada uno de X, Y y Z es independientemente H, D, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que cada uno de los alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, D, F, Cl, Br, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);
- 15 cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> es independientemente H, alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10), en el que cada uno de los alifáticos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>d</sup> es D, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que cada uno de los cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.
- 20 En otras realizaciones, cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> es independientemente H, alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10), en el que cada uno de los alifáticos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>d</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que cada uno de los cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.
- 25 En otras realizaciones, Q es  $-N(R^c)C(=O)R^d$
- 30 En otras realizaciones, cada uno de X, Y y Z es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-fenilo o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que cada uno de los alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-fenilo y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.
- 35 En otras realizaciones, cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, D, F o Cl.
- 40 En otras realizaciones, cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que cada uno de los alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).
- 45 En otras realizaciones, R<sup>d</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en las que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-

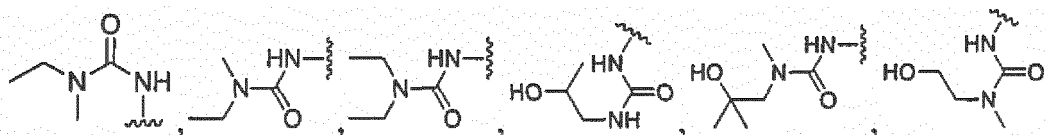
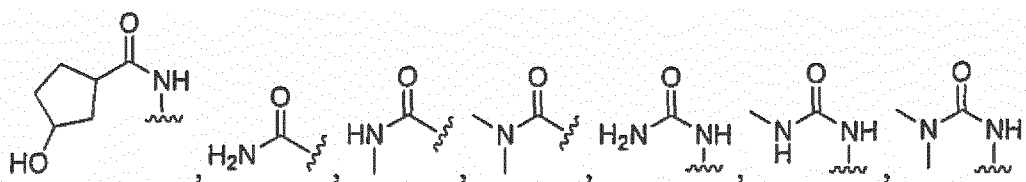
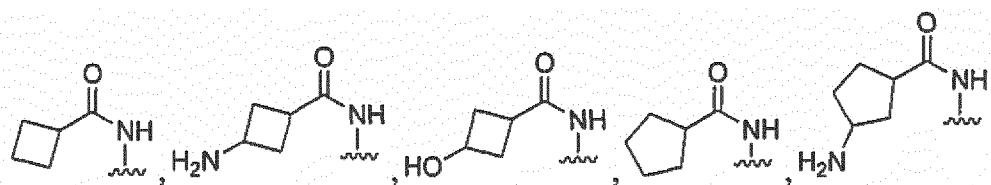
C<sub>3</sub>), alqueniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquiniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

En otras realizaciones, cada uno de X, Y y Z es independientemente H, D, CH<sub>3</sub>, grupo metilo sustituido con 1, 2 o 3 átomos de deuterio, etilo, propilo, isopropilo, fenilo o grupo fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F y Cl.

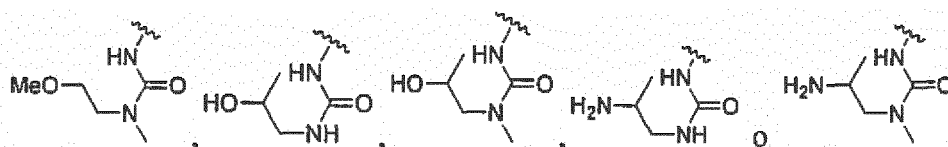
En otras realizaciones, Q es:



10



15



En otro aspecto, en este documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en este documento que es un inhibidor de la tirosina cinasa receptora, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medio, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto descrito en este documento que es un inhibidor de la señalización del receptor de VEGF, la señalización del receptor de HGF, la señalización de Ron y/o la señalización de Axl, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medio, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica descrita en este documento comprende adicionalmente un agente terapéutico.

En otras realizaciones, el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para tratar la aterosclerosis, un agente para tratar la fibrosis pulmonar o combinaciones de los mismos.

En otras realizaciones, el agente terapéutico es clorambucilo, melfalán, ciclofosfamida, ifosfamida, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, dacarbazina, temozolomida, procarbazona, metotrexato, fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, mercaptopurina, fludarabina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, topotecán, irinotecán, etopósido, trabectedina, dactinomicina,

doxorubicina, epirubicina, daunorrubicina, mitoxantrona, bleomicina, mitomicina, ixabepilona, tamoxifeno, flutamida, análogos de gonadotropina, megestrol, prednisona, dexametasona, metilprednisolona, talidomida, interferón alfa, leucovorina, sunitinib, everolimus, afatinib, alisertib, amuvatinib, apatinib, axitinib, bortezumab, bosutinib, brivanib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dasatinib, 5 dovitinib, erlotinib, foretinib, ganetespib, gefitinib, ibrutinib, icotinib, imatinib, iniparib, lapatinib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, nilotinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pazopanib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, ruxolitinib, saracatinib, saridegib, sorafenib, sunitinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vandetanib, veliparib, vemurafenib, vismodegib, volasertib, alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, catumaxomab, cetuximab, denosumab, gemtuzumab, 10 ipilimumab, nimotuzumab, ofatumumab, panitumumab, ramucirumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, en este documento se proporciona el compuesto descrito en este documento o la composición farmacéutica descrita en este documento para su uso en la prevención, control, tratamiento o atenuación de la 15 gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente.

En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer metastásico. En otras realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, 20 cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de piel, cáncer de tiroides, un cáncer de la cabeza y el cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, un cáncer del SNC, glioblastoma o un trastorno mieloproliferativo, En realizaciones adicionales, el trastorno proliferativo es aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

En otro aspecto, en este documento se proporciona el compuesto descrito en este documento o la composición farmacéutica descrita en este documento para su uso en la inhibición o modulación de la actividad de una proteína 25 cinasa en una muestra biológica, que comprende poner en contacto una muestra biológica con un compuesto descrito en este documento o la composición farmacéutica descrita en este documento.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una tirosina cinasa receptora. En otras realizaciones, la tirosina 30 cinasa receptora es VEGFR, c-Met, Ron, Axl o una combinación de las mismas.

En algunas realizaciones, la inhibición de la actividad de una proteína cinasa receptora, preferentemente la señalización del receptor de VEGF, la señalización del receptor de HGF, la señalización de Ron o la señalización del 35 receptor Axl, puede ser en una célula o un organismo multicelular. En algunas realizaciones, el organismo es un mamífero. En otras realizaciones es un ser humano. En otro aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición del mismo para su uso en la inhibición de la actividad proliferativa de una célula.

En otro aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención o una 40 composición del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular en un paciente.

En otro aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención o una 45 composición del mismo para su uso en la inhibición del crecimiento tumoral en un paciente.

En otro aspecto, en este documento se proporcionan métodos de preparación, métodos de separación y métodos de 50 purificación de compuestos de fórmula (I) o (II).

Lo anterior únicamente resume ciertos aspectos de la invención y no pretende tener una naturaleza limitante. Estos 55 aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen en más detalle a continuación.

## 50 Descripción detallada de la invención

### DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA GENERAL

Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las 55 estructuras y fórmulas adjuntas. Se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse en el alcance de la presente invención tal como se define por las reivindicaciones. El experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrán utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada en modo alguno por los métodos y materiales descritos en el presente documento. En el caso de que uno o 60 más de la bibliografía, patentes y materiales similares difieran o contradigan la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitación los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas o similares, la presente solicitud será la determinante.

Como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique otra cosa. 65 Para los fines de esta invención, los elementos químicos están identificados de acuerdo con la tabla periódica de elementos, versión CAS y el Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. 1994. Además, los principios generales de

la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry," de Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons, Nueva York: 2007.

5 Tal como se describe en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento pueden estar  
 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra de forma general a continuación o se  
 ejemplifica por clases, subclases y especies particulares de la presente invención. Se apreciará que la expresión  
 "opcionalmente sustituido" se usa de manera intercambiable con "sustituido o sin sustituir". En general, el término  
 "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un  
 10 sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un  
 sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede  
 sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o  
 distinto en cada posición.

15 El término "alifático" o "grupo alifático" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o  
 ramificada, sustituida o sin sustituir que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de  
 insaturación. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono. En  
 algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos  
 alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, los grupos alifáticos contienen 1-6  
 20 átomos de carbono y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono. Los grupos  
 alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados,  
 sustituidos o sin sustituir. Por ejemplo, los grupos alifáticos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)  
 o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineales o ramificados, no sustituidos o sustituidos de manera adecuada. Los radicales alifáticos  
 se sustituyen de manera opcional como uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento.

25 La expresión "alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o  
 ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar sustituido opcional e  
 independientemente con uno o más de los sustituyentes que se describen a continuación. A menos que se  
 especifique lo contrario, los grupos alquilo contienen 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos  
 alquilo contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-8 átomos de  
 30 carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones  
 adicionales, los grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono y en otras realizaciones más, los grupos alquilo  
 contienen 1-3 átomos de carbono.

35 Algunos de los ejemplos no limitantes de los grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (-  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-  
 2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-  
 pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-  
 40 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-  
 CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-  
 pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  
 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-  
 CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

45 Los términos "alquilo" y el prefijo "alq-" incluyen tanto cadenas lineales como cadenas de carbono ramificadas  
 saturadas.

50 El término "alquilenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado divalente derivado de un hidrocarburo saturado de  
 cadena lineal o ramificada por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. A menos que se especifique lo contrario,  
 los grupos alquilenilo contienen 1-10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquilenilo contienen 1-  
 6 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilenilo contienen 1-4 átomos de carbono. En otras  
 realizaciones adicionales, los grupos alquilenilo contienen 1-2 átomos de carbono y son ejemplos metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isopropileno (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-) y similares.

55 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 2 a 12  
 átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp<sup>2</sup> carbono-carbono, en el que  
 el radical alquenilo puede estar sustituido opcional e independientemente con uno o más de los sustituyentes  
 descritos en el presente documento e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, como alternativa,  
 orientaciones "E" y "Z". Preferentemente, el grupo alquenilo contiene de 2 a 8 átomos de carbono, y más  
 60 preferentemente, de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilenilo o vinilo (-  
 CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) y similares.

65 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de 2 a 12 átomos de  
 carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en el que el radical  
 alquinilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen en el  
 presente documento. Preferentemente, el grupo alquinilo contiene de 2 a 8 átomos de carbono y más



preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ), propinilo (propargilo,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ),  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$  y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido al átomo de carbono principal mediante un átomo de oxígeno. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alcoxi contienen 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alcoxi contienen 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, los grupos alcoxi contienen 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alcoxi contienen 1-4 átomos de carbono. En realizaciones adicionales, los grupos alcoxi contienen 1-3 átomos de carbono. Los radicales alcoxi están sustituidos opcional e independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento.

Algunos ejemplos no limitantes de los grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi ( $\text{MeO}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ), etoxi ( $\text{EtO}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1-propoxi ( $\text{n-PrO}$ ,  $\text{n-propoxi}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-propoxi ( $\text{i-PrO}$ ,  $\text{i-propoxi}$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1-butoxi ( $\text{n-BuO}$ ,  $\text{n-butoxi}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-metil-1-propoxi ( $\text{i-BuO}$ ,  $\text{i-butoxi}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-butoxi ( $\text{s-BuO}$ ,  $\text{s-butoxi}$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-metil-2-propoxi ( $\text{t-BuO}$ ,  $\text{t-butoxi}$ ,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1-pentoxi ( $\text{n-pentoxi}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-pentoxi ( $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-pentoxi ( $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-metil-2-butoxi ( $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-metil-2-butoxi ( $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-metil-1-butoxi ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-metil-1-butoxi ( $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) y similares.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" o "haloalcoxi" se refieren a alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Las expresiones "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" o "cicloalifático" se refieren a un anillo saturado o parcialmente insaturado, monovalente o multivalente, no aromático, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Los ejemplos adicionales de grupos cicloalifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado monovalente o multivalente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico. Un sistema de anillo bicíclico incluye un espiro biciclilo o biciclilo condensado. En algunas realizaciones, un cicloalquilo contiene de 3 a 10 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, un cicloalquilo contiene de 3 a 8 átomos de carbono, e incluso en otras realizaciones, un cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los radicales cicloalquilo están sustituidos opcional e independientemente con uno o más sustituyentes de los descritos en el presente documento.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" como se usan de forma intercambiable en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que uno o más miembros del anillo se seleccionan independientemente de heteroátomos y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Un sistema de anillo bicíclico incluye un espiro biciclilo o un biciclilo condensado y uno de los anillos puede ser tanto un monocarbociclo como un monoheterociclo. Uno o más de los átomos del anillo están sustituidos opcional e independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" es un monociclo que tiene un anillo de 3 a 7 miembros (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S, en el que el S o P está sustituido opcionalmente con uno o más oxo para proporcionar el grupo  $\text{SO}$  o  $\text{SO}_2$ ,  $\text{PO}$  o  $\text{PO}_2$ ). En otras realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" es un monociclo que tiene un anillo de 3 a 6 miembros (de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S, en el que el S o P está sustituido opcionalmente con uno o más oxo para proporcionar el grupo  $\text{SO}$  o  $\text{SO}_2$ ,  $\text{PO}$  o  $\text{PO}_2$ ) o un biciclo que tiene un anillo de 7 a 10 miembros (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S, en el que el S o P está sustituido opcionalmente con uno o más oxo para proporcionar el grupo  $\text{SO}$  o  $\text{SO}_2$ ,  $\text{PO}$  o  $\text{PO}_2$ ).

El heterociclilo puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homo-piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolinilo. Los ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo ( $=\text{O}$ ) son pirimidindionilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo.

El término "heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

El término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

El término "H" se refiere a un único átomo de hidrógeno. Este radical puede unirse, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

El término "D" o  $^2\text{H}$  se refiere a un único átomo de deuterio. Uno de estos radicales puede unirse, por ejemplo, a un grupo metilo para formar un grupo metilo monodeuterado ( $-\text{CDH}_2$ ), dos átomos de deuterio pueden unirse a un grupo metilo para formar un metilo dideuterado ( $-\text{CD}_2\text{H}$ ), y tres átomos de deuterio pueden unirse a un grupo metilo para formar un grupo metilo trideuterado ( $-\text{CD}_3$ ).

El término " $\text{N}_3$ " se refiere a un resto azida. Este radical puede unirse, por ejemplo, a un grupo metilo para formar azidometano (metilazida,  $\text{MeN}_3$ ); o unirse a un grupo fenilo para formar fenilazida ( $\text{PhN}_3$ ).

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillo carbocíclico monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 6 a 14 miembros de anillo, preferentemente, de 6 a 12 miembros de anillo, y más preferentemente de 6 a 10 miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. El término "arilo" puede usarse de manera intercambiable con la expresión "anillo de arilo". Los ejemplos de anillo de arilo incluyen fenilo, naftilo y antraceno. Los radicales arilo están sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heteroarilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros de anillo, preferentemente, de 5 a 12 miembros de anillo y más preferentemente de 5 a 10 miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, en el que cada anillo en el sistema contiene de 5 a 7 miembros de anillo y que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. El término "heteroarilo" puede usarse de manera intercambiable con término "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático". Los radicales heteroarilo están sustituidos opcional e independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento.

Algunos ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo y los siguientes biciclos: benzoimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

Los términos "carboxi" o "carboxilo", usados tanto solos como con otros términos, tales como "carboxialquilo", se refieren a  $-\text{CO}_2\text{H}$ . El término "carbonilo", usados tanto solos como con otros términos, tal como "aminocarbonilo", representa  $-(\text{C}=\text{O})-$ .

El término "alquilamino" incluye "N-alquilamino" y "N,N-dialquilamino" en el que los grupos amino están sustituidos independientemente con un radical alquilo o con dos radicales alquilo, respectivamente. Algunos ejemplos no limitantes de radicales alquilamino son radicales "alquilamino inferiores" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Los radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o diarilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

El término "arilamino" se refiere a grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tal como N-fenilamino. Los radicales arilamino pueden sustituirse adicionalmente en la parte de anillo de arilo del radical.

El término "aminoalquilo" se refiere a radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, cualquiera de los cuales puede sustituirse con uno o más radicales amino. Los radicales aminoalquilo más preferidos son radicales "aminoalquilo inferiores" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de dichos radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo.

El término "insaturado" se refiere a un resto que tiene una o más unidades de insaturación.

La expresión "que comprende" significa que tiene un final abierto, que incluye el componente indicado pero que no excluye otros elementos.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, están dentro del alcance de la presente invención los isómeros estereoquímicos sencillos, así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos.

La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se ha transformado *in vivo* en un compuesto de fórmula (I) o (II). Dicha transformación puede efectuarse, por ejemplo, por hidrólisis en sangre o por transformación enzimática de la forma de profármaco a la forma parental en sangre o tejido. Los profármacos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser, por ejemplo, ésteres. Los ésteres que pueden utilizarse como profármacos en la presente invención son ésteres de fenilo, ésteres alifáticos (C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>), ésteres de aciloximetilo, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto divulgado en el presente documento que contiene un grupo OH puede acilarse en esta posición en su forma de profármaco. Otras formas de profármaco incluyen fosfatos, tales como, por ejemplo, aquellos fosfatos resultantes de la fosfonación de un grupo OH en el compuesto parental. Se proporciona una descripción exhaustiva sobre profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, J. Rautio *et al.*, Prodrugs: Design y Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270 y S. J. Hecker *et al.*, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345.

Un "metabolito" se refiere a un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y determinarse sus actividades usando ensayos, tales como los descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse por ejemplo como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. En consecuencia, la invención incluye metabolitos de los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo los compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto divulgado en el presente documento con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existen en distintas formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o 1 que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina, a menudo, mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto divulgado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen en detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, 1977. Los ejemplos de sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido

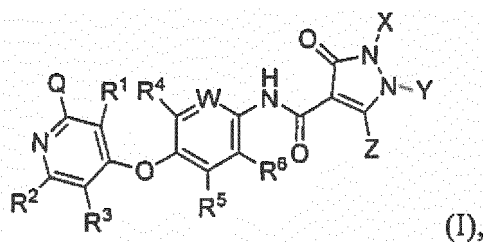
sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos empleados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodohidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y  $N^+(alquilo\ C_{1-4})_4$ . Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos divulgados en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato  $C_{1-8}$  y aril sulfonato.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas disolventes y un compuesto divulgado en el presente documento. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

El término "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC, Boc), benciloxicarbonilo (CBZ, Cbz) y 9-fluorenilmetileno-carbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi habituales incluyen  $-CH_2CH_2SO_2Ph$ , cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil) etoxi-meti-1,2-(p-toluensulfonil) etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)-etilo, 2-(difenilfosfin)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991; y P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005.

## DESCRIPCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de pirazolona sustituidos, sales y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos modulados por tirosina cinasas receptoras, especialmente VEGFR, c-Met, Ron y/o receptor de Axl. Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un solvato, un hidrato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de Q,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , W, X, Y y Z es como se define en el presente documento.

En determinadas realizaciones, Q en la fórmula (I) es  $N(R^c)C(=O)R^d$ ,

W en la fórmula (I) es  $CR^7$  o N; cada uno de X, Y y Z en la fórmula (I) es independientemente H, D, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), -alquilen ( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), heterociclilo ( $C_3-C_7$ ), -alquilen ( $C_1-C_4$ )-heterociclilo ( $C_3-C_7$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alquilen ( $C_1-C_4$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o -alquilen ( $C_1-C_4$ )-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que cada uno de los alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), -alquilen ( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), heterociclilo ( $C_3-C_7$ ), -alquilen ( $C_1-C_4$ )-heterociclilo ( $C_3-C_7$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo de 5-10 miembros, -alquilen ( $C_1-C_4$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ) y -alquilen ( $C_1-C_4$ )-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes

seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

5 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> en la fórmula (I) es independientemente H, D, F, Cl, Br, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

10 cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> en la fórmula (I) es independientemente H, alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que cada uno de los alifáticos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros, -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

20 R<sup>d</sup> en la fórmula (I) es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N o -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en la que cada uno de los cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros y -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

25 En otra realización, cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> en la fórmula (I) es independientemente H, alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que cada uno de los alifáticos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros, -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

30 R<sup>d</sup> en la fórmula (I) es D, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N o -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en la que cada uno de los cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros y -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

40 En otra realización, Q en la fórmula (I) es -N(R<sup>c</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(=O)R<sup>d</sup> o -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

45 En otra realización, cada uno de X, Y y Z en la fórmula (I) es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-fenilo o -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que cada uno de los alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-fenilo y -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

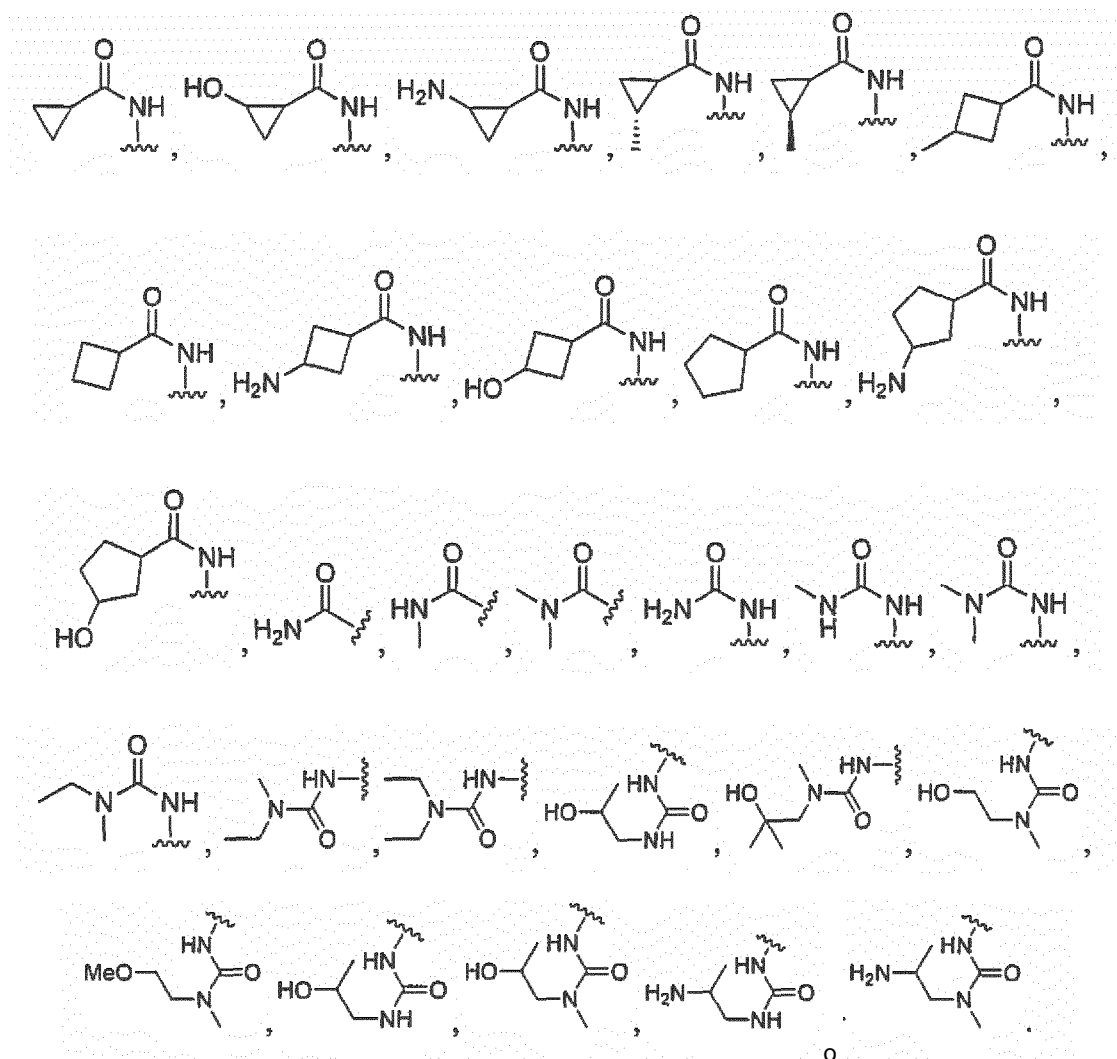
50 En otra realización, cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> en la fórmula (I) es independientemente H, D, F o Cl.

55 En otra realización, cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> en la fórmula (I) es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que cada uno de los alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

60 En otra realización, R<sup>d</sup> en la fórmula (I) es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en las que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

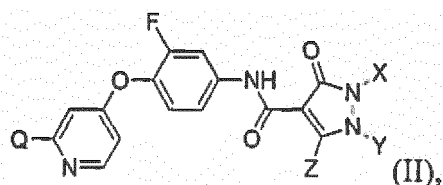
65 En otra realización, cada uno de X, Y y Z en la fórmula (I) es independientemente H, D, CH<sub>3</sub>, grupo metilo sustituido con 1, 2 o 3 átomos de deuterio, etilo, propilo, isopropilo, fenilo o grupo fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F y Cl.

En otra realización, Q en la fórmula (I) es:



5

En otra realización, la invención proporciona compuestos que tienen la fórmula (II):



10

en el que cada uno de Q, X, Y y Z es como se define en el presente documento.

En determinadas realizaciones, Q en la fórmula (II) es  $-N(R^c)C(=O)NR^aR^b$ ,  $-N(R^c)C(=O)R^d$ ,  $-N(R^c)S(=O)NR^aR^b$ ,  $-N(R^c)S(=O)R^a$ ,  $-N(R^c)S(=O)_2NR^aR^b$ ,  $-N(R^c)S(=O)_2R^a$  o  $-C(=O)NR^aR^b$ ;

15 cada uno de X, Y y Z en la fórmula (II) es independientemente H, D, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que cada uno de los alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

20

cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> en la fórmula (II) es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que cada uno de los alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>d</sup> en la fórmula (II) es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, OH, NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En otra realización, Q en la fórmula (II) es -N(R<sup>c</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(=O)R<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)S(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>c</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>c</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup> o -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; y

R<sup>d</sup> en la fórmula (II) es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en la que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, OH, NH<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

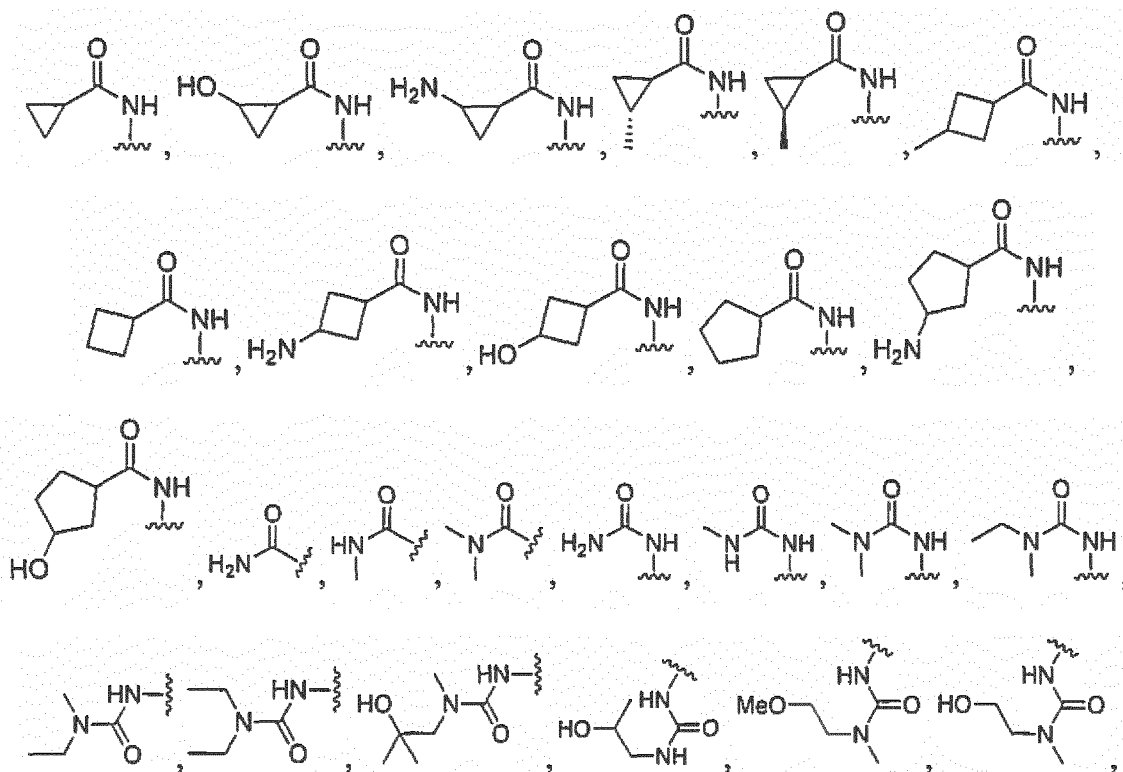
En otra realización, Q en la fórmula (II) es -N(R<sup>c</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(=O)R<sup>d</sup> o -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

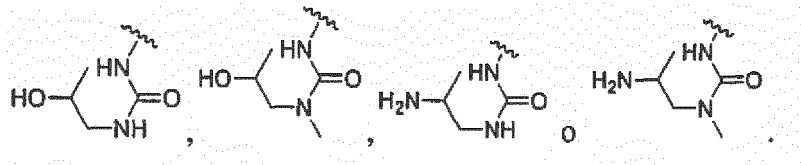
En otra realización, cada uno de X, Y y Z en la fórmula (II) es independientemente H, D, alquilo o fenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en la que cada uno de los alquilo y fenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F y Cl.

En otra realización, cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> en la fórmula (II) es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que cada uno de los alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En otra realización, cada uno de X, Y y Z en la fórmula (II) es independientemente H, D, Me, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, etilo, propilo, isopropilo, fenilo o grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F y Cl.

En otra realización, Q en la fórmula (II) es:

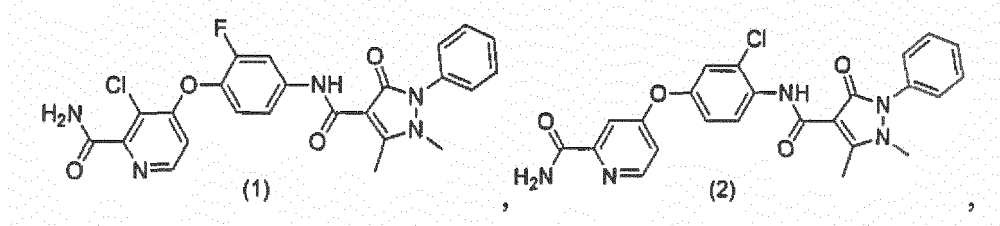




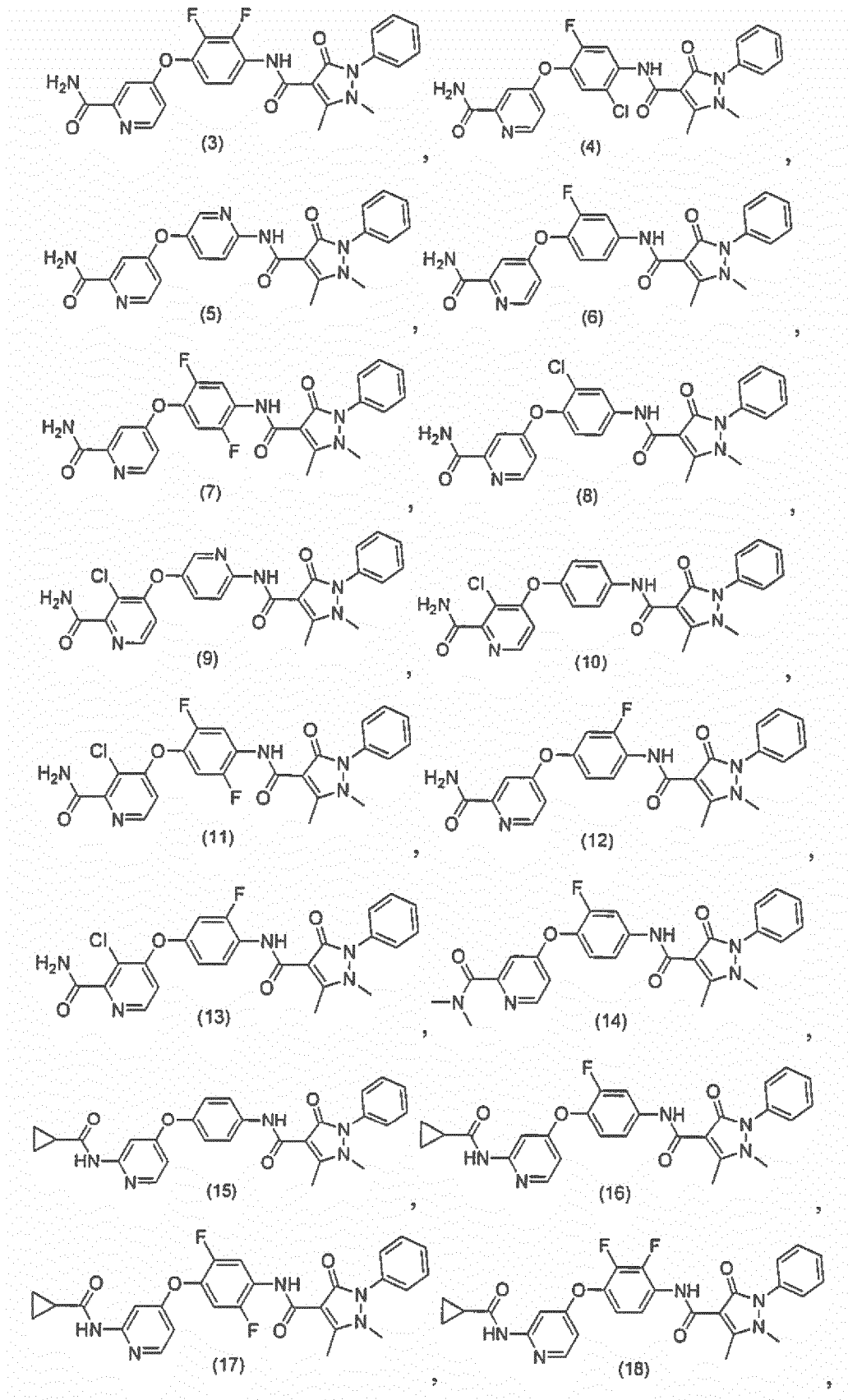
En algunas realizaciones, los ejemplos no limitantes de compuestos divulgados en el presente documento y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se muestran en la siguiente:

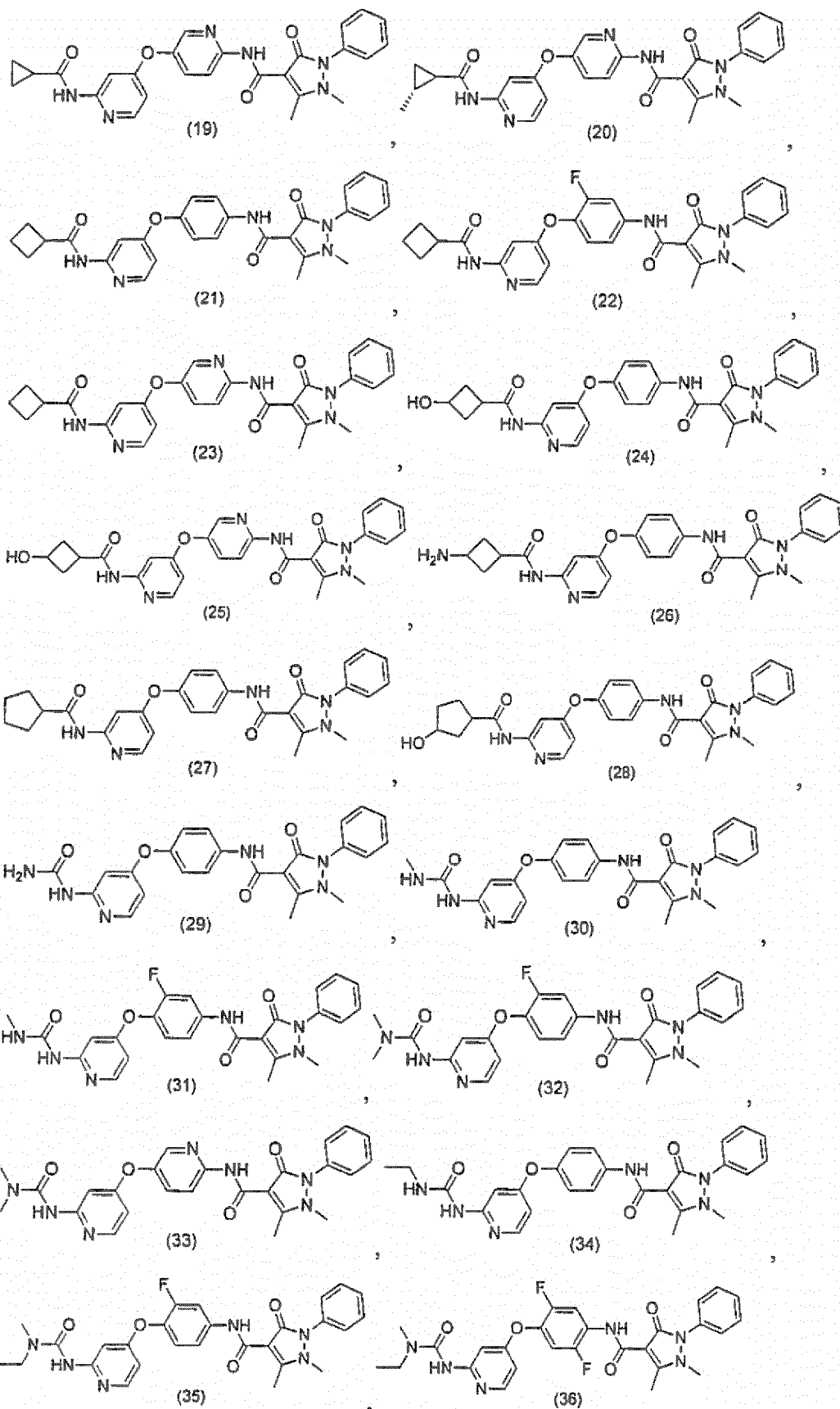
5

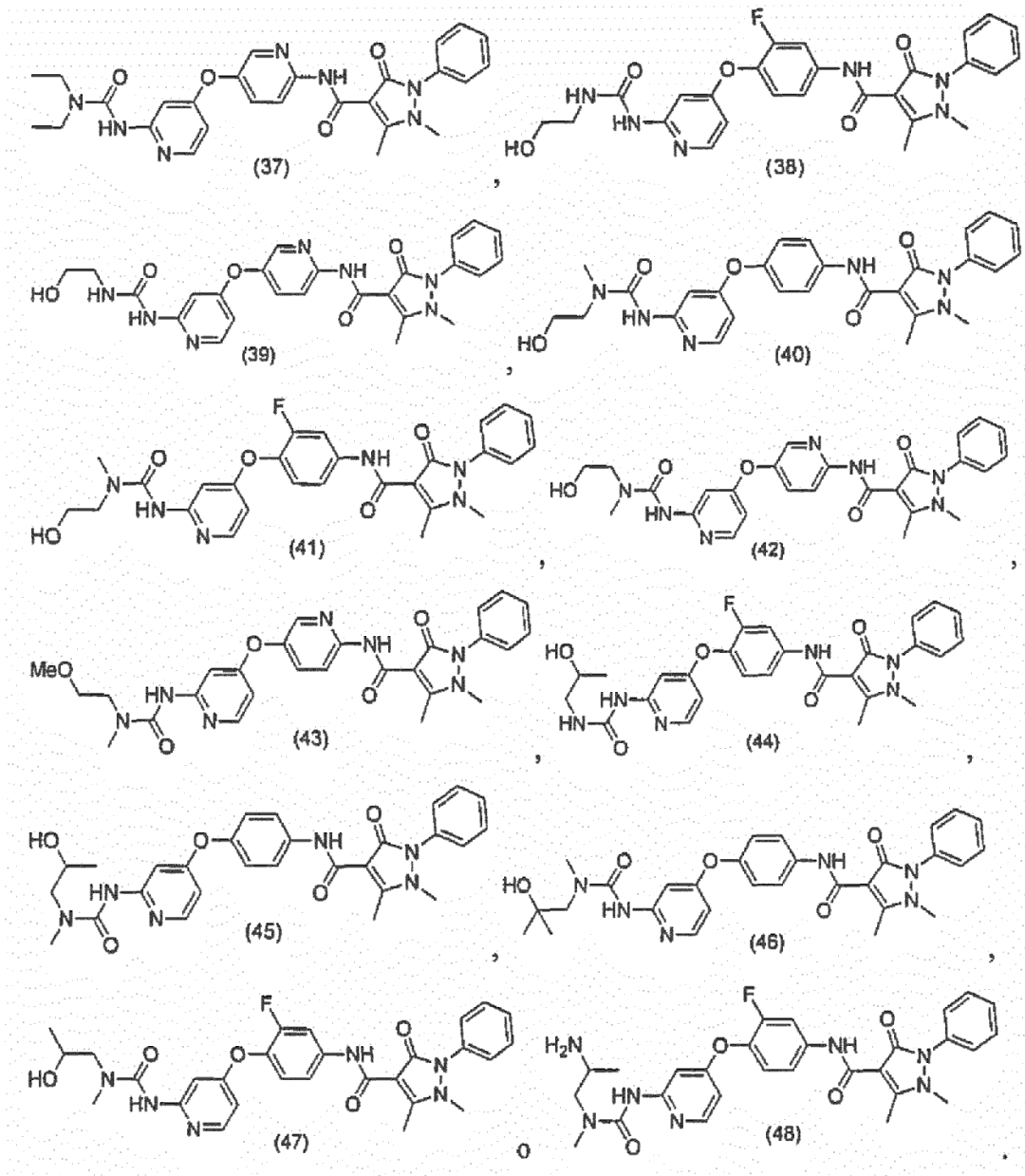
Tabla 1











La presente invención también comprende el uso de un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de forma aguda o crónica de un estado patológico hiperproliferativo y/o un estado patológico mediado por la angiogénesis, incluyendo los descritos previamente. Los compuestos descritos en este documento son útiles en la fabricación de un medicamento antineoplásico. Los compuestos descritos en este documento también son útiles en la fabricación de un medicamento para atenuar o prevenir trastornos a través de la inhibición de proteína cinasas. La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II) en asociación con al menos un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también comprende el compuesto descrito en este documento o la composición farmacéutica descrita en este documento para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y relacionados con la angiogénesis en un sujeto que tiene o es susceptible a dicho trastorno.

Salvo que se indique de otro modo, todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, hidratos, metabolitos, sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento están dentro del alcance de la invención.

En determinadas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero que se está tratando con la misma.

- 5 Los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de fórmula (I) o (II) y/o para separar enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) o (II).

10 La sal deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxí ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico o similares.

### COMPOSICIÓN, FORMULACIONES Y ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DESCRITOS EN ESTE DOCUMENTO

20 En un aspecto, en este documento se caracterizan composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (I) o (II), o un compuesto enumerado en la tabla 1; y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento es tal que es eficaz para inhibir de forma detectable una proteína cinasa en una muestra biológica o en un paciente.

25 También se apreciará que algunos de los compuestos descritos en este documento pueden existir en su forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes de derivado farmacéuticamente aceptable incluyen profármacos farmacéuticamente aceptables, sales, ésteres, sales de dichos ésteres o cualquier otro aducto o derivado que tras su administración a un paciente que no necesite es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto, por lo demás como se describe en este documento, o un metabolito o resto del mismo.

30 Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticas o composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en este documento comprenden adicionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en este documento, incluyen todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación concreta deseada. En Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.<sup>a</sup> edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, se describen diversos vehículos usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos descritos en este documento, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o la interacción de otro modo perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

45 Algunos ejemplos no limitantes de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxiopropileno, lanolina, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, según el juicio del experto en formulación.

65 Las composiciones descritas en este documento pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverizador de inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en este documento incluye inyección subcutánea,

intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intraocular, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones descritas en este documento pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

Con este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados habitualmente, tales como los Tween, Span y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse con fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en este documento pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos usados habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en este documento pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en este documento también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, de la piel o el tubo intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tubo intestinal inferior puede lograrse en una formulación de supositorio rectal (véase lo anterior) o en una formulación en enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica. Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos descritos en este documento incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ésteres cetílicos de cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse, por ejemplo, como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado u otra solución acuosa o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado u otra solución acuosa, con o sin un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada, tal como vaselina. Las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en este documento también pueden ser por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Las formas líquidas de dosificación para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas líquidas de dosificación pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes

y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, de semilla de algodón, de cacahuate, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están en el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, los aceites fijos estériles, se usan convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso. Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende, por tanto, de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, disolver o suspender el compuesto en un vehículo oleoso consigue una absorción retardada de una forma del compuesto administrada por vía parenteral.

Las formas de depósito inyectable se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, puede controlarse la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando al compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos descritos en este documento con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

Las formas sólidas de dosificación para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas sólidas de dosificación, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tubo intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se ha indicado anteriormente. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos

pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas sólidas de dosificación, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros adyuvantes para la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tubo intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto descrito en este documento incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas oculares también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Los compuestos descritos en este documento se formulan preferentemente en forma monodosis por su facilidad de administración y uniformidad de la dosis. La expresión "forma monodosis", como se usa en este documento, se refiere a una unidad físicamente concreta de agente apropiada para el paciente que va a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones descritos en este documento se decidirá por el médico responsable dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o casuales con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La cantidad de los compuestos descritos en este documento que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una composición en una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado, del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones deben formularse de modo que pueda administrarse una dosificación entre 0,01 - 200 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

Los compuestos descritos en este documento pueden administrarse como único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos (farmacéuticos) diferentes adicionales cuando la combinación no provoque efectos adversos inaceptables. Esto es de particularmente relevante para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer. En este caso, el compuesto descrito en este documento puede combinarse con agentes citotóxicos conocidos, inhibidores de la transducción de señales o con otros agentes antineoplásicos, así como con mezclas o combinaciones de los mismos. Como se usa en este documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando". Como se usa en este documento, se entiende que "agentes terapéuticos adicionales" incluye agentes quimioterapéuticos y otros agentes antiproliferativos.

Por ejemplo, pueden combinarse agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los compuestos descritos en este documento para tratar una enfermedad proliferativa o el cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos incluyen inhibidores de HDAC incluyendo, pero sin limitación, SAHA, MS-275, MGO 103 y los descritos en los documentos WO 2006/010264, WO 03/024448, WO 2004/069823, US 2006/0058298, US 2005/0288282, WO 00/71703, WO 01/38322, WO 01/70675, WO 03/006652, WO 2004/035525, WO 2005/030705, WO 2005/092899 y agentes de desmetilación incluyendo, pero sin limitación, 5-aza-dC, Vidaza y Decitabina y los descritos en los documentos US 6.268.137, US 5.578.716, US 5.919.772, US 6.054.439, US 6.184.211, US 6.020.318, US 6.066.625, US 6.506.735, US 6.221.849, US 6.953.783, US 11/393.380.

En otra realización de la presente invención, por ejemplo, pueden combinarse agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los compuestos descritos en este documento para tratar enfermedades proliferativas y el cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, otros tratamientos o agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con los agentes antineoplásicos innovadores de la presente invención e incluyen cirugía, radioterapia (en unos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con rayos de neutrones, radioterapia con rayos de electrones, terapia con protones, braquiterapia e

isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), terapia endocrina, taxanos (TAXOL<sup>®</sup>, taxotere etc.), derivados de platino, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleuquinas y factor de necrosis tumoral (TNF), agentes dirigidos al receptor de TRAIL por nombrar unos pocos), piroterapia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, incluyendo, pero sin limitación, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato, pemetrexed, etc.), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, topotecán), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), inhibidores del ciclo celular (inhibidores de quinesina mitótica KSP, CENP-E e inhibidores de CDK), enzimas (asparaginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), GLEEVEC<sup>®</sup>, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida. Agentes antiangiogénicos (avastina y otros). Anticuerpos monoclonales (belimumab (BENLYSTA<sup>®</sup>), brentuximab (ADCE-TRIS<sup>®</sup>), cetuximab (ERBITUX<sup>®</sup>), gemtuzumab (MYLOTARG<sup>®</sup>), ipilimumab (YERVOY<sup>®</sup>), ofatumumab (ARZERR<sup>®</sup>), panitumumab (VECTIBIX<sup>®</sup>), ranibizumab (LUCENTIS<sup>®</sup>), rituximab (RITUXAN<sup>®</sup>), tositumomab (BEXXAR<sup>®</sup>), trastuzumab (HERCEPTIN<sup>®</sup>)). inhibidores de cinasa (imatinib (GLEEVEC<sup>®</sup>), sunitinib (SUTENT<sup>®</sup>), sorafenib (NEXAVAR<sup>®</sup>), cetuximab (ERBITUX<sup>®</sup>), trastuzumab (HERCEPTIN<sup>®</sup>), erlotinib (TARCEVA<sup>®</sup>), gefitinib (IRESSA<sup>®</sup>), dasatinib (SPRYCEL<sup>®</sup>), nilotinib (TASIGNA<sup>®</sup>), lapatinib (TYKERB<sup>®</sup>), crizotinib (XALKORI<sup>®</sup>), ruxolitinib (JAKAFI<sup>®</sup>), vemurafenib (ZEL-BORAF<sup>®</sup>), vandetanib (CAPRELSA<sup>®</sup>), pazopanib (VOTRIENT<sup>®</sup>) y otros). Agentes que inhiben o inactivan las rutas del cáncer, tales como las rutas de mTOR, de HIF (factor inducido por hipoxia) (tales como everólimus y temsirólimus) y otros. Para un análisis más extenso de las terapias actualizadas contra el cáncer, véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos aprobados por la FDA para oncología en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rame.htm> The Merck Manual, decimoctava Ed. 2006.

En otras realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden combinarse con agentes antineoplásicos citotóxicos. Pueden encontrarse ejemplos de dichos agentes en la 13.<sup>a</sup> edición del Merck Index (2001). Estos agentes incluyen, sin limitación, asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptoizocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros fármacos citotóxicos adecuados para su uso con los compuestos descritos en este documento incluyen, pero sin limitación, los compuestos reconocidos para usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, tales como los de, por ejemplo, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (novena edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, sin limitación, aminoglucetimidina, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfán, dietilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferones, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes antineoplásicos citotóxicos adecuados para su uso en combinación con los compuestos descritos en este documento también incluyen principios citotóxicos recién descubiertos tales como oxaliplatino, gemcitabina, capecitabina, eptilona y sus derivados naturales o sintéticos, temozolomida (Quinn et al., J. Clin. Oncology 2003, 21(4), 646-651), tositumomab (BEXXAR<sup>®</sup>), trabectedina (Vidal et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, resumen 3181) y los inhibidores de la proteína del huso de quinesina Eg5 (Wood et al., Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1, 370-377).

En otras realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden combinarse con otros inhibidores de la transducción de señales. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación, tratamientos con anticuerpos tales como trastuzumab (HERCEPTIN<sup>®</sup>), cetuximab (ERBITUX<sup>®</sup>), ipilimumab (YERVOY<sup>®</sup>) y pertuzumab. Los ejemplos de dichos tratamientos también incluyen, sin limitación, inhibidores de cinasa de molécula pequeña tales como imatinib (GLEEVEC<sup>®</sup>), sunitinib (SUTENT<sup>®</sup>), sorafenib (NEXA-VAR<sup>®</sup>), erlotinib (TARCEVA<sup>®</sup>), gefitinib (IRESSA<sup>®</sup>), dasatinib (SPRYCEL<sup>®</sup>), nilotinib (TASIGNA<sup>®</sup>), lapatinib (TYKERB<sup>®</sup>), crizotinib (XALKORI<sup>®</sup>), ruxolitinib (JAKAFI<sup>®</sup>), vemurafenib (ZELBORAF<sup>®</sup>), vandetanib (CAPRELSA<sup>®</sup>), pazopanib (VOTRIENT<sup>®</sup>), afatinib, alisertib, amuvatinib, axitinib, bosutinib, brivanib, canertinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dovitinib, foretinib, ganetespib, ibrutinib, iniparib, lenvatinib, linafanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, saracatinib, saridegib, tandutinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vatalanib, veliparib, vismodegib, volasertib, BMS-540215, BMS777607, JNJ38877605, TKI258, GDC-0941 (Folkes, et al., J. Med. Chem., 2008, 51, 5522), BZE235 y otros.

En otras realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden combinarse con inhibidores de la histona desacetilasa. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación, ácido hidroxámico de suberoilanolida (SAHA), LAQ-824 (Ottmann et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, resumen



3024), LBH-589 (Beck et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, resumen 3025), MS-275 (Ryan et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, resumen 2452), FR-901228 (Piekarz et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, resumen 3028) y MGCD01 03 (documento US 6.897.220).

En otras realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden combinarse con otros agentes antineoplásicos tales como inhibidores del proteasoma e inhibidores de m-TOR. Estos incluyen, sin limitación, bortezomib y CCI-779 (Wu et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, resumen 3849). Los compuestos descritos en este documento pueden combinarse con otros agentes antineoplásicos tales como inhibidores de topoisomerasa, incluyendo, pero sin limitación, camptotecina.

Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado de la composición que contiene el compuesto, como parte de un régimen de múltiples dosis. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma monodosis, mezclados junto con el compuesto descrito en este documento en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de múltiples dosis, los dos agentes activos pueden suministrarse simultáneamente, de forma secuencial o en un periodo de tiempo de uno a otro, que provocaría la actividad deseada de los agentes.

La cantidad tanto del compuesto como del agente terapéutico adicional (en esas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Normalmente, la cantidad de agentes terapéuticos adicionales presente en las composiciones descritas en este documento será no mayor de la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente un 50 % a un 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéuticamente activo. En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto descrito en este documento pueden actuar de manera sinérgica.

#### USOS DE LOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES DESCRITAS EN ESTE DOCUMENTO

La invención caracteriza composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (I) o (II), o un compuesto enumerado en la tabla 1 y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones descritas en este documento es tal que es eficaz para inhibir de forma detectable la actividad inhibitoria de una proteína cinasa, tal como VEGFR, c-Met, Ron o Axl. Los compuestos descritos en este documento son útiles en el tratamiento como agentes antineoplásicos o para minimizar los efectos perjudiciales de la señalización del receptor VEGFR, c-Met, Ron y/o Axl.

Los compuestos descritos en este documento serían útiles para, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos proliferativos en un paciente, mediante la administración al paciente de un compuesto o una composición descrita en este documento en una cantidad eficaz. Dichas enfermedades, afecciones o trastornos incluyen cáncer, particularmente cáncer metastásico, aterosclerosis y fibrosis pulmonar.

Los compuestos descritos en este documento serían útiles para el tratamiento de neoplasias, incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo, pero sin limitación: carcinoma tal como cáncer de vejiga, de mama, de colon, de riñón, de hígado, de pulmón (incluyendo cáncer microcítico de pulmón), de esófago, de vesícula biliar, de ovario, de páncreas, de estómago, de cuello del útero, de tiroides, de próstata y de piel (incluyendo carcinoma escamocelular); tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma linfocítico T, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, tricoleucemia y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mielocítico (incluyendo leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdiosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo, de tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratocarcinoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

Los compuestos descritos en este documento también serían útiles para el tratamiento de afecciones oftálmicas tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización de la retina, incluyendo neovascularización después de lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerantes tales como úlcera gástrica; afecciones patológicas, pero no malignas, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino, tal como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento del edema y afecciones de hiperpermeabilidad vascular.

Los compuestos descritos en este documento también son útiles en el tratamiento de afecciones diabéticas, tales como retinopatía diabética y microangiopatía. Los compuestos descritos en este documento también son útiles en la reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto. Los compuestos descritos en este documento también son

útiles en la reducción de la metástasis de un tumor en un sujeto.

Más allá de ser útiles para tratamiento de seres humanos, los compuestos descritos en este documento también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos. Como se usa en este documento, los compuestos descritos en este documento incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales y similares, se acepta que esta también indica un único compuesto, sal y similares.

El método de tratamiento que incluye administrar un compuesto o composición descrita en este documento puede incluir adicionalmente administrar al paciente un agente terapéutico adicional (terapia de combinación) seleccionado de: un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, o un agente antiinflamatorio, en el que el agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se está tratando y el agente terapéutico adicional se administra junto con un compuesto o composición descrita en este documento como una forma monodosis o por separado del compuesto o composición como parte de una forma de múltiples dosis. El agente terapéutico adicional puede administrarse al mismo tiempo que un compuesto descrito en este documento o en un momento diferente. En el último caso, la administración puede escalonarse en, por ejemplo, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes o 2 meses.

La invención también caracteriza un método de inhibición del crecimiento de una célula que expresa VEGFR, c-Met, Ron o Axl, que incluye poner en contacto la célula con un compuesto o composición descrita en este documento, provocando de ese modo la inhibición del crecimiento de la célula. Los ejemplos de una célula cuyo crecimiento puede inhibirse incluyen: una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de pulmón, una célula de carcinoma papilar, una célula de cáncer de próstata, una célula de linfoma, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer pancreático, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer de cuello del útero, una célula de cáncer del sistema nervioso central, una célula de sarcoma osteogénico, una célula de carcinoma renal, una célula de carcinoma hepatocelular, una célula de cáncer de vejiga, una célula de carcinoma gástrico, una célula de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, una célula de melanoma o una célula de leucemia.

La invención proporciona un método de inhibición de la actividad cinasa de VEGFR, c-Met, Ron o Axl en una muestra biológica, que incluye poner en contacto la muestra biológica con un compuesto o composición descrita en este documento. La expresión "muestra biológica", como se usa en este documento, significa una muestra fuera de un organismo vivo e incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. La inhibición de la actividad cinasa, particularmente la actividad cinasa de VEGFR, c-Met, Ron o Axl, en una muestra biológica es útil con diversos fines conocidos para los expertos en la materia. Los ejemplos con dichos fines incluyen, pero sin limitación, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

En determinadas realizaciones de la presente invención, una "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" del compuesto o la composición farmacéuticamente aceptable es esa cantidad eficaz para tratar o atenuar la gravedad de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad del trastorno o la enfermedad. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Un compuesto o composición se puede administrar también con uno o más agentes terapéuticos diferentes, como se analiza anteriormente.

Los compuestos descritos en este documento o las composiciones farmacéuticas de los mismos también pueden usarse para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Los stents vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la reestenosis (nuevo estrechamiento de la pared del vaso tras una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan stents u otros dispositivos implantables están en riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos indeseados pueden prevenirse o mitigarse recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto descrito en este documento.

Los recubrimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos normalmente son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilvinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos opcionalmente pueden cubrirse adicionalmente por un acabado final adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto descrito en este documento son otra realización de la presente invención. Los compuestos también pueden recubrirse sobre dispositivos médicos implantables, tales como

microesferas o coformularse con un polímero u otra molécula, para proporcionar un "depósito de fármaco" que permite, por tanto, que el fármaco se libere durante un periodo más largo de tiempo que la administración de una solución acuosa del fármaco.

## 5 PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

Para ilustrar la presente invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y simplemente pretenden sugerir un método de práctica de la invención.

10 En general, los compuestos en esta invención pueden prepararse por métodos descritos en el presente documento, en los que los sustituyentes se definen por las fórmulas (I) o (II), anteriores, salvo que se indique de otro modo. Los siguientes esquemas y ejemplos no limitantes se presentan para ejemplificar de manera adicional la invención. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas en el presente documento pueden adaptarse fácilmente para preparar otros diversos compuestos divulgados en el presente documento y los métodos alternativos para la preparación de los compuestos divulgados en el presente documento se considera que están incluidos dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede realizarse satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos implicados, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos y/o realizando modificaciones rutinarias en las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán como que pueden aplicarse para preparar otros compuestos divulgados en el presente documento.

25 En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company, Shanghai Medpep Co., Ltd, Aladdin-Shanghai Jinchun Reagents, Ltd, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. Los disolventes comunes se adquirieron de proveedores comerciales tales como Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co., Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tainjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd. y Qingdao Ocean Chemical Factory.

30 THF anhidro, dioxano, tolueno y éter se obtuvieron por reflujo del disolvente con sodio. Anhídrido  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{CHCl}_3$  se obtuvieron por reflujo del disolvente con  $\text{CaH}_2$ . EtOAc, PE, hexanos, DMA y DMF se trataron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro antes de su uso.

35 Las reacciones expuestas a continuación se llevaron a cabo generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción normalmente se equiparon con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó por calor.

40 Se llevó a cabo cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice. El gel de sílice (malla 300-400) se adquirió en Qingdao Ocean Chemical Factory. Se registraron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  con un espectrómetro Bruker 400 MHz a temperatura ambiente. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se obtuvieron como soluciones de  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  o acetona- $d_6$  (indicados en ppm), usando TMS (0 ppm) o cloroformo (7,25 ppm) como patrón de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en hercios (Hz).

50 Los datos de espectros de masas de baja resolución (EM) se determinaron generalmente en un dispositivo Agilent 1200 Series para CLEM (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 4 micrómetros, durante 10 minutos, caudal de 0,6 ml/min, (ácido fórmico al 0,1 % en  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) del 5 % al 95 % en (ácido fórmico al 0,1 % en  $\text{H}_2\text{O}$ )) con detección UV a 210/254 nm y un modo de electronebulización de baja resonancia (IEN).

55 Las purezas de los compuestos se evaluaron con un dispositivo Agilent 1100 Series para cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con detección UV a 210 nm y 254 nm. La columna normalmente se maneja a 40 °C.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva:

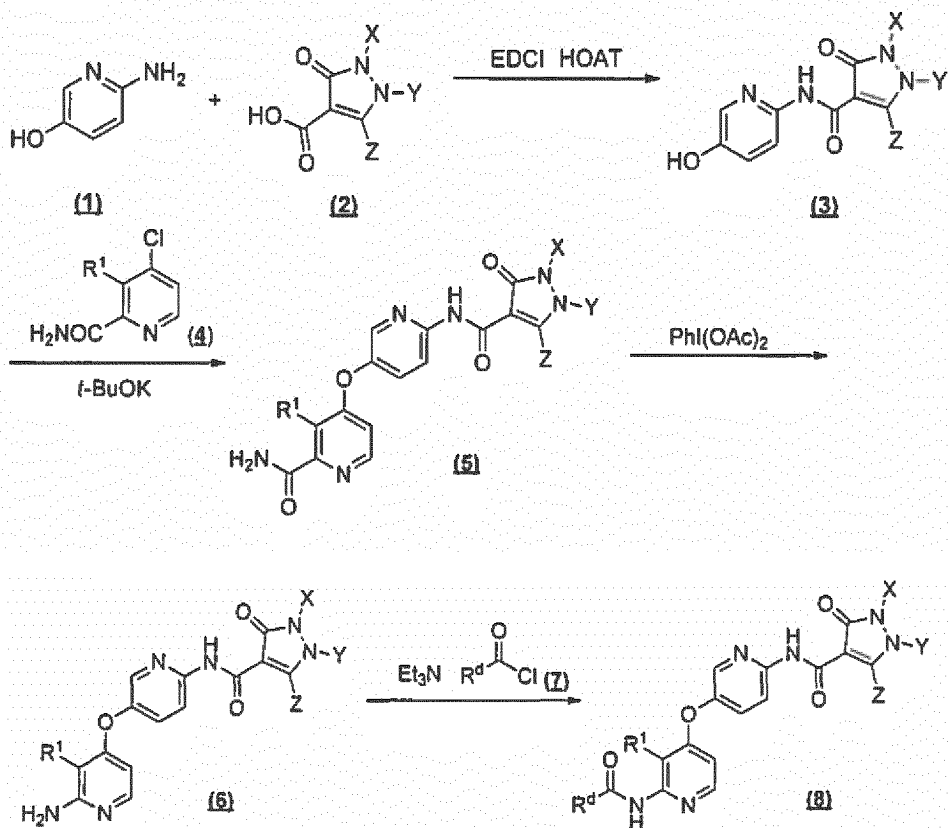
60 ATP adenosín trifosfato  
 BINAP 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo  
 $\text{BBr}_3$  tribromuro de boro  
 BSA seroalbúmina bovina  
 Boc, Boc butiloxycarbonilo  
 $\text{Ca}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_2$  trifluorometil sulfonato de calcio  
 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  carbonato de cesio  
 65  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DCM cloruro de metileno  
 $\text{CHCl}_3$  cloroformo

	CDCl <sub>3</sub> cloroformo deuterado
	Cu cobre
	CuI yoduro de cobre
5	DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	D <sub>2</sub> deuterio gaseoso
	DIBAL hidruro de diisobutilaluminio
	DIAD azodicarboxilato de diisopropilo
	DIEA, DIPEA, iPr <sub>2</sub> Net <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
10	DEAD azodicarboxilato de dimetilo
	DMF dimetilformamida
	DMAP 4-dimetilaminopiridina
	DMSO dimetilsulfóxido
	DPPA difenilfosforil azida
15	DTT DL-ditiotreitól
	EDC, EDCI clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EDTA ácido etilendiaminotetraacético
	Et <sub>3</sub> N, TEA trietilamina
	EtOAc, EA, acetato de etilo
20	Et <sub>2</sub> O éter dietílico
	EtOH etanol
	FBS suero fetal bovino
	Fe hierro
	g gramo
	h hora
25	HATU hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBr ácido bromhídrico
	HCl ácido clorhídrico
	HOAc ácido acético
30	HOAT 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	H <sub>2</sub> hidrógeno
	H <sub>2</sub> O agua
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> peróxido de hidrógeno
35	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ácido ortofosfórico
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ácido sulfúrico
	HNO <sub>3</sub> ácido nítrico
	HCOOK formiato de potasio
	LiHMDS bis(trimetilsilil)-amida de litio
40	LDA diisopropilamida de litio
	MBP proteína básica de mielina
	MCPBA ácido meta-cloroperbenzoico
	MeCN, CH <sub>3</sub> CN acetonitrilo
	MgSO <sub>4</sub> sulfato de magnesio
45	MeOH, CH <sub>3</sub> OH metanol
	MeI yoduro de metilo
	MOPS ácido 3-( <i>N</i> -morfolino)propanosulfónico
	2-MeTHF 2-metil tetrahidrofurano
	mL, ml mililitro
50	N <sub>2</sub> nitrógeno
	NMP <i>N</i> -metilpirrolidinona
	NaHCO <sub>3</sub> bicarbonato sódico
	NaBH <sub>4</sub> borohidruro sódico
	NaBH <sub>3</sub> CN cianoborohidruro sódico
55	NaOtBu <i>tert</i> -butóxido de sodio
	NaOH hidróxido sódico
	NaClO <sub>2</sub> clorito sódico
	NaClO hipoclorito sódico
	NaCl cloruro sódico
	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> bifosfato sódico
60	NaH hidruro sódico
	NaI yoduro sódico
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> sulfato sódico
	NH <sub>3</sub> amoniaco
	NH <sub>4</sub> Cl cloruro de amonio
65	Pd/C paladio sobre carbono
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> bis(dibencilidenacetona) paladio

- Pd(OAc)<sub>2</sub> acetato de paladio  
 Pd(OH)<sub>2</sub> hidróxido de paladio  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> tetraquis trifenilfosfina paladio  
 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio  
 5 P(*t*-Bu)<sub>3</sub> tri(*terc*-butil)fosfina  
 PE éter de petróleo (60-90 °C)  
 PBS solución salina tamponada con fosfato  
 POCl<sub>3</sub> oxiclorigo de fósforo  
 10 PhI(OAc)<sub>2</sub> diacetato de yodobenceno  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> carbonato potásico  
 KOH hidróxido potásico  
 TA ta t.a. temperatura ambiente  
 Tr tiempo de retención  
 SOCl<sub>2</sub> cloruro de tionilo  
 15 *t*-BuOK *terc*-butanolato de potasio  
 TBTU tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio  
 TBS suero salino tamponado con tris  
 THF tetrahidrofurano  
 TFA ácido trifluoroacético  
 20 TEAC carbonato de bis(tetra-etilamonio)  
 Tris trihidroximetil aminometano

Los procedimientos de síntesis representativos para la preparación de los compuestos divulgados en el presente documento se explican a continuación en los siguientes esquemas. A menos que se indique lo contrario, cada uno de X, Y, Z, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sub>6</sub> y R<sub>d</sub> portan las definiciones expuestas anteriormente con las fórmulas (I) o (II).

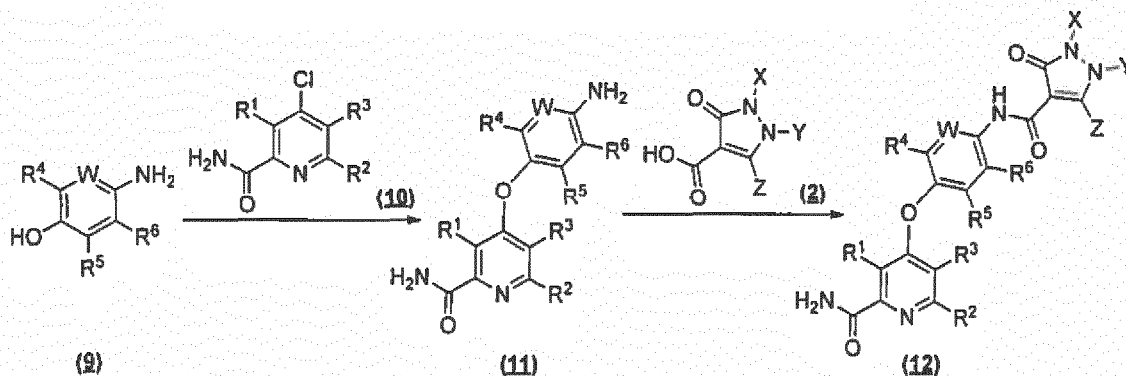
Esquema 1



Los compuestos divulgados en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con los métodos de síntesis generales ilustrados en el Esquema 1 y descritos con detalle en los Ejemplos. Con respecto al Esquema 1, primero se condensa 6-aminopiridin-3-ol (**1**) con pirazolona sustituida (**2**) para proporcionar el compuesto (**3**). El acoplamiento de picolinamida (**4**) con el compuesto (**3**) en condiciones básicas (por ejemplo, *t*-BuOK o NaH) a una temperatura elevada en un disolvente polar tal como DMF produce la amida deseada (**5**). La reorganización de la

amida en presencia de un oxidante, tal como  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  o  $\text{NaClO}$  da lugar a aminopiridina (**6**). La acilación de la aminopiridina (**6**) con cloruro de acilo (**7**) proporciona el inhibidor de cinasa (**8**).

Esquema 2

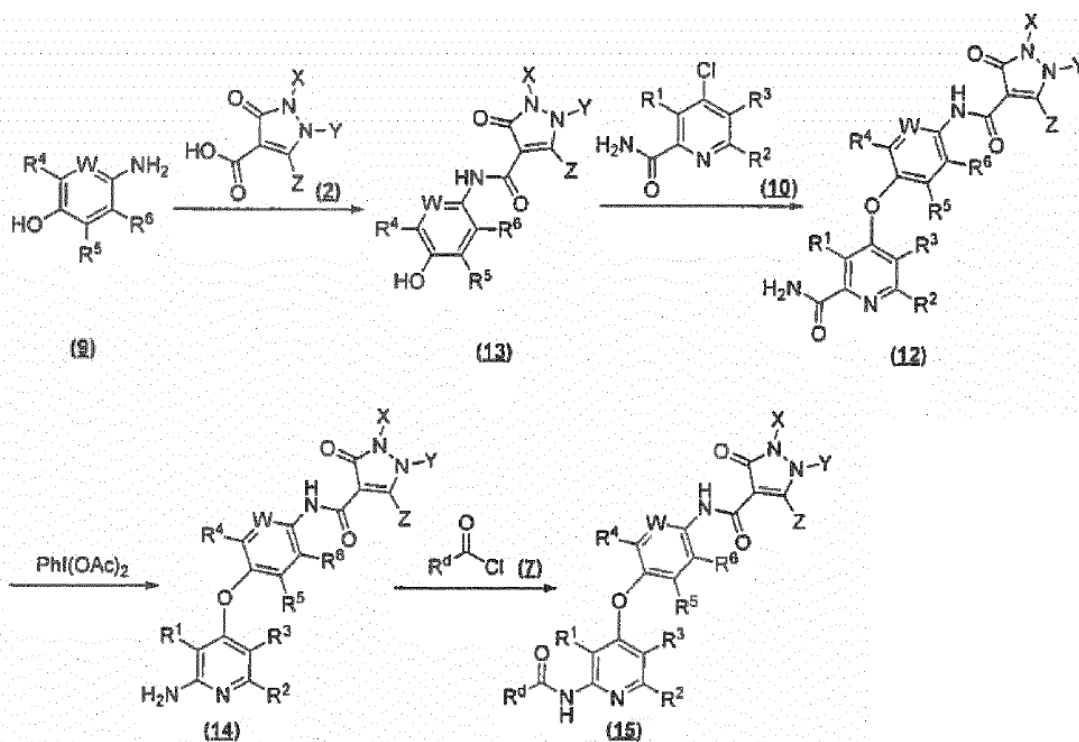


5

Como alternativa, los compuestos divulgados en el presente documento también pueden prepararse usando la ruta sintética como se muestra en el Esquema 2. Con respecto al Esquema 2, el compuesto de arilo (**9**) (con un grupo OH libre) se acopla con piridina sustituida (**10**) a una temperatura elevada para proporcionar éter de diarilo (**11**). La condensación del éter de diarilo (**11**) con pirazolona sustituida (**2**) da lugar al inhibidor de cinasa deseado (**12**).

10

Esquema 3

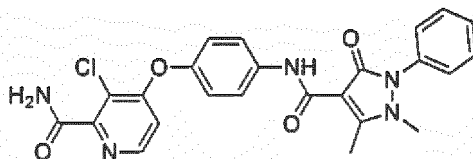


15

20

Los inhibidores deseados (**12**) y (**15**) también pueden prepararse por el proceso ilustrado en el Esquema 3. Con respecto al Esquema 3, el acoplamiento del arilo (**9**) (con un grupo OH libre) con el ácido (**2**) en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI o HATU produjo el compuesto de amida (**13**). El acoplamiento del compuesto (**13**) con la piridina sustituida (**10**) en presencia de una base, tal como DMAP,  $i\text{Pr}_2\text{Net}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $t\text{-BuOK}$ ,  $\text{NaH}$  o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , etc., proporciona el compuesto de amida (**12**). La reorganización del compuesto de amida (**12**) en presencia de un oxidante  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  o  $\text{NaClO}$  da lugar a la aminopiridina (**14**), la cual puede convertirse adicionalmente en urea (**15**) como el inhibidor de cinasa deseado.

## Ejemplos

Ejemplo 1 3-cloro-4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)picolinamida

5

Etapla 1) N-(4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

10 A una mezcla de 4-aminofenol (1,09 g, 10 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (2,37 g, 10,2 mmol) en DCM (30 ml) se le añadieron EDCI (2,3 g, 12 mmol) y HOAT (0,27 g, 2 mmol). La mezcla se agitó a 46 °C durante 4 horas, después, se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 hora, después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,7 g, 52,5 %).

15 EM (IEN, ion pos.) m/z: 324,1 [M+H]<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,68 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,36-7,42 (m, 4H), 7,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 9,21 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).

Etapla 2) 3,4-dicloropicolinamida

20 A una mezcla de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (6,2 ml, 37,2 mmol) en éter dietílico (50 ml) se le añadió n-BuLi en hexano (2,5 M, 23 ml, 57,5 mmol) a 0 °C mediante una jeringa durante 15 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, después se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución de 3,4-dicloropiridina (5,00 g, 33,8 mmol) en éter dietílico (20 ml) a la mezcla mediante una jeringa durante 15 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, después, se añadió isocianatotrimetilsilano (94 % de pureza, 6,7 ml, 50,7 mmol). La mezcla se calentó hasta ta y se agitó adicionalmente durante 2 horas, se inactivó con ácido acético (6,76 g, 112,6 mmol) en 35 ml de agua. La mezcla se agitó adicionalmente durante una noche. El producto del título se precipitó durante una noche en forma de un sólido de color blanco, que se recogió mediante filtración. Se recuperaron más productos del filtrado. Por lo tanto, el filtrado se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El sólido se combinó y se lavó con 35 ml de Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,20 g, 34,0 %).

30 EM (IEN, ion pos.) m/z: 191,1 [M+H]<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 8,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H).

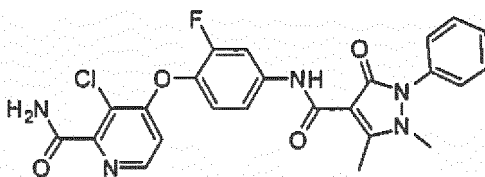
Etapla 3) 3-cloro-4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)picolinamida

35 A una mezcla de N-(4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (356 mg, 1,1 mmol) en DMSO (4 ml) en un recipiente para microondas se le añadió NaH (88 mg, 2,2 mmol, disperso al 60 % en aceite mineral) a ta. La reacción se agitó a ta durante 30 minutos, después se añadió 3,4-dicloropicolinamida (191 mg, 1,0 mmol). La mezcla se sometió a microondas a 160 °C durante 2 horas, después se enfrió a ta y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (140 mg, 29 %).

45 EM (ESI, pos. ion) m/z: 478,1 [M+H]<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,71 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 6,82 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,74 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 2 3-cloro-4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida

50



Etapa 1) 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloropicolinamida

A una solución de 4-amino-2-fluorofenol (254 mg, 2,0 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió *t*-BuOK (359 mg, 3,2 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. Después se añadió 3,4-dicloropicolinamida (420 mg, 2,2 mmol) y la mezcla se sometió a microondas a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a ta, se inactivó con 25 ml de agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (306 mg, 54,4 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 282,1 [M+H]<sup>+</sup>;

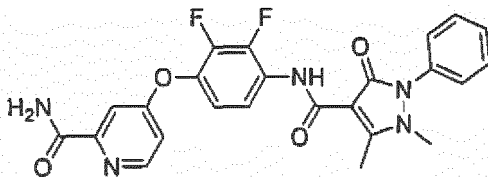
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 0,8 Hz, 5,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 2,4 Hz, 13,2 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 1,8 Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H).

Etapa 2) 3-cloro-4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida

A una suspensión de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloropicolinamida (306 mg, 1,40 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico (390 mg, 1,68 mmol) en DCM (6 ml) se le añadieron EDCI (322 mg, 1,68 mmol) y HOAT (38 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 14,5 horas, después se enfrió a ta y se inactivó con 5 ml de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (647 mg, 93,2 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 496,1 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,98 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,99 (dd, *J* = 2,2 Hz, 13,2 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,35 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Ejemplo 3 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)-2,3-difluorofenoxi)picolinamidaEtapa 1) 1-(benciloxi)-2,3-difluoro-4-nitrobenzoceno

A una solución de 2,4,5-trifluoronitrobenzoceno (5,00 g, 28,2 mmol) y alcohol bencílico (3,07 g, 28,4 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,87 g, 42,5 mmol). La reacción se agitó a ta durante 72 horas, después se diluyó con agua (35 ml) y se agitó adicionalmente a 4 °C durante una noche. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (20 ml) y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/20) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,15 g, 28,7 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,90 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,39 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,27 (s, 2H).

Etapa 2) 4-amino-2,3-difluorofenol

A una suspensión de 1-(benciloxi)-2,3-difluoro-4-nitrobenzoceno (1,93 g, 0,73 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (45 ml) y THF (9 ml) se le añadió Pd/C (333 mg, 6 % de contenido de Pd, contenido de agua del 53 % - 55 %). La mezcla se agitó a 32 °C durante 13 horas en atmósfera de H<sub>2</sub>. La mezcla se filtró a través de una capa de CELITE<sup>®</sup>, que se lavó con 50 ml de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, se lavó con 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo oscuro (0,89 g, 84 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 146,2 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 6,49 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,71 (s, 2H).

Etapa 3) 4-(4-amino-2,3-difluorofenoxi)picolinamida

A una solución de 4-amino-2,3-difluorofenol (208 mg, 1,43 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió *t*-BuOK (257 mg, 2,29 mmol). La reacción se agitó a ta durante 30 minutos, después se añadió 4-cloropicolinamida (249 mg, 1,59 mmol). La mezcla se sometió a microondas a 120 °C durante 3 horas, después se enfrió a ta y se diluyó con 25 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (110 mg, 41,5 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 266,0 [M+H]<sup>+</sup>, 283,2 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>;



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 8,42 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 5,56 (s a, 1H), 3,08 (s, 2H).

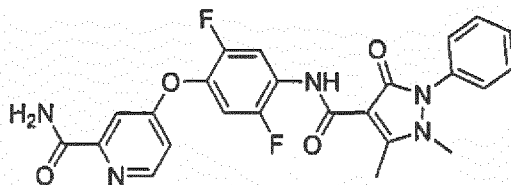
Etapa 4) 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)-2,3-difluorofenoxi)picolinamida

A una suspensión de 4-(4-amino-2,3-difluorofenoxi)picolinamida (180 mg, 0,68 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico (161 mg, 0,69 mmol) en DCM (4 ml) se le añadieron EDCI (157 mg, 0,82 mmol) y HOAT (19 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 12 horas, después se añadió más ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico (87 mg, 0,37 mmol) y la reacción se agitó adicionalmente a 45 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a ta, se inactivó con 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc 100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (108 mg, 33,2 %).

EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 480,1 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 11,20 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Ejemplo 4 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)-2,5-difluorofenoxi)picolinamida



Etapa 1) 1-(benciloxi)-2,5-difluoro-4-nitrobenzono

A una solución de 2,4,5-trifluoronitrobenzono (5,4 g, 30,5 mmol) y alcohol bencílico (3,2 ml, 30,5 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,33 g, 46,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió agua (60 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a 4 °C durante 24 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 30 ml de agua y se secó al vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (6,0 g, 74 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5,22 (s, 2H), 6,85-6,89 (m, 1H), 7,40-7,43 (m, 5H), 7,89-7,94 (m, 1H).

Etapa 2) 4-amino-2,5-difluorofenol

A una suspensión de 1-(benciloxi)-2,5-difluoro-4-nitrobenzono (1,06 g, 4 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (25 ml) y THF (5 ml) se le añadió Pd/C (50 % de contenido de Pd, 185 mg). La reacción se agitó a 32 °C en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 10 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se lavó con DCM (15 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo oscuro (500 mg, 86 %).

EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 146,2 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4,68 (s, 2H), 6,53-6,65 (m, 2H), 9,06 (a, 1H).

Etapa 3) 4-(4-amino-2,5-difluorofenoxi)picolinamida

A una mezcla de 4-amino-2,5-difluorofenol (100 mg, 0,64 mmol) y 4-cloropicolinamida (110 mg, 0,71 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (80 mg, 1,3 mmol, disperso al 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1,5 horas, después se enfrió a ta, se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con (EtOAc/PE (v/v) = 4/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (52 mg, 26 %).

EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 266,2 [M+H]<sup>+</sup>.

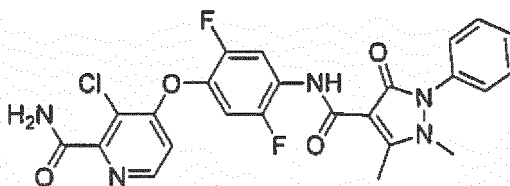
Etapa 4) 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)-2,5-difluorofenoxi)picolinamida

A una solución de 4-(4-amino-2,5-difluorofenoxi)picolinamida (200 mg, 0,76 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico (165 mg, 0,75 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron EDCI (175 mg, 0,93 mmol) y HOAT (26 mg, 0,15 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 16 horas, se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (20 ml). El sólido se recogió a través de filtración, se secó a 45 °C al vacío durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (230 mg, 63,7 %).

EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 480,1 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 11,24 (s, 1H), 8,53-8,57 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53-7,59 (m, 4H), 7,44-7,45 (m, 3H), 7,24-7,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

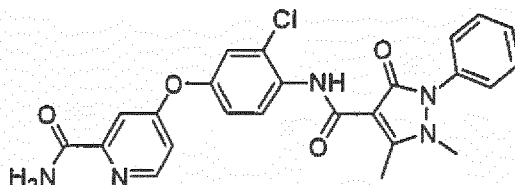
Ejemplo 5 3-cloro-4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2,5-difluorofenoxi)picolinamida



5 A una solución de *N*-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (395 mg, 1,1 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió *t*-BuOK (202 mg, 1,8 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. Después se añadió 3,4-dicloropicolinamida (190 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se sometió a microondas a 120 °C durante 2 horas, después se enfrió a ta, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM (v/v) = 1/30) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (310 mg, 60 %).

10 EM (ESI, pos. ion) m/z: 514,2 [M+H]<sup>+</sup>;  
 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,70 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 6,96 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,53-8,58 (m, 1H), 11,25 (s, 1H).

Ejemplo 6 4-(3-cloro-4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)picolinamida



20 Etapla 1) 4-(4-amino-3-clorofenoxi)picolinamida

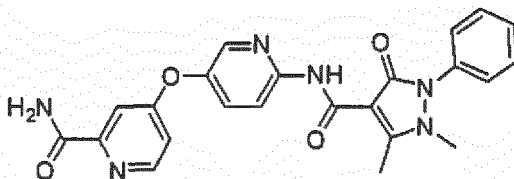
25 A una mezcla de clorhidrato de 4-amino-2-clorofenol (446 mg, 2,4 mmol) en DMSO (4 ml) se añadió NaH (280 mg, 7,0 mmol, disperso al 60 % en aceite mineral). La reacción se agitó a ta durante 30 minutos, seguido de la adición de 4-cloropicolinamida (345 mg, 2,2 mmol). La reacción se sometió a microondas a 160 °C durante 2 horas, después se enfrió a ta y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (170 mg, 29 %).

30 EM (IEN, ion pos.) m/z: 264,1 [M+H]<sup>+</sup>;  
 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 5,45 (s, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H).

Etapla 2) 4-(3-cloro-4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)picolinamida

40 A una suspensión de 4-(4-amino-3-clorofenoxi)picolinamida (191 mg, 0,72 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (168 mg, 0,72 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron EDCI (166 mg, 0,86 mmol) y HOAT (20 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó a 46 °C durante 6 horas, seguido de la adición de ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (32 mg, 0,14 mmol) y EDCI (27 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 46 °C durante 13 horas, después se enfrió a ta y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (160 mg, 46,5 %).

45 EM (IEN, ion pos.) m/z: 478,2 [M+H]<sup>+</sup>;  
 50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,71 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 11,19 (s, 1H).

Ejemplo 7 4-((6-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-3-il)oxi)picolinamida5 Etapa 1) 4-((6-aminopiridin-3-il)oxi)picolinamida

A una mezcla de 6-aminopiridin-3-ol (220 mg, 2 mmol) y *t*-BuOK (225 mg, 2,16 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió 4-cloropicolinamida (315 mg, 2 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas, después se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (50 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/CH<sub>3</sub>OH (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (230 mg, 50 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 231,1 [M+H]<sup>+</sup>;

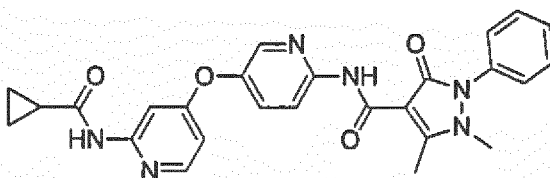
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6,09 (s, 2H), 6,53-6,56 (d, *J* = 8,88 Hz, 1H), 7,12-7,14 (dd, *J* = 2,64 Hz, 5,6 Hz, 1H), 7,31-7,34 (dd, *J* = 2,92 Hz, 8,88 Hz, 1H), 7,35-7,36 (d, *J* = 2,48 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,46-8,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H).

20 Etapa 2) 4-((6-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-3-il)oxi)picolinamida

A una suspensión de 4-((6-aminopiridin-3-il)oxi)picolinamida (230 mg, 1 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (237 mg, 1,02 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron EDCI (230 mg, 1,2 mmol) y HOAT (27 mg, 0,2 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 28 horas, después se enfrió a ta y se diluyó con agua (10 ml) y DCM (20 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/CH<sub>3</sub>OH (v/v) = 40/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris claro (111 mg, 25 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 445,1 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,72 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 7,20-7,22 (dd, *J* = 2,64 Hz, 5,64 Hz, 1H), 7,43-7,46 (m, 3H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,75-7,78 (dd, *J* = 2,88 Hz, 8,96 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,27-8,28 (d, *J* = 2,68 Hz, 1H), 8,34-8,36 (d, *J* = 9,08 Hz, 1H), 8,52-8,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 11,26 (s, 1H).

30 Ejemplo 8 N-(5-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida35 Etapa 1) N-(5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de 4-((6-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-3-il)oxi)picolinamida (111 mg, 0,25 mmol) en EtOAc (2 ml), CH<sub>3</sub>CN (2 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se le añadió PhI(OAc)<sub>2</sub> (97 mg, 0,3 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se calentó a ta y se agitó adicionalmente durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/CH<sub>3</sub>OH (v/v) = 40/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis claro (85 mg, 81,7 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 417,2 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,71 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 5,83 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,42-7,81 (m, 6H), 7,80-7,81 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,29-8,31 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 11,19 (s, 1H).

45 Etapa 2) N-(5-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una suspensión de N-(5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (500 mg, 1,2 mmol) en DCM (5 ml) y trietilamina (1 ml) se le añadió lentamente cloruro de ciclopropanocarbonilo (377 mg, 3,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 4,5 horas, después se diluyó con DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (30 ml) y solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas,

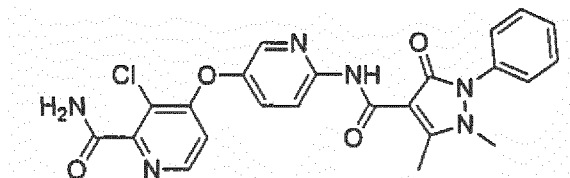
después se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (350 mg, 60 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 485,3 [M+H]<sup>+</sup>;

5 HPLC: 99,7 %;

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 11,25 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,37 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 6,1 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,14-1,05 (m, 2H), 0,97-0,88 (m, 2H).

10 Ejemplo 9 3-cloro-4-((6-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-3-il)oxi)picolinamida



15 Etapas 1) N-(5-hidroxipiridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una suspensión de 6-aminopiridin-3-ol (330 mg, 3 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (710 mg, 3,06 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron EDCI (690 mg, 3,6 mmol) y HOAT (80 mg, 0,6 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas, después se enfrió a ta y se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (2 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (680 mg, 70 %).

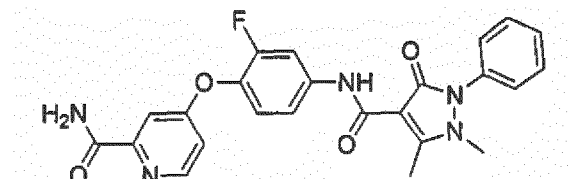
20 EM (IEN, ion pos.) m/z: 325,1 [M+H]<sup>+</sup>;  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,50 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 7,18-7,20 (dd, J = 2,3 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,40-7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,81-7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,04-8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

25 Etapas 2) 3-cloro-4-((6-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-3-il)oxi)picolinamida

A una mezcla de 6-aminopiridin-3-ol (324 mg, 1 mmol) y t-BuOK (135 mg, 1,2 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió 3,4-dicloropicolinamida (191 mg, 1 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 15 horas, después se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (1 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml). La mezcla se agitó durante una noche y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (290 mg, 60,5 %).

30 EM (IEN, ion pos.) m/z: 479,2 [M+H]<sup>+</sup>;  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,72 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 6,91-6,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,73-7,76 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,26-8,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,33-8,36 (m, 2H), 11,26 (s, 1H).

35 Ejemplo 10 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida



40 Etapas 1) N-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una suspensión de 4-amino-2-fluorofenol (2,54 g, 20 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (4,74 g, 20,4 mmol) en DCM (60 ml) se le añadieron EDCI (4,6 g, 24 mmol) y HOAT (0,54 g, 4 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 12 horas, después se enfrió a ta, se inactivó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se agitó durante otras 4 horas. El sólido se obtuvo por filtración y se lavó con DCM (20 ml x 3), después se secó a 60 °C al vacío durante 12 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (6,37 g, 93,4 %).

45 EM (IEN, ion pos.) m/z: 342,1 [M+H]<sup>+</sup>;  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,59 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 2,4 Hz, 13,5 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 9,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

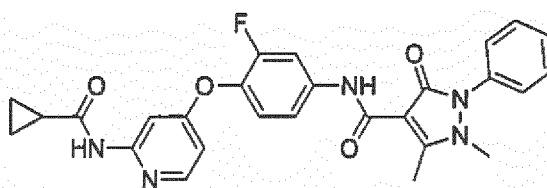
50

Etapa 2) 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida

A una suspensión de *N*-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (2,2 g, 6,4 mmol), 4-cloropicolinamida (1 g, 6,39 mmol) en DMSO (12 ml) se le añadió NaH (615 mg, 12,3 mmol, disperso al 50 % en aceite mineral). La reacción se agitó a 160 °C durante 20 h, después se enfrió a ta y se diluyó con H<sub>2</sub>O (70 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,85 g, 29 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 462,1 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 10,87 (s, 1H), 8,40-8,41 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,88-7,92 (dd, *J* = 2,4 Hz, 12,6 Hz, 1H), 7,82-7,83 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,71-7,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,35-7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 6,96-6,98 (dd, *J* = 2,5 Hz, 5,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Ejemplo 11 *N*-(4-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamidaEtapa 1) *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

Una solución de 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida (0,4 g, 0,86 mmol) y PhI(OAc)<sub>2</sub> (419 mg, 1,5 mmol) en una mezcla de EtOAc (8 ml), MeCN (8 ml) y H<sub>2</sub>O (4 ml) se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Después, la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante otras 8 h. La mezcla se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> (ac., 60 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,21 g, 56 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 434,2 [M+H]<sup>+</sup>;

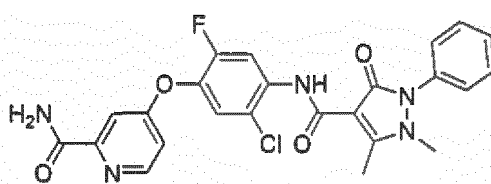
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 10,83 (s, 1H), 7,91-7,92 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,83-7,86 (dd, *J* = 2,4 Hz, 10,1 Hz, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,46-7,52 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 7,35-7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,04-7,09 (m, 1H), 6,29-6,31 (m, 1H), 5,92-5,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Etapa 2) *N*-(4-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (217 mg, 0,5 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (253 mg, 2,5 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (125 mg, 1,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 horas, se inactivó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>OH (20 ml) y una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (106 mg, 1,0 mmol) en H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM puro) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (158 mg, 63,2 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 502,3 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 10,93 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,96 (dd, *J* = 12,5 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 6,3 Hz, 1,9 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 0,97 (m, 2H).

Ejemplo 12 4-(5-cloro-4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida

Etapa 1) 1-cloro-4,5-difluoro-2-nitrobenceno

En un matraz se añadieron 4-cloro-1,2-difluorobenceno (8,97 g, 60,4 mmol), seguido de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 98 % conc. (16,1 ml, 302 mmol) y HNO<sub>3</sub> 65 % conc. (5,0 ml, 66,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 5 horas, después se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml x 2) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo (11,31 g, 96,7 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,41-7,45 (m, 1H), 7,86-7,90 (m, 1H).

Etapa 2) 5-cloro-2-fluoro-4-nitrofenolato de potasio

Una mezcla de 1-cloro-4,5-difluoro-2-nitrobenceno (5,12 g, 26,5 mmol) y solución acuosa de KOH al 15 % (19,9 g) se agitó a reflujo durante 3 horas, después se enfrió a ta y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un cristaloides de color amarillo (5,67 g, 93,3 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 6,20 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

Etapa 3) 4-amino-5-cloro-2-fluorofenol

A una solución de 5-cloro-2-fluoro-4-nitrofenolato de potasio (1,0 g, 4,35 mmol, Yuxiang) en EtOH al 95 % (22 ml) y H<sub>2</sub>O (8 ml) se le añadieron Fe (0,97 g, 17,4 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (1,86 g, 34,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 horas, después se diluyó con metanol (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pálido (0,6 g, 85,3 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4,90 (s, 2H), 6,60 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H).

Etapa 4) *N*-(2-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

A una suspensión de 4-amino-5-cloro-2-fluorofenol (0,97 g, 6 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1,42 g, 6,12 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron EDCI (0,38 mg, 7,2 mmol) y HOAT (0,16 g, 1,2 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta 80 °C y se agitó durante 24 horas. Después se añadieron H<sub>2</sub>O (200 ml) y EtOAc (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas, después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (1,2 g, 53,2 %).

EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 376,1 [M+H]<sup>+</sup>;

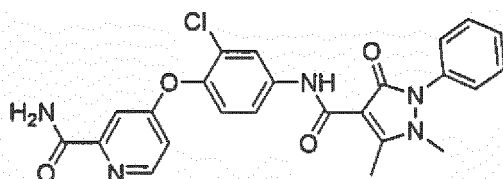
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,68 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 7,02-7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 8,29-8,33 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

Etapa 5) 4-(5-cloro-4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida

A una suspensión de *N*-(2-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (751,6 mg, 2 mmol) y *t*-BuOK (224,4 mg, 2 mmol) en DMF (4 ml) y se le añadió 4-cloropicolinamida (313,2 mg, 2 mmol). La reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 15 horas. Después la mezcla se enfrió a ta, se añadió H<sub>2</sub>O (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Se filtró y la torta de filtro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/CH<sub>3</sub>OH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (290 mg, 60,5 %).

EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 496,2 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 11,37 (s, 1H), 8,69-8,66 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 8,55-8,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,26-7,24 (dd, *J* = 5,6 Hz, 2,6 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

Ejemplo 13 4-(2-cloro-4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)picolinamida

Etapa 1) *N*-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

A una suspensión de 4-amino-2-clorofenol (4,0 g, 28,00 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico (7,4 g, 30,11 mmol) en DCM (70 ml) se le añadieron EDCI (6,65 g, 30,11 mmol) y HOAT (0,76 g, 5,68 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 20 horas, después se enfrió a ta y se filtró. La torta de filtro se lavó con DCM (20 ml x 3) y se secó a 50 °C en un horno de vacío durante una noche para dar el producto del título en forma de un sólido de color gris (7,1 g, 72,1 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 358,1 [M+H]<sup>+</sup>;

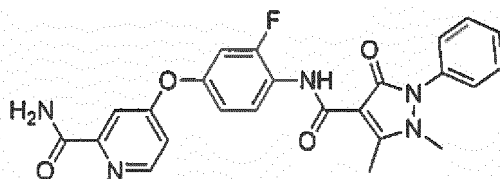
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,56 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,83 (dd, *J* = 2,6 Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 9,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

Etapa 2) 4-(2-cloro-4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)picolinamida

A una suspensión de *N*-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (1,074 g, 3,0 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió *t*-BuOK (539 mg, 4,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos, después se añadió 4-cloropicolinamida (517 mg, 3,3 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 36 horas, después se enfrió a ta, se inactivó con 50 ml de agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE (v/v) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (580 mg, 40,4 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 478,0 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,95 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 2,6 Hz, 5,6 Hz, 1H), 3,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 2,70 (s, 3H).

Ejemplo 14 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)-3-fluorofenoxi)picolinamidaEtapa 1) 4-amino-3-fluorofenol

Una suspensión de 3-fluoro-4-nitrofenol (2,0 g, 12,73 mmol), Pd al 10 %/C (0,4 g) y HCOOK (8,75 g, 101,85 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (70 ml/20 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas, después se enfrió a ta y se filtró a través de CELITE<sup>®</sup>. El filtrado se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con THF (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,17 g, 72,3 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 128,1 [M+H]<sup>+</sup>, Ta = 0,204 min.

Etapa 2) *N*-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

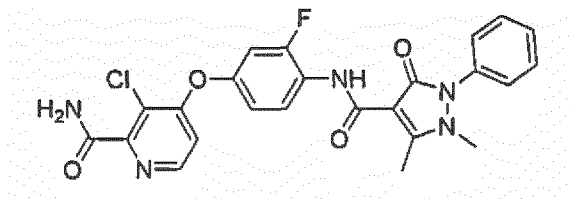
A una suspensión de 4-amino-3-fluorofenol (1,0 g, 7,87 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico (2,19 g, 9,44 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se le añadieron EDCI (3,02 g, 15,7 mmol) y HOAT (0,21 g, 1,57 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 20 horas y después se enfrió a ta. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche, después se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (5 ml), seguido de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (v/v) = 70/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis blanquecino (1,25 g, 46,6 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 342,1 [M+H]<sup>+</sup>, Ta = 2,712 min.

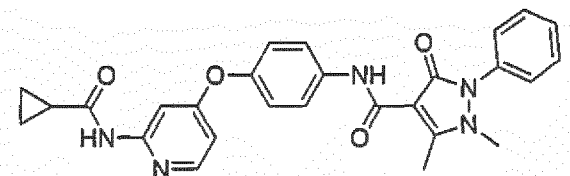
Etapa 3) 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)-3-fluorofenoxi)picolinamida

A una mezcla de *N*-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 0,879 mmol) y *t*-BuOK (118 mg, 1,05 mmol) se le añadió DMF (2,5 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 minutos, después se añadió 4-cloropicolinamida (165 mg, 1,05 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 5 horas, después se enfrió a ta y se añadieron H<sub>2</sub>O (50 ml) y EtOAc (2 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche, se filtró y el precipitado se lavó con agua (5 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo oscuro (370 mg, 91,2 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 462,2 [M+H]<sup>+</sup>, Ta = 3,012 min.

Ejemplo 15 3-cloro-4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-3-fluorofenoxi)picolinamida

- 5 Una mezcla de *N*-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 0,879 mmol) y *t*-BuOK (118 mg, 1,05 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante 30 minutos, después se añadió 3,4-dicloropicolinamida (201 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 12 horas. Se añadieron EtOAc (1 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (379 mg, 87,0 %).
- 10 EM (IEN, ion pos.) m/z: 496,0 [M+H]<sup>+</sup>, Ta = 2,642 min.

Ejemplo 16 *N*-(4-((2-ciclopronanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

- 15
- Etapla 1) 4-aminofenol
- A una mezcla de 4-nitrofenol (7 g, 50,3 mmol) y HCOOK (1,8 g, 21,48 mmol) en THF (210 ml) y H<sub>2</sub>O (70 ml) se le añadió Pd/C (110 mg, contenido de Pd 10 %, contenido de agua 53 % ~ 55 %). La reacción se agitó a 50 °C durante 24 horas y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (100 ml) y se filtró a través de una capa de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (3,28 g, 60 %).
- 25 EM (IEN, ion pos.) m/z: 110,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapla 2) 4-(4-aminofenoxi)piridin-2-amina

- A una mezcla de 4-aminofenol (218 mg, 2 mmol) y 4-cloropiridin-2-amina (256 mg, 2 mmol) en DMSO (2.5 ml) se le añadió NaOCH<sub>3</sub> (216 mg, 4 mmol). La reacción se sometió a microondas a 180 °C durante 40 minutos, después se enfrió a ta y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/CH<sub>3</sub>OH (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (103 mg, 26 %).
- 35 EM (IEN, ion pos.) m/z: 202,2 [M+H]<sup>+</sup>;  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3,65 (s, 2H), 4,37 (s, 1H), 5,89-5,90 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H), 6,25-6,27 (dd, *J* = 2,08 Hz, 5,88 Hz, 1H), 6,68-6,71 (m, 2H), 6,86-6,89 (m, 2H), 7,88-7,89 (d, *J* = 5,88 Hz, 1H).

Etapla 3) *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

- 40 A una mezcla de 4-(4-aminofenoxi)piridin-2-amina (101 mg, 0,5 mmol) y ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico (118 mg, 0,51 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron EDCl (115 mg, 0,6 mmol) y HOAT (13,6 mg, 0,1 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 3 horas y después se inactivo con agua (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/CH<sub>3</sub>OH (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris claro (110 mg, 49,2 %).
- 45 EM (IEN, ion pos.) m/z: 416,4 [M+H]<sup>+</sup>;  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,71 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 5,80-5,81 (d, *J* = 2,16 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,12-6,14 (dd, *J* = 2,24 Hz, 5,8 Hz, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,77-7,79 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H).
- 50



Etapa 4) *N*-(4-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

5 A una solución de *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (200 mg, 0,48 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió trietilamina (1 ml), seguido de adición de cloruro de ciclopropanocarbonilo (104,5 mg, 0,96 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 horas, después se inactivó con agua (10 ml). A la capa orgánica separada se le añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. saturado (10 ml) y EtOH (30 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 80/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (130 mg, 56 %).

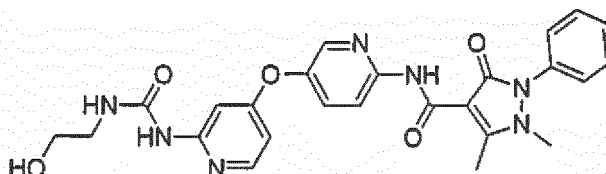
10 HPLC: 99,5 %;

EM (IEN, ion pos.) m/z: 484,3 [M+H]<sup>+</sup>;

15 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 10,77 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,62 (dd, *J* = 6,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,65 (td, *J* = 7,7 Hz, 4,0 Hz, 1H), 1,26 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,10 (dt, *J* = 7,9 Hz, 4,0 Hz, 2H).

Ejemplo 17 *N*-(5-((2-(3-(2-hidroxietil)ureido)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

20

Etapa 1) 4-cloropicolinamida

25 A una solución de ácido 4-cloropicolínico (100 mg, 0,64 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió una gota de DMF y SOCl<sub>2</sub> (0,14 ml, 1,92 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en THF (10 ml), seguido de la adición de Et<sub>3</sub>N (0,2 ml, 0,13 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de amoníaco gaseoso durante 1 hora, después se concentró al vacío, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (70 mg 70 %).

30 EM (IEN, ion pos.) m/z: 157,0 [M+H]<sup>+</sup>;

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 8,48 (d, *J* = 5,15 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,10 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,46 (dd, *J* = 5,28 Hz, 2,13 Hz, 1H), 5,80 (s a, 1H).

Etapa 2) *N*-(5-hidroxipiridin-2-il)-2,5-dimetil-3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

40 Una suspensión de clorhidrato de 2-amino-5-hidroxipiridina (500 mg, 3,41 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,77 ml, 5,5 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a ta durante 1 hora. Al mismo tiempo, a una solución de ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,64 g, 2,75 mmol), HOAT (449 mg, 3,3 mmol) y EDCI (0,63 g, 3,3 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N gota a gota (0,77 ml, 5,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 hora, seguido de la adición de la mezcla preparada anteriormente. La reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas, después se enfrió a ta y se diluyó con agua (150 ml) y se ajustó a pH = 6 con HCl (1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 4), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (699 mg, 78 %).

45 EM (IEN, ion pos.) m/z: 325,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3) 4-((6-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)piridin-3-il)oxi)picolinamida

50 A una solución de *N*-(5-hidroxipiridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (468 mg, 1,4 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (486 mg, 4,33 mmol). La solución se agitó a ta durante 20 minutos, seguido de la adición de 4-cloropicolinamida (293 mg, 1,87 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas, después se enfrió hasta ta, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (285 mg, 44 %).

55 EM (IEN, ion pos.) m/z: 444,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapas 4) N-(5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de 4-((6-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-3-il)oxi)picolinamida (60 mg, 0,13 mmol) en EtOAc/MeCN/H<sub>2</sub>O (2 ml/2 ml/1 ml) se le añadió diacetato de yodobenceno (54 mg, 0,16 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 2 horas, después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La solución orgánica se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (43 mg, 77 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 416,9 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 11,21 (s, 1H), 8,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,57-7,27 (m, 6H), 6,29 (dd, J = 5,91 Hz, 2,13 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 4,51 (s a, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Etapas 5) 4-((6-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-3-il)oxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo

A una suspensión de N-(5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (0,25 g, 0,6 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió piridina (0,65 ml, 6 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C, seguido de adición lenta de una solución de fenilcarbonocloridato (98 mg, 0,63 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se agitó a ta durante 2 horas, se diluyó con DCM (20 ml) y después se lavó con agua (25 ml x 2), seguido de lavado con salmuera (25 ml). La solución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, después se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) =100/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (134 mg, 42 %).

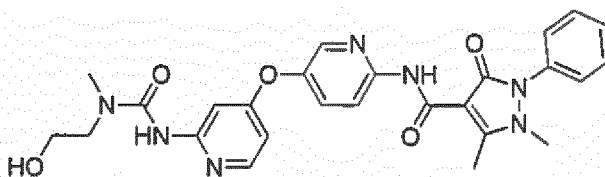
EM (IEN, ion pos.) m/z: 536,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapas 6) N-(5-((2-(3-(2-hidroxi)etil)ureido)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

Una mezcla de 4-((6-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-3-il)oxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo (0,1 g, 0,187 mmol), NMP (10 ml) y 2-aminoetanol (14,0 mg, 0,224 mmol) se calentó a 40 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida a 40 °C y después se diluyó con EtOAc (20 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOAc (3 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (92 mg, 98 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 504,2 [M+H]<sup>+</sup>;

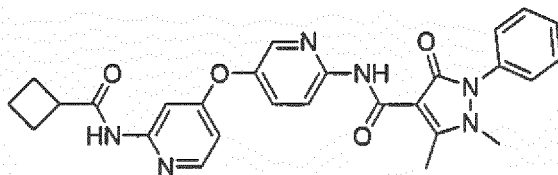
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 11,23 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9 Hz, 2,9 Hz, 1H), 7,63-7,43 (m, 5H), 6,97 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,43 (c, J = 5,7 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,18 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H).

Ejemplo 18 N-(5-((2-(3-(2-hidroxi)etil)-3-metilureido)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

Una mezcla de 4-((6-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-3-il)oxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo (30 mg, 0,05 mmol), NMP (5 ml) y 2-(metilamino)etanol (5,0 mg, 0,06 mmol) se calentó a 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a ta, y se diluyó con EtOAc (15 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (10 ml x 3), seguido de lavado con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) =20/1) y después se lavó con éter (5 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 59 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 518,2 [M+H]<sup>+</sup>;

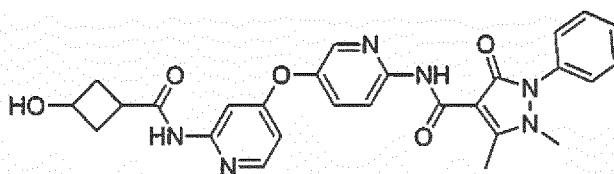
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 8,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,85 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,14 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,0 Hz, 2,88 Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 2H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

Ejemplo 19 N-(5-((2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

5 A una suspensión de *N*-(5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (50 mg, 0,12 mmol) en THF (13 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,034 ml, 0,24 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C, después se añadió lentamente a la mezcla una solución de cloruro de ciclobutanocarbonilo (28,5 mg, 0,24 mmol) en THF (3 ml). La reacción se agitó a ta durante 1,25 horas, después se diluyó con EtOAc (15 ml). La mezcla se lavó con agua (15 ml x 2), seguido de lavado con salmuera (15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 60/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 41 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 499,2 [M+H]<sup>+</sup>;

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 11,21 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,89-7,88 (m, 1H), 7,55-7,35 (m, 1H), 6,56 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,43-2,29 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,04-1,87 (m, 2H).

Ejemplo 20 N-(5-((2-(3-hidroxiciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamidaEtapa 1) ácido 3-acetoxiciclobutanocarboxílico

25 A una solución de ácido 3-hidroxiciclobutanocarboxílico (100 mg, 0,86 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DMAP (1,0 mg, 0,086 mmol). La solución se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de cloruro de acetilo (0,14 ml, 2,6 mmol). La reacción se calentó a 45 °C durante 4 horas, después se enfrió a ta y se diluyó con DCM (20 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml), seguido de lavado con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2) acetato de 3-((4-((6-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-3-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutilo

35 A una solución de *N*-(5-((2-aminopiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (50 mg, 0,12 mmol), HOAT (19 mg, 0,24 mmol), EDCI (28 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió una solución de ácido 3-acetoxiciclobutanocarboxílico en DMF (5 ml) a 0 °C. La reacción se calentó a 120 °C durante 5 horas, después se enfrió hasta ta, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc (v/v) = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 30 %).

40 EM (IEN, ion pos.) m/z: 556,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3) N-(5-((2-(3-hidroxiciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

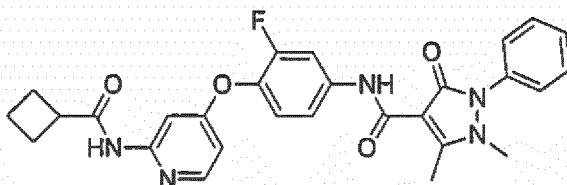
45 Una solución de acetato de 3-((4-((6-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)piridin-3-il)oxi)piridin-2-il)carbamoil)ciclobutilo (40 mg, 0,072 mmol) en MeOH (2,5 ml) se enfrió a 0 °C, después se añadió NaOH (6 mg, 0,144 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a ta durante 1 hora, después se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua (5 ml) y éter (5 ml), después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 42 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 515,0 [M+H]<sup>+</sup>;

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 11,24 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,88 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,63-7,5 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 2H), 6,72 (dd, *J* = 2,4 Hz, 5,7 Hz,

1H), 5,09 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 2H).

Ejemplo 21 *N*-(4-((2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1) 4-amino-2-fluorofenol

A una solución de 2-fluoro-4-nitrofenol (5,0 g, 31,8 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió Pd/C (1,0 g, 10 %). La reacción se agitó a ta durante una noche en atmósfera de H<sub>2</sub>. La mezcla se filtró a través de una capa de CELITE<sup>®</sup>, después se lavó con MeOH (5 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (4,02 g, >99 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 128,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2) *N*-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

A una solución de ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico (6,12 g, 26,3 mmol), HOAT (4,3 g, 31,6 mmol) y EDCI (6,03 g, 31,6 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N gota a gota (9,2 ml, 65,8 mmol). La solución se agitó a ta durante 20 minutos, después se añadió una solución de 4-amino-2-fluorofenol (4,02 g, 31,6 mmol) en DMF (20 ml) al sistema. La reacción se calentó a 70 °C durante 4 horas, después se concentró al vacío hasta 2 ml, y se diluyó con H<sub>2</sub>O/EtOAc (150 ml/50 ml). El precipitado se obtuvo por filtración y después se lavó con EtOAc (10 ml), se secó para dar el producto de color pardo (5,49 g); el filtrado se separó y la fase orgánica se concentró al vacío, El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc (v/v) = 10/1) para dar un sólido de color amarillo (1,692 g). El compuesto del título se obtuvo combinando el precipitado y el sólido de color amarillo para dar un rendimiento del 80 %.

EM (IEN, ion pos.) m/z: 342,0 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 10,58 (s, 1H), 7,72 (dd,  $J = 2,4$  Hz, 12,69 Hz, 1H), 7,58-7,32 (m, 5H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,89 (t,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

Etapa 3) 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida

A una solución de *N*-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (7,18 g, 21,1 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (7,08 g, 63,2 mmol). La solución se agitó a ta durante 20 minutos, seguido de la adición de 4-cloropicolinamida (4,27 g, 25,2 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 3 horas, después se concentró al vacío hasta 2 ml y se diluyó con agua (60 ml). El precipitado se obtuvo por filtración y después se lavó con agua (10 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc/MeOH (v/v/v) = 1/1/0,05) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,15 g, rendimiento del 43 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 462,0 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,97 (s, 1H), 8,53 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,97 (dd,  $J = 2,0$  Hz, 13,23 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,63-7,42 (m, 5H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,21 (dd,  $J = 2,7$  Hz, 5,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Etapa 4) *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

A una solución de 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida (2,5 g, 6,0 mmol) en EtOAc/MeCN/H<sub>2</sub>O (60 ml/60 ml/30 ml) se le añadió diacetato de yodobenceno (2,9 g, 9,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 2 horas, después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió con EtOAc (150 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (80 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con DCM/éter (1/10, 22 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,09 g, rendimiento del 81 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 434,0 [M+H]<sup>+</sup>;

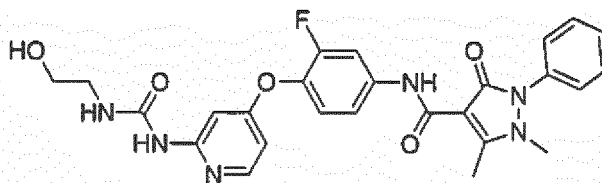
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 10,83 (s, 1H), 7,92 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J = 2,4$  Hz, 12,5 Hz, 1H), 7,60-7,33 (m, 5H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,06 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,29 (dd,  $J = 2,2$  Hz, 5,9 Hz, 1H), 5,92 (d,  $J = 2,19$  Hz, 1H), 4,40 (s a, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Etapa 5) N-(4-((2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

A una suspensión de N-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 0,231 mmol) en THF/DMF (15 ml/0,5 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,058 ml, 0,462 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C, después, se añadió a la mezcla una solución de cloruro de ciclobutanocarboxamido (30 mg, 0,254 mmol) en THF (5 ml) gota a gota durante 1 hora. La reacción se agitó a ta durante 2 horas, después se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se lavó con agua (25 ml x 3), seguido de lavado con salmuera (25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc/MeOH (v/v/v) = 100/20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (51 mg, 44 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 516,0 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 10,84 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H), 7,59-7,35 (m, 5H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,09 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 2,9 Hz, 5,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,43-2,29 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,06-1,84 (m, 2H).

Ejemplos 22 N-(3-fluoro-4-((2-(3-(2-hidroxietil)ureido)piridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamidaEtapa 1) (4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo

Una suspensión de N-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (500 mg, 1,10 mmol) en DCM/piridina (50 ml/25 ml) se enfrió a 0 °C, después, se añadió lentamente a la mezcla una solución de fenilcarbonocloridato (450 mg, 2,90 mmol) en DCM (5 ml) durante 0,5 horas. La reacción se agitó a ta durante 2 horas, después se diluyó con DCM (250 ml). La mezcla se lavó con agua (150 ml x 3), seguido de lavado con salmuera (150 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 150/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (352 mg, 46 %).

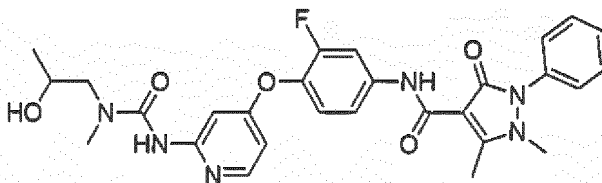
EM (IEN, ion pos.) m/z: 554,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2) N-(3-fluoro-4-((2-(3-(2-hidroxietil)ureido)piridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

Una mezcla de (4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo (100 mg, 0,18 mmol), NMP (5 ml) y 2-aminoetanol (3,0 mg, 0,22 mmol) se calentó a 40 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida a 40 °C y se diluyó con EtOAc (20 ml). El precipitado se recogió por filtración y después se lavó con EtOAc (3 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65 mg, 69 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 521,0 [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,94 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,94 (dd, J = 1,50 Hz, 12,84 Hz, 1H), 7,63-7,42 (m, 5H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,97 (d, J = 2,04 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 2,4 Hz, 5,9 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,42 (c, J = 5,4 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,17 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H).

Ejemplo 23 N-(3-fluoro-4-((2-(3-(2-hidroxipropil)-3-metilureido)piridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

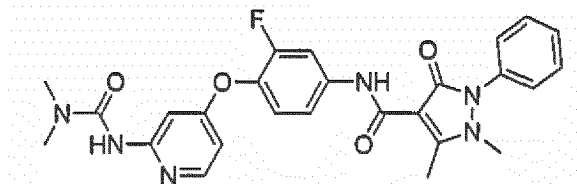
Una mezcla de (4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo (100 mg, 0,18 mmol), NMP (5 ml) y 1-aminopropan-2-ol (16 mg, 0,2 mmol) se calentó a 40 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida a 40 °C y después se diluyó con EtOAc (20 ml). El

precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 60 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 535,0 [M+H]<sup>+</sup>;

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,94 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,93 (dd, *J* = 1,5 Hz, 12,8 Hz, 1H), 7,63-7,42 (m, 5H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 2,4 Hz, 5,8 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

10 Ejemplo 24 N-(4-((2-(3,3-dimetilureido)piridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

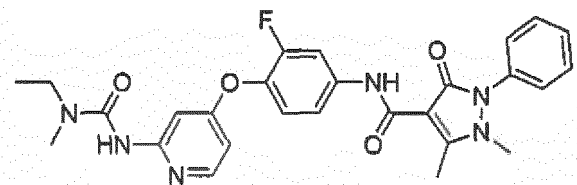


15 Una mezcla de (4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo (100 mg, 0,18 mmol), NMP (5 ml) y dimetilamina acuosa (0,045 ml, 33 %) se calentó a 40 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida a 40 °C y después se diluyó con EtOAc (20 ml). El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 27 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 505,0 [M+H]<sup>+</sup>;

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 8,07 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,4 Hz, 12,9 Hz, 1H), 7,66-7,43 (m, 5H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 2,4 Hz, 5,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 2,76 (s, 3H).

25 Ejemplo 25 N-(4-((2-(3-etil-3-metilureido)piridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

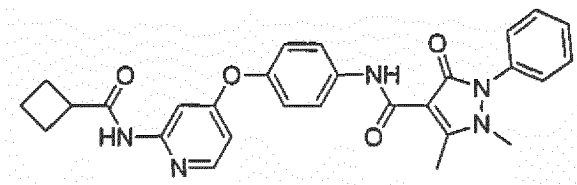


30 Una mezcla de (4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo (100 mg, 0,18 mmol), NMP (5 ml) y N-metiletanamina (12 mg, 0,2 mmol) se calentó a 40 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida a 40 °C y después se diluyó con agua (10 ml). El precipitado se recogió por filtración y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 60/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 62 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 519,3 [M+H]<sup>+</sup>;

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 8,07 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,4 Hz, 12,9 Hz, 1H), 7,66-7,43 (m, 5H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 2,4 Hz, 5,8 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,40 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,2, 3H).

40 Ejemplo 26 N-(4-((2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



45 Etapa 1) 4-aminofenol

A una solución de 4-nitrofenol (2 g, 14,4 mmol) en EtOH (80 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 300 mg). La reacción se agitó a ta durante 5 horas en una atmósfera de H<sub>2</sub>, después se filtró a través de una capa de CELITE<sup>®</sup>, que se lavó con EtOH (10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color

pardo (1,58 g, >99 %).  
EM (IEN, ion pos.) m/z: 110,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2) *N*-(4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

5 A una solución de ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1,70 g, 7,35 mmol), HOAT (1,2 g, 8,82 mmol) y EDCI (1,68 g, 8,82 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (2,6 ml, 18,38 mmol) gota a gota. La solución se agitó a ta durante 20 minutos, después, se añadió gota a gota una solución de 4-aminofenol (994 mg, 9,11 mmol) en DMF (6 ml) al sistema de reacción. La reacción se calentó a 70 °C durante 5 horas, después se concentró al vacío hasta 2 ml y se diluyó con agua (50 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (5 ml) y se secó. El producto en bruto se lavó con DCM (20 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (2,02 g, 85 %).  
EM (IEN, ion pos.) m/z: 324,0 [M+H]<sup>+</sup>;  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,46 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

Etapa 3) 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)picolinamida

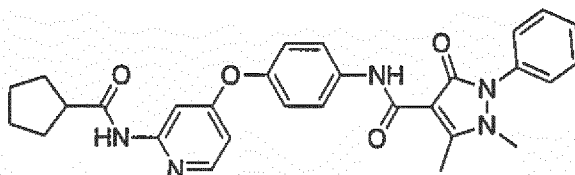
20 A una solución de *N*-(4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (1,80 g, 5,57 mmol) en DMF (35 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (1,87 g, 16,7 mmol). La solución se agitó a ta durante 20 minutos, seguido de la adición de 4-cloropicolinamida (1,046 g, 6,68 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 3 horas, después se concentró al vacío hasta 2 ml y se diluyó con agua (60 ml). El precipitado se obtuvo por filtración, se lavó con agua (5 ml) y se secó. El producto en bruto se lavó con DCM (20 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,8 g, 73 %).  
EM (IEN, ion pos.) m/z: 444,2 [M+H]<sup>+</sup>;  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,84 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,64 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,64 Hz, 1H), 7,75-7,69 (m, 3H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Etapa 4) *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

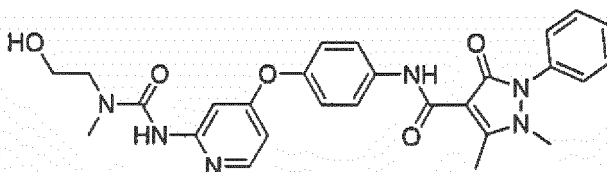
30 A una solución de 4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)picolinamida (1,773 g, 3,998 mmol) en EtOAc/MeCN/H<sub>2</sub>O (20 ml/20 ml/10 ml) se le añadió diacetato de yodobenceno (1,6 g, 4,96 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante una noche, después se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (60 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (799 mg, 48 %).  
EM (IEN, ion pos.) m/z: 416,1 [M+H]<sup>+</sup>;  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,77 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 6,13 (dd, *J* = 2,3 Hz, 9,8 Hz, 1H), 5,90 (s a, 2H), 5,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Etapa 5) *N*-(4-((2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida

45 A una suspensión de *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 0,241 mmol) en THF/DMF (15 ml/1 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,06 ml, 0,482 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C, después, se añadió una solución de cloruro de ciclobutanocarboxilo (31,0 mg, 0,265 mmol) en THF (5 ml) al sistema de reacción gota a gota durante 1 hora. La reacción se agitó a ta durante 5 horas y después se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (25 ml x 3), seguido de lavado con salmuera (25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc/MeOH (v/v) = 100/25/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 25 %).  
EM (IEN, ion pos.) m/z: 498,0 [M+H]<sup>+</sup>;  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 10,73 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,87-7,86 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,58-7,36 (m, 5H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,54 (dd, *J* = 2,3 Hz, 5,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,08-1,86 (m, 2H).

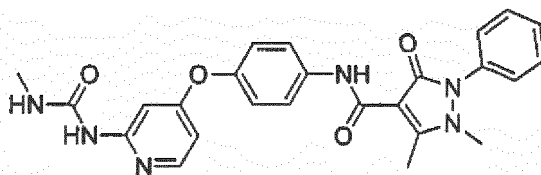
Ejemplo 27 N-(4-((2-(ciclopentanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

- 5 A una suspensión de *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 0,241 mmol) en THF/DMF (20 ml/1 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,06 ml, 0,481 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de cloruro de ciclopentanocarbonilo (64,0 mg, 0,481 mmol) en THF (5 ml) a la mezcla de reacción durante 2 horas. La reacción se agitó a ta durante 1,5 horas, después se diluyó con EtOAc (25 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (25 ml x 3), seguido de lavado con salmuera (25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc/MeOH (v/v) =80/15/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (39 mg, 32 %).
- 10 EM (IEN, ion pos.) m/z: 512,2 [M+H]<sup>+</sup>;  
 15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 10,73 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,58-7,34 (m, 5H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,54 (dd, *J* = 2,4 Hz, 5,7 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,71-2,63 (m, 1H), 1,95-1,57 (m, 8H).

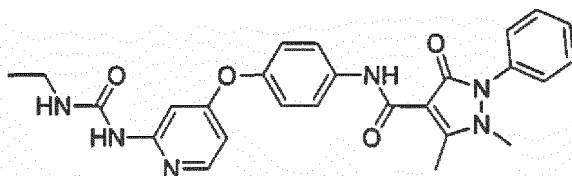
20 Ejemplo 28 N-(4-((2-(3-(2-hidroxietil)-3-metilureido)piridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

- 25 Etapa 1) (4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo
- Una suspensión de *N*-(4-((2-aminopiridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (600 mg, 1,44 mmol) en DCM/piridina (30 ml/20 ml) se enfrió a 0 °C, después, se añadió lentamente a la mezcla una solución de fenilcarbonocloridato (565 mg, 3,61 mmol) en DCM (10 ml) durante 1 horas. La reacción se agitó a ta durante 2 horas, después se diluyó con DCM (200 ml). La mezcla se lavó con agua (140 ml x 4), seguido de lavado con salmuera (150 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (327 mg, 42 %).
- 30 EM (IEN, ion pos.) m/z: 536,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 Etapa 2) N-(4-((2-(3-(2-hidroxietil)-3-metilureido)piridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida
- Una mezcla de (4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo (50 mg, 0,093 mmol), NMP (3 ml) y 2-(metilamino)etanol (8,4 mg, 0,112 mmol) se calentó a 40 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida a 40 °C y después se diluyó con EtOAc (10 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (7 ml x 3), seguido de lavado con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc (2 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 52 %).
- 40 EM (IEN, ion pos.) m/z: 517,0 [M+H]<sup>+</sup>;  
 45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,80 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,62-7,41 (m, 5H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,54 (dd, *J* = 2,3 Hz, 5,7 Hz, 1H), 5,31 (s a, 1H), 3,56 (c, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).



Ejemplo 29 1,5-dimetil-N-(4-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)oxi)fenil)-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

- 5 Una mezcla de (4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo (100 mg, 0,187 mmol), NMP (3 ml) y solución de metilamina (25 %, 0,2 ml) se calentó a 40 °C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida a 40 °C y después se diluyó con agua (10 ml). El precipitado se recogió por filtración y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc/MeOH (v/v/v)=1/1/0,01) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (46 mg, 52 %).
- 10 EM (IEN, ion pos.) m/z: 473,1 [M+H]<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,81 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,62-7,42 (m, 5H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 2,28 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 2,3 Hz, 5,9 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H).

15 Ejemplo 30 N-(4-((2-(3-etilureido)piridin-4-il)oxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida

- 20 A una solución de clorhidrato de etilamina (29 mg, 0,356 mmol) en NMP (3 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,1 ml). La solución se agitó a ta durante 10 minutos, seguido de la adición de (4-(4-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamido)fenoxi)piridin-2-il)carbamato de fenilo (100 mg, 0,187 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante una noche, después se concentró al vacío a 40 °C y se diluyó con agua (10 ml). El precipitado se recogió por filtración y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc/MeOH (v/v/v) =80/40/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (46 mg, 50 %).
- 25 EM (IEN, ion pos.) m/z: 487,0 [M+H]<sup>+</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 10,81 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,62-7,42 (m, 5H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 2,3 Hz, 5,9 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H).

## 30 ENSAYO BIOLÓGICO

- El sistema de CL/EM/EM usado en el análisis consiste en un desgasificador de vacío Agilent 1200 Series, bomba binaria, tomamuestras automático de placas de pocillos, compartimento de columna termostregulada, el espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Agilent G6430 con una fuente de ionización por electronebulización (ESI). El análisis cuantitativo se realizó usando el modo MRM. Los parámetros de las transiciones MRM están en la tabla A.

Tabla A

MRM	490,2→383,1
Fragmentador	230 V
CE	55 V
Temp. del gas de secado	350 °C
Nebulizador	275,79 KPa (40 psi)
Flujo del gas de secado	10 l/min

- 40 Se usó una columna Agilent XDB-C18, de 2,1 x 30 mm, 3,5 μm para el análisis. Se inyectaron 5 μl de las muestras. Condiciones del análisis: La fase móvil fue ácido fórmico al 0,1 % en agua (A) y ácido fórmico al 0,1 % en metanol (B). El caudal fue de 0,4 ml/min. Y el gradiente de la fase móvil fue el de la tabla B.

Tabla B

Tiempo	Gradiente de fase móvil B
0,5 min	5 %
1,0 min	95 %
2,2 min	95 %
2,3 min	5 %
5,0 min	parada

5 Como alternativa, se usó un espectrómetro de CL/EM/EM Agilent 6330 series equipado con bombas binarias G1312A, un tomamuestras automático G1367A y un detector de UV G1314C en el análisis. Se usó una fuente de ESI en el espectrómetro de CL/EM/EM. El análisis se hizo en modo positivo de iones según lo apropiado y se optimizó la transición de MRM para cada analito usando una solución patrón. Se usó una columna Capcell MP-C18 de 100 x 4,6 mm de D.I., 5 µM (Phenomenex, Torrance, California, EE. UU.) durante el análisis. La fase móvil fue acetato de amoniaco 5 mM, MeOH al 0,1 % en agua (A): acetato de amoniaco 5 mM, MeOH al 0,1 % en acetonitrilo (B) (70:30, v/v). El caudal fue de 0,6 ml/min. La columna se mantuvo a temperatura ambiente. Se inyectaron 20 µl de las muestras.

#### Ejemplo A: Estabilidad del compuesto en microsomas de hígado humano y de rata

15 Se realizaron incubaciones de microsomas de hígado humano y de rata por duplicado en tubos de polipropileno. Las mezclas normales de incubación consistían en microsomas de hígado humano o de rata (0,5 mg de proteína/ml), compuestos de interés (5 µM) y NADPH (1,0 mM) en un volumen total de 200 µl de tampón fosfato de potasio (PBS, 100 mM, pH 7,4). Los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron con PBS de modo que la concentración final de DMSO fuera de un 0,05 %. Las reacciones enzimáticas se comenzaron con la adición de proteína después de una preincubación de 3 min y se incubaron en un baño de agua abierto al aire a 37 °C. Las reacciones se terminaron en diversos puntos temporales (0, 5, 10, 15, 30, 60 min) añadiendo un volumen igual de acetonitrilo enfriado en hielo. las muestras se almacenaron a -80 °C hasta los ensayos de CL/EM/EM.

20 Las concentraciones de los compuestos en las mezclas de incubación de microsomas de hígado humano o de rata se determinaron por un método de CL/EM/EM. Los intervalos de linealidad en el intervalo de concentración se determinaron para cada compuesto ensayado.

25 Se realizó una incubación paralela usando microsomas desnaturalizados como control negativo, y las reacciones se terminaron en diversos puntos temporales (0, 15, 60 min) después de incubación a 37 °C.

30 Se seleccionó dextrometorfano (70 µM) como control positivo, y las reacciones se terminaron en diversos puntos temporales (0, 5, 10, 15, 30, 60 min) después de incubación a 37 °C. Se incluyeron muestras tanto de control positivo como de control negativo en cada ensayo para asegurar la integridad del sistema de incubación de los microsomas.

#### 35 Análisis de datos

40 Las concentraciones de los compuestos en las incubaciones de microsomas de hígado humano o de rata se representaron como un porcentaje del control relevante en el punto temporal cero para cada reacción. Las  $CL_{int}$  *in vivo* se extrapolaron (ref.: Naritomi Y, Terashita S, Kimura S, Suzuki A, Kagayama A, Sugiyama Y. Prediction of human hepatic clearance from in vivo animal experiments and in vitro metabolic studies with liver microsomes from animals and humans. Drug Metabolism and Disposition 2001,29: 1316-1324.)

Tabla 2 Estabilidad de microsomas de hígado de rata

Ejemplo n.º	Rata	
	$T_{1/2}$ (min)	$CL_{int}$ (ml/min/kg)
Ej. 8	702,8	3,53
Ej. 11	235,7	10,54
Ej. 16	423,9	5,86

45 Los compuestos descritos en este documento son muy estables en microsomas de hígado de rata. Por ejemplo, los ejemplos 8, 11 y 16 se metabolizaban poco cuando se incubaban en microsomas de hígado de rata en las condiciones experimentales, por tanto, mostraron  $T_{1/2}$  prolongado.

Ejemplo B: Evaluación de la farmacocinética después de administración intravenosa y oral de los compuestos descritos en este documento en ratones, ratas, perros y monos

Los compuestos descritos en este documento se evalúan en estudios farmacocinéticos en ratones, ratas, perros o monos. Los compuestos se administran como una solución acuosa, HPMC al 2 % + TWEEN<sup>®</sup>80 al 1 % en solución acuosa, DMSO al 5 % + solutol al 5 % en solución salina, MC al 4 % en suspensión o cápsula. Para la administración intravenosa, a los animales generalmente se les administra una dosis de 1 o 2 mg/kg. Para la dosis oral (p.o.), a los ratones y las ratas generalmente se les administra una dosis de 5 o 10 mg/kg, y a los perros y los monos generalmente se les administra una dosis de 10 mg/kg. Las muestras de sangre (0,3 ml) se extraen en los puntos temporales de 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12 y 24 h o los puntos temporales de 0,083, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 24 h y se centrifugaron a 3.000 o 4.000 rpm durante 2 a 10 min. Se recogen las soluciones de plasma, se almacenan a -20 °C o -70 °C hasta analizarse por CL/EM/EM como se describe anteriormente.

Tabla 3 Perfiles farmacocinéticos en ratas

Ejemplo n.º	dosis iv					F %
	dosis mg/kg	T <sub>1/2</sub> h	AUC <sub>última</sub> ng.h/ml	Cl/F l/h/kg	Vss l/kg	
Ej. 8	2	4,06	38253	0,05	0,27	85,88
Ej. 11	1	4,61	13980	0,05	0,34	133,5
Ej. 16	1	5,95	23403	0,04	0,31	94,49

Los compuestos descritos en este documento mostraban propiedades farmacocinéticas optimizadas con eliminación (Cl), semivida (T<sub>1/2</sub>) deseables y excelente biodisponibilidad oral cuando los compuestos se administraban por vía intravenosa o por vía oral.

La eficacia de los compuestos descritos en este documento como inhibidores de la actividad relacionada con tirosina cinasas receptoras, tales como c-Met, VEGFR, Ron y Axl y como agentes antitumorales en modelos animales de xenoinjerto puede evaluarse del siguiente modo. Los resultados del ensayo pueden demostrar que ciertos compuestos descritos en este documento inhiben de forma potente la fosforilación de c-Met, VEGF-R2, Ron y Axl, y demuestra una potente, actividad antitumoral dependiente de la dosis en ciertos modelos de xenoinjerto.

Ensayos de cinasa

Los ensayos de cinasa pueden realizarse por medición de la incorporación de  $\gamma$ -<sup>33</sup>P ATP en proteína básica de mielina (MBP) inmovilizada. Se recubren placas blancas de 384 pocillos de alta unión (Greiner) con MBP (Sigma n.º M-1891) por incubación de 60  $\mu$ l/pocillo de 20  $\mu$ g/ml de MBP en solución salina tamponada con Tris (TBS; Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 138 mM, KCl 2,7 mM) durante 24 horas a 4 °C. Las placas se lavan 3x con 100  $\mu$ l de TBS. Las reacciones de cinasa se realizan en un volumen total de 34  $\mu$ l en tampón de cinasa (Hepes 5 mM pH 7,6, NaCl 15 mM, gamma globulina bovina al 0,01 % (Sigma n.º 1-5506), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0,02 %). Se realizan diluciones del compuesto en DMSO y se añaden a los pocillos de ensayo a una concentración final de DMSO de un 1 %. Cada punto de datos se mide por duplicado, y se realizan al menos dos ensayos duplicados para cada determinación de compuesto individual. La enzima se añade a concentraciones finales de 10 nM o 20 nM, por ejemplo. Se añade una mezcla de ATP no marcado y  $\gamma$ -<sup>33</sup>P ATP para iniciar la reacción (2 x 10<sup>6</sup> cpm de  $\gamma$ -<sup>33</sup>P ATP por pocillo (3000 Ci/mmol) y ATP no marcado 10  $\mu$ M, normalmente. Las reacciones se realizan durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Las placas se lavan 7x con TBS, seguido de la adición de 50  $\mu$ l/pocillo de líquido de centelleo (Wallac). Las placas se leen usando un contador Wallac Trilux. Este es únicamente un formato de dichos ensayos; son posibles otros diversos formatos, como saben los expertos en la materia.

El procedimiento de ensayo anterior puede usarse para determinar la Cl<sub>50</sub> para la inhibición y/o la constante de inhibición, K<sub>i</sub>. La Cl<sub>50</sub> se define como la concentración de compuesto necesaria para reducir la actividad de la enzima en un 50 % en las condiciones del ensayo. El valor de Cl<sub>50</sub> se estima preparando una curva de 10 puntos usando una serie de dilución 1/2 log (por ejemplo, una curva típica puede prepararse usando las siguientes concentraciones de compuesto; 100  $\mu$ M, 30  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 3  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0,3  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 0,03  $\mu$ M, 0,01  $\mu$ M y 0  $\mu$ M).

## Ensayo de c-Met (h)

Se incubaba Met (h) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KKKSPGEYVNIIEFG 250  $\mu$ M, acetato de Mg 10 mM y [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP] (actividad específica de aprox. 500 cpm/pmol, concentración según lo necesario). La reacción se inicia por la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene por la adición de solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican puntualmente 10  $\mu$ l de la reacción en una malla de filtro P30 y se lavaron tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

## Ensayo de KDR (h) (VEGF-R2(h)):

Se incubó KDR (h) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, 0,33 mg/ml de proteína básica de mielina, acetato de Mg 10 mM y [ $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ -ATP] (actividad específica de aprox. 500 cpm/pmol, concentración según lo necesario). La reacción se inicia por la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene por la adición de solución de ácido fosfórico al 3%. Después se aplican puntualmente 10  $\mu\text{l}$  de la reacción en una malla de filtro P30 y se lavaron tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

## 10 Ensayo de Axl (h)

Se incubó Axl (h) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KKSREGDYMTMQIG 250  $\mu\text{M}$ , acetato de Mg 10 mM y [ $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ -ATP] (actividad específica de aprox. 500 cpm/pmol, concentración según lo necesario). La reacción se inicia por la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene por la adición de solución de ácido fosfórico al 3%. Después se aplican puntualmente 10  $\mu\text{l}$  de la reacción en una malla de filtro P30 y se lavaron tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

20 Los ensayos de cinasa descritos en este documento pueden realizarse en Millipore UK Ltd, Dundee Technology Park, Dundee DD2 1SW, RU.

Como alternativa, las actividades cinasa de los compuestos pueden medirse usando KINOMEscan<sup>TM</sup>, que se basa en un ensayo de unión de competición que mide cuantitativamente la capacidad de un compuesto de competir con un ligando inmovilizado, dirigido a un sitio activo. El ensayo se realizó combinando tres componentes: cinasa de ADN marcado; ligando inmovilizado; y un compuesto de ensayo. La capacidad del compuesto de ensayo de competir con el ligando inmovilizado se midió a través de PCR cuantitativa de la marca de ADN.

30 Para la mayoría de ensayos, se prepararon cepas del fago T7 de cinasa marcada en un hospedador *E. coli* derivado de la cepa BL21. Se cultivó *E. coli* hasta fase log y se infectó con el fago T7 y se incubó con agitación a 32 °C hasta la lisis. Los lisados se centrifugaron y se filtraron para eliminar los desechos celulares. Las cinasas restantes se produjeron en células HEK-293 y posteriormente se marcaron con ADN para la detección por qPCR. Se trataron microesferas magnéticas recubiertas con estreptavidina con ligandos biotinilados de moléculas pequeña durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para los ensayos de cinasa. Las microesferas con ligando se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SEABLOCK<sup>TM</sup> (Pierce), BSA al 1%, TWEEN<sup>®</sup>20 al 0,05%, DTT 1 mM) para eliminar el ligando no unido y para reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se ensablaron combinando las cinasas, las perlas de afinidad con ligando y los compuestos de ensayo en tampón de unión 1x (SEABLOCK<sup>TM</sup> al 20%, PBS 0,17x, TWEEN<sup>®</sup>20 al 0,05%, DTT 6 mM). Todas las reacciones se realizaron en placas de poliestireno de 96 pocillos en un volumen final de 0,135 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las microesferas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (PBS 1x, TWEEN<sup>®</sup>20 al 0,05%). Las microesferas después se volvieron a suspender en tampón de elución (PBS 1x, TWEEN<sup>®</sup>20 al 0,05%, ligando de afinidad no biotinilado 0,5  $\mu\text{M}$ ) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de cinasa en los eluidos se midió por qPCR.

45 Los ensayos de cinasa descritos en este documento se realizaron usando KINOMEscan<sup>TM</sup> Profiling Service en DiscoverX Corporation, 42501 Albrae St. Fremont, CA 94538, EE. UU., y los resultados seleccionados se enumeran en la tabla 4.

Tabla 4 Constantes de unión (Kd) de ejemplos seleccionados

Ejemplo n.º	Kd (nM)	
	KDR (h)	c-Met (h)
Ej. 8	3,2	2,4
Ej. 10	450	200
Ej. 11	6,3	0,5
Ej. 16	2,9	0,21

50 Los compuestos descritos en este documento mostraron potentes actividades en los ensayos de c-Met (h) y KDR (h).

Ensayos de fosforilación celular

En general, las células se preincubaban con compuestos de ensayo para permitir la completa unión a la diana. El nivel de autofosforilación se determinó por la técnica de ELISA de tipo sándwich. Los valores de  $CI_{50}$  se determinan ensayando 8 concentraciones del compuesto en etapas semilogarítmicas (cada concentración por duplicado). Los ensayos de fosforilación celular descritos en este documento pueden realizarse en ProQinase GmbH, Breisacher Straße 117 D-79106, Freiburg, Alemania. Ensayo de fosforilación de c-Met:

Se sabe que la línea celular de adenocarcinoma gástrico humano MKN45 sobreexpresa c-Met. La sobreexpresión de c-Met provoca una autofosforilación constitutiva, independiente de ligando de la cinasa. Añadiendo SU11274 se disminuyen en gran medida los niveles de fosfo-MET y, por tanto, se consiguió el comportamiento dinámico para determinar los potenciales inhibidores de los compuestos. La señal de fosfo-MET se cuantifica posteriormente por la técnica de ELISA de tipo sándwich. El ensayo se valida basándose en inhibidores conocidos de la actividad cinasa de MET.

## Ensayo de fosforilación de VEGF-R2:

Se sabe que las células endoteliales de vena umbilical humana (HUE) inmortalizadas sobreexpresan VEGF-R2 humano. La estimulación de estas células con su ligando fisiológico VEGF-A provoca una fuerte autofosforilación del receptor. Los compuestos se preincubaban antes de la estimulación de las células para permitir la completa unión a la diana. Las condiciones de estimulación se optimizan para determinar la inhibición relacionada con la dosis de la señal de fosfo-VEGF-R2, que se cuantifica posteriormente por la técnica de ELISA de tipo sándwich. El ensayo se valida basándose en inhibidores conocidos de la actividad cinasa de VEGF-R2.

## Ensayo de fosforilación de Axl:

En ensayo de fosforilación de AXL celular se generó en un fondo de fibroblastos embrionarios de ratón (MEF). Las células se transfectaron para que expresaran una proteína AXL de longitud completa. Después de la selección clonal, se obtuvo una línea celular transformada con un alto nivel de AXL autofosforilada. Añadiendo estaurosporina se disminuyen en gran medida los niveles de fosfo-AXL y, por tanto, se consiguió el comportamiento dinámico para determinar los potenciales inhibidores de los compuestos. Los niveles de fosfo-AXL se cuantifican por la técnica de ELISA de tipo sándwich.

Modelos de xenoinjerto de tumor

La eficacia de los compuestos descritos en este documento se evaluó en un modelo murino convencional de tumorigénesis. Se emplearon células de tumor humano (células de glioblastoma U87MG de la ATCC) en cultivo, se recogieron y se inyectaron por vía subcutánea en el flanco posterior de ratones hembra atímicos desnudos de 6-7 semanas de edad (BALB/cA nu/nu, Hunan SLAC Laboratory Animal, Co.) ( $n = 6 - 10$  para el grupo de vehículo y para cada grupo de dosis). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de  $100-250 \text{ mm}^3$ , los animales se dividieron aleatoriamente en los grupos de control con vehículo (por ejemplo, DMSO al 5 % + Captisol<sup>®</sup> al 70 % (30 %), HCl al 7 % (pH 1), Captisol<sup>®</sup> al 18 % (30 %); o DMSO al 7 %, HCl al 7 % (pH 1), Captisol<sup>®</sup> al 70 % (30 %), Captisol<sup>®</sup> al 16 % (30 %) o similares) y de compuesto. La posterior administración del compuesto por sonda oral empieza en cualquier punto desde el día 0 hasta el día 15 después de la exposición a las células tumorales y generalmente continúa con una vez al día mientras dura el experimento.

Análisis de inhibición del crecimiento tumoral (TGI)

La progresión del crecimiento tumoral se evalúa por los volúmenes de los tumores y se registra como una función del tiempo. Los ejes largo (L) y corto (W) de los tumores subcutáneos se midieron con calibres dos veces a la semana, y el volumen del tumor (TV) se calculó como  $(L \times W^2)/2$ . La TGI se calculó a partir de la diferencia entre los volúmenes medios de los tumores de los ratones tratados con vehículo y tratados con fármaco, expresada como un porcentaje del volumen medio del tumor del grupo de control tratado con vehículo, por la siguiente ecuación:

$$\% \text{ TGI} = \left( \frac{\text{Volumen medio del tumor}_{\text{control}} - \text{Volumen medio del tumor}_{\text{tratado con fármaco}}}{\text{Volumen medio del tumor}_{\text{control}}} \right) \times 100$$

El análisis estadístico inicial se hace por análisis de medidas repetidas de la varianza (RMANOVA), seguido de ensayo post hoc de Scheffe para múltiples comparaciones. Vehículo en solitario (DMSO al 5 % + Captisol<sup>®</sup> al 70 % (30 %), HCl al 7 % (pH 1), Captisol<sup>®</sup> al 18 % (30 %); o DMSO al 7 %, HCl al 7 % (pH 1), Captisol<sup>®</sup> al 70 % (30 %), Captisol<sup>®</sup> al 16 % (30 %) o similares) es el control negativo.

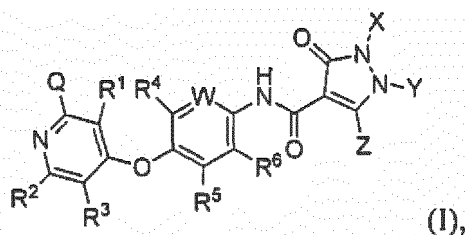
Tabla 5 Resultados seleccionados de estudios de modelo de xenoinjerto de tumor

% TGI (en el último día de dosis)	Modelos de xenoinjerto de U87MG	
	6 mg/kg	30 mg/kg
Ej. 8 (12 días)	32	78
Ej. 11 (12 días)	56	97

5 Finalmente, debe apreciarse que hay maneras alternativas de implementación de la presente invención. En consecuencia, las presentes realizaciones deben considerarse ilustrativas y no restrictivas y la invención no está limitada a los detalles dados en este documento, sino que puede modificarse dentro del alcance y los equivalentes de las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5

o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 Q es  $-N(R^c)C(=O)R^d$ ;  
W es  $CR^7$  o N;  
cada uno de X, Y y Z es independientemente H, D, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
15 cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10  
miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alquilen  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en donde cada uno de los alquilo (C<sub>1</sub>-  
20 C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo  
(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes  
seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -  
25 alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;  
cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, D, F, Cl, Br, CN, N<sub>3</sub>, OR<sup>a</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);  
cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> es independientemente H, alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -  
30 alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>),  
heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre  
O, S y N, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en donde cada uno  
del alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo  
(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo  
(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2,  
31 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y  
R<sup>d</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o  
35 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de X, Y y Z es independientemente alquilo  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo  
(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados  
independientemente entre O, S y N, -alquilenofenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en  
40 donde cada uno del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -  
alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-fenilo y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-  
(heteroarilo de 5-10 miembros) está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  
seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquilen (C<sub>1</sub>-  
C<sub>2</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es  
independientemente H, D, F o Cl.

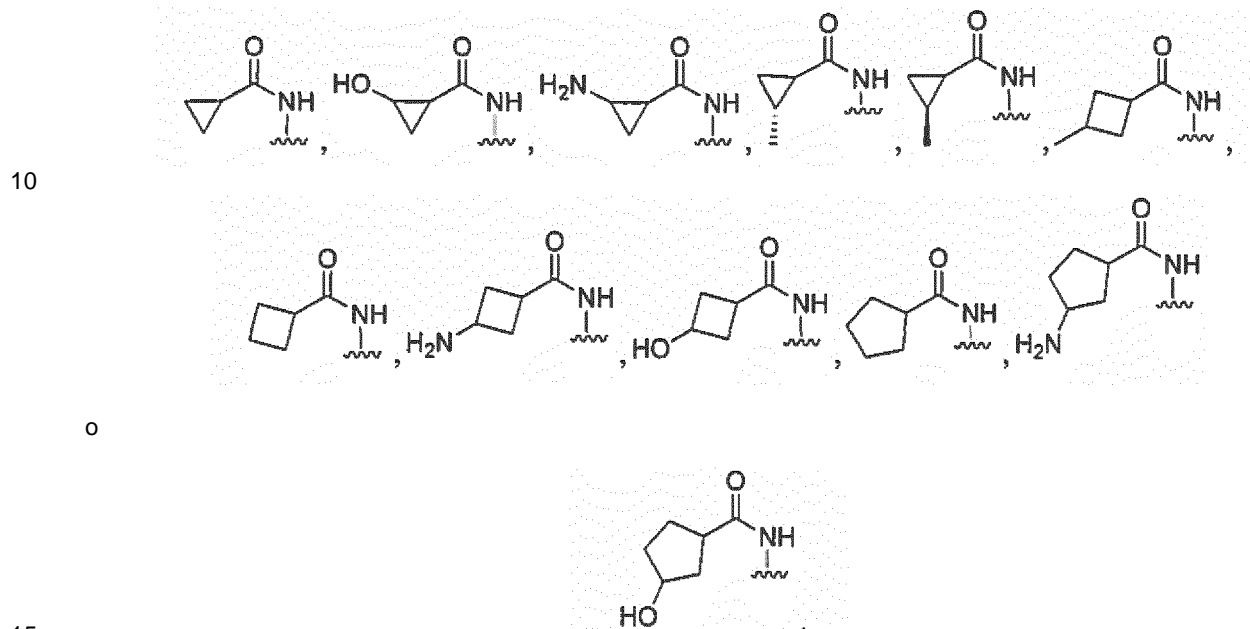
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> es independientemente H,  
50 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -  
alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en donde cada uno de los alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-  
C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está sin  
sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl,  
55 CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>d</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)  
está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D,  
F, CN, OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-

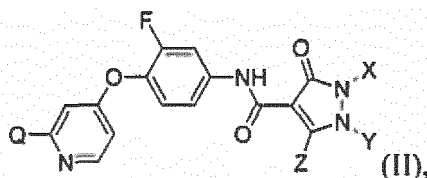
NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de X, Y y Z es independientemente H, D, CH<sub>3</sub>, grupo metilo sustituido con 1, 2 o 3 átomos de deuterio, etilo, propilo, isopropilo, fenilo o grupo fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F y Cl.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q es:



8. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (II):



en la que:

25 Q es -N(R<sup>c</sup>)C(=O)R<sup>d</sup>;  
 cada uno de X, Y y Z es independientemente H, D, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en donde cada uno del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, alquilenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>a</sup> y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;  
 cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), en donde cada uno del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5-10 miembros, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y  
 R<sup>d</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, OH, NH<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

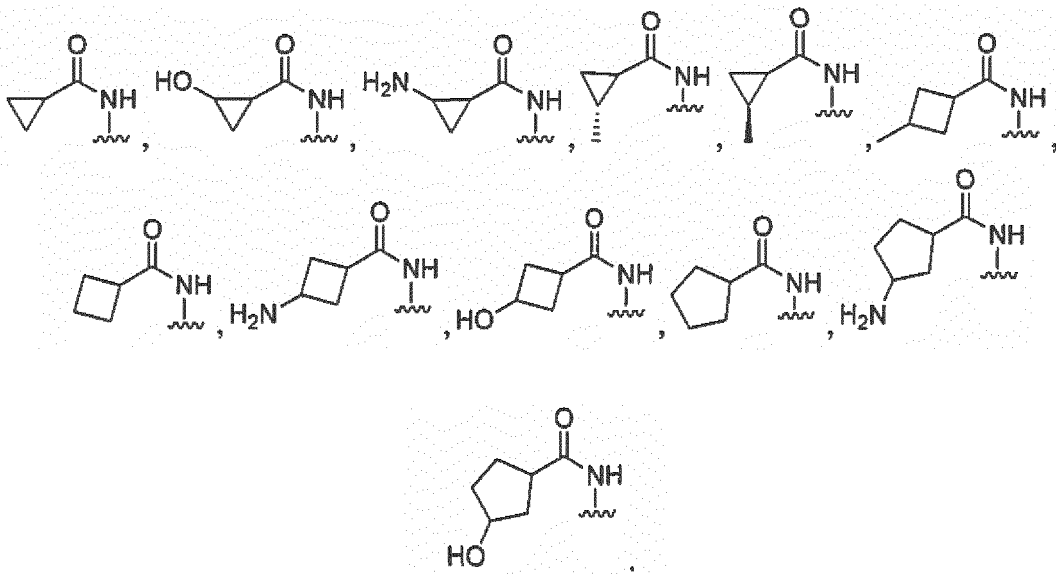


9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que cada uno de X, Y y Z es independientemente H, D, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo, en donde cada uno del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F y Cl.

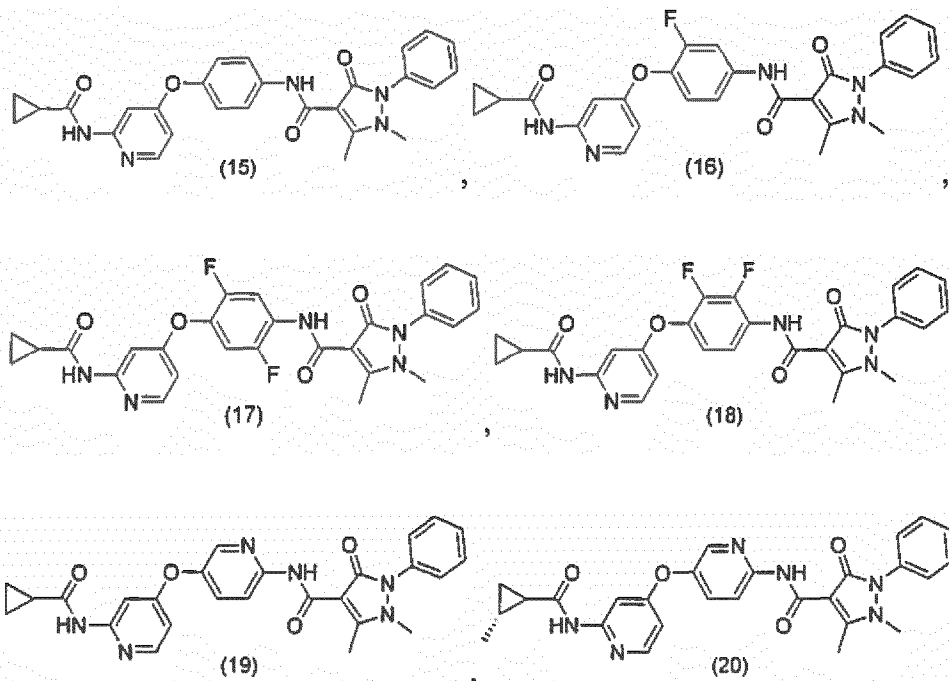
5 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en donde cada uno del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heterociclilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

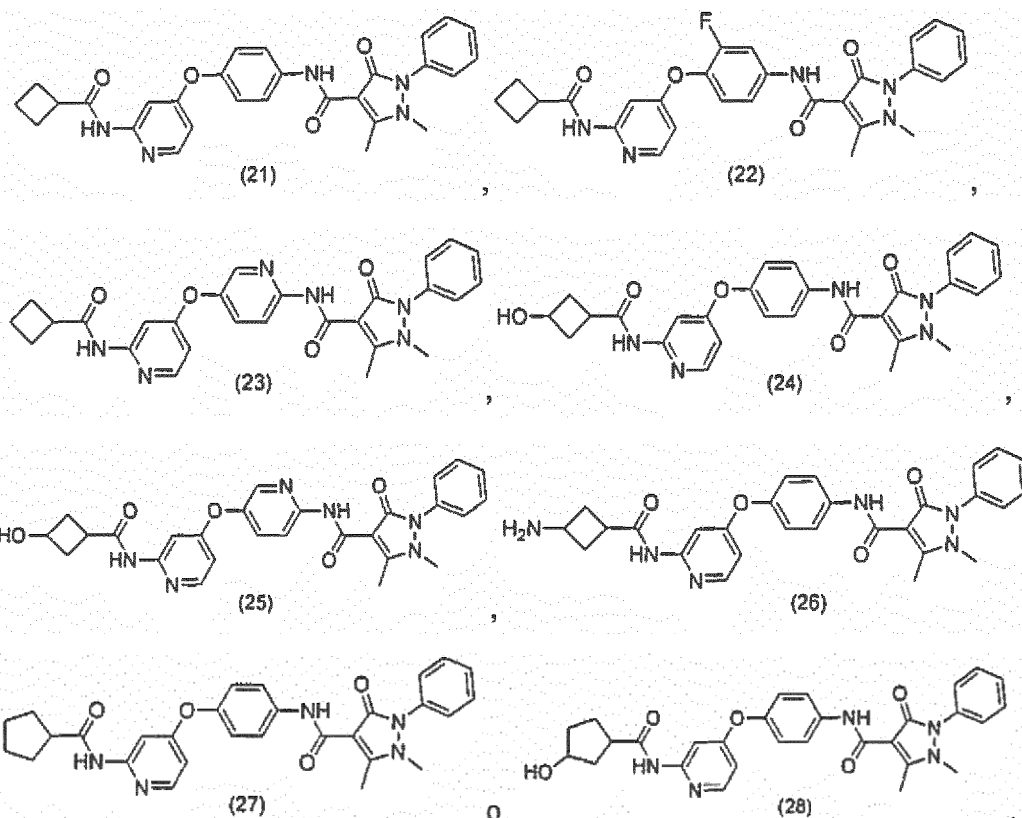
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que cada uno de X, Y y Z es independientemente H, D, Me, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, etilo, propilo, isopropilo, fenilo o grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F y Cl.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que Q es:



13. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una de las siguientes estructuras:





5

14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un medio, un excipiente, un diluyente, un adyuvante, un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende adicionalmente un agente terapéutico seleccionado de un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para tratar la aterosclerosis, un agente para tratar la fibrosis pulmonar y combinaciones de los mismos.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el agente terapéutico es adriamicina, rapamicina, temsírólimus, everólimus, ixabepilona, gemcitabina, ciclofosfamida, dexametasona, etopósido, fluorouracilo, afatinib, alisertib, amuvatinib, axitinib, bosutinib, brivanib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, dasatinib, danusertib, dovitinib, erlotinib, foretinib, ganetespi, gefitinib, ibrutinib, imatinib, iniparib, lapatinib, lenvatinib, linafanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, niraparib, nilotinib, oprozomib, olaparib, pazopanib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, ruxolitinib, saracatinib, saridegib, sorafenib, sunitinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vandetanib, veliparib, vemurafenib, vismodegib, volasertib, un interferón, carboplatino, topotecán, paclitaxel, vinblastina, vincristina, temozolomida, tositumomab, trabectedina, belimumab, bevacizumab, brentuximab, cetuximab, gemtuzumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, trastuzumab o una combinación de los mismos.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 para su uso en la prevención, el control, el tratamiento o la atenuación de la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente.

18. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el trastorno proliferativo es cáncer metastásico, cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de piel, cáncer de tiroides, un cáncer de la cabeza y el cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, un cáncer del SNC, glioblastoma, un trastorno mieloproliferativo, aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 para su uso en la inhibición o la modulación de la actividad de una proteína cinasa en una muestra biológica, que comprende poner en contacto una muestra biológica con el compuesto o la composición farmacéutica.

20. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la proteína cinasa es una tirosina cinasa receptora.

5 21. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la tirosina cinasa receptora es VEGFR, c-Met, Ron, Axl o una combinación de las mismas.