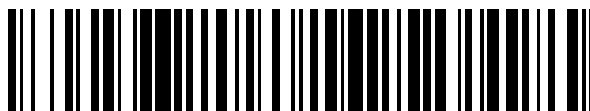


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 144**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2012 PCT/EP2012/075834**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13092512**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2012 E 12808361 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2794596**

54 Título: **Bencilpirazoles sustituidos**

30 Prioridad:

**21.12.2011 EP 11194896**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.10.2017**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(50.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim, DE y**

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**HITCHCOCK, MARION;**

**MENGEL, ANNE;**

**RICHTER, ANJA;**

**BRIEM, HANS;**

**EIS, KNUT;**

**PÜTTER, VERA;**

**SIEMEISTER, GERHARD;**

**PRECHTL, STEFAN;**

**FERNÁNDEZ-MONTALVÁN, AMAURY ERNESTO;**

**STEGMANN, CHRISTIAN;**

**HOLTON, SIMON;**

**GNOTH, MARK JEAN y**

**PREUSSE, CORNELIA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 638 144 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

Bencilpirazoles sustituidos

**Campo de aplicación de la invención**

5 La invención se refiere a compuestos de bencilpirazol sustituidos, un procedimiento para su producción y el uso de los mismos.

**Antecedentes de la invención**

10 Una de las características más fundamentales de las células cancerosas es su capacidad para mantener una proliferación crónica, en tanto en los tejidos normales las células ingresan y avanzan por el ciclo de división celular estrictamente controladas para asegurar la homeostasis de la cantidad de células y el mantenimiento de la función del tejido normal. La pérdida del control de la proliferación se destacó como uno de las seis características del cáncer [Hanahan D y Weinberg RA, *Cell* 100, 57, 2000; Hanahan D y Weinberg RA, *Cell* 144, 646, 2011].

El ciclo de división celular (o ciclo celular) eucariota asegura la duplicación del genoma y su distribución en las células hijas mediante la etapa por una secuencia de eventos coordinada y regulada. El ciclo celular se divide en cuatro fases sucesivas:

- 15 1. La fase G1 representa el tiempo transcurrido antes de la replicación del ADN, durante el cual la célula crece y es sensible a los estímulos externos.  
 2. En la fase S la célula replica su ADN y  
 3. En la fase G2 se hacen los preparativos para ingresar en la mitosis.  
 20 4. En la mitosis (fase M), los cromosomas duplicados se separan sostenidos por un dispositivo de husos conformado por microtúbulos, y se completa la división celular en dos células hijas.

Para asegurar la extraordinariamente elevada fidelidad necesaria para una distribución precisa de los cromosomas a las células hijas, el pasaje por el ciclo celular está estrictamente regulado y controlado. Las enzimas que son necesarias para el avance por el ciclo deben ser activadas en el momento preciso y también deben desactivarse tan pronto como haya pasado la fase correspondiente. Los correspondientes puntos de control ("puntos de comprobación") detienen o demoran el avance por el ciclo celular si se detectan daños del ADN o si no se ha completado aún la replicación del ADN o la creación del dispositivo de husos. El punto de comprobación mitótico (también conocido como punto de comprobación de husos o punto de comprobación del ensamblaje de husos) controla la unión precisa de los microtúbulos del dispositivo de husos a los cinetocoros (el sitio de unión de los microtúbulos) de los cromosomas duplicados. El punto de comprobación mitótico es activo mientras haya cinetocoros y genera una señal de espera para darle tiempo a la célula en división para que asegure si cada cinetocoro está unido a un polo del huso y para corregir los errores de unión. Por consiguiente, el punto de comprobación mitótico impide que una célula mitótica complete la división celular con cromosomas no unidos o erróneamente unidos [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, *Biochem. Biophys. Acta* 1786, 24, 2008; Musacchio A y Salmon ED, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 8, 379, 2007]. Una vez que todos los cinetocoros están conectados con los polos del huso mitótico de una manera bipolar (anfitélica) correcta, el punto de comprobación se completó apropiadamente y la célula ingresa en anafase y avanza por la mitosis.

El punto de comprobación mitótico está determinado por una red compleja de numerosas proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (deficiente en arresto mitótico, MAD 1-3) y Bub (brotación desinhibida por benzimidazol, Bub 1-3), Mps1 quinasa, cdc20, así como otros componentes [revisado en Bolanos-Garcia VM y Blundell TL, *Trends Biochem. Sci.* 36, 141, 2010], muchos de los cuales están sobreexpresados en las células en proliferación (por ejemplo, células cancerosas) y en los tejidos [Yuan B *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 12, 405, 2006]. La principal función de un punto de comprobación mitótico no cumplido es la de mantener el complejo/ciclosoma que promueve a la anafase (APC/C) en un estado inactivo. Tan pronto como el punto de comprobación es considerado cumplido, la APC/C ubiquitinoligasa es dirigida la ciclina B y a la securina para una degradación proteolítica que conduce a la separación de los cromosomas apareados y la salida de la mitosis.

Las mutaciones inactivas de la Ser/Thr quinasa Bub1 impidieron la demora en el avance por la mitosis con el tratamiento de células de la levadura *S. cerevisiae* con drogas desestabilizantes de los microtúbulos, lo cual condujo a la identificación de Bub1 como la proteína del punto de comprobación mitótico [Roberts BT *et al.*, *Mol. Cell Biol.*, 14, 8282, 1994]. Algunas publicaciones recientes ofrecen evidencia que Bub1 cumple múltiples roles durante la mitosis que fueron revisados por Elowe [Elowe S, *Mol. Cell Biol.* 31, 3085, 2011]. En particular, Bub1 es una de las primeras proteínas del punto de comprobación mitótico que se une a los cinetocoros de los cromosomas duplicados y probablemente actúa como una proteína del andamiaje para constituir el complejo del punto de comprobación mitótico. Aún más, por medio de la fosforilación de la histona H2A, Bub1 localiza a la proteína shugoshina en la región centromérica de los cromosomas para impedir una segregación prematura de los cromosomas apareados [Kawashima *et al.*, *Science* 327, 172, 2010]. Además, junto con la Histona H3 fosforilada con Thr-3, la proteína shugoshina funciona como un sitio de unión para el complejo pasajero de cromosomas que incluye a las proteínas survivina, borealina, INCENP y Aurora B. El complejo pasajero de cromosomas es considerado como un sensor de tensión dentro del mecanismo del punto de comprobación mitótico, que disuelve las uniones de microtúbulos-

cinetocoros formados erróneamente tales como las uniones sintéticas (ambos cinetocoros hermanas están unidos a un polo de huso) o merotélico (un cinetocoro está unido a dos polos de husos) [Watanabe Y, *Cold Spring Hars. aymp. Quant. Biol.* 75, 419, 2010].

5 La función de un punto de comprobación mitótico incompleto se ha relacionado con la aneuploidía y la tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, *Cancer Res.*, 67, 10103, 2007; King RW, *Biochim Biophys Acta* 1786, 4, 2008]. Por el contrario, se ha observado que una inhibición completa del punto de comprobación mitótico resulta en una severa segregación errónea de cromosomas y en la inducción de apoptosis en células tumorales [Kops GJ *et al.*, *Nature Rev. Cancer* 5, 773, 2005; Schmidt M y Medema RH, *Cell Cycle* 5, 159, 2006; Schmidt M y Bastians H, *Drug Res. Updates* 10, 162, 2007]. Por consiguiente, la anulación del punto de comprobación mitótico por inhibición farmacológica de los componentes del punto de comprobación mitótico, tal como la Bub1 quinasa, representa un nuevo enfoque para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo tumores sólidos tales como carcinomas, sarcomas, leucemias y formas malignas linfoides o otros trastornos, asociados con una proliferación celular descontrolada.

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la Bub1 quinasa.

15 Las drogas anti-mitóticas establecidas, tales como los alcaloides vinca, los taxanos o las epitolonas, activan el punto de comprobación mitótico, induciendo un arresto mitótico ya sea por estabilización o desestabilización de la dinámica de los microtúbulos. Este arresto impide la separación de los cromosomas duplicados para formar las dos células hijas. Un arresto prolongado en la mitosis fuerza a la célula hacia una salida de la mitosis sin una citocinesis (retraso o adaptación mitótica) o hacia una catástrofe mitótica que conduce a la muerte celular [Rieder CL y Maiato H, *Dev. Cell* 7, 637, 2004]. Por el contrario, los inhibidores de Bub1 impiden el establecimiento y/o la funcionalidad del punto de comprobación mitótico, lo cual finalmente da como resultado una segregación errónea severa de los cromosomas, inducción de apoptosis y muerte celular.

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de Bub1 deberían tener valor terapéutico para el tratamiento de los trastornos proliferativos asociados con un aumento de los procedimientos celulares proliferativos descontrolados tales como, por ejemplo, cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades cardiovasculares o enfermedades fúngicas en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

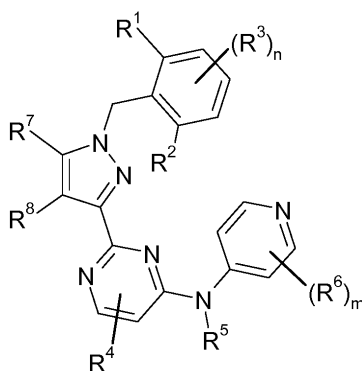
Debido al hecho que se considera que especialmente la enfermedad del cáncer, expresada por procedimientos celulares proliferativos en tejidos de diferentes órganos del cuerpo humano o animal, aún no se considera como una enfermedad controlada a pesar del hecho que ya existen suficientes terapias con fármacos, aún persiste una fuerte necesidad de proporcionar otros fármacos nuevos terapéuticamente útiles, que preferentemente inhiban nuevas dianas y proporcionen nuevas opciones terapéuticas.

En el campo de los inhibidores de bub1 quinasa hasta el presente no hay publicaciones en el estado de la técnica. Sin embargo, en el campo de los estimulantes de sGC que es completamente diferente del campo de la oncología, hay antecedentes, por ejemplo, el documento WO1012/003405, en el que se divulgan compuestos estructuralmente relacionados para un propósito totalmente diferente que se basa en el efecto de la prevención, el manejo y tratamiento de trastornos tales como hipertensión pulmonar, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, inflamación, trombosis, fibrosis e insuficiencia renal, cirrosis hepática, disfunción eréctil y otros trastornos cardiovasculares.

### **Descripción de la invención**

40 De esta manera, los inhibidores de Bub1 representan compuestos valiosos que deberían complementar las opciones terapéuticas, ya sea como agentes individuales o en combinación con otros fármacos.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

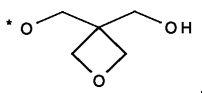
$R^1/R^2$  son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o fenil-S-,  
 $R^3$  es independientemente entre sí hidrógeno, 1-6C-alcoxi, halógeno, 2-6Calquenilo, 3-6C-cicloalquilo, 1-6C-haloalcoxi o C(O)OH,

5  $n$  es 1 - 3,  
 $R^4$  es

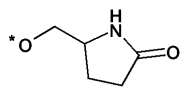
(a) hidrógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) 1-6C-alcoxi opcionalmente sustituido con

10 (c1) 1-2 OH,  
 (c2)  $NR^9R^{10}$ ,  
 (c3) 1-4C-alquil-S-,  
 (c4) 1-4C-alquil-S(O)-,  
 15 (c5) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,  
 (c6) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

(d)



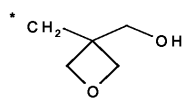
en el que el \* es el punto de fijación,  
 (e)



20 en el que el \* es el punto de fijación,  
 (f) ciano,  
 (g) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,

$R^5$  es

25 (a) hidrógeno,  
 (b) 2-6C-hidroxialquilo,  
 (c)



30 en el que el \* es el punto de fijación  
 (d) -C(O)-(1-6C-alquilo),  
 (e) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),  
 (f) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),

$R^6$  es hidrógeno, halógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)OR<sup>13</sup> o C(O)NHOH,

35  $R^7$  es hidrógeno, 1-6C-alquilo, 2-6C-alqueno, 1-6C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

$R^8$  es hidrógeno o 1-6C-alquilo,

$m$  es 1-4,

$R^9, R^{10}$  son independientemente entre sí hidrógeno o 1-6C-alquilo,

35  $R^{11}, R^{12}$  son independientemente entre sí hidrógeno, 1-6C-alquilo, 2-6C-hidroxialquilo o (1-4C-alquil)-SO<sub>2</sub>-(1-4C-alquilo),

40  $R^{13}$  es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

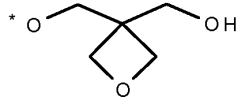
en la que

45  $R^1/R^2$  son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno,  
 $R^3$  es independientemente entre sí hidrógeno, 1-6C-alcoxi, halógeno, 2-6Calquenilo, 3-6C-cicloalquilo, 1-6C-

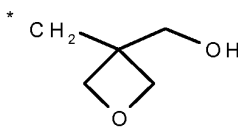
haloalcoxi  
n 1 - 3,  
R<sup>4</sup> es

(a) hidrógeno; (b) hidroxil; (c) 1-4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con (c1) 1-2 OH, (c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>), (d)

5



en el que el \* es el punto de fijación,  
R<sup>5</sup> es (a) hidrógeno, (b) 2-6C-hidroxi alquilo, (c),



10

en el que el \* es el punto de fijación,  
(d) -C(O)-(1-6C-alquilo)  
(e) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo)  
(f) -C(O)-(1-46C-alquilen)-O-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo)

R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup> R<sup>12</sup>,

15

R<sup>7</sup> es hidrógeno, 1-6C-alquilo, 2-6C-alqueno, 1-6C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>8</sup> es hidrógeno, 1-6C-alquilo,

m es 1-4

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-6C-alquilo,

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-6C-alquilo o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

20

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o fenil-S-,

R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, 1-4C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, 1-4Chaloalcoxi o C(O)OH,

25

n es 1 - 3

R<sup>4</sup> es

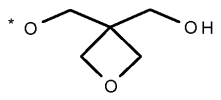
(a) hidrógeno,  
(b) hidroxil,  
(c) 1-4C-alcoxi opcionalmente sustituido con

30

(c1) 1-2 OH,  
(c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
(c3) 1-4C-alquil-S-,  
(c4) 1-4C-alquil-S(O)-,  
(c5) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,  
(c6) S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

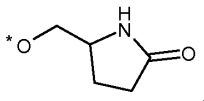
35

(d)



en el que el \* es el punto de fijación,

(e)



40

en el que el \* es el punto de fijación,

(f) ciano,

(g) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,  
R<sup>5</sup> es hidrógeno,

- 5 R<sup>6</sup> es hidrógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)OR<sup>13</sup> o C(O) NHOH,  
R<sup>7</sup> es 2-4C-alqueno, 1-4C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
R<sup>8</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,  
m es 1-4,  
R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o 1-4C-alquilo,  
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-4C-alquilo, 2-6C-hidroalquilo o (1-4C-alquil)-SO<sub>2</sub>-(1-4C-  
10 alquilo),  
R<sup>13</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

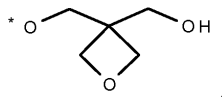
Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

- 15 R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o fenil-S-,  
R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, 1-4C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, 1-4Chaloalcoxi o C(O)OH,  
n es 1-3,  
R<sup>4</sup> es

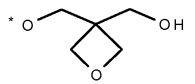
- 20 (a) hidrógeno;  
(b) hidroxil;  
(c) 1-4C-alcoxi opcionalmente sustituido con

- 25 (c1) OH,  
(c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
(c3) 1-4C-alquil-S-,  
(c4) 1-4C-alquil-S(O)-,  
(c5) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,  
(c6) s(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

(d)



- 30 en el que el \* es el punto de fijación,  
(e)



en el que el \* es el punto de fijación,

- 35 (f) ciano,  
(g) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,  
R<sup>5</sup> es hidrógeno,

- 40 R<sup>6</sup> es hidrógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)OR<sup>13</sup> o C(O) NHOH,  
R<sup>7</sup> es 2-4C-alqueno, 1-4C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
R<sup>8</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,  
m es 1  
R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o 1-4C-alquilo,  
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-4C-alquilo, 2-4C-hidroalquilo o (1-4C-alquil)-SO<sub>2</sub>-(1-4C-  
alquilo),  
R<sup>13</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

- 45 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o fenil-S-,

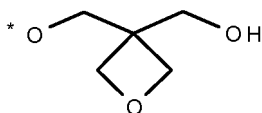
R<sup>3</sup> es independientemente en cada caso hidrógeno, 1-4C-alcoxi, halógeno, 2-4C-alqueno, 3-6C-cicloalquilo, 1-4C-haloalcoxi o C(O)OH,

n es 1 - 3,  
R<sup>4</sup> es

5 (a) hidrógeno,  
(b) hidroxilo,  
(c) 1-4C-alcoxi opcionalmente sustituido con

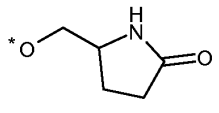
10 (c1) 1-2 OH,  
(c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
(c3) 1-4C-alquil-S-,  
(c4) 1-4C-alquil-S(O)-,  
(c5) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,  
(c6) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

(d)



15

en el que el \* es el punto de fijación,  
(e)

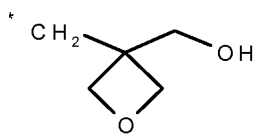


20

en el que el \* es el punto de fijación,  
(f) ciano,  
(g) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,

R<sup>5</sup> es

25 (a) hidrógeno,  
(b) 2-4C-hidroxi alquilo,  
(c)



en el que el \* es el punto de fijación,

30 (d) -C(O)-(1-4C-alquilo),  
(e) -C(O)-(1-4C-alquilen)-O-(1-4C-alquilo),  
(f) -C(O)-(1-4C-alquilen)-O-(1-4C-alquilen)-O-(1-4C-alquilo),

R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup> R<sup>12</sup>, C(O)OR<sup>13</sup> o C(O)NHOH,  
R<sup>7</sup> es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 2-4C-alqueno, 1-4C-alcoxi, 3-4C-cicloalquilo, o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
R<sup>8</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,  
m es 1-4,

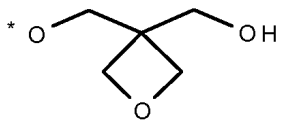
35 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o 1-4C-alquilo,  
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-4C-alquilo, 2-4C-hidroxi alquilo o (1-4C-alquil)-SO<sub>2</sub>-(1-4C-alquilo),  
R<sup>13</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

40 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

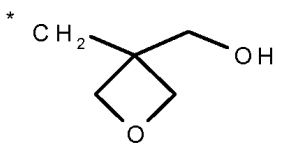
R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno,  
 R<sup>3</sup> es independientemente entre sí hidrógeno, 1-4C-alcoxi, halógeno, 2-4C-alqueno, 3-6C-cicloalquilo, haloalcoxi  
 n 1 - 3,  
 R<sup>4</sup> es

- 5 (a) hidrógeno; (b) hidroxilo; (c) 1-4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con (c1) 1-2 OH,  
 (c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (d)



en el que el \* es el punto de fijación,

R<sup>5</sup> es (a) hidrógeno, (b) 2-4C-hidroalquilo, (c)



10

en el que el \* es el punto de fijación,

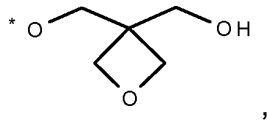
- (d) -C(O)-(1-4C-alquilo)  
 (e) -C(O)-(1-4C-alquilen)-O-(1-4C-alquilo)  
 (f) -C(O)-(1-4C-alquilen)-O-(1-4C-alquilen)-O-(1-4C-alquilo)

- 15 R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 2-4C-alqueno, 1-4C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 R<sup>8</sup> es hidrógeno, 1-4C-alquilo,  
 m es 1-4

- 20 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-4C-alquilo,  
 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-4C-alquilo,  
 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido,  
 tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)  
 en la que

- 25 R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno  
 R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, 1-4C-alcoxi,  
 n 1 - 3,  
 R<sup>4</sup> es (b) hidroxilo; (c) 1-4C-alcoxi opcionalmente sustituido con (c1) 1-2 OH, (c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (d)



30 en el que el \* es el punto de fijación,

- R<sup>5</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
 R<sup>7</sup> es 2-4C-alqueno, 1-4C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 R<sup>8</sup> es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

35 m es 1-4

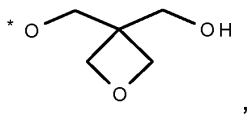
- R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-4C-alquilo,  
 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son hidrógeno,  
 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido,  
 tautómero o estereoisómero.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)  
 en la que

R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno,  
 R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, 1-4C-alcoxi,  
 n es 1,



R<sup>4</sup> es (b) hidroxilo; (c) 1-4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con (c1) OH, (c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (d)



en el que el \* es el punto de fijación,

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

5 R<sup>6</sup> es hidrógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

R<sup>7</sup> es 2-4C-alqueno, 1-4C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>8</sup> es hidrógeno, 1-4C-alquilo,

m es 1

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-4C-alquilo,

10 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son hidrógeno,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que,

15 R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro o fenil-S-,

R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor, metoxi, etoxi, ciclopropilo, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o C(O)OH,

n es 1 - 3,

R<sup>4</sup> es

(a) hidrógeno,

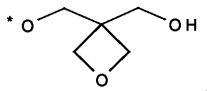
20 (b) hidroxilo,

(c) metoxi que está opcionalmente sustituido con -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

(d) etoxi que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

(e) propoxi que se sustituye con -SCH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

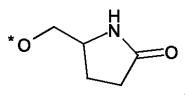
(f)



25

en la que el \* es el punto de fijación

(g)



en la que el \* es el punto de fijación,

30 (h) ciano,

(i) -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

(k) -S(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno, ciano, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)OR<sup>13</sup> o C(O)NHOH,

35 R<sup>7</sup> es vinilo, metoxi, etoxi, ciclopropilo o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

R<sup>8</sup> es hidrógeno, metilo o etilo

m es 1

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son hidrógeno o metilo,

R<sup>11</sup> es hidrógeno

40 R<sup>12</sup> es metilo, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

R<sup>13</sup> es hidrógeno o etilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

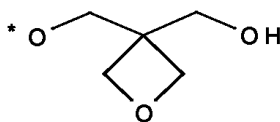
45 en la que,

R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, flúor o cloro,

R<sup>3</sup> es hidrógeno, metoxi o etoxi,

n es 1,

R<sup>4</sup> es (a) hidroxilo, (b) metoxi, o (c) etoxi (que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (d)



5 en el que el \* es el punto de fijación,

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno, ciano, C(O)NH<sub>2</sub>

R<sup>7</sup> es vinilo,

metoxi, etoxi, ciclopropilo

R<sup>8</sup> es hidrógeno, metilo,

10 m es 1

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son metilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

15 R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o fenil-S-,  
 R<sup>3</sup> es independientemente en cada caso hidrógeno, 1-6C-alcoxi, halógeno, 2-6C-alqueno, 3-6C-cicloalquilo, 1-6C-haloalcoxi o C(O)OH,  
 n es 1 - 3,  
 R<sup>4</sup> es

20 (c) 1-6C-alcoxi opcionalmente sustituido con

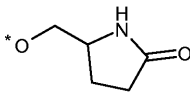
(c3) 1-4C-alquil-S-,

(c4) 1-4C-alquil-S(O)-,

(c5) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,

(c6) S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

25 (e)



en el que el \* es el punto de fijación

(f) ciano

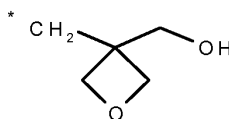
(g) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,

30 R<sup>5</sup> es

(a) hidrógeno,

(b) 2-6C-hidroalquilo,

(c),



35 en el que el \* es el punto de fijación,

(d) -C(O)-(1-6C-alquilo),

(e) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),

(f) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),

40 R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)OR<sup>13</sup> o C(O)NHOH,

R<sup>7</sup> es hidrógeno, 1-6C-alquilo, 2-6C-alqueno, 1-6C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>8</sup> es hidrógeno o 1-6C-alquilo,

m es 1-4,

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o 1-6C-alquilo,

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-6C-alquilo, 2-6C-hidroxiálquilo o 2-(metilsulfonyl)etilo,  
R<sup>13</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

5 En aún otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

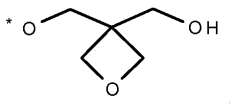
R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o fenil-S-,  
R<sup>3</sup> es independientemente en cada caso hidrógeno, 1-6C-alcoxi, halógeno, 2-6C-alqueno, 3-6C-cicloalquilo, 1-6C-haloalcoxi o C(O)OH,

10 n es 1 - 3,  
R<sup>4</sup> es (a) hidrógeno,

(c) 1-6C-alcoxi opcionalmente sustituido con

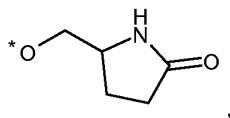
(c1) 1-2 OH,  
(c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
(c3) 1-4C-alquil-S-,  
15 (c4) 1-4C-alquil-S(O)-, (c5) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,  
(c6) S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

(d)



en el que el \* es el punto de fijación,

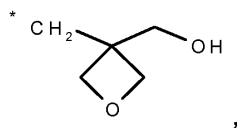
20 (e)



en el que el \* es el punto de fijación,

R<sup>5</sup> es

25 (a) hidrógeno,  
(b) 2-6C-hidroxiálquilo  
(c)



en el que el \* es el punto de fijación,

30 (d) -C(O)-(1-6C-alquilo),  
(e) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),  
(f) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),

R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup> R<sup>12</sup>, C(O)OR<sup>13</sup> o C(O)NHOH,

R<sup>7</sup> es hidrógeno, 1-6C-alquilo, 2-6C-alqueno, 1-6C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, R<sup>8</sup> es hidrógeno o 1-6C-alquilo,

35 m es 1-4,

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o 1-6C-alquilo,

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-6C-alquilo, 2-6C-hidroxiálquilo o 2-(metilsulfonyl)etilo,

R<sup>13</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

40 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

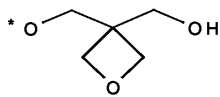
En un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o fenil-S-, R<sup>3</sup> es independientemente entre sí hidrógeno, 1-6C-alcoxi, halógeno, 2-6C-alqueno, 3-6C-cicloalquilo, 1-6C-haloalcoxi o C(O)OH,  
 n es 1 - 3,  
 R<sup>4</sup> es

- 5 (a) hidrógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) 1-6C-alcoxi opcionalmente sustituido con

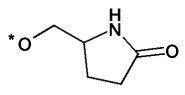
- 10 (c1) 1-2 OH,  
 (c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 (c3) 1-4C-alquil-S-,  
 (c4) 1-4C-alquil-S(O)-,  
 (c5) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,  
 (c6) S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

(d)



15 en el que el \* es el punto de fijación,

(e)

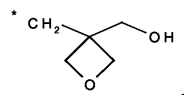


en el que el \* es el punto de fijación,

- 20 (f) ciano,  
 (g) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,

R<sup>5</sup> es

(c)



25 en el que el \* es el punto de fijación,  
 (e) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),  
 (f) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),

30 R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup> R<sup>12</sup>, C(O)OR<sup>13</sup> o C(O)NHOH,  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno, 1-6C-alquilo, 2-6C-alqueno, 1-6C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 R<sup>8</sup> es hidrógeno o 1-6C-alquilo,  
 m es 1-4,  
 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o 1-6C-alquilo,  
 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-6C-alquilo, 2-6C-hidroalquilo o 2-(metilsulfonyl)etilo,  
 R<sup>13</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

35 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o fenil-S-,

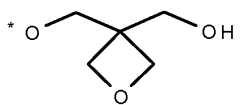
40 R<sup>3</sup> es independientemente entre sí hidrógeno, 1-6C-alcoxi, halógeno, 2-6C-alqueno, 3-6C-cicloalquilo, 1-6C-haloalcoxi o C(O)OH,

n es 1 - 3,  
R<sup>4</sup> es

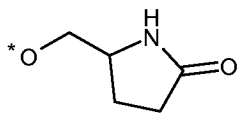
(a) hidrógeno,  
(c) 1-6C-alcoxi opcionalmente sustituido con

5 (c1) 1-2 OH,  
(c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
(c3) 1-4C-alquil-S-,  
(c4) 1-4C-alquil-S(O)-,  
10 (c5) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,  
(c6) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

(d)



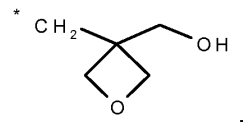
en el que el \* es el punto de fijación  
(e)



15

en el que el \* es el punto de fijación

R<sup>5</sup> es  
(c)



20 en el que el \* es el punto de fijación,  
(e) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),  
(f) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),

25 R<sup>6</sup> es hidrógeno, -C(O)NH-(1-3C-alquil)-OH, -C(O)NH-(1-3C-alquil)-SO<sub>2</sub>-(1-3C-alquilo), o C(O)NHOH,  
R<sup>7</sup> es hidrógeno, 1-6C-alquilo, 2-6C-alqueno, 1-6C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
R<sup>8</sup> es hidrógeno o 1-6C-alquilo, m es 1-4,  
R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o 1-6C-alquilo,  
R<sup>13</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

30 En un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
2-[5-(dimetilamino)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
35 2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
2-[5-etoxi-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
2-(1-bencil-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
2-(1-bencil-5-etenil-1H-pirazol-3-il)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo,  
2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
40 2-[5-ciclopropil-1-(2,6-diclorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
2-[5-ciclopropil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
2-[1-(2,6-diclorobencil)-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,

2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 {3-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]oxetan-3-il}metanol,  
 5 2-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)etanol,4-[(2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il]amino)piridin-3-carboxamida,  
 ácido 2,4-dicloro-3-[(5-ciclopropil-3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-4-metil-1*H*-pirazol-1-il]metil)benzoico

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

2-[5-ciclopropil-1-[4-etoxi-2-fluoro-6-(fenilsulfanil)bencil]-4-metil-1*H*pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 15 1-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metansulfonamida,  
 5-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]pirrolidin-2-ona,  
 5-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]pirrolidin-2-ona enantiómero 1 con  $\alpha = -68,8^\circ$  (8,4 mg/ml DMSO),  
 20 5-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]pirrolidin-2-ona enantiómero 2 con  $\alpha = 81,9^\circ$  (9,1 mg/ml DMSO),  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 25 [3-[(2-[5-ciclopropil-1-[4-etoxi-2-fluoro-6-(fenilsulfanil)bencil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]oxetan-3-il}metanol,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 4-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il]amino)nicotinamida,  
 30 4-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il]amino)nicotinamida,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-(dimetilamino)-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,  
 35 4-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il]amino)nicotinonitrilo,  
 4-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il]amino)nicotinato de etilo,  
 4-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il]amino)nicotinonitrilo,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-(metilsulfonil)-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 40 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-(isopropilsulfonil)-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 4-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il]amino)nicotinato de etilo,  
 2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 4-[(2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il]amino)nicotinato de etilo,  
 45 2-[5-ciclopropil-1-(4-ciclopropil-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina enantiómero 1 con  $\alpha = -21,3^\circ$  (10,0 mg/ml DMSO),  
 50 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina enantiómero 2 con  $\alpha = 20,6^\circ$  (10,3 mg/ml DMSO),  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 55 2-[5-ciclopropil-1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-4-metil-1*H*pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-4-metil-1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 60 ácido 4-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il]amino)nicotínico,  
 ácido 4-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il]amino)nicotínico,  
 ácido 4-[(2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il]amino)nicotínico,

- 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-metilnicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-(2-hidroxi)etilnicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-(2-hidroxi)etilnicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-hidroxinicotinamida,  
 4-({2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinamida.
- o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-[5-ciclopropil-1-[4-etoxi-2-fluoro-6-(fenilsulfanil)bencil]-4-metil-1*H*pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 1-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metansulfonamida,  
 5-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]pirrolidin-2-ona, enantiómero 1,  
 5-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]pirrolidin-2-ona, enantiómero 2,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 [3-[(2-[5-ciclopropil-1-[4-etoxi-2-fluoro-6-(fenilsulfanil)bencil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]oxetan-3-il]-metanol,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinamida,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-(dimetilamino)-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinato de etilo,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinato de etilo,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-ciclopropil-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-4-metil-1*H*pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-4-metil-1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 ácido 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotínico,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-metilnicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-(2-hidroxi)etilnicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-(2-hidroxi)etilnicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-

(metilsulfonil)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-hidroxinicotinamida.

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-metoxi-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-(dimetilamino)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-etoxi-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-(1-bencil-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-(1-bencil-5-etenil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(2,6-diclorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[1-(2,6-diclorobencil)-5-metoxi-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 {3-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]oxetan-3-il}metanol,  
 2-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol  
 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,  
 ácido 2,4-dicloro-3-({5-ciclopropil-3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-4-metil-1*H*-pirazol-1-il}metil)benzoico,  
 2-[5-ciclopropil-1-[4-etoxi-2-fluoro-6-(fenilsulfanil)bencil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 1-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metansulfonamida,  
 5-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]pirrolidin-2-ona, enantiómero 1,  
 5-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]pirrolidin-2-ona, enantiómero 2,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 [3-[(2-[5-ciclopropil-1-[4-etoxi-2-fluoro-6-(fenilsulfanil)bencil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]oxetan-3-il}metanol,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinamida,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-(dimetilamino)-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo,  
 etilo 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinato,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-(metilsulfonil)-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-(isopropilsulfonil)-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinato de etilo,  
 2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 4-({2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinato de etilo,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-ciclopropil-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-



- 4-amina enantiómero 1 con  $\alpha = -21,3^\circ$  (10,0 mg/ml DMSO),  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina enantiómero 2 con  $\alpha = 20,6^\circ$  (10,3 mg/ml DMSO),  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfinil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-4-metil-1*H*pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-4-metil-1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 ácido 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotínico,  
 ácido 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotínico,  
 ácido 4-({2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotínico,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonyl)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-metilnicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-(2-hidroxi)etilnicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-(2-hidroxi)etilnicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonyl)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonyl)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-hidroxinicotinamida,  
 4-({2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinamida
- o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-metoxi-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina  
 2-[5-(dimetilamino)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-etoxi-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-(1-bencil-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-(1-bencil-5-etenil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(2,6-diclorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[1-(2,6-diclorobencil)-5-metoxi-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 {3-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]oxetan-3-il}metanol,  
 2-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol,  
 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,  
 ácido 2,4-dicloro-3-({5-ciclopropil-3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-4-metil-1*H*-pirazol-1-il}metil)benzoico,  
 2-[5-ciclopropil-1-[4-etoxi-2-fluoro-6-(fenilsulfanil)bencil]-4-metil-1*H*pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 1-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metansulfonamida,  
 5-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]pirrolidin-2-ona, enantiómero 1,  
 5-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]pirrolidin-2-ona, enantiómero 2,

- 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 [3-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2-fluoro-6-(fenilsulfanil)bencil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil)oxetan-3-il]-metanol
- 5 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinamida,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 10 2-[5-(dimetilamino)-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinato de etilo,
- 15 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinato de etilo,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-ciclopropil-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 20 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 25 2-[5-ciclopropil-4-metil-1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina  
 ácido 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotínico,
- 30 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-metilnicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-(2-hidroxi)etil]nicotinamida,
- 35 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-(2-hidroxi)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-
- 40 (metilsulfonil)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-hidroxinicotinamida

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

- 45 Aún otro aspecto de la invención son

2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina y

4-({2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo.

- Un aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) como se describe en los ejemplos que se caracterizan por sus nombres en el título como se reivindican en la reivindicación 5 y sus estructuras así como también las subcombinaciones de todos los residuos específicamente divulgados en los compuestos de los ejemplos.

Otro aspecto de la presente invención son los intermedios tales como se usan en su síntesis.

Si las realizaciones de la invención como se revela en el presente documento se refieren a compuestos de fórmula (I), queda entendido que dichas realizaciones se refieren a los compuestos de fórmula (I) como se revela en cualquiera de las reivindicaciones y los ejemplos.

- 55 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en los que  $R^1$ ,  $R^2$  son independientemente entre sí hidrógeno o halógeno (especialmente flúor, cloro, bromo).

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en los que  $R^1$ ,  $R^2$  es flúor o cloro.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> es flúor.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> es -S-fenilo.

- 5 Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en los que R<sup>3</sup> es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, halógeno, 1-4C-alquilo, 2-4C-alquenilo o 3-6C-cicloalquilo.

Aún otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es hidrogeno o 1-4C-alcoxi.

Aún otro aspecto de la invención son compuestos de formula (I), en la que

- 10 R<sup>3</sup> es -C(O)OH.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>3</sup> es halógeno, 1-4C-alquilo, 2-4C-alquenilo o 3-6C-cicloalquilo.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>3</sup> está en la posición orto o bien en la posición meta en relación con R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>.

- 15 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>3</sup> está en la posición orto en relación con R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>3</sup> está en la posición para en relación con el punto de fijación del anillo fenilo con el grupo metileno bencíclico.

- 20 Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> es flúor y R<sup>3</sup> es 1-4C-alcoxi.

Todavía otro aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

n es 1.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

n es 3.

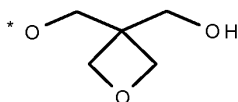
- 25 Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

m es 1.

Aún otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>4</sup> es hidroxí, 1-4C-alcoxi (que está opcionalmente sustituido con hidroxí o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>), -S-(1-4C-alquilo), -S(O)-(1-4C-alquilo), -SO<sub>2</sub>-(1-4C-alquilo) o

- 30

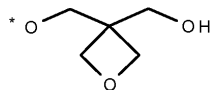


en el que el \* es el punto de fijación.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>4</sup> es -S-(1-4C-alquilo), -S(O)-(1-4C-alquilo), -SO<sub>2</sub>-(1-4C-alquilo).

- 35 Aún otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es hidroxí, 1-4C-alcoxi (que está opcionalmente sustituido con hidroxí o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, o



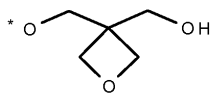
en el que el \* es el punto de fijación.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>4</sup> es hidrógeno,

(c) 1-6C-alcoxi opcionalmente sustituido con 1-2 OH, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, 1-4C-alquil-S-, 1-4C-alquil-S(O)-, 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

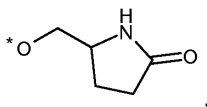
(d)



5

en el que el \* es el punto de fijación

(e)



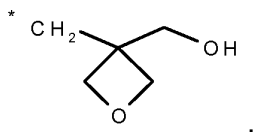
en el que el \* es el punto de fijación.

10 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno, 1-6C-alcoxi que está opcionalmente sustituido con 1-4C-alquil-S-, 1-4C-alquil-S(O)-, 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>4</sup> es hidrógeno.

15 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es (c)



en el que el \* es el punto de fijación,

20 (e) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),  
(f) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo).

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>5</sup> es hidrógeno.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>6</sup> es hidrógeno, ciano o (CO)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>.

25 Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>6</sup> es hidrógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)OR<sup>13</sup> o C(O)NHOH.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>6</sup> C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>.

Aún un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

30 R<sup>6</sup> es C(O)OR<sup>13</sup>

Aún otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno o -C(O)NH-OH, -C(O)NH-(1-3C-alquil)-OH o -C(O)NH-(1-3C-alquil)-SO<sub>2</sub>-(1-3C-alquilo), especialmente hidrógeno o -C(O)NH-OH, -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, -C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.

35 Aún un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> está en la posición 3 de la piridina.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>7</sup> es 1-4C-alquilo.

Un aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

5 R<sup>7</sup> es 2-4C-alqueno, 1-4C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, especialmente es vinilo, metoxi, etoxi, ciclopropilo o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Un aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>7</sup> es hidrógeno.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>8</sup> es hidrógeno o metilo y R<sup>7</sup> no es hidrógeno.

10 Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>8</sup> es hidrógeno o metilo, etilo y R<sup>7</sup> no es hidrógeno.

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son hidrógeno o metilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

15 R<sup>11</sup> es hidrógeno y R<sup>12</sup> es hidrógeno, (1-3C-alquilo), 1-3C-hidroalquilo o (1-3C-alquilo)-SO<sub>2</sub>-(1-3C-alquilo), especialmente hidrógeno, metilo, hidroxietilo o 2-metilsulfonietilo.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>13</sup> es hidrógeno o etilo.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>13</sup> es hidrógeno.

Aún un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R es 1-3C-alquilo, especialmente etilo.

## 20 **Definiciones**

Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se cita en el presente documento, pueden estar sustituidos, a menos que se indique de otra manera, una o más veces, de forma independiente entre sí en cualquier posición posible. Cuando una variable cualquiera aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

25 A menos que se defina de otra manera en las reivindicaciones, los constituyentes definidos a continuación pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

30 hidroxilo, halógeno, ciano, 1-6C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, 1-6C-alcoxi, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, ciano, (=O), -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>13</sup>, -NHC(O)R<sup>12</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>. Un constituyente alquilo con múltiples sustituciones de halógeno incluye también un grupo alquilo completamente halogenado tal como, por ejemplo, CF<sub>3</sub>.

35 Si un constituyente está compuesto por más de una parte, por ejemplo, -O-(1-6C-alquilo)-3-7C-cicloalquilo, el sustituyente posible puede estar localizado en cualquier posición apropiada en cualquiera de las partes. Un guion en la parte inicial del constituyente representa el punto de fijación con el residuo de la molécula. Si un anillo está sustituido, el sustituyente puede hallarse en cualquier posición, lo que también incluye un átomo de nitrógeno si es adecuado.

La frase "que comprende" cuando se usa en la memoria descriptiva incluye "que consiste en".

En la descripción, el término "como se indicó con anterioridad" y sus variaciones se emplean para hacer referencia a cualquier descripción en una porción precedente de la memoria descriptiva.

40 En el contexto de la invención "adecuado" hace referencia a una situación que es posible desde el punto de vista químico, sobre la base de la aplicación de procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

45 "1-6C-alquilo" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos abarcan los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo. Preferentemente, tienen 1-4 átomos de carbono (se trata de 1-4C-alquilo), y más preferentemente tienen 1-3 átomos de carbono (se trata de 1-3C-alquilo). En el presente documento se mencionan otros constituyentes que son alquilos y que tienen una cantidad diferente de átomos de carbono. Las partes de los constituyentes que contienen cadenas de alquilo como unidades que hacen las veces de puentes entre otras dos partes usualmente se conocen como "alquilenos", de acuerdo con la definición que se proporcionó con anterioridad para los grupos alquilo, incluyendo la longitud preferida de la cadena. Abarcan, por ejemplo, los grupos metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, isobutileno y ter-butileno.

Un "2-6C-alquenoilo" hace referencia a un radical alquenoilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos abarcan los radicales but-2-enilo, but-3-enilo (homoalilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo) y etenilo (vinilo).

5 Además, del átomo de nitrógeno, los radicales de "mono o di-1-4C-alquilamino" pueden contener uno o dos de los radicales 1-4C-alquilo que se mencionaron con anterioridad. En este caso, los ejemplos incluyen los radicales metilamino, etilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.

En el contexto de la presente invención, un "halógeno" es yodo, bromo, cloro o flúor, preferentemente en el contexto de la presente invención "halógeno" es cloro o flúor; si fuera necesario emplear un átomo de halógeno como grupo saliente en la síntesis, se prefiere el uso de yodo o bromo.

10 Un "1-6C-haloalquilo" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono en el cual al menos un hidrógeno está sustituido por un átomo de halógeno. Los ejemplos incluyen clorometilo o 2-bromoetilo. Para grupos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo parcial o totalmente fluorados, se pueden considerar los siguientes grupos parcial o totalmente fluorados, por ejemplo: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo y penta-fluoroetilo, en los que se prefiere difluorometilo, 15 trifluorometilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Se considera que todos los grupos 1-6C-alquilo parcialmente o completamente fluorados posibles están abarcados por el término 1-6C-haloalquilo.

Un "1-6C-hidroalquilo" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el cual al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo. Los ejemplos incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxio-2-metilpropilo, 2-hidroxio-2-metilpropilo, 1-hidroxio-2-metilpropilo.

Un "1-6C-alcoxi" representa un radical que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo, pueden mencionarse los radicales hexoxilo, pentoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, ter-butoxilo, propoxilo, isopropoxilo, etoxilo y metoxilo, de los cuales se prefiere el metoxilo, el etoxilo, el propoxilo el isopropoxilo. A menos que se defina de otra manera, el radical alquilo puede estar sustituido una o más veces con hidroxilo, halógeno.

Un "1-6C-haloalcoxi" representa radicales, que además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en el cual al menos un hidrógeno está sustituido por un átomo de halógeno. Los ejemplos incluyen -O-CFH<sub>2</sub>, -O-CF<sub>2</sub>H, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CFH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>H, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>. Se prefieren -O-CF<sub>2</sub>H, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>.

30 Un "3-7C-cicloalquilo" hace referencia a un radical ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferentemente ciclopropilo.

El grupo NR<sup>R</sup>R<sup>10</sup> incluye, por ejemplo, NH<sub>2</sub>, N(H)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. El grupo C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> incluye, por ejemplo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)N(H)CH<sub>3</sub>, C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Si R<sub>11</sub> o R<sub>12</sub> no son hidrógeno, pueden sustituirse con hidroxilo.

35 En el contexto de las propiedades de los compuestos de la presente invención, el término "perfil farmacocinético" hace referencia a un único parámetro o una combinación de parámetros, por ejemplo, la permeabilidad, la biodisponibilidad y la exposición, así como a parámetros farmacocinéticos como la duración o la magnitud del efecto farmacológico, los cuales pueden medirse a través de cualquier experimento apropiado. Los compuestos con perfiles farmacocinéticos mejorados pueden usarse, por ejemplo, en dosis más bajas para obtener un efecto 40 idéntico, para obtener una acción con una duración más prolongada o para obtener una combinación de ambos efectos.

Las sales de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen todas las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases, especialmente todas las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases farmacéuticamente aceptables, en particular todas las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas, y 45 las sales con bases farmacéuticamente aceptables que son de uso común en farmacia.

Un aspecto de la invención son sales de los compuestos de la invención que incluyen todas las sales de adición inorgánicas u orgánicas, en especial todas las sales de adición inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, en particular todas las sales de adición inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia. Otro aspecto de la invención son las sales con ácidos di y tricarbóxicos.

50 Los ejemplos de sales de adición ácida incluyen pero no se limitan a, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, toluensulfonatos, metansulfonatos, trifluorometansulfonatos, 3-hidroxio-2-naftoatos, bencensulfonatos, naftalindisulfonatos y trifluoroacetatos.

55 Los ejemplos de sales con bases incluyen, en un sentido no taxativo, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, sales opcionalmente derivadas NH<sub>3</sub> o aminas orgánicas que tienen entre 1 y

16 átomos de carbono tales como por ejemplo sales de etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lasina, etilendiamina, N-metilpiperindina y guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua, y en particular, sales solubles en agua.

5 De acuerdo con los expertos en la materia, los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención, así como sales de los mismos, pueden contener, por ejemplo, cuando se los aísla en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por consiguiente, el alcance de la invención incluye todos los solvatos, y en particular, todos los hidratos de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención, y también todos los solvatos, y en particular, todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención.

10 En la presente invención, el término "combinación" se usa de una manera conocida por los expertos en la materia, y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes.

En la presente invención, una "combinación fija" se usa de una manera conocida por los expertos en la materia, y se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes juntos en una dosificación individual o una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que están presentes dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo combinados para una administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad, pero no combinados.

En la presente invención, una combinación no fija o un "kit de partes" se usa de una manera conocida por los expertos en la materia, y se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un kit de partes es una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes separados. Los componentes de la combinación no fija o el kit de partes pueden administrarse de manera separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente.

25 Toda combinación tal de un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención con un agente anti-cáncer definido más adelante, constituye una realización de la invención.

El término "agentes anti-cancerosos (quimioterapéuticos)", incluye pero no se limitan a: <sup>131</sup>I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, belotecano, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbeopoyetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina, diftitox, denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-<sup>125</sup>, ácido ibandrónico, ibritumomab, tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotide, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisole, lisuride, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitioestano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtide, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotane, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, orelvekin, oxaliplatino, terapia con el gen p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-<sup>103</sup>, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglucan, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermino, teceleuquina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, itrio-<sup>90</sup> microesferas de vidrio, zinostatina, zinostatina, estimálámero, ácido zoledrónico, zorubicina.

Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales de los mismos pueden existir en la forma de tautómeros que están incluidos en las realizaciones de la invención.

Dependiendo de su estructura, los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Estas formas incluyen los isómeros de configuración, u opcionalmente los isómeros de conformación (los enantiómeros y/o los diastereoisómeros, lo que abarca los atropisómeros). Por lo tanto, la presente invención abarca los enantiómeros, los diastereoisómeros y las mezclas de éstos. A partir de estas mezclas de enantiómeros y/o

diastereoisómeros, pueden aislarse formas estereoisoméricas puras de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, preferentemente con procedimientos de cromatografía, especialmente de cromatografía líquida de alto

desempeño (HPLC), usando una fase aciral o quiral. Además, la invención incluye todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados previamente, independientemente de la relación, incluyendo los racematos. Algunos de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención pueden existir en distintas formas cristalinas (formas polimórficas) que se hallan dentro del alcance de la invención.

Además, la invención abarca los derivados de los compuestos de la fórmula (I) que son convertidos en un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecursores o pro-drogas), o las sales de los mismos. Dicho sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, en particular un sujeto humano. El bioprecursor, por ejemplo, es convertido en el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en procedimientos

metabólicos.

Ahora se ha encontrado, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención presentan propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha encontrado sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben efectivamente la Bub1 quinasa y por ello pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas o enfermedades acompañadas de un crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, en particular en el que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, las respuestas celulares inmunes inapropiadas o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por la Bub1 quinasa, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores de cerebro y metástasis de cerebro, tumores de tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endócrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

Los intermedios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 que se describen a continuación así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 son un aspecto adicional de la presente invención. Los intermedios preferidos son los ejemplos de intermedios, divulgados más adelante.

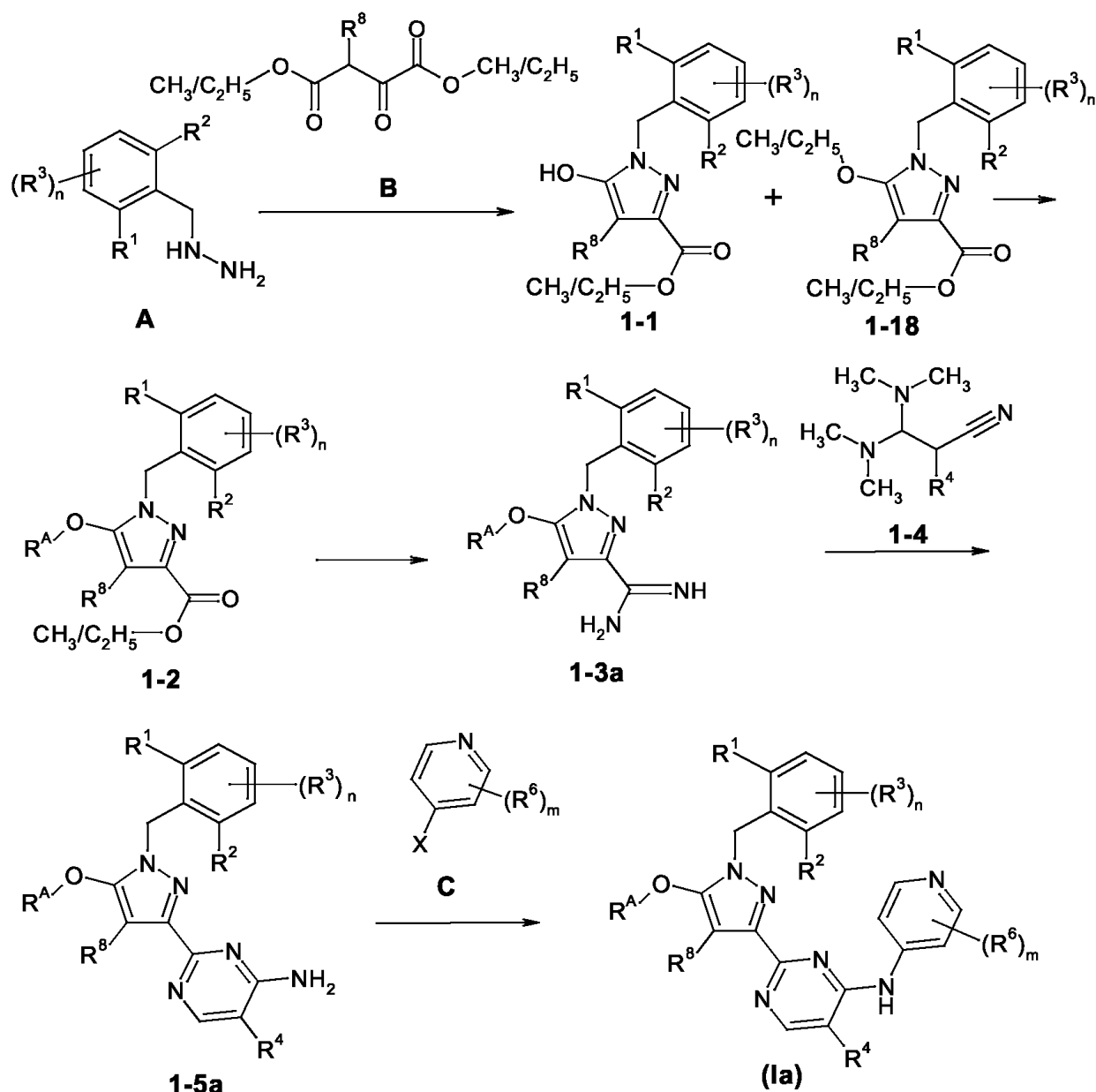
### **Procedimientos generales**

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas 1 a 16, en los esquemas y procedimientos que se describen a continuación se ilustran rutas de síntesis para preparar los compuestos de fórmula general (I) de la invención, y no deben interpretarse en un sentido limitativo. Para el especialista en la técnica resultará evidente que se puede modificar el orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas de diversas maneras. Por ello es que el orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas no pretende ser limitativo. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup> antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

En el Esquema 1 se describe una ruta para la preparación de los compuestos de fórmula general (Ia).

#### **Esquema 1 (si R<sup>7</sup> = Oalquilo)**





Esquema 1: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^8$  tienen los valores que se indican para la fórmula general (I), *supra*. X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster de ácido borónico, tal como por ejemplo 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacoléster de ácido borónico).  $R^A$  representa alquilo. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^8$  se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. Los compuestos A, B y C se encuentran disponibles en el comercio o bien pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles en el dominio público, de forma comprensible para los expertos en la materia. En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Se puede hacer reaccionar una bencilhidrazina (A) adecuadamente sustituida con un ocalactato (B) adecuadamente sustituido en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético y dioxano, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 90 °C, para obtener 1-bencil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilatos intermedios de fórmula general (1-1). Se pueden aislar los ésteres de metilo o etilo **1-18** como subproductos.

5 Los intermedios de fórmula general (1-1) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-2) por medio de la reacción con un agente de alquilación adecuado, tal como, por ejemplo yodometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato de potasio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetona, a una temperatura entre 0 °C y punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

10 Los intermedios de fórmula general (1-2) se tratan con el reactivo amida de metilcloroaluminio preparado *in situ* mediante la adición de cloruro de amonio trimetilaluminio disponible en el comercio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 80 °C y se inactivan con un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, para formar el intermedio deseado de fórmula general (1-3a).

15 Los intermedios de fórmula general (1-3a) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-5a) por medio de la reacción con un 3,3-bis-(dimetilamino)propanonitrilo adecuadamente sustituido de fórmula general (1-4), tal como, por ejemplo 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piperidina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 3-metilbutan-1-ol, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C.

20 Los intermedios de fórmula general (1-5a) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 2-metilpropan-2-olato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como por ejemplo (1 *E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C para obtener compuestos de fórmula general (Ia). De manera alternativa pueden usarse los siguientes catalizadores de paladio:

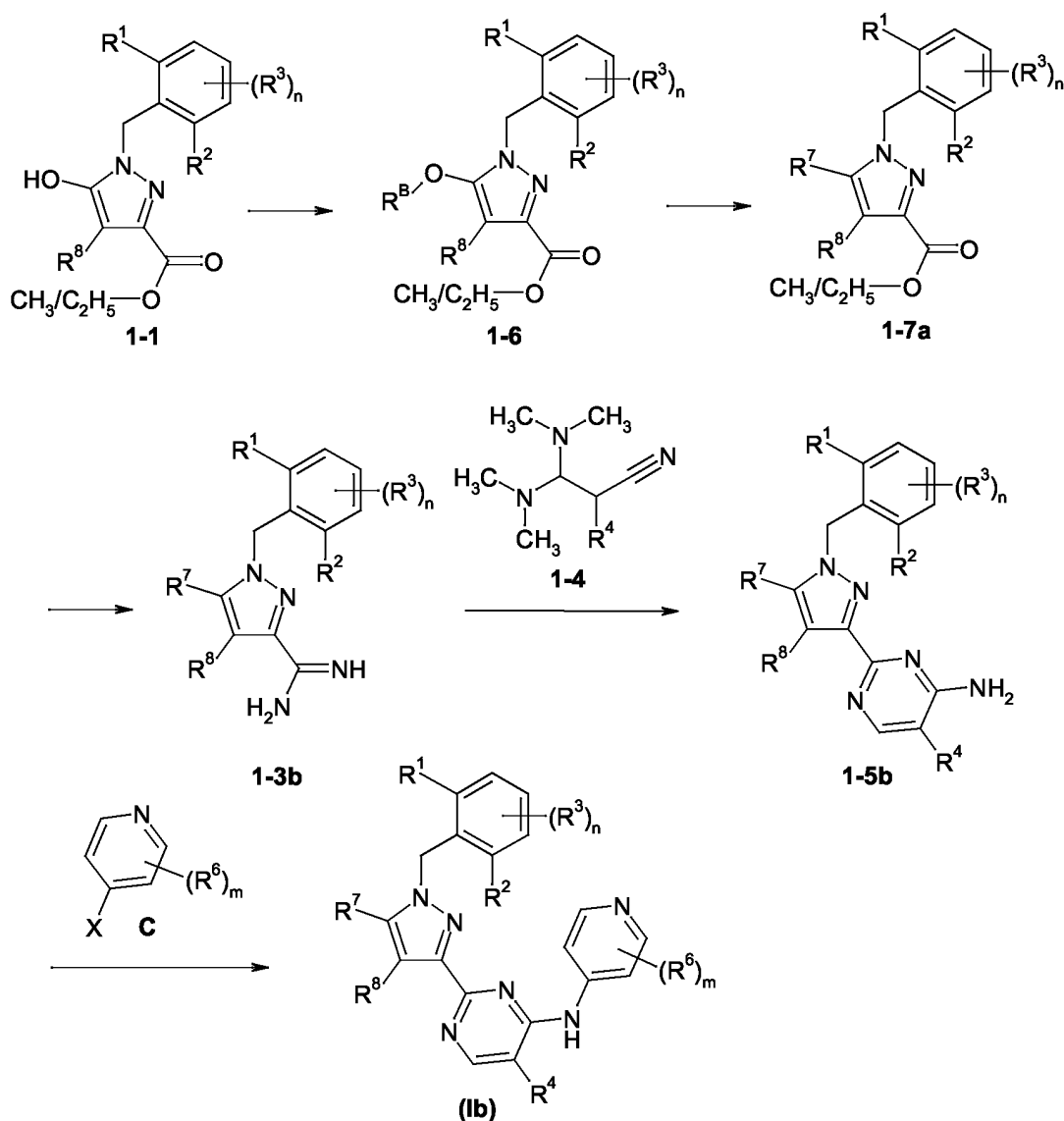
25 dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos:

30 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, rac-BINAP, 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, tetrafluoroborato de di-tertbutilmetilfosfonio, 2-(diterc-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-tertbutilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-terc-butilfenilo) fosfito, tri-*o*-tolilfosfina, (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5- diil)bis(difenilfosfina).

35 De manera alternativa, los intermedios de fórmula general (1-5a) pueden hacerse reaccionar con un ácido borónico adecuado o pinacoléster de ácido borónico de fórmula general (C), tal como, por ejemplo ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, un agente activador adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada, tal como por ejemplo acetato de cobre (II), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, triclorometano, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente para obtener compuestos de fórmula general (Ia).

40 Como alternativa, los intermedios de fórmula general (1-5a) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como por ejemplo 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, p. ej. hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 90 °C para obtener compuestos de fórmula general (Ia).

#### Esquema 2 (si R<sup>7</sup> = alquenilo o cicloalquilo)



Esquema 2: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Ib), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ , y  $R^8$  tienen los valores que se indican para la fórmula general (I), supra. X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster de ácido borónico, tal como por ejemplo 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacoléster de ácido borónico).

5 Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ , y  $R^8$  puede lograrse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones

10 incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

15 El Compuesto C bien está disponible en el mercado o bien puede prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles en el dominio público, de forma comprensible para los expertos en la materia. En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los intermedios de fórmula general (1-1) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-6) por medio de la reacción con un derivado de ácido sulfónico adecuado, tal como, por ejemplo anhídrido trifílico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piridina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la

20 reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula general (1-6) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-7a) por medio de la reacción con ácido borónico o pinacoléster de ácido borónico, tal como, por ejemplo ácido ciclopropilborónico, en

presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 75 °C.

- 5 Los intermedios de fórmula general (1-7a) se tratan con el reactivo amina de metilcloroaluminio preparado in situ mediante la adición de cloruro de amonio trimetilaluminio disponible en el comercio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 80 °C y se inactivan con un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, para formar el intermedio deseado de fórmula general (1-3b).
- 10 Los intermedios de fórmula general (1-3b) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-5b) por medio de la reacción con un 3,3-bis-(dimetilamino)propanonitrilo adecuadamente sustituido de fórmula general (14), tal como, por ejemplo 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, piperidina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 3-metilbutan-1-ol, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la
- 15 reacción se lleva a cabo a 100 °C.

Los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 2-metilpropan-2-olato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como por ejemplo (1 E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la

20 reacción se lleva a cabo a 100 °C para obtener compuestos de fórmula general (Ib). De manera alternativa pueden usarse los siguientes catalizadores de paladio:

- 25 dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos:

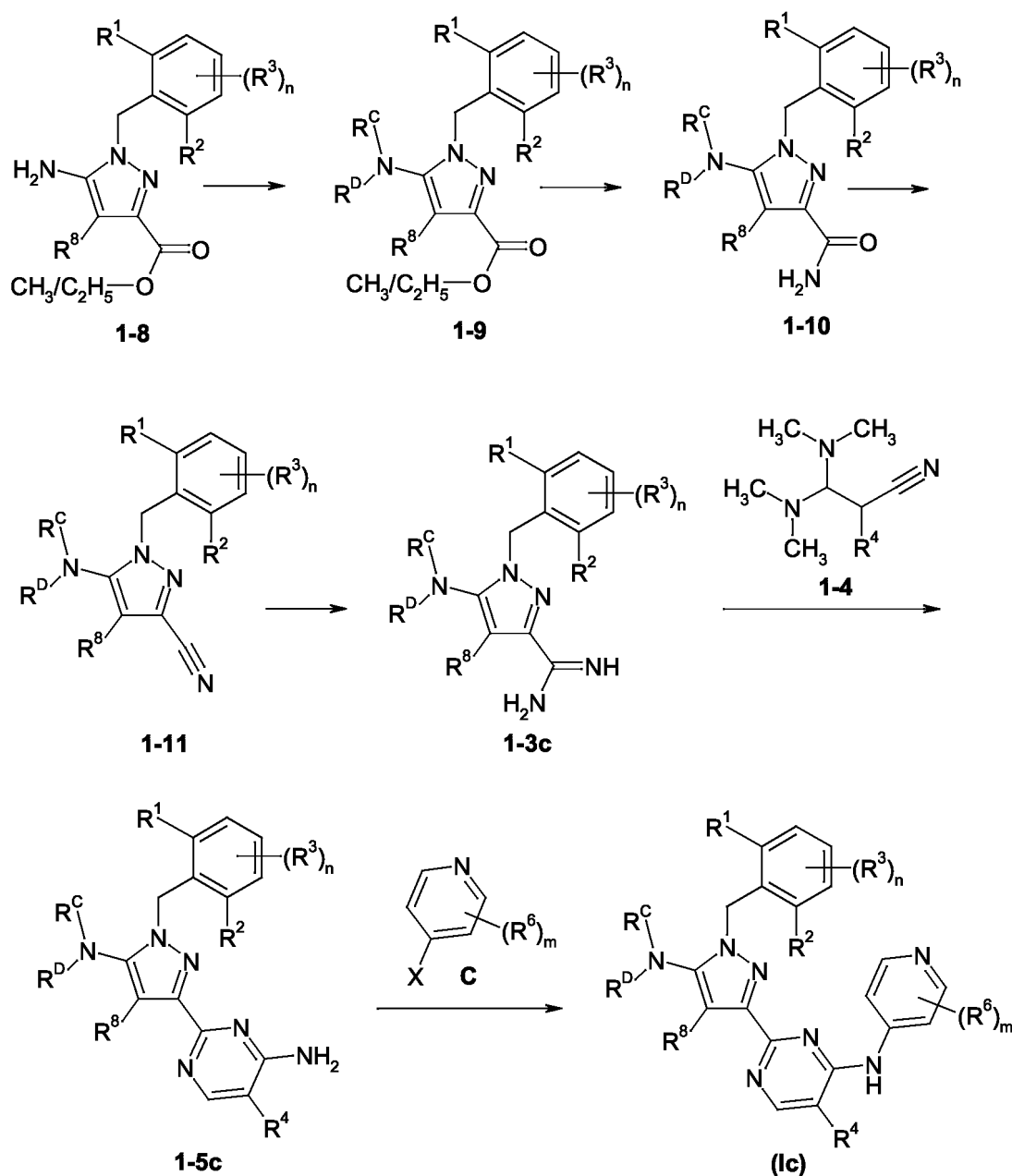
2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, rac-BINAP, 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, tetrafluoroborato de di-*tert*butilmetilfosfonio, 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-*tert*butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-*tert*-51-butilfenil)fosfito, tri-*o*-tolilfosfina, (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

- 30 Como alternativa, los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con un ácido borónico adecuado o pinacoléster de ácido borónico de fórmula general (C), tal como, por ejemplo ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, un agente activador adecuado tal como por ejemplo *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada, tal como por ejemplo acetato de cobre
- 35 (II), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, triclorometano, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente para obtener compuestos de fórmula general (Ib).

Como alternativa, los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como por ejemplo 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 90 °C para obtener compuestos de fórmula general (Ib).

40

**Esquema 3 (si  $R^7 = N(\text{Alquil})_2$ )**



Esquema 3: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Ic), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> tienen los valores que se indican para la fórmula general (I), supra. X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster de ácido borónico, tal como por ejemplo 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacoléster de ácido borónico).

5 RC y RD representan grupos alquilo, especialmente 1-4 alquilo en la que los residuos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

15 El compuesto C o bien está disponible en el mercado o puede prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles en el dominio público, de forma comprensible para los expertos en la materia. En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los intermedios (1-8) pueden prepararse siguiendo el procedimiento descrito en *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11/6, 781-784.

5 Los intermedios de fórmula general (1-8) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-9) por medio de la reacción con un agente de alquilación adecuado, tal como, por ejemplo, yodometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de litio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula general (1-9) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-10) por medio de la reacción con amoníaco, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 50 °C, a una presión entre 1 y 10 bar, preferentemente la reacción se lleva a cabo en un recipiente sellado.

10 Los intermedios de fórmula general (1-10) se tratan con anhídrido tríflico, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, piridina, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, para formar el intermedio deseado de fórmula general (1-11).

15 Los intermedios de fórmula general (1-11) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-3c) por medio de la reacción con un alcoholato adecuado, tal como, por ejemplo metanolato de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, el alcohol correspondiente, por ejemplo metanol, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, y el tratamiento subsiguiente con una fuente adecuada de amonio, tal como por ejemplo, cloruro de amonio en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 50 °C.

20 Los intermedios de fórmula general (1-3c) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-5c) por medio de la reacción con un 3,3-bis-(dimetilamino)propanonitrilo adecuadamente sustituido de fórmula general (1-4), tal como, por ejemplo 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piperidina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 3-metilbutan-1-ol, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C.

25 Los intermedios de fórmula general (1-5c) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 2-metilpropan-2-olato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como por ejemplo (1 E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C para obtener compuestos de fórmula general (Ic). De manera alternativa pueden usarse los siguientes catalizadores de paladio:

dímero de cloruro de alilpaladio, dicloro-bis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos:

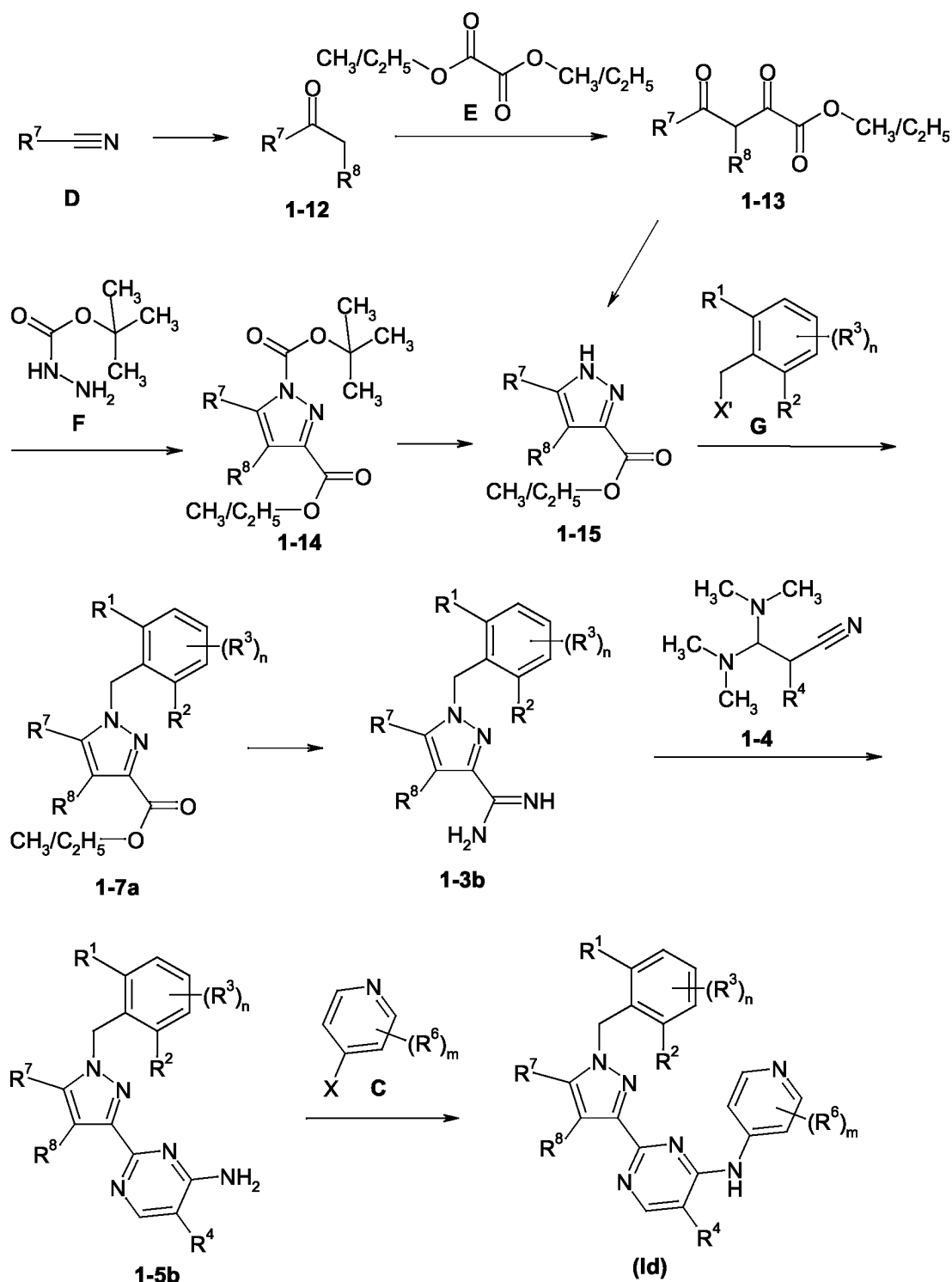
40 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, rac-BINAP, 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, tetrafluoroborato de di-tercbutilmetilfosfonio, 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-tercbutilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-ditertbutilfenilo) fosfito, tri-*o*-tolilfosfina, (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

45 De manera alternativa, los intermedios de fórmula general (1-5c) pueden hacerse reaccionar con un ácido borónico adecuado o pinacoléster de ácido borónico de fórmula general (C), tal como, por ejemplo ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, un agente activador adecuado tal como por ejemplo *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada, tal como por ejemplo acetato de cobre (II), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, triclorometano, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente para obtener compuestos de fórmula general (Ic).

50 Como alternativa, los intermedios de fórmula general (1-5c) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como por ejemplo 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 90 °C para obtener compuestos de fórmula general (Ic).

55 Los compuestos de fórmula general (Id) también se pueden sintetizar de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 4.

#### Esquema 4



*Esquema 4* Ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (Id), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  tienen los valores que se dan para la fórmula general (I), supra. X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster de ácido borónico, tal como por ejemplo 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacoléster de ácido borónico).

$X'$  representa F, Cl, Br, I o un sulfonato, por ejemplo trifluorometilsulfonato o p-toluolsulfonato.

Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los

expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los Compuestos C, D, E, F y G o bien están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles en el dominio público, de forma comprensible para los expertos en la materia a temperatura ambiente como se indica a continuación.

Los intermedios de fórmula general D pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-12) por medio de la reacción con un compuesto organometálico adecuado, tal como, por ejemplo bromo(etil)magnesio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, éter dietílico, a una temperatura entre 0 °C y punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se lleva a cabo a reflujo.

Los intermedios de fórmula general (1-12) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-13) por medio de la reacción con un oxalato adecuado (E), tal como, por ejemplo oxalato de dietilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, amida de Bis-(trimetilsilil) litio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, éter dietílico, a una temperatura entre -78 °C y temperatura ambiente. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (1-13) se convierten en intermedios de fórmula general (1-14) por un tratamiento con terc-butilo, hidrazincarboxilato de terc-butilo (F), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se lleva a cabo al punto de ebullición del disolvente respectivo.

Los compuestos de fórmula general (1-14) se convierten en intermedios de fórmula general (1-15) por medio de la reacción bajo condiciones ácidas, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, en un rango de temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula general (1-13) pueden convertirse directamente en intermedios de fórmula general (1-15) por un tratamiento con hidrazina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo al punto de ebullición del disolvente respectivo.

Los intermedios de fórmula general (1-15) pueden hacerse reaccionar con un halogenuro de bencilo o sulfonato de bencilo adecuadamente sustituido de fórmula general (G), tal como, por ejemplo, un bromuro de bencilo, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio en un rango de temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, para obtener compuestos de fórmula general (1-7a).

Los intermedios de fórmula general (1-7a) se tratan con el reactivo amida de metilcloroaluminio preparado in situ mediante la adición de cloruro de trimetilaluminio y amonio disponible en el comercio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 80 °C y se inactivan con un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, para formar el intermedio deseado de fórmula general (1-3b).

Los intermedios de fórmula general (1-3b) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-5b) por medio de la reacción con un 3,3-bis-(dimetilamino)propanonitrilo adecuadamente sustituido de fórmula general (14), tal como, por ejemplo 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piperidina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, p. ej., 3-metilbutan-1-ol, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C.

Los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 2-metilpropan-2-olato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como por ejemplo (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1'-binaftalen-2,2'-diilbis-(difenilfosfano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C para obtener compuestos de fórmula general (Id). De manera alternativa pueden usarse los siguientes catalizadores de paladio:

dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos:

2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, rac-BINAP, 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfi-nofenil)éter, tetrafluoroborato de di-terc-butilmetilfosfonio, 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-terc-butilfenilo) fosfito, tri-*o*-tolilfosfina, (9,9-dimetil-9-*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

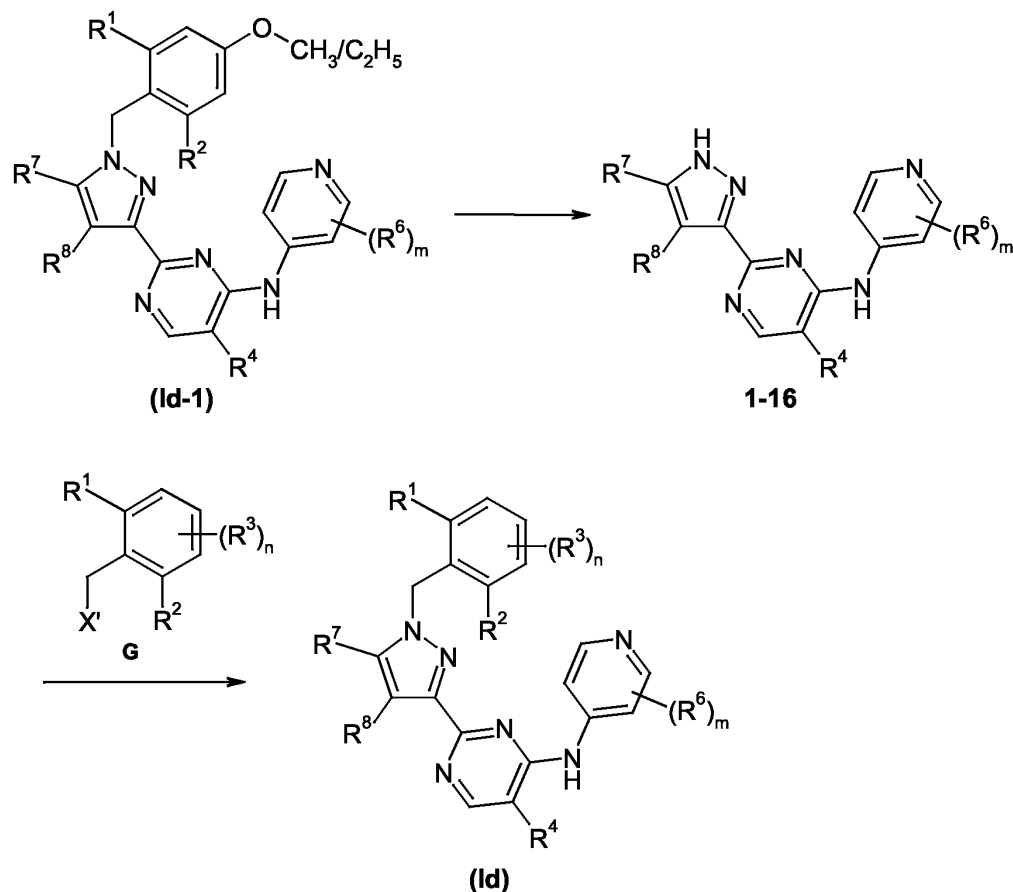


De manera alternativa, los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con un ácido borónico o pinacoléster de ácido borónico adecuado de fórmula general (C), tal como, por ejemplo ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, un agente activador adecuado tal como por ejemplo *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada, tal como por ejemplo acetato de cobre (II), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, triclorometano, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente para obtener compuestos de fórmula general (Id).

De manera alternativa, los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como por ejemplo 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 90 °C para obtener compuestos de fórmula general (Ib).

Los compuestos de fórmula general (Id) también se pueden sintetizar a partir de otros compuestos de fórmula general (Id-1) o sea de un compuesto de fórmula (Id) en la que R<sup>3</sup> = metoxi o etoxi, por medio de la desbencilación y subsiguiente bencilación de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 5.

Esquema 5



Esquema 5: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Id), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen los valores que se indican para la fórmula general (I), supra. X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

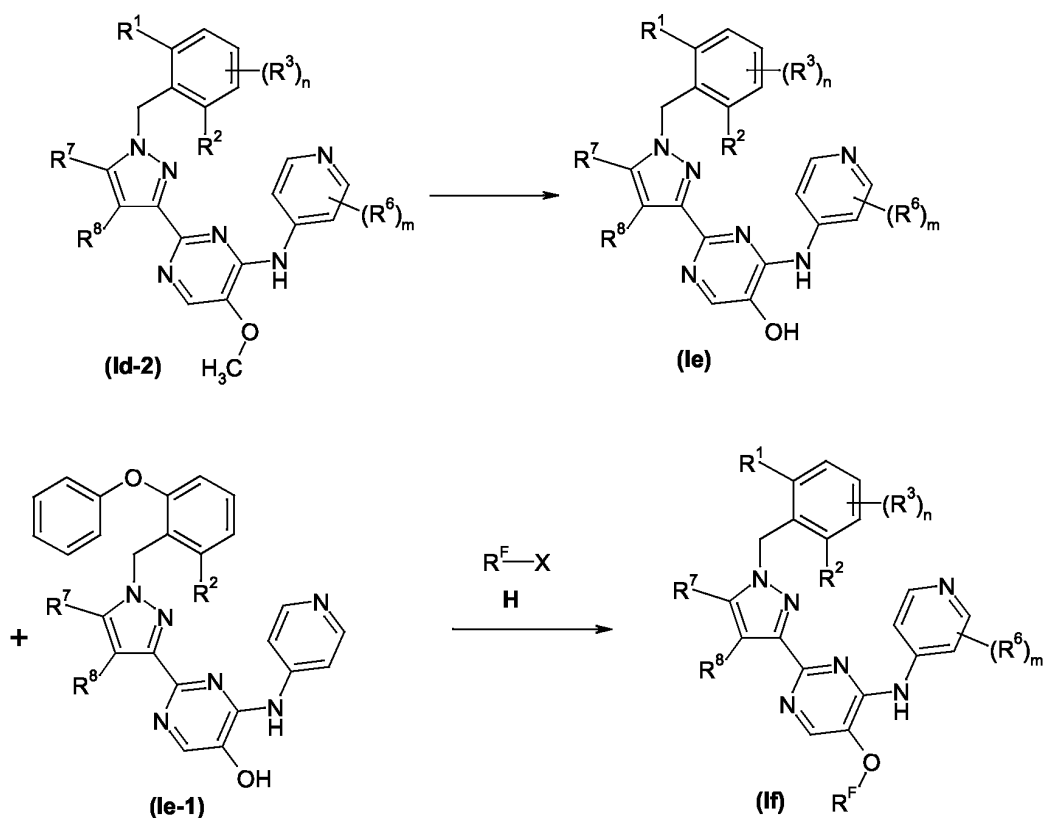
Los compuestos G o bien están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles en el dominio público, de forma comprensible para los expertos en la materia como se indica a continuación esquema 1 anterior.

Los compuestos de fórmula general (Id-1) se convierten en intermedios de fórmula general (1-16) por un tratamiento con un sistema ácido adecuado, tal como, por ejemplo una mezcla de ácido trifluoroacético y ácido trifluorometansulfónico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dicloroetano, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula general (1-16) pueden hacerse reaccionar con un halogenuro de bencilo o sulfonato de bencilo adecuadamente sustituido de fórmula general (G), tal como, por ejemplo, un bromuro de bencilo, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, para obtener compuestos de fórmula general (Id).

Los compuestos de fórmula general (Ie), (Ie-1) y (If) se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula general (Id-2) que es un compuesto de fórmula (Ib) en la que  $R^4$  =metoxi, de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 6.

### 15 Esquema 6



**Esquema 6** Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (If) por medio de la metilación de compuestos de fórmula general (Id-2) para obtener compuestos de fórmula general (Ie) y la subsiguiente eterificación para obtener compuestos de fórmula general (If), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  tienen los valores que se dan para la fórmula general (I), supra. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. Los compuestos de fórmula general H se adquieren en el comercio, en los que X representa un grupo saliente tal como por ejemplo un Cl, Br o I, o X significa arilsulfonato tal como por ejemplo *p*-toluensulfonato, o un sulfonato de alquilo tal como por ejemplo metansulfonato o trifluorometansulfonato (grupo triflato).  $R^F$  representa alquilo (independientemente uno o más está opcionalmente sustituido con alcoxi, OH,  $NR^9R^{10}$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ), heteroarilo o cicloalquilo.

Los compuestos de fórmula general (Id-2) se convierten en compuestos de fórmula general (Ie) por un tratamiento con un agente desmetilante adecuado, tal como por ejemplo bencenotiol, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ona, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato de potasio, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo.

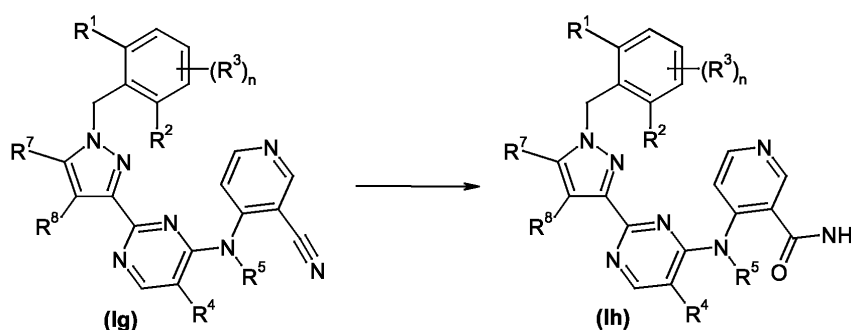
5 Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 190 °C. Si R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son fluoruro se puede aislar Ie-1 como subproducto.

Los compuestos de fórmula general (Ie) luego se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula general (H) como se ha mencionado, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, para obtener compuestos de fórmula general (If).

10

Los compuestos de fórmula general (Ig) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Ih) de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 7.

### Esquema 7



15 Esquema 7: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Ih), a través de compuestos de fórmula general (Ig) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen los valores que se dan para la fórmula general (I), supra. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

20

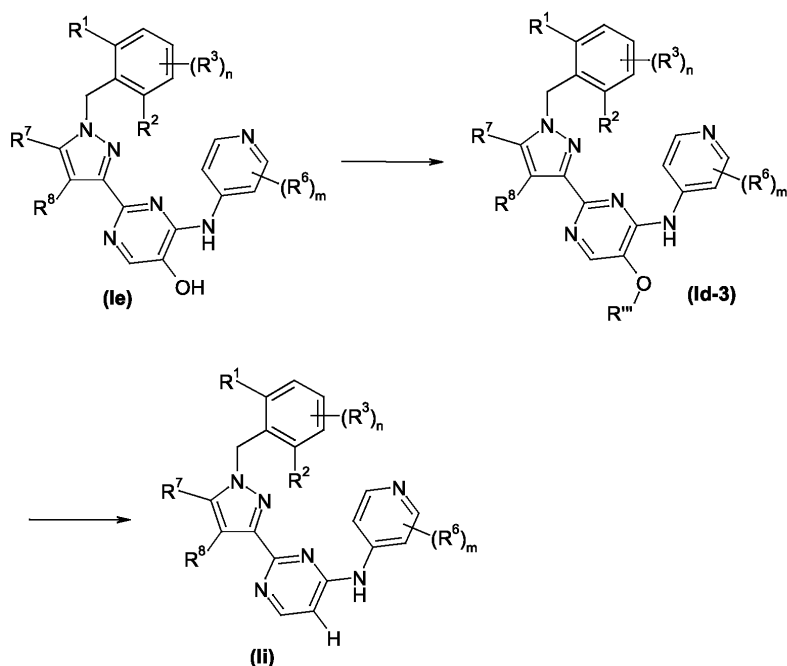
25

Los intermedios de fórmula general (Ig) se hidrolizan parcialmente bajo condiciones ácidas, como por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, para formar el compuesto deseado de fórmula general (Ih).

30 Los compuestos de fórmula general (Ie) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Ii) de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 8.

### Esquema 8

Durante la etapa 2 de esta secuencia los residuos potencialmente pueden sufrir una modificación, por ejemplo una reducción.



**Esquema 8.** Procedimiento de transformación de compuestos de fórmula general (Ie) en compuestos de fórmula general (Ii), por medio de un intermedio de fórmula general (Id-3), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  tienen los valores que se dan para la fórmula general (I), supra. O- $R'''$  representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo un grupo trifluorometilsulfonato, nonafluorobutilsulfoniloxi.

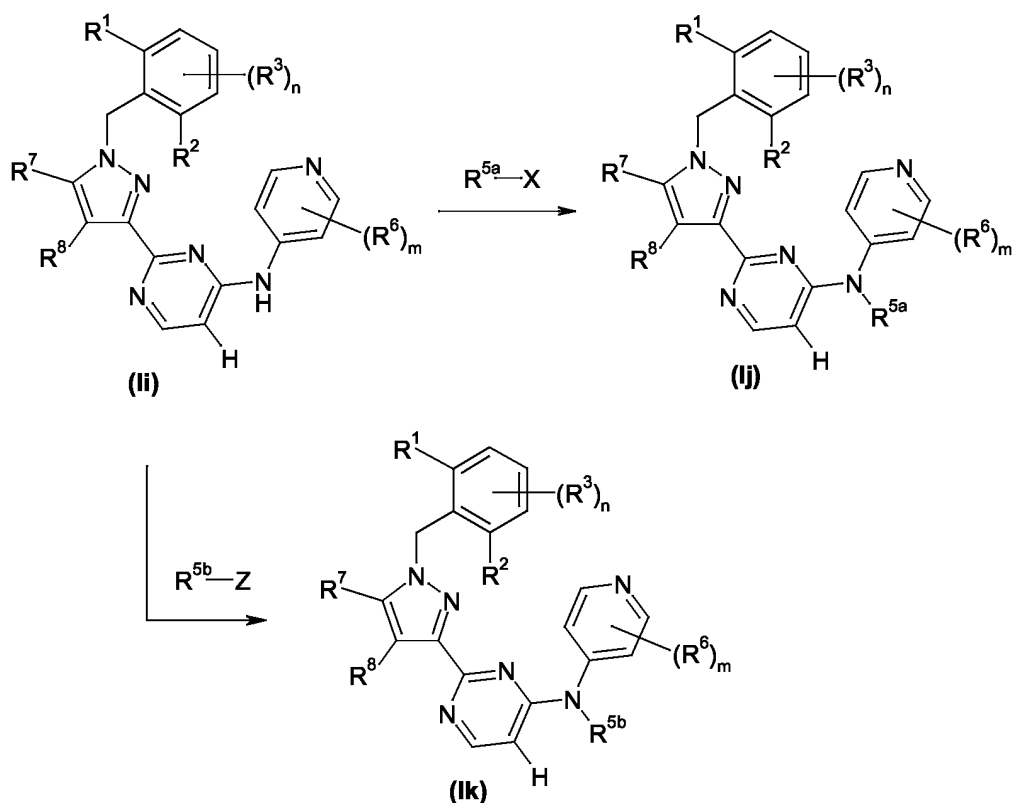
Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  o  $R^8$  se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los compuestos de fórmula general (Ie) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (Id-3) por medio de la reacción con un derivado de ácido sulfónico adecuado, tal como, por ejemplo anhídrido trifluorometansulfónico o fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piridina, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula general (Id-3) pueden hacerse reaccionar con una fuente de hidruro adecuada, tal como, por ejemplo, trietilsilano, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), en presencia de un catalizador de Pd adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (II) junto con un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, propan-1,3-diilbis(difenilfosfano) en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 60 °C, para obtener compuestos de fórmula general (Ii).

Los compuestos de fórmula general (Ii) que es un compuesto de fórmula (Id) en la que  $R^4$  = hidrógeno, pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Ij y Ik) de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 9.

### Esquema 9



Esquema 9. Procedimiento de transformación de compuestos de fórmula general (II) en compuestos de fórmula general (Ij) y (Ik), en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  tienen los valores que se indican para la fórmula general (I), supra.  $R^{5a}$  representa 1-6C-alquilo (opcionalmente sustituido uno o más veces independientemente con 1-3C-alcóxi, hidroxilo,) y X como se define en el esquema 1, supra, o por ejemplo 2-óxido de 1,3,2-dioxatolano.  $R^{5b}$  representa una unidad acilo, tal como -C(O)-(1-6C-alquilo), -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo), -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo), y Z representa a halógeno, hidroxilo o -OR 5b.

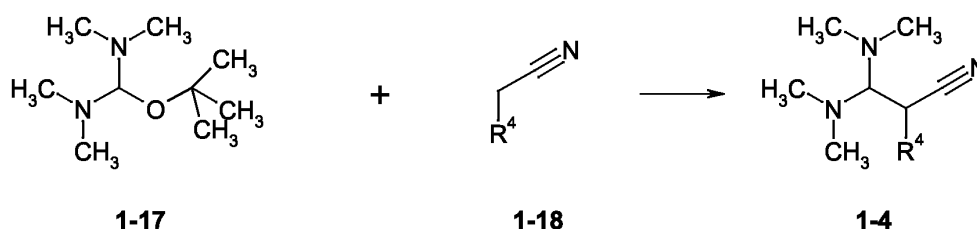
Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  o  $R^8$  se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los compuestos de fórmula general (II) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Ij) por medio de la reacción con un 2-óxido haloalquilo o dioxatolano adecuado, tal como, por ejemplo 2-óxido de 1,3,2-dioxatolano, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato de cesio, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 60 °C.

Los compuestos de fórmula general (II) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Ik) por medio de la reacción con un derivado de ácido carbónico adecuado, tal como por ejemplo un halogenuro de ácido carboxílico por ejemplo cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo *N,N* dietilalanamina, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (1-17) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (1-4) de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 10.

#### Esquema 10

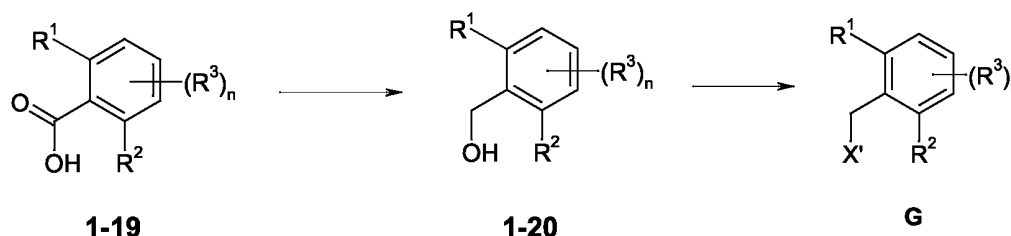


**Esquema 10.** Procedimiento de transformación de compuestos de fórmula general (I-17) en compuestos de fórmula general (I-4), en la que R<sup>4</sup> ha tiene los valores que se indican para la fórmula general (I).

- 5 Los compuestos de fórmula general (1-17) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (1-4) por medio de la reacción con un cianoalquilo adecuadamente sustituido, tal como, por ejemplo metoxiacetonitrilo, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 80 °C.

Los compuestos de fórmula general (1-19) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (G) de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 11.

10 **Esquema 11**



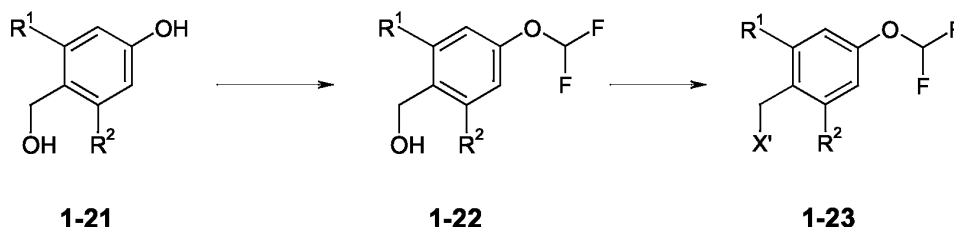
**Esquema 11.** Procedimiento de transformación de compuestos de fórmula general (1-19) en compuestos de fórmula general (G), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los valores que se indican para la fórmula general (I). X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato, por ejemplo trifluormetilsulfonato o p-toluolsulfonato.

- 15 Los compuestos de fórmula general (1-19) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (1-20) por medio de la reacción con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo borano, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, en un rango de temperatura entre - 78 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

- 20 Los compuestos de fórmula general (1-20) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (G) por medio de la reacción con un agente adecuado de halogenación o sulfonilación, tal como por ejemplo bromuro de hidrógeno, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético, en un rango de temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (1-21) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (1-23) de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 12.

25 **Esquema 12**



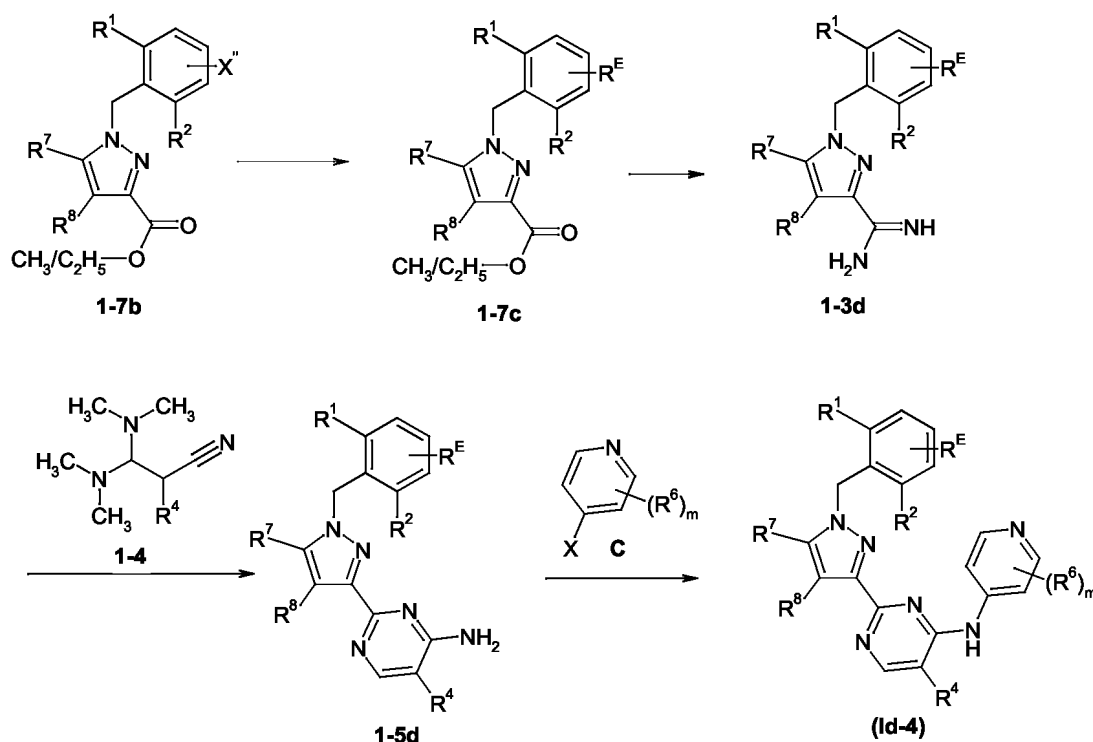
**Esquema 12.** Procedimiento de transformación de compuestos de fórmula general (1-21) en compuestos de fórmula general (1-23), en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los valores que se indican para la fórmula general (I). X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato, por ejemplo trifluormetilsulfonato o p-toluolsulfonato.

- 30 Los compuestos de fórmula general (1-21) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (1-22) por medio de la reacción con un agente de difluorometilación adecuado, tal como, por ejemplo cloro(difluoro)acetato de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato de cesio, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C.

Los compuestos de fórmula general (1-22) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (1-23) por medio de la reacción con un agente adecuado de halogenación o sulfonilación, tal como por ejemplo bromuro de hidrógeno, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético, en un rango de temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

- 5 Los compuestos de fórmula general (1-7b) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (1d-4) de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 13.

### Esquema 13



- 10 **Esquema 13** Ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (1d-4), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen los valores que se dan para la fórmula general (I), supra. X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster de ácido borónico, tal como por ejemplo 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacoléster de ácido borónico).

X'' representa Cl, Br, I o un sulfonato, por ejemplo trifluormetilsulfonato.

R<sup>e</sup> representa alquilo, cicloalquilo, alquenoilo o arilo.

- 15 Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional
- 20 de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los compuestos C, o bien están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles en el dominio público, de forma comprensible para los expertos en la materia a temperatura ambiente

25 como se indica a continuación.

Los intermedios de fórmula general (1-7b) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-7c) por medio de la reacción con ácido borónico o pinacoléster de ácido borónico, tal como, por ejemplo ácido ciclopropilborónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-

30 dimetoxietano, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 75 °C.

Los intermedios de fórmula general (1-7c) se tratan con el reactivo amida de metilcloroaluminio preparado in situ mediante la adición de cloruro de amonio trimetalaluminio disponible en el comercio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente

respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 80 °C y se inactivan con un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, para formar el intermedio deseado de fórmula general (1-3d).

Los intermedios de fórmula general (1-3d) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-5d) por medio de la reacción con un 3,3-bis-(dimetilamino)propanonitrilo adecuadamente sustituido de fórmula general (14), tal como, por ejemplo 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piperidina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 3-metilbutan-1-ol, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C.

Los intermedios de fórmula general (1-5d) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 2-metilpropan-2-olato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como por ejemplo (1 E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1'-binaftalen-2,2'-diilbis-(difenilfosfano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*dimetilformamida, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C para obtener compuestos de fórmula general (Id-4). De manera alternativa pueden usarse los siguientes catalizadores de paladio:

dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos:

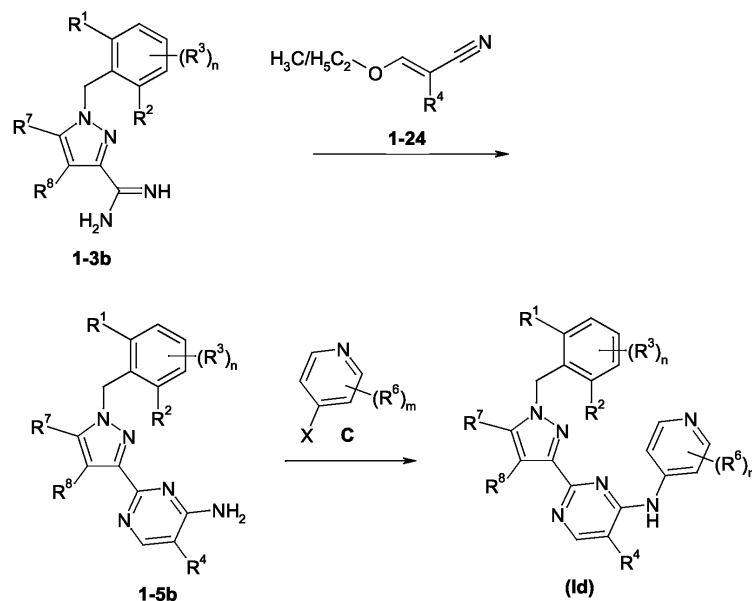
2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, rac-BINAP, 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, tetrafluoroborato de di-*tert*butilmetilfosfonio, 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-*tert*butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-*tert*butilfenilo) fosfito, tri- *o*-tolilfosfina, (9,9-dimetil-9 *H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

Como alternativa, los intermedios de fórmula general (1-5d) pueden hacerse reaccionar con un ácido borónico adecuado o pinacoléster de ácido borónico de fórmula general (C), por ejemplo con ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, un agente activador adecuado tal como por ejemplo *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada, tal como por ejemplo acetato de cobre (II), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, triclorometano, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente para obtener compuestos de fórmula general (Id-4).

Como alternativa, los intermedios de fórmula general (1-5d) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como por ejemplo 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 90 °C para obtener compuestos de fórmula general (Id-4).

Los compuestos de fórmula general (1-3b) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Id) de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 14.

Esquema 14





*Esquema 14* Ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (Id), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen los valores que se dan para la fórmula general (I), supra. X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster de ácido borónico, tal como por ejemplo 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacoléster de ácido borónico). Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

El compuesto C o bien está disponible en el mercado o puede prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles en el dominio público, de forma comprensible para los expertos en la materia como se indica a continuación.

Los intermedios de fórmula general (1-3b) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-5b) por medio de la reacción con un 3-metoxiacrilonitrilo adecuadamente sustituido de fórmula general (1-24), tal como, por ejemplo (etoximetil)malononitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo metanolato de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 65 °C.

Los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 2-metilpropan-2-olato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como por ejemplo (1 E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C para obtener compuestos de fórmula general (Id). De manera alternativa pueden usarse los siguientes catalizadores de paladio:

dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos:

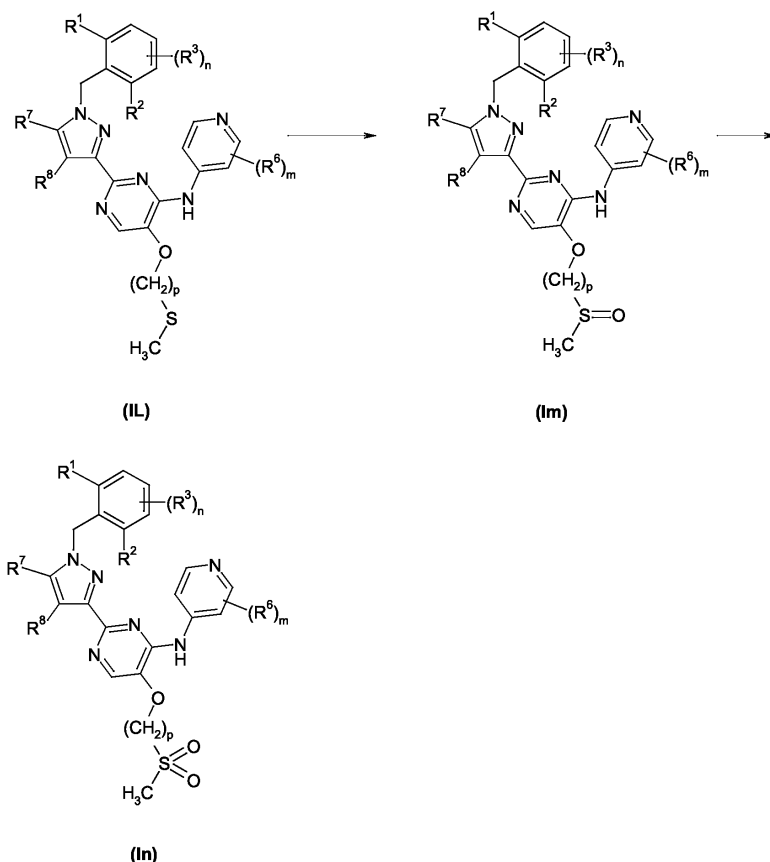
2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, rac-BINAP, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, tetrafluoroborato de di-*tert*butilmetilfosfonio, 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-*tert*butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito, tri-*o*-tolilfosfina, (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

Como alternativa, los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con un ácido borónico adecuado o pinacoléster de ácido borónico de fórmula general (C), tal como, por ejemplo ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, un agente activador adecuado tal como por ejemplo *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada, tal como por ejemplo acetato de cobre (II), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, triclorometano, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente para obtener compuestos de fórmula general (Id).

Como alternativa, los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de fórmula general (C), tal como por ejemplo 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 90 °C para obtener compuestos de fórmula general (Id).

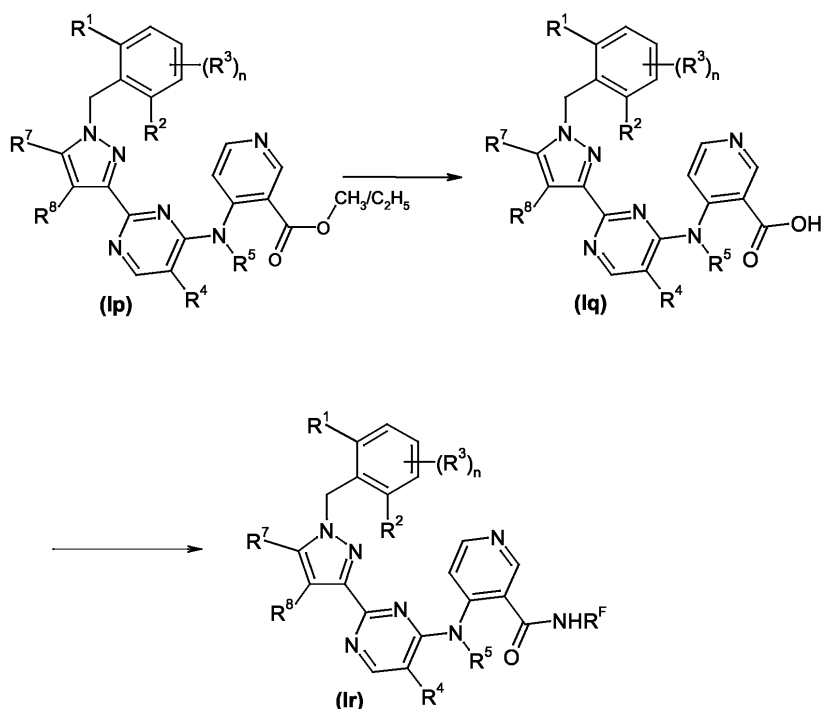
Los compuestos de fórmula general (Ilo) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Im) y (En) de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 15.

Esquema 15



- 5 *Esquema 15* Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (En) por medio de la oxidación de compuestos de fórmula general (Im), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  tienen los valores que se dan para la fórmula general (I), supra.  $p$  puede ser 1 a 6. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia.
- 10 Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.
- 15 Los compuestos de fórmula general (Il) se convierten en compuestos de fórmula general (Im) por un tratamiento con un agente de oxidación adecuado, tal como por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloroforno, en un rango de temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 0 °C.
- 20 Los compuestos de fórmula general (Im) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (En) por un tratamiento con un agente de oxidación adecuado, tal como por ejemplo peróxido de hidrógeno y el reactivo azodicarboxilato de dietilo, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en un rango de temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 50 °C.
- Los compuestos de fórmula general (Ip) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Iqj) y (Ir) de acuerdo al procedimiento descrito en el Esquema 16.

Esquema 16



Esquema 16: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Ir), por medio de compuestos de fórmula general (Iq) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  y  $R^8$  tienen los valores que se indican para la fórmula general (I), supra. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los intermedios de fórmula general (Ip) son convertidos en la fórmula (Iq) mediante tratamiento con una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y metanol, en un rango de temperatura de entre 0 °C y el punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula general (Iq) son convertidos en la fórmula (Ir) mediante tratamiento con una amina adecuada tal como, por ejemplo, 2-aminoetilmetilsulfona, por adición de una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, con un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un rango de temperatura de entre 0 °C y el punto de ebullición del respectivo disolvente; preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los expertos en la materia saben que, si hay una cantidad de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos de manera temporal para permitir que la reacción tenga lugar específicamente en el centro de reacción deseado. Por una descripción detallada del uso de una gran cantidad de grupos protectores efectivos véase, por ejemplo, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3ª edición, o en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000.

Los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida *per se*, por ejemplo, eliminando el disolvente por destilación al vacío y cristalizando el residuo obtenido a partir de un disolvente apropiado, o sometiéndolo a un procedimiento de purificación convencional conocido, tal como una cromatografía en un material de soporte apropiado. Además, la HPLC preparativa de fase reversa de los procedimientos de purificación que se describieron previamente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida puede dar como resultado la formación de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, por ejemplo una sal trifluoroacetato o formiato o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido,

por ejemplo una sal de amonio. Las sales de este tipo se pueden transformar en la forma de su base libre o de su ácido libre, respectivamente, utilizando diversos procedimientos conocidos por el especialista en el arte o pueden usarse como sales en los posteriores ensayos biológicos. Además, el procedimiento de secado durante el aislamiento de los compuestos de la presente invención probablemente no elimine por completo las trazas de codisolventes, en especial ácido fórmico o ácido trifluoroacético, para dar solvatos o complejos de inclusión. El especialista en el arte podrá reconocer los solvatos o complejos de inclusión que son aceptables para su uso en los posteriores ensayos biológicos. Se podrá comprender que la forma específica (por ejemplo, la sal, la base libre, solvato, complejo de inclusión) de un compuesto de la presente invención aislado como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la cual se puede emplear dicho compuesto en un ensayo biológico con el fin de cuantificar la actividad biológica específica.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden obtenerse disolviendo el compuesto libre en un disolvente apropiado (por ejemplo, una cetona, tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido o la base deseada, o al cual se le agrega posteriormente el ácido o la base deseada. El ácido o la base se pueden emplear en la preparación de la sal, dependiendo de si se usa un ácido o una base mono o polibásica, y dependiendo de qué sal se desea, en una relación cuantitativa equimolar o una que difiere de ésta. Las sales se obtienen realizando una filtración, una nueva precipitación o una precipitación con una sustancia que no sirve como disolvente para la sal, o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas pueden convertirse en los compuestos libres, que a su vez, pueden convertirse en las sales. De este modo, las sales no farmacéuticamente aceptables que pueden obtenerse, por ejemplo, como productos de un procedimiento de fabricación a escala industrial, pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables en procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Se prefieren especialmente los clorhidratos y el procedimiento usado en la sección de ejemplos.

Los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención pueden obtenerse, por ejemplo, por síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en la síntesis, y separando las mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en la síntesis.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden separar en los enantiómeros puros y los diastereómeros puros de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Preferentemente, las mezclas diastereoméricas se separan por cristalización, en particular, cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas se pueden separar, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminando el agente auxiliar quiral. Por ejemplo, como agentes auxiliares quirales pueden usarse ácidos quirales tal como por ejemplo ácido mandélico, para separar las bases enantioméricas, y pueden usarse bases quirales para separar los ácidos enantioméricos, por medio de la formación de sales diastereoméricas. Además, se pueden formar derivados diastereoméricos, tales como ésteres diastereoméricos, a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Además, pueden usarse complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar las mezclas enantioméricas. Como alternativa, las mezclas enantioméricas se pueden separar usando columnas de separación quiral en cromatografía. Otro procedimiento apropiado para aislar enantiómeros es la separación enzimática.

Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 de acuerdo con los ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) pueden convertirse en sus sales, u opcionalmente, las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden convertirse en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son conocidos por los expertos en la materia.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) pueden convertirse en sus N-óxidos. El N-óxido también puede introducirse por medio de un intermedio. Los N-óxidos pueden prepararse por tratamiento de un precursor apropiado con un agente oxidante, tal como ácido meta-cloroperbenzoico, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tal como entre 0 °C y 40 °C, en general se prefiere temperatura ambiente. Otros procedimientos correspondientes para formar N-óxidos son conocidos por el experto en la materia.

### Utilidad comercial

Como se mencionó anteriormente, se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben efectivamente Bub1, dando como resultado finalmente la apoptosis y la muerte celular y por ello puede usarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades acompañadas de un crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, en particular en el que dicho crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, dichas respuestas celulares inmunes inapropiadas o dichas respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediados por Bub1, tal como, por ejemplo,

neoplasias benignas y malignas, más específicamente tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores de cerebro y metástasis de cerebro, tumores de tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endócrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos,

en especial tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, cérvicouterino, colon, glándulas endócrinas (por ejemplo, tiroides y corteza adrenal), tumores endócrinos, de endometrio, esófago, tumores gastrointestinales, de células germinales, de riñón, de hígado, de pulmón, de laringe e hipofaringe, mesotelioma, de ovario, de páncreas, de próstata, rectal, mezclas de los mismos, como se describe y se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, especialmente para su uso en el tratamiento de una enfermedad.

Otro aspecto particular de la presente invención es entonces el uso de un compuesto de fórmula general I, descrito *supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla de los mismos, para la profilaxis o el tratamiento de trastornos hiperproliferativos o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, en especial para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis.

El término "inapropiado" en el contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas", según se usa en el presente documento, se considerará como significar preferentemente una respuesta que es menor o mayor que la normal, y que está asociado con la patología de dichas enfermedades, es responsable de la misma o da como resultado la patología.

Preferentemente, el uso es en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en especial el tratamiento, en el que las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

#### Procedimiento para tratar trastornos de hiperproliferación

La presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención y a composiciones de los mismos, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamífero. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o produce apoptosis. Este procedimiento comprende administrarle a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, forma polimórfica, metabolito, hidrato, solvato o éster de ésta; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfoma, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, sin limitaciones, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, carcinomas de las células pulmonares pequeñas y no pequeñas, así como adenomas aonquiales y blastomas pleuropulmonares.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodermales y pineales.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, sin limitaciones, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, sin limitaciones, cáncer del endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, sin limitaciones, cánceres anales, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

Los cánceres oculares incluyen, sin limitaciones, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, sin limitaciones, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, sin limitaciones, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, de laringe, de hipofaringe, nasofaríngeo, orofaríngeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

- 5 Los sarcomas incluyen, sin limitaciones, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, sin limitaciones, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

- 10 Estos trastornos han sido todos bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratando" o "tratamiento", según se estableció en todo este documento de usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

#### Procedimientos de tratamiento de trastornos por quinasa

- 15 La presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de los trastornos asociados con una actividad de quinasa extracelular regulada por mitógenos aberrante, incluyendo, pero sin limitaciones, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, mal de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjerto, shock séptico o asma.

- 20 Las cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar dichos trastornos, incluyendo las enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas antes en la sección de Antecedentes. Sin embargo, dichos tipos de cáncer y otras enfermedades se pueden tratar con los compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la quinasa y el trastorno.

- 25 La frase "actividad de quinasa aberrante" o "actividad tirosina quinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido codificado por el mismo. Los ejemplos de dicha actividad aberrante incluyen, pero no se limitan a, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación del gen; mutaciones que producen una actividad de quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones de genes, supresiones, sustituciones, adiciones, etc.

- 30 La presente invención también proporciona procedimientos para inhibir una actividad de quinasa, en especial de una quinasa extracelular regulada por mitógenos, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, formas polimórficas, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) de los mismos, y formas diaestereoisoméricas de los mismos. La actividad de quinasa se puede inhibir en células (por ejemplo, *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, en especial un paciente humano que necesita de dicho tratamiento.

#### Procedimientos de tratamiento de trastornos angiogénicos

- 35 La presente invención también proporciona procedimientos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con una angiogénesis excesiva y/o anormal.

- 40 Una expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Hay un número de condiciones patológicas asociadas con el crecimiento de los vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retinal y retinopatía de premadurez (Aiello et al. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638), degeneración macular relacionada con la edad (AMD; véase, Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855), glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, restenosis en una endoprótesis, restenosis de injertos vasculares, etc. Además, el mayor suministro de sangre asociado con el tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, lo que conduce a un agrandamiento rápido de tumores y metástasis. Más aún, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una ruta de escape para las células renegadas, estimula la metástasis y en consecuencia la dispersión del cáncer. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos debido a una angiogénesis mencionados previamente, por ejemplo, por inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; por inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación celular endotelial u otros tipos relacionados con la angiogénesis, así como para causar la muerte celular o apoptosis de dichos tipos celulares.

- 50 Preferentemente, las enfermedades de dicho procedimiento comprenden tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en particular en terapias y en la prevención, es decir en la

profilaxis, en especial en terapias de crecimiento y metástasis tumorales, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

### Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

5 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para obtener un efecto farmacológico deseado al administrarse a un paciente que las necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un humano, que necesita el tratamiento para una condición o enfermedad particular.

10 Por ello, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo o auxiliar farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para uso farmacéutico de un compuesto, o una sal de éste, de la presente invención.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) y un auxiliar farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de una de las enfermedades mencionadas *supra*, en especial para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

15 Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo o auxiliar que es no tóxico e inócuo para un paciente, a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del ingrediente activo, de modo que los efectos colaterales que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Los vehículos y auxiliares comprenden todos los tipos de aditivos que ayudan a que una composición sea adecuada para su administración.

20 Una cantidad efectiva para el uso farmacéutico del compuesto es preferentemente una cantidad que produce un resultado o ejerce la influencia buscada sobre la condición particular a tratar.

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos o auxiliares farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación convencional efectiva, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y demorada, de administración oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y semejantes.

30 Para administración oral, pueden formularse los compuestos en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, pastillas, grageas, líquidos fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y puede preparárselos de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación sólidas pueden comprender una cápsula, que puede ser del tipo de las cápsulas de gelatina convencionales, duras o blandas, que contienen auxiliares, por ejemplo, agentes tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

35 En otra realización, pueden colocarse los compuestos de esta invención en comprimidos con bases para comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegradores dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución del comprimido una vez administrada, tal como almidón de papa, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes dirigidos a mejorar el Caudal de granulación del comprimido y a evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de los colorantes del comprimido y los envases, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tinturas, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta salvaje, aceite de té del Canadá o sabor a cereza, dirigidos a mejorar las cualidades estéticas de las comprimidos y tornarlas más aceptables para el paciente. Los excipientes apropiados para usar en formas líquidas de dosificación oral incluyen fosfato dicálcico y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y polietilén alcoholes, con o sin la adición de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Puede contener diversos materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden recubrirse comprimidos, píldoras o cápsulas con shellac, azúcar o ambos.

45 Los polvos dispersables y los gránulos son apropiados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados son aquellos que se mencionaron con anterioridad. También puede haber excipientes adicionales presentes, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos previamente.

55 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleaginosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser (1) gomas de ocurrencia natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos de ocurrencia natural, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, (4) productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxitilén sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

- Pueden formularse suspensiones oleaginosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes saborizantes, tales como sacarosa o sacarina.
- Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener un demulcente y un preservador, tal como metil y propil paraben, y agentes saborizantes y colorantes.
- Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto, preferentemente en un diluyente aceptable para el uso fisiológico, con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, iso-propanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido graso, con o sin la adición de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionantes, y otros coadyuvantes farmacéuticos.
- Los ejemplos de aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos apropiados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos apropiados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones apropiados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y poli(oxi-etilen-oxipropileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.
- Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 25 % en peso de ingrediente activo en solución. También pueden usarse ventajosamente conservantes y tamponantes. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha formulación preferentemente varía entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado previamente, o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.
- Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con a una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.
- Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido de ocurrencia natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxtanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano.
- La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para el uso parenteral. Los diluyentes y los disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, pueden emplearse comúnmente aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.



También puede administrarse una composición de la invención, bajo la forma de supositorios, para la administración rectal de la droga. Pueden prepararse estas composiciones mezclando la droga con un excipiente no irritante apropiado, que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura del recto, y, de este modo, se funda en el recto para liberar la droga. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

- 5 Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de geles poliméricos, que son conocidas en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar una droga directamente al cerebro, comprenden comúnmente la colocación de un catéter de administración de la droga en el sistema ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. Se describe uno de estos sistemas de administración por implantación, usado para transportar los agentes a regiones anatómicas específicas en el cuerpo, en la Patente de los EEUU N.º 5011472, publicada el 30 de Abril de 1991. Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se lo desee. Pueden usarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosificación apropiadas.

Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los que se describirán en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento a modo de referencia: Dichos ingredientes y procedimientos incluyen aquellos que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en la presente documentación a modo de referencia: Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. et al, "Excipients y Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

- 25 Los ingredientes farmacéuticos de uso común que pueden emplearse, según sea apropiado, para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

- 30 agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, tolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, celulosa en polvo y carbón activado);

propulsores de aerosol (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, dióxido de carbono, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>CIC-CCIF<sub>2</sub> y CClF<sub>3</sub>);

- 35 agentes de desplazamiento aéreo - los ejemplos incluyen pero no se limitan a, nitrógeno y argón;

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

- 40 conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

- 45 materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes tamponantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de dihidrato de sodio);

- 50 agentes de transporte (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);

agentes quelantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, edetato disódico y ácido edético);

colorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, FD&C Rojo N.º 3, FD&C Rojo N.º 20, FD&C Amarillo N.º

- 6, FD&C Azul N.º 2, D&C Verde N.º 5, D&C Naranja N.º 5, D&C Rojo N.º 8, caramelo y óxido férrico rojo);
- agentes clarificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, bentonita);
- agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monoestearato de polioxietileno 50);
- 5 agentes de encapsulamiento (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, gelatina y acetato de ftalato de celulosa);
- saborizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina);
- humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- 10 agentes levigantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, aceite mineral y glicerina);
- aceites (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases de ungüentos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, lanolina, ungüentos hidrófilos, ungüentos de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidr, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);
- 15 potenciadores de la penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ásteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- plastificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, ftalato de dietilo y glicerol);
- 20 disolventes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- agentes endurecedores (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- 25 bases para supositorios (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitano);
- 30 agentes de suspensión (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y goma Vee);
- agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, aspartame, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);
- anti-adherentes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, estearato de magnesio y talco);
- 35 aglutinantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelificado);
- diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);
- 40 agentes de recubrimiento para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y Shellac);
- 45 excipientes para la compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, fosfato de calcio dibásico);
- desintegradores para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poloacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);

deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

5 opacificantes para comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, dióxido de titanio);

agentes de acabado de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, cera de carnuba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

agentes de tonicidad (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, dextrosa y cloruro de sodio);

10 agentes para incrementar la viscosidad (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, ácido alginico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a, heptadecaetilen oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol, y estearato de polioxietileno).

Pueden ilustrarse las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención como se indica a continuación:

15 Solución i.v. estéril: Puede prepararse una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua estéril para inyección, y puede ajustarse el pH según sea necesario. La solución se diluye para la administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa estéril 5 % y se administra como una infusión IV sobre un período de 60 minutos aproximadamente.

20 Polvo liofilizado para una administración i.v.: Puede prepararse una preparación estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32- 327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300 - 3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5 % hasta obtener una concentración de entre 10 y 20 mg/ml, que se vuelve a diluir con solución salina o dextrosa al 5 % a 0,2 - 0,4 mg/ml, y se administra ya sea por un bolo IV o por infusión IV a lo largo 15 - 60 minutos.

Suspensión intramuscular: Puede prepararse la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular:

25 50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención  
5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio  
4 mg/ml de TWEEN 80  
809 mg/ml de cloruro de sodio  
9 mg/ml de alcohol bencílico

30 Cápsulas de gelatina dura: Se prepara una gran cantidad de cápsulas rellenas de cápsulas de gelatina convencionales de dos piezas con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.

35 Cápsulas de gelatina blanda: Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se la inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida, de modo de formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y secan. Puede disolverse el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible con agua.

40 Comprimidos: Se prepara una gran cantidad de comprimidos empleando procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación comprende 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad o demorar la absorción.

45 Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: Son formas de dosificación sólidas orales elaboradas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el ingrediente activo en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o cápsulas sólidas mediante técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido. Los compuestos de droga pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos para producir matrices porosas de liberación inmediata que no requieren de agua.

## 50 **Dosis y administración**

Sobre la base de las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos de utilidad en el

tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las condiciones identificadas previamente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la condición a tratar.

La cantidad total de ingrediente activo que será administrada varía en general en el rango entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día.

Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un rango entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso de la droga" durante el cual un paciente no recibe dosis de la droga por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede ser administrada una o más veces por día o menos que una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferentemente de entre 0,1 y 200 mg, en el que las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y severidad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción de la droga, las combinaciones de droga y semejantes. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal, un éster o una composición farmacéuticamente aceptable de éste, pueden ser evaluados por los expertos en la materia, usando pruebas de tratamiento convencionales.

### Terapias combinadas

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, en los que la combinación no posee efectos adversos inaceptables. Dichos agentes farmacéuticos combinados pueden ser otros agentes con efectos antiproliferativos tal como por ejemplo para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos y/o agentes para el tratamiento de efectos secundarios indeseados. La presente invención también se refiere a dichas combinaciones.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados de utilidad con la composición de la invención incluyen pero no se limitan a aquellos compuestos cuyo uso es reconocido en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman y Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (novena edición), editor Molinoff *et al.*, publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora a modo de referencia, en especial los agentes anticancerosos (quimioterapéuticos) definidos *supra*. La combinación puede ser una combinación no fija o una combinación de dosis fija, según sea el caso.

Los procedimientos para evaluar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por los expertos en la materia.

Los experimentos de ensayo de ejemplos descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

Como podrán apreciar los expertos en la materia, la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas en el presente documento, sino que abarca todas las modificaciones de dichas realizaciones que están dentro del espíritu y el alcance de la invención, tal como se lo define en las reivindicaciones adjuntas.

En los siguientes ejemplos se ilustra la invención con mayor detalle sin restringirla. De manera análoga, es posible preparar otros compuestos de acuerdo con la invención, cuya preparación no se describe de manera explícita.

Los compuestos que se mencionan en los ejemplos y sus sales representan realizaciones preferidas de la invención así como la reivindicación que abarca todas las subcombinaciones de los residuos del compuesto de la fórmula (I)

según se divulga en los ejemplos específicos.

El término "de acuerdo con" dentro de la sección experimental se utiliza en el sentido de que el procedimiento en cuestión se utilizará en "forma análoga a".

### Bencilpirazoles sustituidos

## 5 PARTE EXPERIMENTAL

En la siguiente tabla se indican las abreviaturas usadas en este párrafo y la sección de ejemplos de intermedios y de ejemplos, siempre que no estén explicadas en el cuerpo del texto.

| Abreviatura    | Significado  |
|----------------|--|
| ac.            | acuoso   |
| alloc          | aliloxicarbonilo   |
| boc            | <i>tert</i> -butoxicarbonilo   |
| a              | amplio   |
| IC             | ionización química   |
| d              | doblete  |
| dd             | doblete de dobletes  |
| DAD            | detector por matriz de diodos  |
| DCM            | diclorometano  |
| DMF            | <i>N,N</i> -dimetilformamida   |
| EtOAc          | acetato de etilo   |
| Eq             | equivalente  |
| ESI            | ionización por electropulverización (ES)   |
| HATU           | hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (N.º CAS 14889310-1)   |
| HPLC           | cromatografía líquida de alta presión  |
| CL-EM          | Cromatografía líquida - espectrometría de masa   |
| m              | múltiple   |
| EM             | espectrometría de masas  |
| <i>n</i> -BuLi | <i>n</i> -butillitio   |
| RMN            | espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm. Los desplazamientos químicos se corrigieron estableciendo la señal de DMSO en 2,50 ppm a menos que se defina de otra manera. |
| PoraPak™;      | una columna de HPLC disponible de Waters   |
| q              | cuarteto   |
| t.a. o ta      | temperatura ambiente   |
| TR             | tiempo de retención (medido con HPLC o UPLC) en minutos  |
| s              | simplete   |
| SM             | Material de partida  |
| t              | triplete   |
| THF            | tetrahidrofurano   |
| UPLC           | cromatografía líquida de ultra presión   |

10 Otras abreviaturas tienen los significados conocidos *per se* por el especialista. Los diversos aspectos de la invención que se describen en esta solicitud se ilustran con los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención en modo alguno.

### Descripciones experimentales específicas

15 Las formas de los picos de NMR en las siguientes descripciones experimentales específicas se indican tal como aparecen en los espectros, no habiéndose considerado los posibles efectos de orden superior. Las reacciones que emplean irradiación con microondas se pueden conducir con un horno de microondas Biotage Initiator®, opcionalmente equipado con una unidad robótica. Los tiempos de reacción informados que emplean calentamiento con microondas deben interpretarse como tiempos de reacción fijos después de alcanzar la temperatura de reacción indicada. Puede ser necesario purificar los compuestos y los intermedios que se producen de acuerdo con los procedimientos de la invención. La purificación de los compuestos orgánicos ha de ser conocida para los expertos  
20 en la materia, y puede haber diversas maneras para purificar un mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria una purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden separarse utilizando un disolvente apropiado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente cromatografía en columna instantánea, usando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice preenvasado, por ejemplo, de Separtis, tales como el gel de sílice Isolute® Ultrarrápida o

5 el gel de sílice Isolute® Ultrarrápida NH<sub>2</sub>, en combinación con un autopurificador Isolera® (Biotage), y eluyentes tales como gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa utilizando por ejemplo, un autopurificador Aguas equipado con un detector por conjunto de diodos y/o espectrómetro de masa de ionización por electroatomización en línea, en combinación con  
 10 una columna de fase reversa preparada apropiada y eluyentes como por ejemplo, gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos como por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso. En algunos casos, los procedimientos de purificación que se describieron previamente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en la forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, por ejemplo  
 15 una sal trifluoroacetato o formiato o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, por ejemplo una sal de amonio. Una sal de este tipo se puede transformar en la forma de su base libre o de su ácido libre, respectivamente, utilizando diversos procedimientos conocidos por el especialista en el arte o pueden usarse como sales en los posteriores ensayos biológicos. Se podrá comprender que la forma específica (por ejemplo, la sal, la base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención aislado como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la cual se puede emplear dicho compuesto en un ensayo biológico con el fin de cuantificar la actividad biológica específica.

20 El porcentaje de los rendimientos informado en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó a la cantidad molar más baja. Los líquidos y las soluciones sensibles al aire y a la humedad fueron transferidos mediante una jeringa o cánula y se introdujeron en los recipientes de reacción a través de diafragmas de goma. Se usaron reactivos y disolventes de grado comercial, sin purificaciones adicionales. El término "se concentró bajo vacío" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a una presión mínima de aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las temperaturas se informan sin corregir en grados Celsius (°C).

25 Con el fin de comprender mejor esta invención, se ofrecen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos solamente sirven fines ilustrativos y no deben considerarse como limitativos del alcance de la invención en modo alguno. Todas las publicaciones mencionadas se incorporan por completo en el presente documento a modo de referencia.

**Condiciones de CL-EM analíticas**

Los datos de CL-EM indicados en las siguientes descripciones experimentales específicas se refieren (a menos que se indique lo contrario) a las siguientes condiciones:

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Sistema:</b>        | Waters Acquity UPCL-EM: Inyector de disolvente binario, inyector/organizador de muestras, controlador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001 o ZQ4000  |
| <b>Sistema:</b>        | Waters Acquity UPCL-EM: Inyector de disolvente binario, inyector/organizador de muestras, controlador de columna, PDA, ELSD,  |
| <b>Columna:</b>        | Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm  |
| <b>Disolvente:</b>     | A1 = agua + 0,1 % de ácido fórmico<br>A2 = agua + 0,2 % de amoníaco<br>B1 = acetonitrilo  |
| <b>Gradiente:</b>      | 0-1,6 min, 1-99 % de B; 1,6-2,0 min, 99 % de B  |
| <b>Caudal:</b>         | 0,8 ml/min  |
| <b>Temperatura</b>     | 60 °C   |
| <b>Inyección:</b>      | 2,0 µl  |
| <b>Detección:</b>      | DAD, intervalo de barrido 210-400 nm -> Tabla Picos<br>ELSD   |
| <b>Procedimientos:</b> | MS ESI+, ESI-Interruptor -> son posibles diversos intervalos de barrido<br>Procedimiento 1: Masa_100_1000<br>Procedimiento 2: Masa_160_1000<br>Procedimiento 3: Masa_160_2000<br>Procedimiento 4: Masa_160_1000_InformeBásico<br>Procedimiento 5: NH <sub>3</sub> _Masa_100_1000<br>Procedimiento 6: NH <sub>3</sub> _Masa_160_1000 |

30 **Condiciones de HPLC preparativa**

La "purificación por HPLC preparativa" en las posteriores descripciones experimentales específicas se refiere a las siguientes condiciones (a menos que se indique lo contrario):

## ES 2 638 144 T3

Datos analíticos (pre- y post analíticos: Procedimiento B):

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Sistema:</b>     | Waters Acquity UPCL-EM: Inyector de disolvente binario, inyector/organizador de muestras, controlador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001 |
| <b>Columna:</b>     | Acquity BEH C18 1,7 50x2,1 mm   |
| <b>Disolvente:</b>  | A = agua + 0,1 % de ácido fórmico   |
|                     | B = Acetonitrilo  |
| <b>Gradiente:</b>   | 0-1,6 min, 1-99 % de B; 1,6-2,0 min, 99 % de B  |
| <b>Caudal:</b>      | 0,8 ml/min  |
| <b>Temperatura:</b> | 60 °C   |
| <b>Inyección:</b>   | 2,0 µl  |
| <b>Detección:</b>   | DAD, intervalo de barrido 210-400 nm  |
|                     | MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z  |
|                     | ELSD  |

Preparación:

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>Sistema:</b>     | Sistema de purificación automática Waters: Bomba 2545, Inyector de Muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001 |
| <b>Columna:</b>     | XBrigde C18 5 µm 100x30 mm   |
| <b>Disolvente:</b>  | A = agua + 0,1 % de ácido fórmico  |
|                     | B = Acetonitrilo   |
| <b>Gradiente:</b>   | 0 - 1 min, 1 % de B; 1-8 min, 1-99 % de B; 8-10 min, 99 % de B   |
| <b>Caudal:</b>      | 50 ml/min  |
| <b>Temperatura:</b> | TA   |
| <b>Solución:</b>    | máx. 250 mg / 2,5 ml de dimetilsulfóxido o DMF   |
| <b>Inyección:</b>   | 1 x 2,5 ml   |
| <b>Detección:</b>   | DAD, intervalo de barrido 210-400 nm   |
|                     | MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z   |

### 5 Condiciones de HPLC quiral

Si no se especifica lo contrario, los datos de HPLC quiral indicados en las siguientes descripciones experimentales específicas se refieren a las siguientes condiciones:

Valores analíticos:

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>Sistema:</b>     | Dionex: Bomba 680, ASI 100, Waters: Detector UV 2487 |
| <b>Columna:</b>     | Chiralpak IC 5 µm 150x4,6 mm                         |
| <b>Disolvente:</b>  | hexano/etanol 80:20 + 0,1 % de dietilamina           |
| <b>Caudal:</b>      | 1,0 ml/min   |
| <b>Temperatura:</b> | 25 °C  |
| <b>Solución:</b>    | 1,0 mg/ml de etanol/metanol 1:1                      |
| <b>Inyección:</b>   | 5, 0 µl  |
| <b>Detección:</b>   | UV 280 nm  |

10 Preparación:

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>Sistema:</b>    | Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC, ESA: Corona |
| <b>Columna:</b>    | Chiralpak IC 5 µm 250x30 mm                                      |
| <b>Disolvente:</b> | hexano/etanol 80:20 + 0,1 % de dietilamina                       |
| <b>Caudal:</b>     | 40 ml/min  |

(continuación)

|                     |                           |
|---------------------|---------------------------|
| <b>Temperatura:</b> | TA                        |
| <b>Solución:</b>    | 660 mg / 5,6 ml de etanol |
| <b>Inyección:</b>   | 8 x 0,7 ml                |
| <b>Detección:</b>   | UV 280 nm                 |

**Condiciones de cromatografía en columna ultrarrápida**

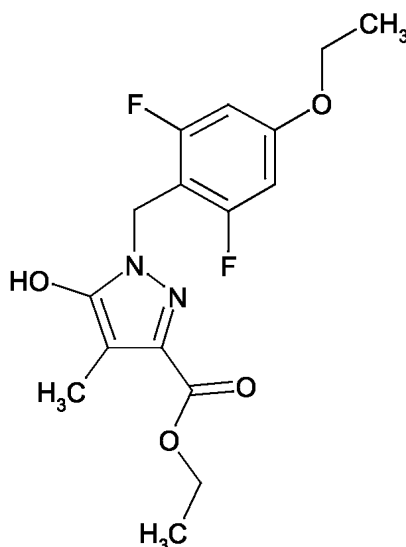
5 La "Purificación por cromatografía en columna (ultrarrápida)" indicada en las siguientes descripciones experimentales específicas se refiere al uso de los sistemas de purificación Biotage Isolera. Por consultas sobre las especificaciones técnicas véase el "catálogo de producto Biotage" en [www.biotage.com](http://www.biotage.com).

**Determinación de las condiciones de rotación óptica**

Las rotaciones ópticas se midieron en dimetilsulfóxido, a 589 nm de longitud de onda, 20 °C, a una concentración de 1,0000 g/100 ml, tiempo de integración de 10 s, espesor de película 100,00 mm.

**10 EJEMPLOS****Intermedios Sintéticos****Intermedio 1-1-1**

Preparación de 1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-hidroxi-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

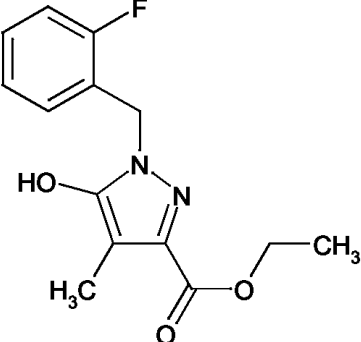
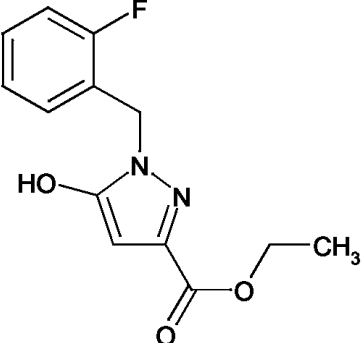
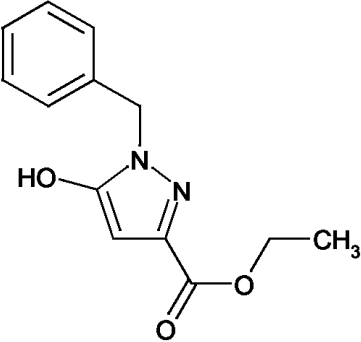
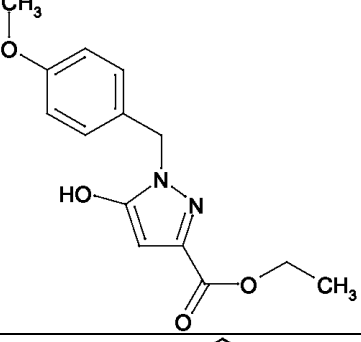
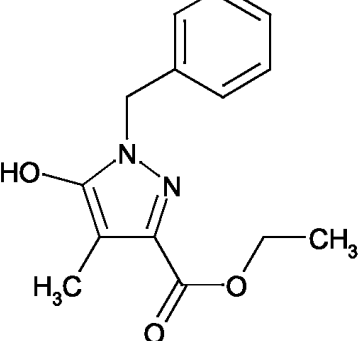


15 Se disolvieron 4,65 g de 2-metil-3-oxobutandioato de dietilo (23,0 mmol, 1,00 eq.) en 100 ml de dioxano seco bajo atmósfera de argón. Se añadieron 2,1 ml de ácido acético glacial y 6,32 g de diclorhidrato de (4-etoxi-2,6-difluorobencil)hidrazina (23,00 mmol, 1,00 eq.). La mezcla se agitó durante 16 horas a 90 °C de temperatura de baño. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se agitó con acetato de etilo. La suspensión resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo. La almohadilla de filtrado se secó al vacío a 40 °C. El material filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente hexano/ acetato de etilo con hexano 0 - 100 %). La almohadilla de filtrado y el compuesto purificado de la cromatografía ultrarrápida se agitaron juntos en acetato de etilo, se retiró por filtración y se obtuvieron 3,95 g (11,3 mmol, 49 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

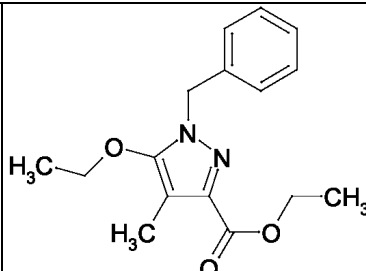
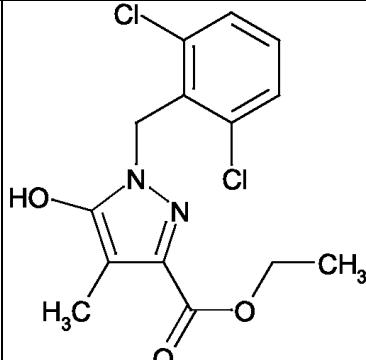
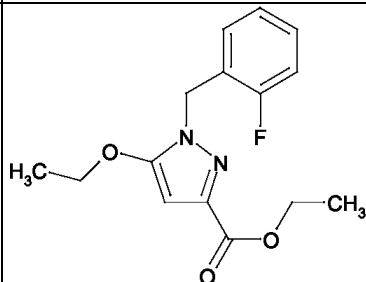
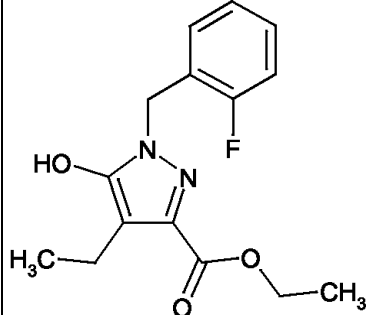
20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,13-1,36(m, 6H), 1,97 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 4,14 (q, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,65 - 6,73 (m, 2H), 10,60 (s. a., 1H).

25 Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento:

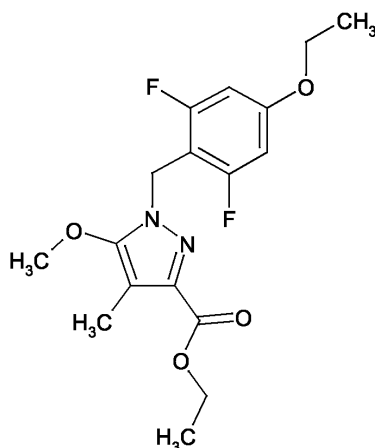


|       |   |   |  |
|-------|---|---|--|
| 1-1-2 |    | 1-(2-fluorobencil)-5-hidroxi-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,22 (t, 3H), 2,02 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,09 - 7,22 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).                     |
| 1-1-3 |    | 1-(2-fluorobencil)-5-hidroxi-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo         | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 4,17 (q, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,10 - 7,23 (m, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 1H), 11,41 - 12,01 (s. a., 1H). |
| 1-1-4 |   | 1-bencil-5-hidroxi-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo                   | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 4,17 (q, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 7,10 - 7,17 (m, 2H), 7,20 - 7,34 (m, 3H), 11,56 (s, 1H).                           |
| 1-1-5 |  | 5-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo       | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 11,32 - 11,62 (s. a., 1H).              |
| 1-1-6 |  | 1-bencil-5-hidroxi-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo           | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO- d6): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 2,05 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 10,56 - 10,82 (s. a., 1H).                      |

(continuación)

|                          |   |  |   |
|--------------------------|---|--|---|
| 1-1-7                    |    | 1-bencil-5-etoxi-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo                | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,22 (dt, 6H), 2,09 (s, 3H), 4,00 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 7,21 - 7,35 (m, 3H).             |
| 1-1-8                    |    | 1-(2,6-diclorobencil)-5-hidroxi-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,18 (t, 3H), 2,00 (s, 3H), 4,13 (q, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 10,61 - 10,82 (s. a, 1H). |
| 1-1-9                    |   | 5-etoxi-1-(2-fluoro-bencil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo             | CL-EM:<br>tiempo de retención: 1,24 min<br>MS ES <sup>+</sup> : 293,0 [M+H] <sup>+</sup><br>Procedimiento B   |
| 1-1-10<br>SM =<br>1-26-1 |  | 4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-hidroxi-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo     | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,04 (t, 3H), 1,06 (t, 3H), 2,56 (q, 2H), 4,21 (q, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,00 (td, 1H), 7,14 - 7,23(m, 2H), 7,34 (m, 1H).       |

**Intermedio 1-2-1**Preparación de 1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-metoxi-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



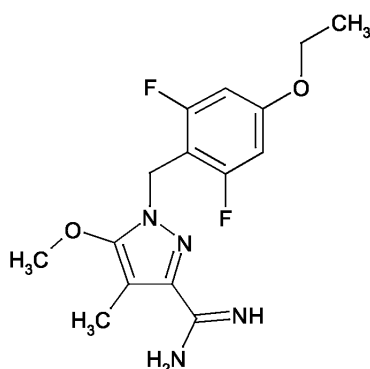
Se disolvieron 3,95 g de 1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-hidroxi-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo 1-1-1 (11,6 mmol, 1,0 eq.) en 50 ml de acetona. Se añadieron 1,45 ml de yodometano (23,2 mmol, 2,0 eq.) y 5,788 (41,8 mmol, 3,6 eq.) de carbonato de potasio y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 1,45 ml de yodometano (23,2 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó durante otras 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión se retiró por filtración a través de arena marina y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se extrajo con DCM y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 2,29 g (6,46 mmol, 55,7 %) del compuesto deseado analíticamente puro. RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,21 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 4,17 (q, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,68 - 6,75 (m, 2H).

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento:

|       |  |  |  |
|-------|--|--|--|
| 1-2-2 |  | 1-(2,6-diclorobencil)-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 1,20 (t, 3 H), 2,10 (s, 3H), 3,86 (s, 3 H), 4,16 (q, 2H), 5,37 (s, 2 H), 7,4 0 (dd, 1H), 7,48 - 7,51(m, 2H). |
| 1-2-3 |  | 4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo     | →  |

#### Intermedio 1-3-1

15 Preparación de clorhidrato de 1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol-3-carboximidamida 1:1



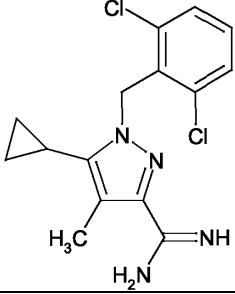
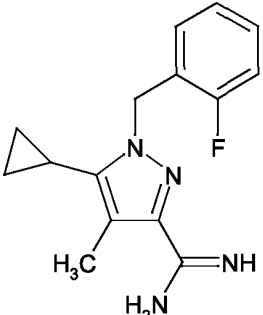
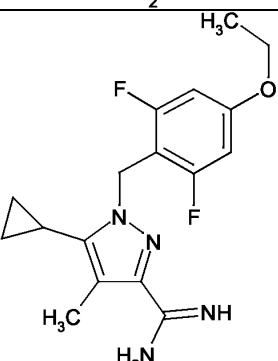
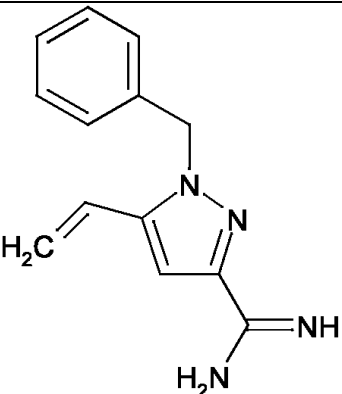
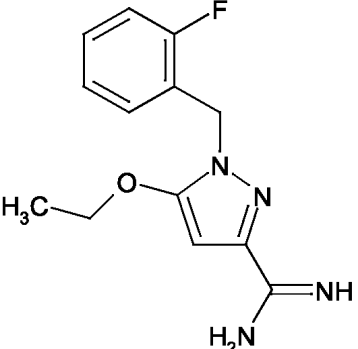
Se suspendieron 1,73 g de cloruro de amonio en 37 ml de tolueno seco bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C de temperatura de baño. Se añadieron 16,2 ml de solución de trimetilaluminio en heptano 2M (32,3 mmol, 5,0 eq.) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta no producirse más gas. Se disolvieron 2,29 g de 1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo 1-2-1 (6,46 mmol, 1,0 eq.) en 13 ml de tolueno seco y se añadió por goteo a la mezcla de reacción y se agitó durante 24 horas a 80 °C de temperatura de baño. La mezcla se enfrió con un baño de hielo a 0 °C de temperatura de baño, se añadieron 35,6 ml de metanol y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La suspensión resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se agitó con DCM/ metanol 9:1. La suspensión se retiró por filtración. La almohadilla de filtrado se lavó dos veces con DCM/ metanol 9:1. El material filtrado se concentró al vacío y luego se extrajo con DCM y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre un filtro de silicona y se concentró al vacío para dar 1,95 g (5,42 mmol, 84 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 2,06 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,02 (q, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,69 -6,75 (m, 2H), 8,79 - 9,05 (m, 4H).

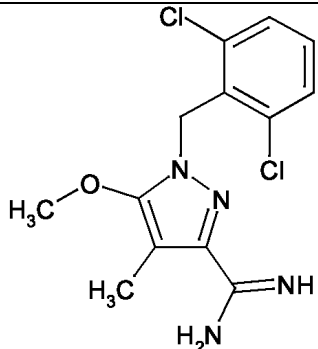
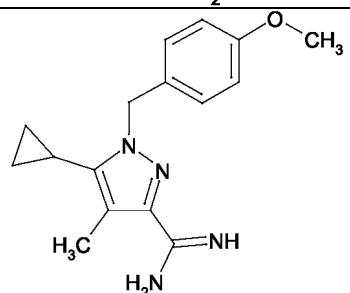
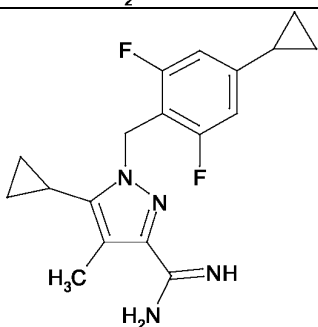
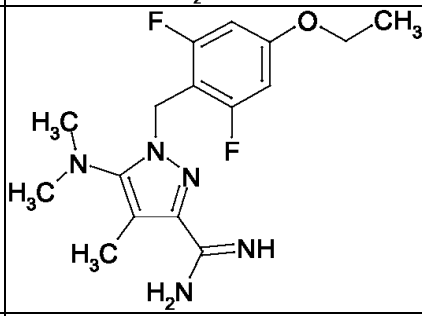
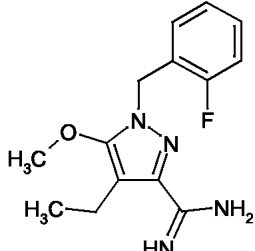
Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento:

|       |  |  |  |
|-------|--|--|--|
| 1-3-2 |  | clorhidrato de 1-bencil-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboximidamida 1:1           | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,45 -0,60(m, 2H), 0,88 - 0,98 (m, 2H), 1,87 - 1,98 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,04 - 7,44 (m, 5H), 8,98(s. a., 2H), 9,17 (s. a., 1H).                             |
| 1-3-3 |  | clorhidrato de 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboximidamida 1:1 | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,48 - 0,57(m, 2H), 0,91 -0,98 (m,2H), 1,88 - 1,97 (m, 1H),3,67 - 3,72 (m, 3H), 5,43 (s,2H), 6,77 (s, 1H),6,88 (d,2H), 7,16 (d, 2H), 8,78 -8,96 (m, 2H), 9,07 - 9,17(m, 1H). |

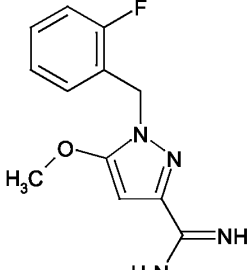
(continuación)

|       |   |  |  |
|-------|---|--|--|
| 1-3-4 |    | 5-ciclopropil-1-(2,6-diclorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboximidamida                             | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,68 - 0,76(m, 2H), 1,02 - 1,11 (m,2H), 1,84 (m, 1H), 2,12 (s,3H), 5,61 (s, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,47 - 7,53(m, 2H), 8,65 (s. a., 1H), 8,93 (s. a., 2H). |
| 1-3-5 |    | 5-ciclopropil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboximidamida                                | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,53 - 0,62(m, 2H), 0,92 - 1,01 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 7,02 - 7,41 (m, 4H), 8,90 (d, 3H).   |
| 1-3-6 |   | clorhidrato de 5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboximidamida 1:1 | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,60 - 0,72(m, 2H), 1,00 - 1,08 (m,2H), 1,28 (t, 3H), 1,68 (m, 1H), 2,08 - 2,12 (s, 3H), 4,02 (q,2H), 5,39 (s, 2H), 6,68 - 6,76 (m, 2H), 8,40 - 9,15 (m, 3H). |
| 1-3-7 |  | 1-bencil-5-etenil-1H-pirazol-3-carboximidamida   | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 5,30 - 5,36(m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,67 - 5,79 (m, 1H), 6,74 (dd + s.a., 4H), 6,98 (s, 1H), 7,09(d, 2H), 7,18 - 7,36 (m, 3H).                                  |
| 1-3-9 |  | 5-etoxi-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboximidamida  | CL-EM:<br>tiempo de retención: 0,76 min<br>EM ES <sup>+</sup> : 262,3 [M+H] <sup>+</sup><br>Procedimiento B  |

(continuación)

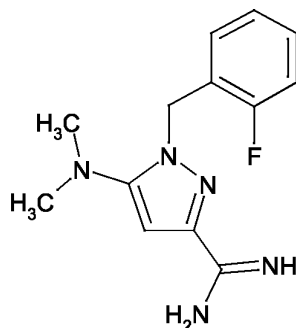
|        |   |  |   |
|--------|---|--|---|
| 1-3-10 |    | 1-(2,6-dicloro-bencil)-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol-3-carboximidamida                                       | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2,08 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 7,46 -7,56 (m, 2H), 8,68 - 9,05(m, 3H).   |
| 1-3-11 |    | clorhidrato de 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboximidamida 1:1                   | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,55 - 0,59(m, 2H), 0,95 - 0,99 (m,2H), 1,48 - 1,58 (m, 1H),2,11 (s, 3H), 3,69 (s, 3H),5,36 (s, 2H), 6,83 - 6,90 (m,2H), 7,16 (d, 2H), 8,61 -9,12 (m, 3H). |
| 1-3-12 |   | clorhidrato de 5-ciclopropil-1-(4-ciclopropil-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboximidamida 1:1 | 5-CL-EM:<br>tiempo de retención: 1,01 min<br>MS ES <sup>+</sup> : 331,2 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 1-3-13 |  | clorhidrato de 5-(dimetilamino)-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboximidamida 1:1    | 5-RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,71 (s, 6H), 4,00 (q, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,63 - 6,77 (m, 2H), 7,22 -7,70 (m, 1H), 8,50 - 9,40(m, 3H).                       |
| 1-3-14 |  | 4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboximidamida  |   |

(continuación)

|        |   |  |
|--------|---|--|
| 1-3-15 |  | clorhidrato de 1-(2-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboximidamida 1:1<br>RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,91 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,04 - 7,40 (m, 4H), 8,88 - 9,27 (m, 3H). CL-EM (Procedimiento 2): tiempo de retención: 0,71 min MS ES+: 248,0 [M+H] <sup>+</sup> |
|--------|---|--|

**Preparación alternativa de Amidinas (Intermedio 1-3-8)****Intermedio 1-3-8**

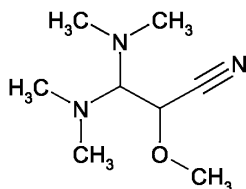
Preparación de clorhidrato de 5-(dimetilamino)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboximidamida 1:1



- 5 Se disolvieron 356 mg de metanolato de sodio (6,60 mmol, 4,0 eq.) en 10 ml de metanol. Se disolvieron 403 mg de 5-(dimetilamino)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo 1-11-1 (1,65 mmol, 1,0 eq.) en 20 ml de metanol y se añadió por goteo. La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadieron 111,2 mg de cloruro de amonio (2,08 mmol, 1,26 eq.) y 377 µl de ácido acético 100 % (6,60 mmol, 4,0 eq.) y se agitó a reflujo durante 24 horas. Se añadieron 111 mg de cloruro de amonio (2,08 mmol, 1,26 eq.) y 377 µl de ácido acético 100 % (6,60 mmol, 4,0 eq.) y se agitó a reflujo durante 24 horas nuevamente. La mezcla se concentró bajo vacío. El residuo se suspendió en acetonitrilo y se retiró por filtración dos veces. Las almohadillas de filtrado se disolvieron en DCM/metanol 1:1 y se filtró sobre una columna de sílice para dar 313 mg (1,19 mmol, 72,6 %) del compuesto deseado analíticamente puro.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2,59 (s, 6H), 5,34 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,97 - 7,04 (m, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 1H), 8,72 - 10,63 (m, 3H).

**Intermedio 1-4-1**

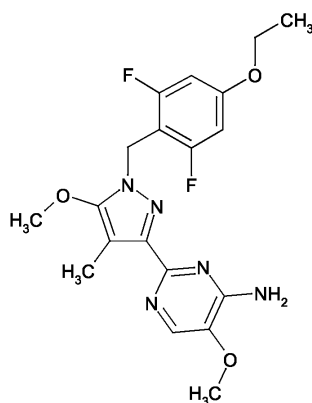
Preparación de 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo



- 20 Se agitaron 360 g de 1-terc-butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametilmetandiamina (reactivo de Bredereck) (2068 mmol, 1,0 eq.) y 150,0 g de metoxiacetonitrilo (2068 mmol, 1,0 eq.) durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por destilación al vacío para dar 117 g (687 mmol, 33,0 %) del compuesto deseado analíticamente puro como un líquido amarillento.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2,23 (s, 6H), 2,29 (s, 6H), 3,23 (d, 1H), 3,36 - 3,41 (s, 3H), 4,73 (d, 1H).

**Intermedio 1-5-1**

Preparación de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina



Se suspendieron 1,95 g de clorhidrato de 1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-metoxi-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboximidamida 1:1 1-3-1 (5,42 mmol, 1,0 eq) en 19,7 ml de 3-metil-1 butanol seco. Se añadieron 0,3 ml de piperidina (3,0 mmol, 0,56 eq) y 3,09 g de 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo 1-4-1 (18,0 mmol, 3,30 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 24 horas a 100 °C de temperatura de baño. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 619 mg (1,13 mmol, 21 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

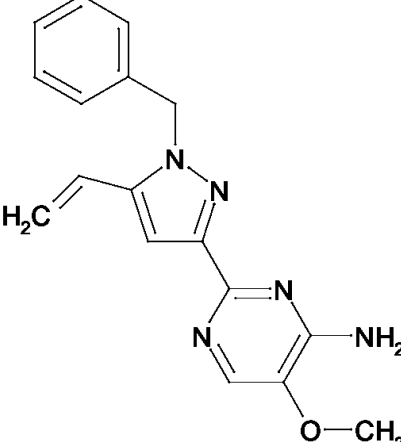
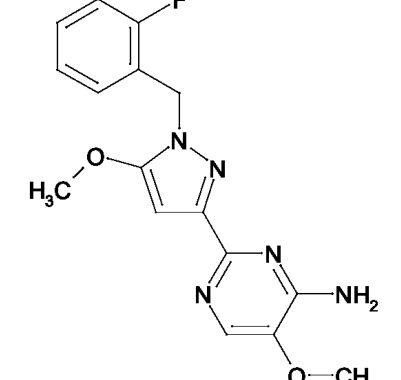
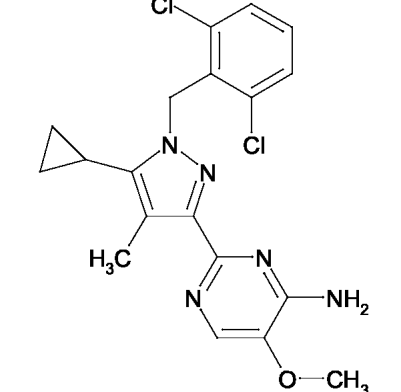
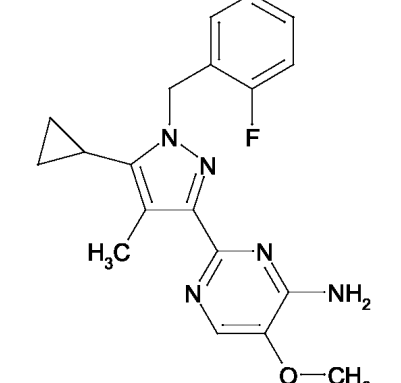
RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,62-6,74 (m, 4H), 7,81 (s, 1H).

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando amidinas y el Intermedio 1-4-1:

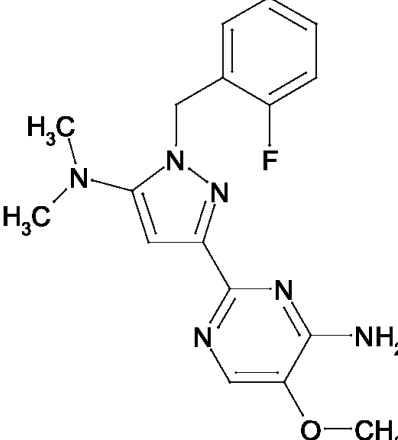
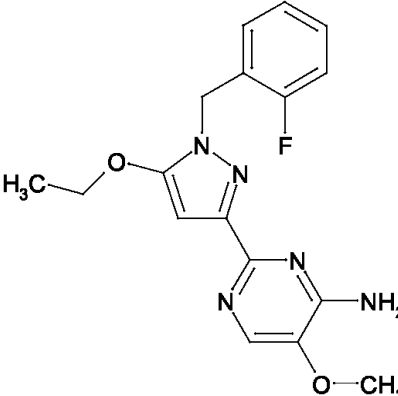
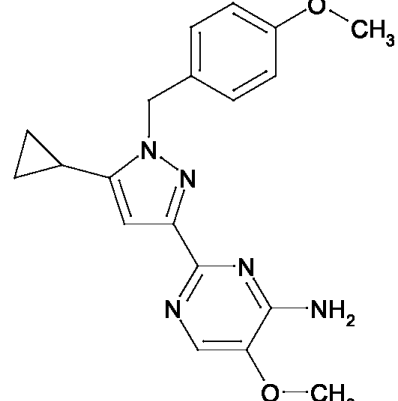
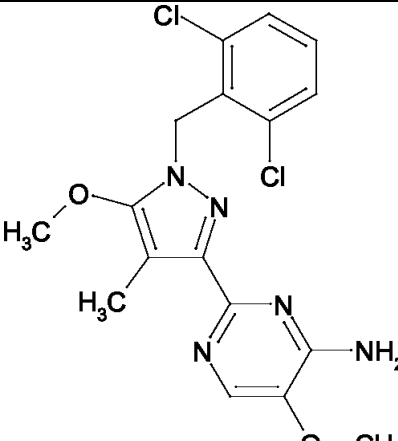
|       |  |  |
|-------|--|--|
| 1-5-2 |  | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,63 - 0,68(m, 2H), 0,92 - 1,07 (m,2H), 1,27 (t, 3H), 1,55 -1,73 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,54 - 6,74 (m,4H), 7,80 (s, 1H). |
| 1-5-3 |  | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,50 - 0,62(m, 2H), 0,81 - 0,93 (m,2H), 1,82 (s, 1H), 3,79 (s,3H), 5,39 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,66 (s. a., 2H), 7,14(d, 2H), 7,19 - 7,38 (m, 3H), 7,77 (s, 1H).    |



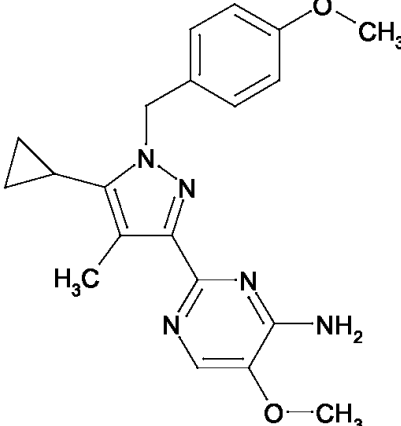
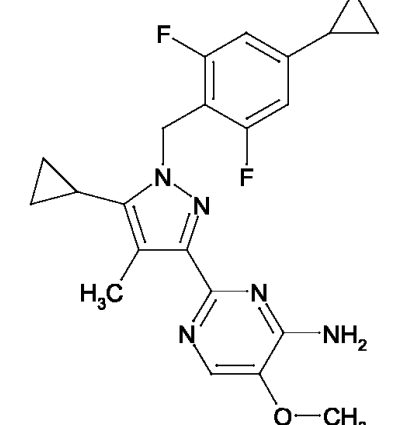
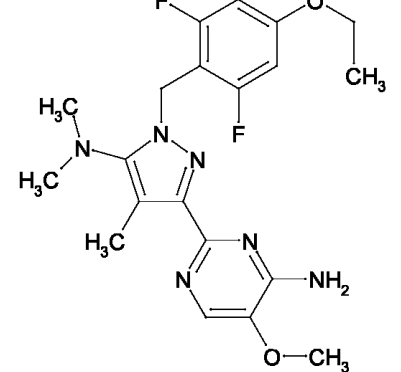
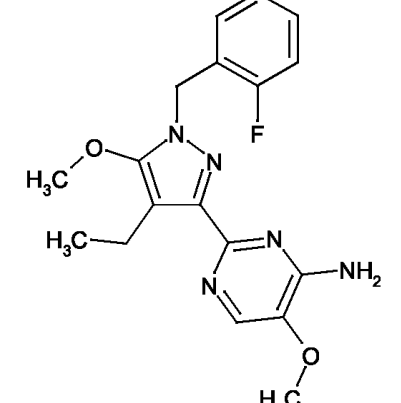
(continuación)

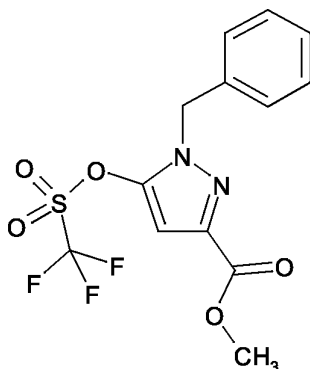
|       |   |   |
|-------|---|---|
| 1-5-4 |  <p>Chemical structure of 2-(1-bencil-5-etenil-1H-pirazol-3-il)-5-metoxipirimidin-4-amina. It features a benzyl group attached to the nitrogen of a 5-vinyl-1H-pyrazole ring, which is further substituted with a methyl group. This pyrazole ring is connected to the 2-position of a 5-methoxy-4-aminopyrimidine ring.</p>                       | <p>2-(1-bencil-5-etenil-1H-pirazol-3-il)-5-metoxipirimidin-4-amina</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,81 (s, 3H), 5,22 - 5,35 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,78 (dd, 1H), 6,61 -6,86 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,05 - 7,15 (m, 2H), 7,18 -7,35 (m, 3H), 7,81 (s, 1H).</p>  |
| 1-5-5 |  <p>Chemical structure of 2-[1-(2-fluoro-bencil)-5-metoxipirimidin-4-amina. It features a 2-fluorobenzyl group attached to the nitrogen of a 5-methoxy-1H-pyrazole ring, which is further substituted with a methyl group. This pyrazole ring is connected to the 2-position of a 5-methoxy-4-aminopyrimidine ring.</p>                           | <p>2-[1-(2-fluoro-bencil)-5-metoxipirimidin-4-amina</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,80 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,56 - 6,77 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,09 -7,22 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).</p>   |
| 1-5-6 |  <p>Chemical structure of 2-[5-ciclopopil-1-(2,6-diclorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina. It features a cyclopropyl group, a methyl group, and a 2,6-dichlorobenzyl group attached to the nitrogen of a 1H-pyrazole ring. This pyrazole ring is connected to the 2-position of a 5-methoxy-4-aminopyrimidine ring.</p> | <p>2-[5-ciclopopil-1-(2,6-diclorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,67 - 0,74 (m, 2H), 0,97 - 1,04 (m,2H), 1,78 (m, 1H), 2,19 (s,3H), 3,76 (s, 3H), 5,52 (s,2H), 6,50 - 6,65 (s. a, 2 H),7,35 - 7,41 (m, 1H), 7,47 -7,51 (m, 2H), 7,78 (s, 1H).</p>  |
| 1-5-7 |  <p>Chemical structure of 2-[5-ciclopopil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-en-4-amina. It features a cyclopropyl group, a methyl group, and a 2-fluorobenzyl group attached to the nitrogen of a 1H-pyrazole ring. This pyrazole ring is connected to the 2-position of a 5-aminopyrimidine ring.</p>                               | <p>2-[5-ciclopopil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-en-4-amina</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,56 (m, 2 H),0,89 (m, 2H), 1,46 - 1,62(m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,79(s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,52 -6,73 (s, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,15 - 7,23 (m,1H), 7,25 - 7,34 (m, 1H),7,83 (s, 1H).</p> |

(continuación)

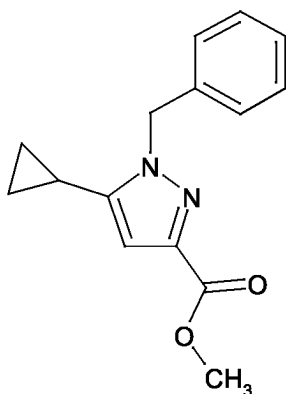
|        |   |  |   |
|--------|---|--|---|
| 1-5-8  |    | 2-[5-(dimetil-amino)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il]-5-metoxiamina               | CL-EM:<br>tiempo de retención: 0,81 min<br>MS ES+: 343,0 [M+H] <sup>+</sup><br>Procedimiento B  |
| 1-5-9  |   | 2-[5-etoxi-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina             | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]=<br>1,28 (t, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,14 (q, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 6,57 (s. a, 1H), 6,99 - 7,09 (m, 1H), 7,09 - 7,22 (m, 3H), 7,27 - 7,38 (m, 1H), 7,78 (s, 1H).                  |
| 1-5-10 |  | propil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina                 | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]=<br>0,44 - 0,62(m, 2H), 0,83 - 0,90 (m, 2H), 1,74 - 1,90 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,54 - 6,74 (m, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,77 (s, 1H). |
| 1-5-11 |  | 2-[1-(2,6-diclorobencil)-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]=<br>2,25 (s, 3 H), 3,94 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 7,35 - 7,44 (m, 1H), 7,52 (d, 2H), 8,03 - 8,11 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,26 - 8,34 (m, 2H), 9,22 (s, 1H).                    |

(continuación)

|        |   |  |   |
|--------|---|--|---|
| 1-5-12 |    | 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina                     | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,53 - 0,58(m, 2H), 0,86 - 0,93 (m,2H),1,39 - 1,56 (m, 1H),2,22 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H),3,79 (s, 3H), 5,27 (s, 2H),6,63 (s. a, 2H), 6,80 - 6,91(m, 2H), 7,03 - 7,08 (m,2H), 7,83 (s, 1H). |
| 1-5-13 |   | 2-[5-ciclo-propil-1-(4-ciclo-propil-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]=0,68 (dd, 4H),0,86 - 1,05 (m, 4H),1,571, 67 (m, 1H), 1,88 - 1,98 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,77(s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,61 (s. a., 2H), 6,81 (d, 2H),7,80 (s, 1H).                            |
| 1-5-14 |  | 2-[5-(dimetilamino)-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina      | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 1,27 (t, 3H),2,21 (s, 3H), 2,71 (s, 6H),3,78 (s, 3H), 4,00 (q, 2H),5,10 (s, 2H), 6,49 - 6,63 (m, 2H), 6,62 - 6,74 (m, 2H),7,80 (s, 1H).   |
| 1-5-15 |  | 2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina                           |   |

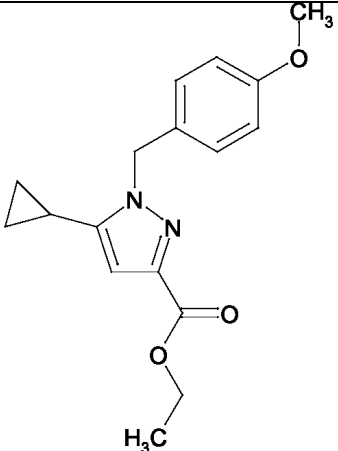
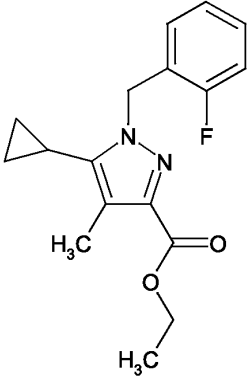
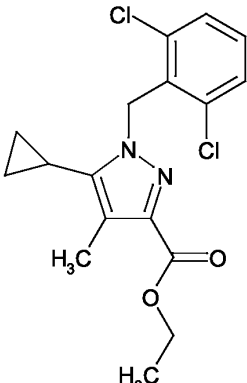
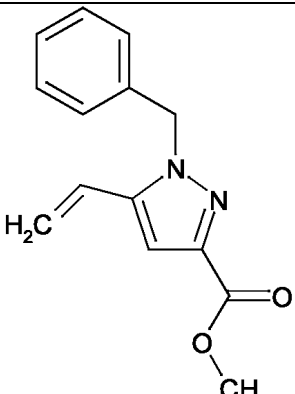
**Intermedio 1-6-1**Preparación de 1-bencil-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo

- 5 Se suspendieron 2,00 g de 1-bencil-5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo 1-1-4 (8,61 mmol, 1,0 eq.) en 16,6 ml de DCM seco bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se añadieron 1,74 ml de piridina seca (21,5 mmol, 2,5 eq.) y 1,82 ml de anhídrido trifluorometansulfónico (10,8 mmol, 1,25 eq.) y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se retiró por filtración a través de una columna ultrarrápida corta (5g de sílice) y se lavó con DCM. El material filtrado se concentró al vacío. El residuo se concentró una vez con tolueno y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 2,77 g (6,84 mmol, 79 %) del compuesto deseado analíticamente puro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 3,79 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 3H).

**Intermedio 1-7-1**Preparación de 1-bencil-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo

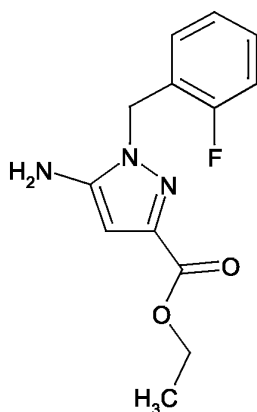
- 15 Se disolvieron 2,57 g de 1-bencil-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (7,06 mmol, 1,0 eq.) en 51 ml de 1,2-dimetoxietano seco bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1,52 g de ácido ciclopropilborónico (17,6 mmol, 2,5 eq.), 2,62 g de carbonato de sodio (24,7 mmol, 3,5 eq.) y 408 mg de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,353 mmol, 0,05 eq.) y la mezcla se agitó durante 24 horas a 75 °C de temperatura de baño. Luego la mezcla se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 1,61 g (5,39 mmol, 76 %) del compuesto deseado analíticamente puro.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,59 (dd, 2H), 0,83 - 0,89 (m, 2H), 1,85 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,40 (d, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 7,22 - 7,35 (m, 3H).

- 25 Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los mismos procedimientos como se describe para las síntesis de los Intermedios 1-6-1 y 1-7-1:

|       |   |  |   |
|-------|---|--|---|
| 1-7-2 |    | 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo             | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,58 (m, 2H), 0,79 - 0,93 (m, 2H), 1,17 - 1,30 (t, 3H), 1,85 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,10 - 4,26 (q, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,82 - 6,93 (m, 2H), 7,11 (d, 2H).                |
| 1-7-3 |   | 5-ciclo-propil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo    | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,53 - 0,60 (m, 2H), 0,88 - 0,94 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,54 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,86 - 6,94 (m, 1H), 7,13 (td, 1H), 7,17 - 7,24 (m, 1H), 7,33 (d, 1H). |
| 1-7-4 |  | 5-ciclo-propil-1-(2,6-diclorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,67 - 0,75 (m, 2H), 0,97 - 1,05 (m, 2H), 1,17 (t, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 4,13 (q, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,37 - 7,43 (t, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 2H).                              |
| 1-7-6 |  | 1-bencil-5-etenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo                           | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,76 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 5,35 - 5,41 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,84 - 5,92 (m, 1H), 6,75 - 6,85 (m, 1H), 7,07 - 7,13 (m, 2H), 7,29 (d, 2H).  |

**Intermedio 1-8-1**

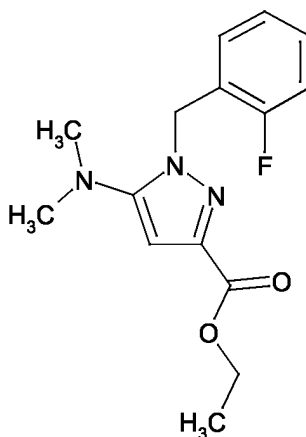
Preparación de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en Bioorg Med Chem Lett, 2001, 11/6, 781-784.

#### Intermedio 1-9-1

Preparación de 5-(dimetilamino)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



5

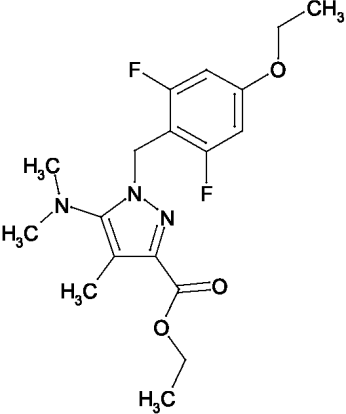
Se disolvieron 1,96 g de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo 1-8-1 (7,46 mmol, 1,0 eq.) en 9,8 ml de DMF seco. Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron 237 mg de hidruro de litio (29,8 mmol, 4,0 eq.) a 0 °C de temperatura de baño. La mezcla se agitó durante una hora a esta temperatura. Luego se añadieron 3,7 ml de yodometano (59,6 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C de temperatura de baño. La mezcla de reacción se agitó luego durante tres días a temperatura ambiente. Después de la adición de hielo se agitó durante 30 minutos y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 1,35 g (4,49 mmol, 60 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

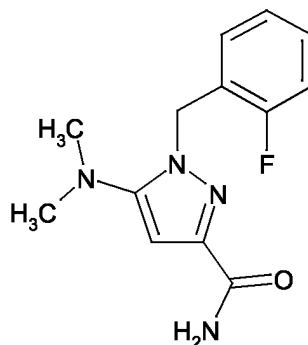
10

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,22 (t, 3H), 2,57 (s 6H), 4,19 (d, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,91 6,99 (m, 1H), 7,10 -7,23 (m, 2H), 7,28 -7,37 (m, 1H).

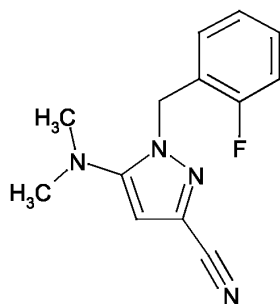
15

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento, usando el intermedio 1-20-1:

|       |   |  |  |
|-------|---|--|--|
| 1-9-2 |  | 5-(dimetilamino)-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 1,20 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,68 (s, 6H), 4,01 (q, 2H), 4,16 (q, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,66 - 6,72 (m, 2H). |
|-------|---|--|--|

**Intermedio 1-10-1**Preparación de 5-(dimetilamino)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida

- 5 Se disolvieron 1,34 g de 5-(dimetilamino)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo 1-9-1 (4,60 mmol, 1,0 eq.) en 120 ml de metanol. Se añadieron 60 ml de una solución de amoníaco en metanol 7 N y la solución se agitó durante tres días a 50 °C de temperatura de baño. Se añadieron 60 ml de una solución de amoníaco en metanol 7 N nuevamente y se agitó durante otras 24 horas a 50 °C de temperatura de baño. Se añadieron 60 ml de una solución de amoníaco en metanol 7 N nuevamente y se agitó 24 horas a 65 °C de temperatura de baño. La solución se concentró al vacío para dar 1,33 g (5,07 mmol, cuantitativo) del compuesto deseado analíticamente puro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 2,56 (s, 6H), 5,26 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,88 - 6,98 (m, 1H), 7,13 (d, 3H), 7,27 - 7,40 (m, 2H).

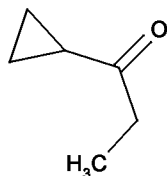
**Intermedio 1-11-1**Preparación de 5-(dimetilamino)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo

- 15 Se disolvieron 1,33 g de 5-(dimetilamino)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida 1-10-1 (5,07 mmol, 1,0 eq.) en 74 ml de THF seco. Se añadieron 1,03 ml de piridina (12,7 mmol, 2,50 eq.). Luego se añadieron 1,79 ml de anhídrido trifluoroacético (12,7 mmol, 2,50 eq.) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/ acetato de etilo)
- 20 para dar 406 mg (1,66 mmol, 33 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2,60 (s, 6H), 5,31 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,03 - 7,11 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 1H).

#### Intermedio 1-12-1

Preparación de 1-ciclopropilpropan-1-ona



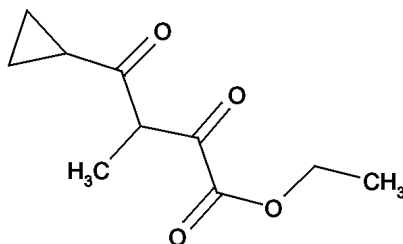
5

Se enfriaron 198 ml de una solución de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico 3M (596 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C y se añadió 44,2 ml de ciclopropanocarbonitrilo disueltos en 80 ml de éter dietílico seco por goteo. La mezcla se agitó a reflujo durante 6 horas. Se hidrolizó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico. El material filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío (a 40 °C de temperatura de baño y 600 mbar). La destilación al vacío del producto bruto dio 36,9 g (376 mmol, 63 %) del compuesto deseado analíticamente puro. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,73 - 0,84 (m, 4H), 0,91 (t, 3H), 1,91 - 2,02 (m, 1H), 2,52 (q, 2H).

10

#### Intermedio 1-13-1

Preparación de 4-ciclopropil-3-metil-2,4-dioxobutanoato de etilo



15

Se disolvieron 165 ml de una solución de bis(trimetilsilil)litoamida en THF 1 M (166 mmol, 1,10 eq.) en 500 ml de éter dietílico y se enfrió a -78 °C. Se disolvieron 14,8 g de 1-ciclopropilpropan-1-ona 1-12-1 en 100 ml de éter dietílico y se añadió por goteo a -78 °C. La mezcla se agitó durante una hora a -78 °C y luego se añadieron 24,5 ml de oxalato de dietilo por goteo. El baño de frío se retiró y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 500 ml de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M y la mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre un filtro de sílica y se concentró al vacío para dar 27,2 g (137 mmol, 91 %) del compuesto buscado como producto bruto. El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20

CL-EM:

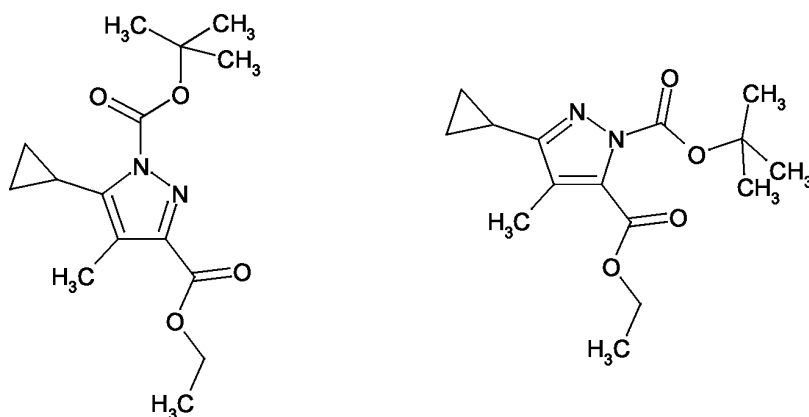
tiempo de retención: 0,98 min

25

MS ES<sup>+</sup>: 199,2 [M+H]<sup>+</sup>

#### Intermedio 1-14-1

Preparación de 3-etil-5-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo/5-etilo 3-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-terc-butilo



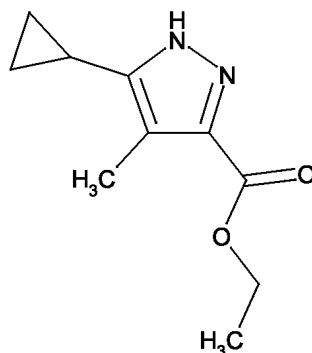


Se sometieron 49,2 g de 4-ciclopropil-3-metil-2,4-dioxobutanoato de etilo 1-13-1 (248 mmol, 1,0 eq.) y 32,81 g de carbazato de terc-butilo a reflujo durante 4 horas en 200 ml de etanol. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 2,17 g (7,37 mmol, 3,0 %) del compuesto deseado analíticamente puro y 69,6 g (236 mmol, 95 %) de una mezcla de regioisómeros que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,71 - 0,81 (m, 2H), 0,82 - 0,93 (m, 2H), 1,24 (q, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,73 - 1,89 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 4,25 (dd, 2H).

#### Intermedio 1-15-1

Preparación de 5-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



10

Etapa 1: Preparación del clorhidrato

Se agitaron 19,9 g de una mezcla de 3-etilo 5-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo / 5-etilo 3-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-terc-butilo **1-14-1** (67,5 mmol, 1,0 eq.) con 152 ml de solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 M (608 mmol, 9,0 eq.) durante tres días a temperatura ambiente. La suspensión resultante se retiró por filtración y se obtuvieron 5,20 g (18,0 mmol, 27 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

15 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,62 - 0,72 (m, 2H), 0,81 - 0,87 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 1,69 - 1,83 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 4,21 (q, 2H)

Etapa 2: Preparación de la amina libre

20 Se disolvieron 22,2 g de clorhidrato de 5-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1:1) (67,6 mmol, 1,0 eq.) en acetato de etilo y se agitó durante 30 minutos con carbonato ácido de sodio acuoso saturado a temperatura ambiente. Las fases se separaron. La capa orgánica se concentró al vacío para dar 14,1 g (65,2 mmol, 96 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

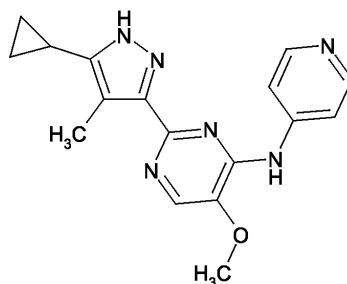
25 RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,69 (s. a., 2H), 0,74 - 0,96 (m, 2H), 1,25 (s. a., 3H), 1,68 - 1,84 (m, 1H), 2,09 - 2,25 (m, 3H), 4,11 - 4,35 (m, 2H), 12,62 - 13,20 (m, 1H)

Preparación alternativa de clorhidrato de 5-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

30 A 10,0 g de 4-ciclopropil-3-metil-2,4-dioxobutanoato de etilo 1-13-1 (51 mmol, 1,0 eq.) en 100 ml de etanol se añadieron 3,16 g de hidrato de hidrazina (80 %, 50,4 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h bajo nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de éter dietílico y se añadieron 50 ml de ácido clorhídrico en éter dietílico 2 M. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente el producto se retiró por filtración y se secó a 40 °C al vacío para dar 7,40 g (32 mmol, 66 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

#### Intermedio 1-16-1

Preparación de 2-(5-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



35

Se disolvieron 410 mg de 2-[5-ciclopropil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina **2-1-10** (0,952 mmol, 1,0 eq.) en 1,1 ml de sulfóxido de dimetilo seco y 1,4 ml de 2-metilpropan-2-ol seco. Se añadieron 6,56 ml de 2-metilpropan-2-olato de potasio en THF 1 M (6,56 mmol, 6,9 eq.). La mezcla se purgó tres veces con oxígeno y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se particionó entre solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida dio 200 mg (0,62 mmol, 65,1 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

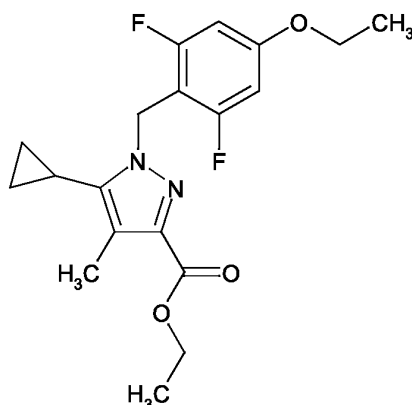
RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,60 - 0,91 (m, 4H), 1,69 - 1,90 (m, 11-1), 2,33 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,96 (s. a., 2H), 8,23 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 9,29 (s, 1H), 12,54 (s. a., 1H).

Preparación alternativa de 2-(5-ciclopropil-4-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina:

Se disolvieron 880 mg de 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (2,0 mmol, 1,00 eq.) en 7,8 ml de 1,2-dicloroetano seco. Se añadieron 4,6 ml de ácido trifluoroacético (60 mmol, 30 eq.) y 1,8 ml de ácido trifluorometansulfónico (20 mmol, 10 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 h. A 0 °C se añadió solución de hidróxido de sodio 2 M lentamente. El sólido se retiró por filtración, se secó al vacío a 50 °C para dar 637 mg (1,96 mmol, 98 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

### Intermedio 1-17-1

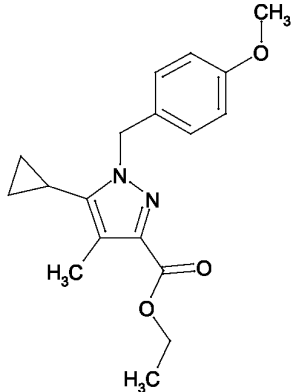
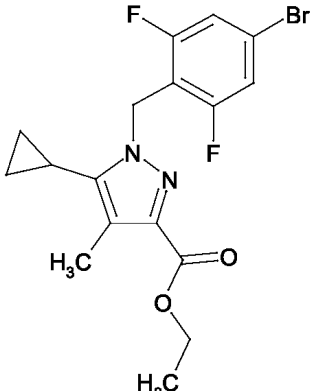
Preparación de 5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



Se enfriaron 46,9 g de 5-ciclopropil-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo 1-15-1 (266 mmol, 1,0 eq.) en 588 ml de THF a 0 °C y se añadieron 11,6 g de hidruro de sodio (60 %, 290 mmol, 1,2 eq.) en pequeñas porciones. La suspensión resultante se diluyó con 250 ml de THF. Se añadieron 66,7 g de 2-(bromometil)-5-etoxi-1,3-difluorobenceno (266 mmol, 1,1 eq., disponible comercialmente) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 300 ml de agua y el THF se evaporó al vacío. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro de silicona y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 79,8 g (195 mmol, 81 %) de compuesto deseado 89 % puro.

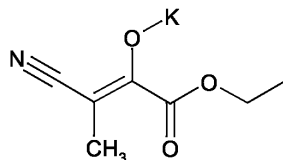
RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 0,65 - 0,70 (m, 2H), 0,96 - 1,03 (m, 2H), 1,34 - 1,42 (m, 7H), 1,47 - 1,52 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,97 (q, 3H), 4,35 (q, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,40 - 6,44 (m, 2H).

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando el intermedio 1-15-1 y haluros de bencilo disponibles comercialmente:

|        |  |  |  |
|--------|--|--|--|
| 1-17-2 |   | 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo             | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,53 -0,59(m, 2H), 0,86 - 0,97 (m,2H), 1,23 (t, 3H), 1,39 -1,57 (m, 1H), 2,14 (s, 3H),3,68 (s, 3H), 4,20 (q, 2H),5,32 (s, 2H), 6,80 - 6,91 (m,2H), 7, 04 - 7, 08 ( m, 2H). |
| 1-17-3 |  | 1-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-5-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,64 - 0,68(m, 2H), 0,96 - 1,01 (m, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,56 -1,67 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,47 - 7,54 (m, 2H).                                  |

**Intermedio 1-19-1**

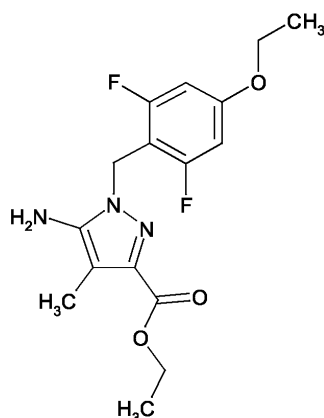
Preparación de (2Z)-3-ciano-1-etoxi-1-oxobut-2-en-2-olato de potasio



- 5 Se disolvieron 3,84 g de 2-metilpropan-2-olato de potasio (34,2 mmol, 1,0 eq.) y 723 mg 18-crown-6 (2,74 mmol, 0,08 eq.) en THF y se añadieron 5,00 g de oxalato de dietilo (34,2 mmol, 1,0 eq.) a lo largo de 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se añadieron 1,88 g de propiononitrilo (34,2 mmol, 1,0 eq.) a lo largo de 5 minutos. La reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. El sólido se retiró por filtración, se secó al vacío a 50 °C para dar 5,11 g (26,4 mmol, 77 %) del producto bruto el cual se usó sin purificación adicional.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,14 (t, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,97 (q, 2H).

**Intermedio 1-20-1**

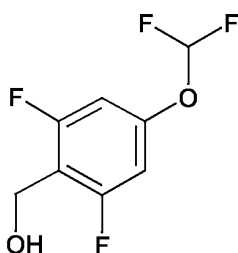
Preparación de 5-amino-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



- Se disolvieron 2,01 g de (Z)-3-ciano-1-etoxi-1-oxobut-2-en-2-olato de potasio (10,9 mmol, 1,0 eq.) en dioxano a temperatura ambiente y se añadieron 1,34 ml de ácido trifluoroacético (17,4 mmol, 1,6 eq.) a lo largo de 2 minutos. La suspensión se agitó durante 10 minutos y se añadieron 3,00 g de diclorhidrato de (4-etoxi-2,6-difluorobencil)hidrazina (10,9 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 3 horas. El sólido resultante se retiró por filtración y se lavó con dioxano. El material filtrado se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo tres veces. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre un filtro de silicona, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida: 1,10 g (2,42 mmol, 22 %) del compuesto deseado 71 % puro.
- 5  
10 RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,25 - 1,31 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 3,96 - 4,09 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,37 4,88 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 6, 70 - 6, 75 (m, 2H), 11,51 (s, 1H).

#### Intermedio 1-21-1

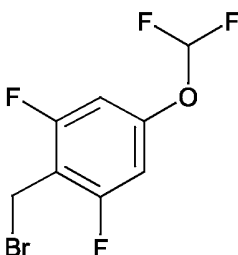
Preparación de [4-(difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]metanol



- 15 Se disolvieron 500 mg de 3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenol (3,12 mmol, 1,0 eq.) en DMF. Se añadieron 523 mg de cloro(difluoro)acetato de sodio (3,44 mmol, 1,1 eq.), 1,22 g de carbonato de cesio (3,75 mmol, 1,2 eq.) y 0,20 ml de agua (10,9 mmol, 3,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre un filtro de silicona y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 161 mg (0,69 mmol, 22 %) del compuesto deseado 56 % puro.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 4,42 (d, 2H), 5,23 (t, 1H), 6,92 - 7,04 (m, 2H), 7,30 (t, 1H).

#### Intermedio 1-22-1

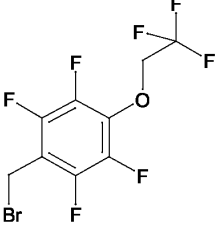
Preparación de 2-(bromometil)-5-(difluorometoxi)-1,3-difluorobenceno



- 25 Se disolvieron 162 mg de [4-(difluorometoxi)-2,6-difluorofenil] metanol (0,769 mmol, 1,0 eq.) en 0,348 ml de bromuro de hidrógeno (2,12 mmol, 2,8 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se lavó dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre un filtro de silicona y se concentró al vacío para dar 149 mg (0,51 mmol, 67 %) del producto bruto, que se usó sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 4,60 (s, 2H), 7,05 - 7,14 (m, 2H), 7,33 (t, 1H).

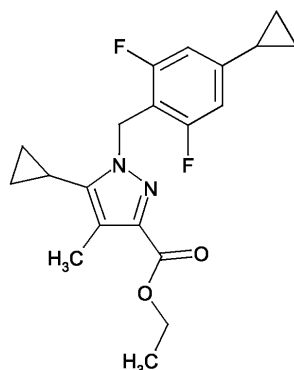
El siguiente intermedio 1-22-2 se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos como se describe para los intermedios 1-22-1 usando materiales de partida disponibles comercialmente. El Intermedio 1-22-2 se usó sin purificación adicional.

|        |   |  |
|--------|---|--|
| 1-22-2 |  | 1-(bromometil)-2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno |
|--------|---|--|

5

### Intermedio 1-23-1

Preparación de 5-ciclopropil-1-(4-ciclopropil-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



Se disolvió 1,0 g de 1-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-5-ciclopropil-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (2,51 mmol, 1,0 eq.) en 40 ml de tolueno y se añadieron 0,280 g de ácido ciclopropilborónico (3,26 mmol, 1,3 eq.), 1,86 g de fosfato de potasio (8,77 mmol, 3,5 eq.), 70 mg de triciclohexilfosfina (0,25 mmol, 0,10 eq.) y 0,66 ml de agua. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se añadieron 28 mg de acetato de paladio (0,125 mmol, 0,050 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. Nuevamente se añadieron 0,280 g de ácido ciclopropilborónico (3,26 mmol, 1,3 eq.), 1,86 g fosfato de potasio (8,77 mmol, 3,5 eq.), 70 mg de triciclohexilfosfina (0,25 mmol, 0,10 eq.) y 0,66 ml de agua. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se añadieron 28 mg de acetato de paladio (0,125 mmol, 0,050 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. Se añadió agua y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro de silicona y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 652 mg (1,63 mmol, 65 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,63 - 0,67 (m, 2H), 0,70 - 0,74 (m, 2H), 0,91 - 1,03 (m, 4H), 1,20 (t, 3H), 1,54 - 1,65 (m, 1H), 1,87 - 1,98 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,80-6,85 (m, 2H).

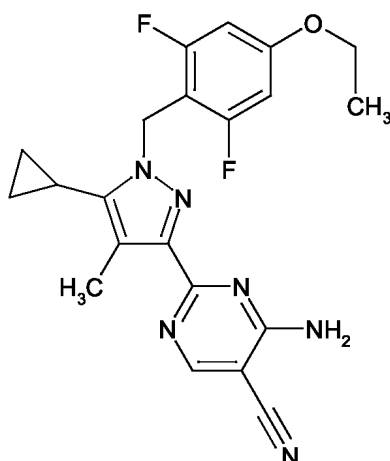
10

15

20

### Intermedio 1-24-1

Preparación de 4-amino-2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-5-carbonitrilo



Se diluyeron 146 mg de metanolato de sodio (2,70 mmol, 1,0 eq) en 20 ml de metanol a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió 1,0 g de clorhidrato de 5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboximidamida 1:1 1-3-6 (2,70 mmol, 1,0 eq) y 329 mg de (etoximetil)malononitrilo (2,70 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se agitó a 65°C de temperatura de baño durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC (ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub> 0,2 %)

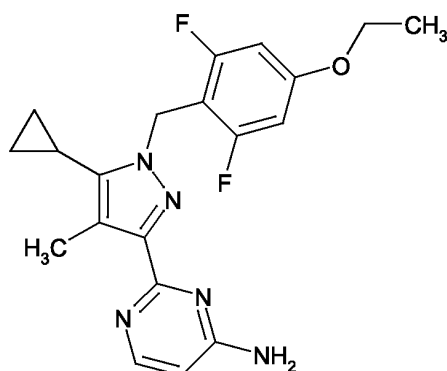
- 5 para dar 284 mg (0,65 mmol, 24 %) del compuesto deseado analíticamente puro.  
 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,64 - 0,71 (m, 2H), 0,95 - 1,04 (m, 2H), 1,27 (t, 3H), 1,63 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,72 (m, 2H), 7,76 (s.a., 2H), 8,56 (s, 1H).

- 10 Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida que se han descrito:

|        |  |   |   |
|--------|--|---|---|
| 1-24-2 |  | 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-(metilsulfonyl)pirimidin-4-amina     | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,68 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 1,27 (t, 3H), 1,63 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,62 - 8,28 (m. a., 2H), 8,49 (s, 1H).                      |
| 1-24-3 |  | 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-(isopropilsulfonyl)pirimidin-4-amina | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,68 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 1,17 (d, 6H), 1,27 (t, 3H), 1,64 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,91 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H). |

#### Intermedio 1-25-1

Preparación de 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]pirimidin-4-amina

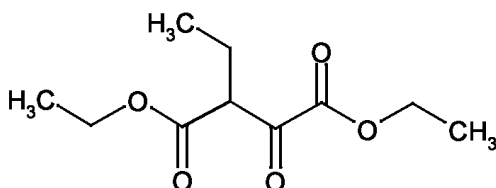


5 A una suspensión de 10,1 g de clorhidrato de 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboximidamida 1:1 **1-3-1** (27,2 mmol, 1,0 eq) en 163 ml de piridina seca y 4,10 ml de 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (27,2 mmol, 1,0 eq) se añadieron 7,94 g de 3-etoxiacrilislaurenitrilo (81,7 mmol, 3,30 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se purgó en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se colocó en DCM/MeOH 9:1 y el producto se precipitó agregando éter dietílico para dar 4,20 g del compuesto deseado **1-25-1**. El licor madre se concentró al vacío, el residuo se suspendió en acetato de etilo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para dar otros 1,90 g del compuesto deseado **1-25-1**. En total se obtuvieron 6,10 g del compuesto buscado (15,8 mmol, 58 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,64 - 0,77 (m, 2 H), 0,96 - 1,07 (m, 2 H), 1,31 (t, 3 H), 1,67 (m, 1H), 2,24 (s, 3 H), 4,05 (q, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,26 (d, 1H), 6,68 - 6,81 (m, 4 H), 8,06 (d, 1H).

#### Intermedio 1-26-1

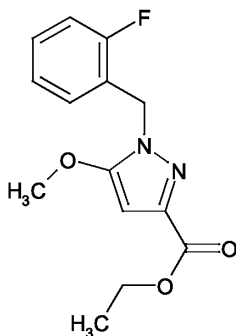
15 Preparación de 2-etil-3-oxosuccinato de dietilo



20 Se disolvieron 27,8 ml de diisopropilamida de litio (50,0 mmol, 1,00 eq, 1,8 M en THF/ heptano/etilbenceno) en 50 ml de THF seco y una atmósfera de argón y se enfrió a -75 °C. Se disolvieron 6,64 ml de butanoato de etilo (50,0 mmol, 1,00 eq) en 25 ml de THF seco y se añadió a la solución previa a una temperatura de baño de -60 a -75 °C y se agitó durante otra hora a una temperatura de baño de -75 °C. Se disolvieron 6,92 ml de etandioato de dietilo (51,0 mmol, 1,02 eq) en 25 ml de THF seco y se añadió a la solución previa a una temperatura de baño de -60 a -75 °C y se agitó durante otros 30 min a una temperatura de baño de -75 °C. La mezcla se dejó alcanzar los -20 °C, y a esta temperatura se añadieron 6,47 ml de ácido acético (113,0 mmol, 2,26 eq), seguidos por 100 ml de agua. La mezcla luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La capa orgánica separada se lavó, una vez con agua, una vez con bicarbonato de sodio solución y una vez con salmuera, antes de secarse sobre sulfato de sodio y concentrarse al vacío. El producto de reacción bruto se usó en la próxima transformación sin ninguna purificación adicional.

#### Intermedio 1-27-1

Preparación de 1-(2-(2-(4-ethoxy-2,6-difluorobenzyl)ethyl)-1H-pyrazol-3-yl)-3-methyl-5-(cyclopropylmethyl)pyrazole-4-carboxamide

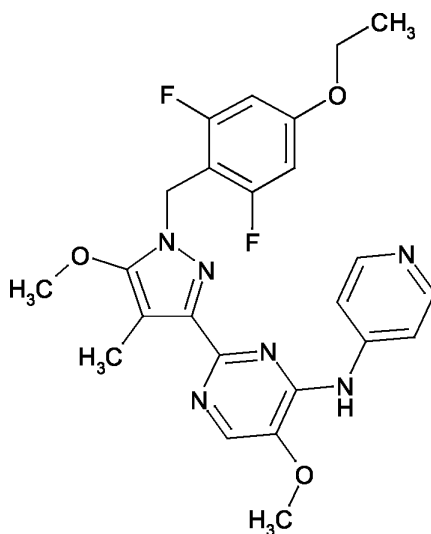


5 Se disolvieron 21,58 g de 1-(2-fluorobencil)-5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo 1-1-2 (81,66 mmol, 1,0 eq) en acetona seca. Luego se añadieron 10,17 ml de yodometano (163,3 mmol, 2,0 eq) y 40,63 g de carbonato de potasio (294 mmol, 3,6 eq). El precipitado se retiró por filtración y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se partió entre DCM y agua, la fase acuosa se separó y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se retiró por filtración y se concentró al vacío para dar 14,74 g (52,96 mmol, 65 %) del compuesto deseado bruto que se usó en la próxima transformación sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,23 (t, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,99 -7,38 (m, 4H).

### COMPUESTOS DE EJEMPLO

#### 10 Ejemplo 2-1-1

Preparación de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-metoxi-4-metil-1*H*-pirazol-3-il-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina

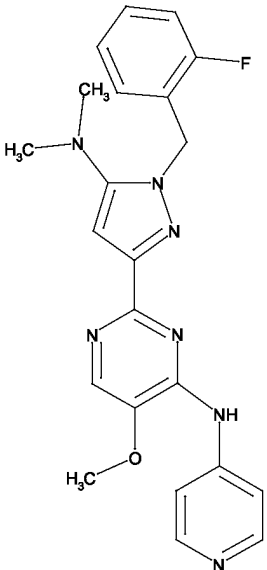
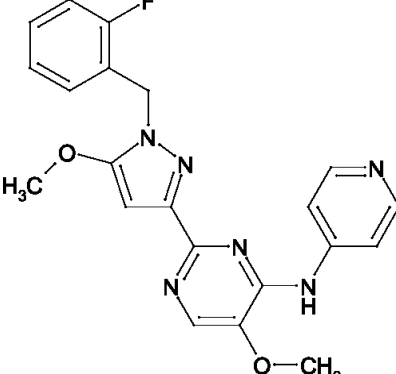
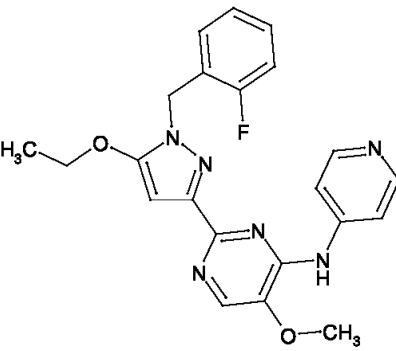
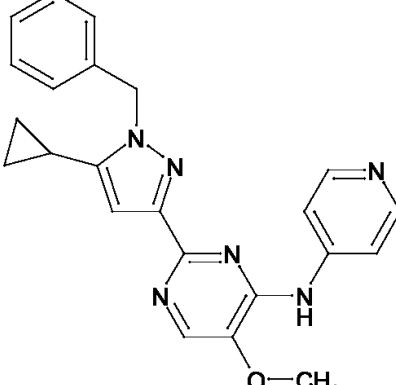


15 Se suspendieron 619 mg de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-metoxi-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina **1-5-1** (1,53 mmol, 1,0 eq.), 445-38 mg de clorhidrato de 4-bromopiridina (1:1) (2,29 mmol, 1,5 eq.), 190,15 mg de (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (305 mmol, 0,2 eq.), 587 mg de terc-butolato de sodio (6,12 mmol, 4,0 eq.) y 419 mg de tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,458 mmol, 0,3 eq.) en 10 ml de DMF seco y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 110 °C de temperatura de baño durante 24 horas. La mezcla de reacción se partió entre solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de amonio y DCM. La fase acuosa separada se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano (0-100 %)/ acetato de etilo). La columna se lavó con metanol para obtener el compuesto deseado 50 % puro. Éste se agitó con acetona y la suspensión se retiró por filtración.

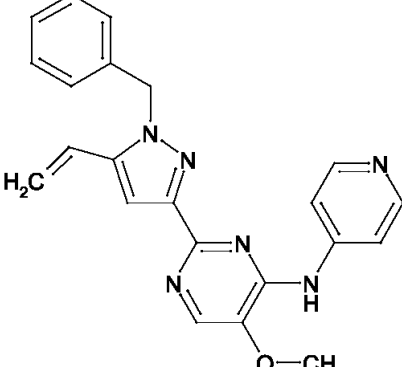
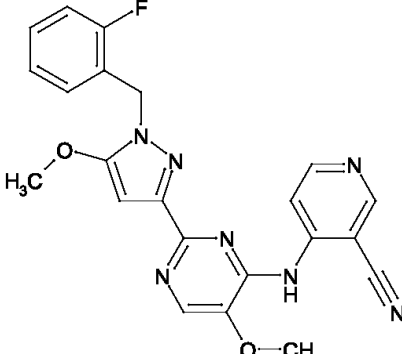
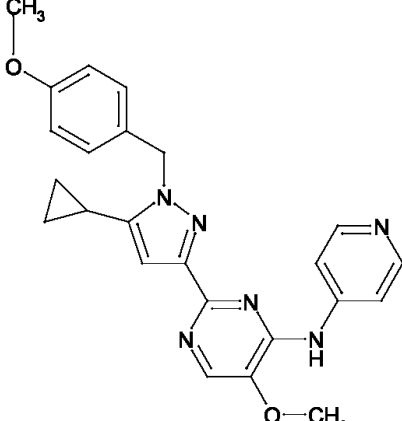
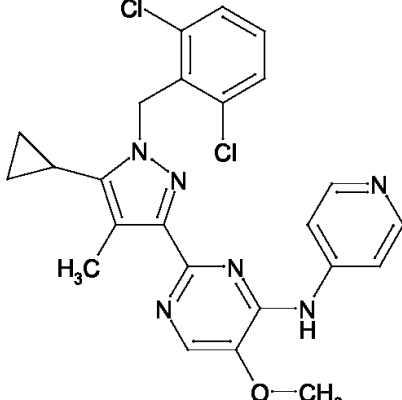
25 La purificación adicional mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa de la almohadilla de filtrado y el filtrado concentrado dio 82 mg (0,15 mmol, 10 %) del compuesto deseado analíticamente puro. RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,02 (q, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,69 - 6,82 (m, 2H), 8,02 - 8,12 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,26 - 8,36 (m, 2H), 9,26 (s, 1H).

Lo siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento que el descrito anteriormente usando los materiales de partida adecuados para la estructura del producto final mostrado en la tabla a continuación:

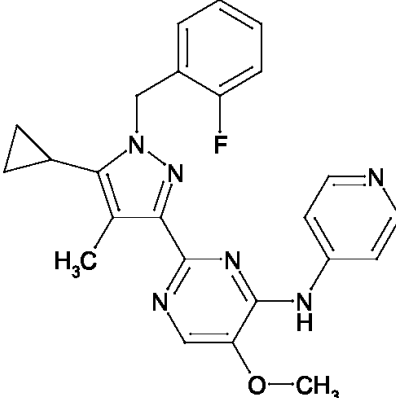
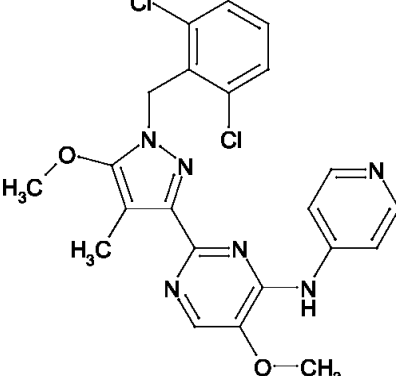
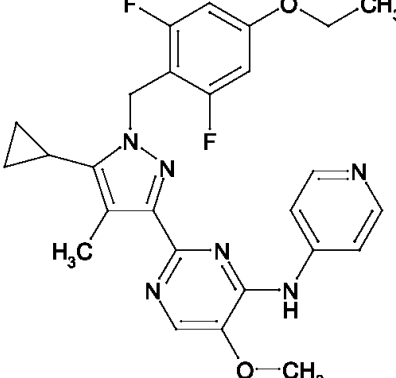


|       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
| 2-1-2 |    | 2-[5-(dimetil-amino)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 2,64 (s, 6H),3,95 (s, 3H), 5,29 (s, 2H),6,43 (s, 1H), 7,10 - 7,25 (m,3H), 7,28 - 7,39 (m, 1H), 8, 06 (d, 2H), 8,16 (s, 1H),8,33 (d, 2H), 9,26 - 9,33 (m,1H).                         |
| 2-1-3 |   | 2-[1-(2-fluoro-bencil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina         | RMN <sup>1</sup> H (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 4,00 (d, 6H), 5,25 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,15 - 7,29 (m, 3H), 7,33 - 7,42 (m, 1H), 8,08- 8,15(m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,40(d, 2H), 9,33 (s, 1H).                                       |
| 2-1-4 |  | 2-[5-etoxi-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina           | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 1,32 (t, 3H),3,96 (s, 3H), 4,20 (d, 2H),5,20 (s, 2H), 6,19 (s, 1H),7,18 (s, 3H), 7,29 - 7,39 (m, 1H), 8,08 (s, 2H), 8,16 (s,1H), 8,34 (s, 2H), 9,27 -9,32 (m, 1H).                    |
| 2-1-5 |  | 2-(1-bencil-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina               | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,54 - 0,70(m, 2H), 0,82 0,98 (m,2H), 1,78 - 1,96 (m, 1H),3,96 (s, 3H), 5, 46 (s, 2H),6,41 (s, 1H), 7,17 - 7,40 (m,4H), 8,03 - 8,09 (m, 2H),8,14 (d, 2H), 8,36 (d, 2H),9,28 (s, 1H),. |

(continuación)

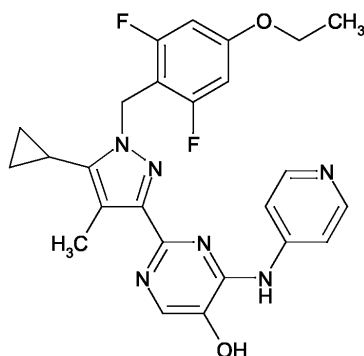
|       |   |   |  |
|-------|---|---|--|
| 2-1-6 |    | 2-[(1-bencil-5-etenil-1H-pirazol-3-il)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina                         | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 3,98 (s, 3H),5,36 (d, 1H), 5,49 (s, 2H),5,87 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H),7,07 (s, 1H), 7,18 (d, 2H),7,22 - 7,36 (m, 3H), 8,06 - 8,12 (m, 2H), 8,20 (s, 1H),8,38 (d, 2H), 9,32 (s, 1H).                              |
| 2-1-7 |   | 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il)amino)piridin-3-carbonitrilo   | RMN <sup>1</sup> H (300MHz,DMSO-d <sub>6</sub> ):δ [ppm]=3,91 (s, 3H),3,99 (s, 3H), 5,19 (s, 2H),6,18 (s, 1H), 7,05 -7,25 (m,3H),7,27 - 7,38 (m, 1H),8,23 - 8,38 (m,2H), 8,58 -8,68 (m, 1H), 8,77 - 8,88(m, 1H), 8,96 - 9,06 (m,1H).                                       |
| 2-1-8 |  | 2-[5-ciclopopil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina            | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,62 (dd, 2H),0,91 (dd, 2H), 1,80 - 1,96(m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,38(s, 1H), 6,81 - 6,94 (m, 2H),7,20 (d, 2H), 8,01 - 8,10 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,28 -8,42 (m, 3H), 9,27 (s, 1H). |
| 2-1-9 |  | 2-[5-ciclopopil-1-(2,6-diclorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,70 - 0,83(m, 2H), 0,97 - 1,11 (m,2H), 1,78 - 1,92 (m, 1H),2,29 (s, 3H), 3,93 (s, 3H),5,58 (s, 2H), 7,33 - 7,45 (m, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 2H),8,02 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,24 - 8,33 (m, 2H), 9,16 (s,1H).    |

(continuación)

|        |   |   |  |
|--------|---|---|--|
| 2-1-10 |    | 2-[5-ciclopropil-1-(4-fluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina             | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,58-0,68 (m, 2H), 0,90 - 1,02 (m,2H), 1,64 (s, 1H), 2,27 (s,3H), 3,96 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 7,06 - 7,40 (m, 4H),7,99 - 8,09 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,27 - 8,37 (m, 2H),9,23 (s, 1H).                                   |
| 2-1-11 |   | 2-[1-(2,6-diclorobencil)-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina               | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 2,25 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 7,35 - 7,44 (m, 1H), 7,52 (d, 2H), 8,03 - 8,11 (m, 2H), 8,19 (s, 1H),8,26 - 8,34 (m, 2H), 9,22 (s,1H).   |
| 2-1-12 |  | 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,69 - 0,74 (m, 2H), 1,00 - 1,07 (m,2H), 1,27 (t, 3H), 1,65 -1,78 (m, 1H), 2,26 (s, 3H),3,94 (s, 3H), 4,01 (q, 2H),5,33 (s, 2H), 6,71 -6,79 (m,2H), 8,00 - 8,12 (m, 2H),8,19 (s, 1H), 8,25 - 8,38 (m, 2H), 9,23 (s, 1H). |

**Ejemplo 2-2-1**

Preparación de 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol



- 5 Se disolvieron 310 mg de 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina **2-1-12** (0,629 mmol, 1 eq.) en 27,2 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona seca. Se añadieron 348 mg de

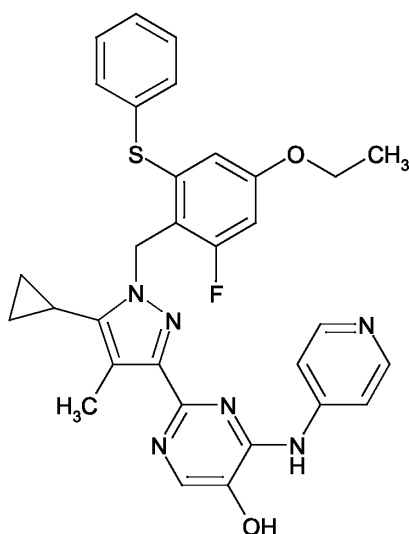
carbonato de potasio (2,52 mmol, 4,0 eq.), tamices moleculares y 97  $\mu$ l de bencenotiol (0,944 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora a 150 °C de temperatura de baño. Se añadieron 348 mg de carbonato de potasio (2,52 mmol, 4,0 eq.) y 97  $\mu$ l de bencenotiol (0,944 mmol, 1,5 eq.) nuevamente y la mezcla se agitó durante otra hora a 150 °C de temperatura de baño. Luego la mezcla de reacción se particionó entre solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro de silicona y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida dio 191 mg (0,36 mmol, 56 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 0,69 - 0,79 (m, 2H), 1,01 - 1,09 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,68 - 1,80 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,74 - 6,80 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,04 - 8,10 (m, 2H), 8,27 - 8,34 (m, 2H), 9,12 (s. a., 1H), 10,58 (s. a., 1H).

El siguiente subproducto se aisló durante el procedimiento descrito anteriormente:

### Ejemplo 2-2-2

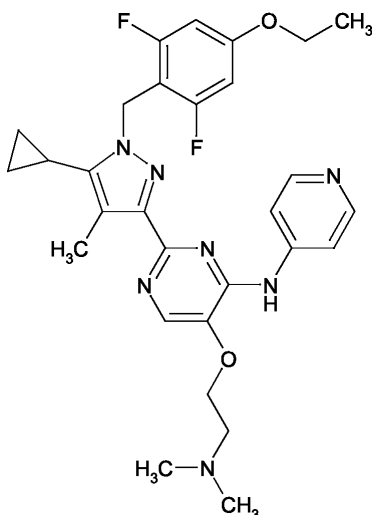
2-[5-ciclopropil-1-[4-etoxi-2-fluoro-6-(fenilsulfanil)encil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol



RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 0,63 - 0,77 (m, 2H), 0,93 - 1,05 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 1,72 - 1,81 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 3,92 (q, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,14 - 7,32 (m, 5H), 7,97 (s, 1H), 8,01 - 8,09 (m, 2H), 8,18 - 8,31 (m, 2H), 9,10 (s, 1H), 10,89 (s. a., 1H).

### Ejemplo 2-3-1

Preparación de 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina

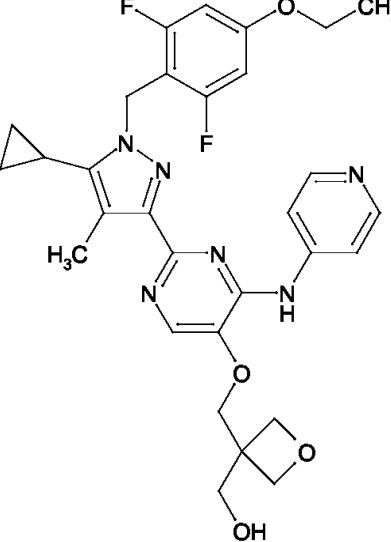
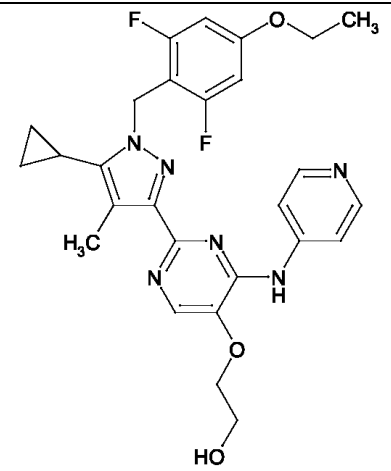
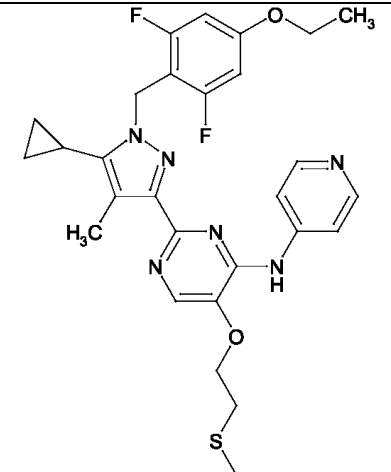


Se disolvieron 80 mg de 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-

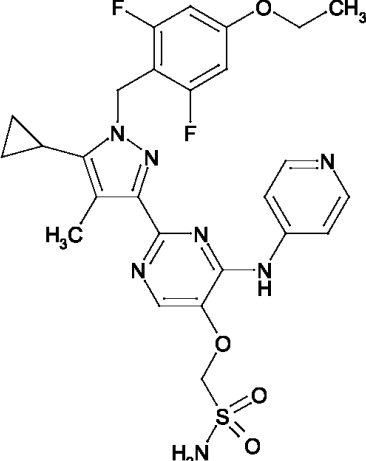
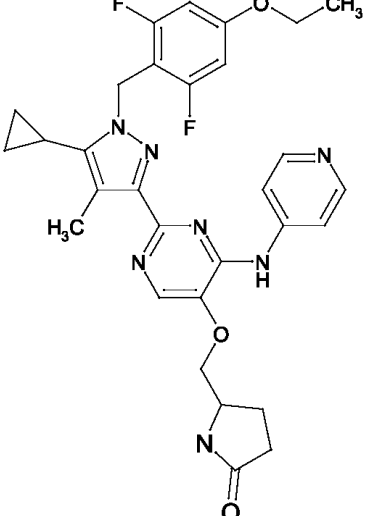
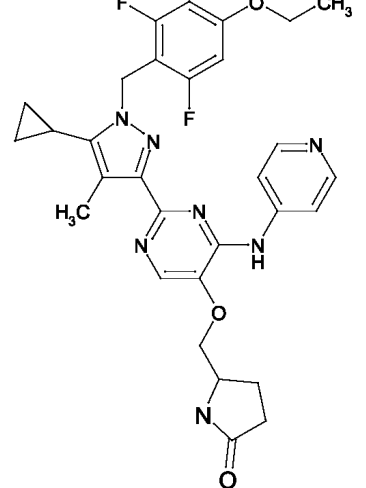
ilamino)pirimidin-5-ol **2-2-1** (0,048 mmol, 1,0 eq) en 1,9 ml de DMF seco y se añadieron 33,5 mg de carbonato de potasio (0,24 mmol, 5,0 eq) y 10,5 mg de 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina (0,073 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego se añadió butan-2-ona y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC dio 10 mg (0,02 mmol, 37 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, METANOL-d4): δ [ppm]= 0,73 - 0,80 (m, 2H), 1,05 - 1,13 (m, 2H), 1,35 (t, 3H), 1,66 - 1,76 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,82 (s, 6H), 3,41 (t, 2H), 4,01 (q, 2H), 4,47 (t, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,54 - 6,62 (m, 2H), 8,18 - 8,26 (m, 3H), 8,38 (d, 2H).

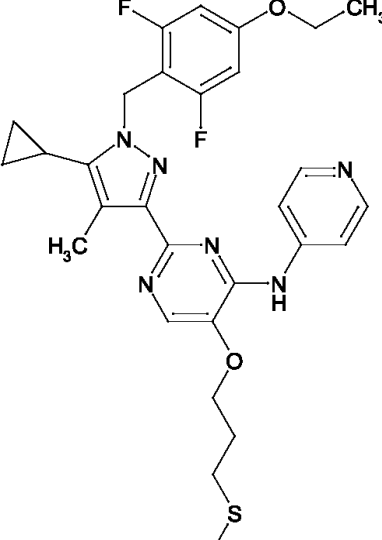
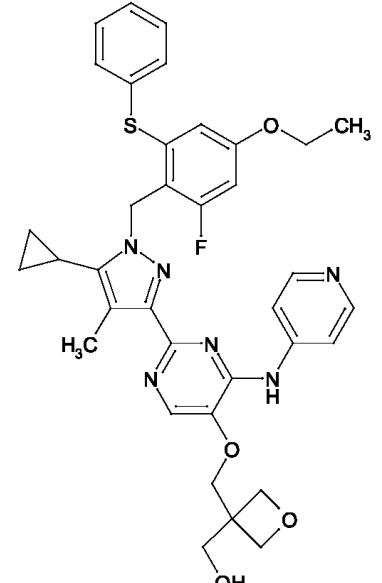
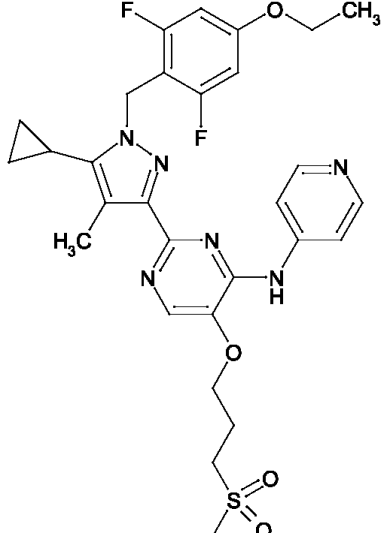
Lo siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento que el descrito anteriormente usando los materiales de partida adecuados para la estructura del producto final mostrado en la tabla a continuación:

|       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
| 2-3-2 |   | {3-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-il-amino)pirimidin-5-il)oxi]-metil]oxetan-3-il}metanol | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,67 - 0,77(m, 2H), 0,94 - 1,09 (m,2H), 1,27 (t, 3H), 1,64 -1,78 ( m, 1H), 2,26 (s, 3H),3,80 (s, 2H), 4,02 (q, 2H),4,35 (s, 2H), 4,41 (s, 4H),5,33 (s, 2H), 6,69 - 6,82 (m,2H),7,92 - 7,99 ( m, 2H),8,11 (s, 1H),8,24 - 8,39 (m, 3H), 8,72 (s, 1H).                |
| 2-3-3 |  | 2-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il)oxi}-etanol                      | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,65 - 0,78(m, 2H), 0,97 - 1,09 (m,2H), 1,27 (t, 3H), 1,65 -1,80 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 3,70 - 3,85 (m, 2H), 4,02 (q,2H),4,08 - 4,21 ( m, 2H),5,06 (t, 1H),5,33 (s, 2H), 6,64 - 6,83 (m, 2H), 7,97 - 7,99 (m, 2H), 8,19 (s, 1H),8,27 - 8,40 (m, 2H), 8,93 (s, 1H). |
| 2-3-4 |  | 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina    | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,69 - 0,80(m, 2H), 1,01 - 1,12 (m,2H), 1,31 (t, 3H), 1,69 -1,84 (m, 1H), 2,16 (s, 3H),2,30 (s, 3H), 2,96 (t, 2H),4,06 (q, 2H), 4,36 (t, 2H),5,37 (s, 2H), 6,73 6,85 (m,2H), 8,00 - 8,11 (m, 2H),8,28 (s, 1H), 8,31 - 8,42 (m,2H), 8,98 (s, 1H).                   |

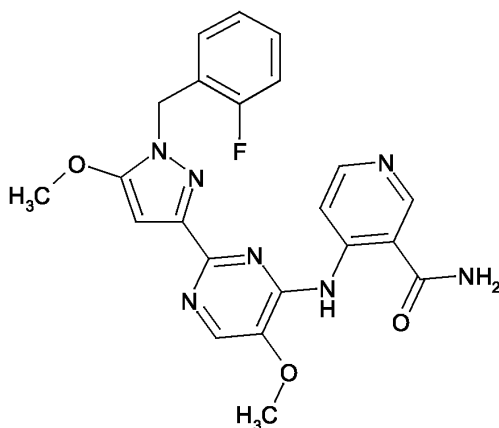
(continuación)

|       |   |   |  |
|-------|---|---|--|
| 2-3-5 |    | 1-((2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-il-amino)pirimidin-5-il)oxi)-metansulfonamida                       | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,67 - 0,77(m, 2H), 0,99 - 1,07 (m,2H), 1,27 (t, 3H), 1,65 - 1,78 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 4,02 (q, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,71 - 6,79(m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,95 - 8,04 (m, 2H), 8,31 - 8,38(m, 2H), 8,41 (s, 1H), 9,00(s, 1H).   |
| 2-3-6 |   | 5-(((2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-il-amino)pirimidin-5-il)oxi)-metil]-pirrolidin-2-ona enantiómero 1 | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,68 - 0,73(m, 2H), 0,96 - 1,09 (m,2H), 1,27 (t, 3H), 1,63 - 1,79 (m, 2H), 2,10 - 2,29(m, 6H), 3,79 - 3,91 (m,1H), 3,93 - 4,05 (m, 3H), 4,20 - 4,31 (m, 1H), 5,33 (s,2H), 6,72 - 6,81 (m, 2H), 7,91 - 8,05 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,33 - 8,40 (m, 2H), 8,75 (s, 1H). α = -68,8 ° (8,4 mg/ml LDMSO) |
| 2-3-7 |  | 5-(((2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-il-amino)pirimidin-5-il)oxi)-metil]-pirrolidin-2-ona enantiómero 2 | RMN <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,68 - 0,73(m, 2H), 0,96 - 1,09 (m,2H), 1,27 (t, 3H), 1,63 - 1,79 (m, 2H), 2,10 - 2,29(m, 6H), 3,79 - 3,91 (m,1H), 3,93 - 4,05 (m, 3H), 4,20 - 4,31 (m, 1H), 5,33 (s,2H), 6,72 - 6,81 (m, 2H), 7,91 - 8,05 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,33 - 8,40 (m, 2H), 8,75 (s, 1H).                                 |
|       |   |   | α = 81,9° (9,1 mg/ml DMSO)   |

(continuación)

|        |   |   |
|--------|---|---|
| 2-3-8  |    | <p>2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-<i>N</i>-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,65 - 0,84(m, 2H), 0,99 - 1,13 (m,2H), 1,31 (t, 3H), 1,65 -1,83 (m, 1H), 1, 98 - 2,17(m, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,73(t, 2H), 4,05 (q, 2H), 4,25 (t,2H), 5,36 (s, 2H), 6,71 -6,95 ( m, 2H), 7,99 - 8,17(m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,29 - 8,41 ( m, 2H), 8, 9 6 (s, 1H).</p>                                    |
| 2-3-9  |   | <p>[ 3-([2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2-fluoro-6-(fenilsulfanil)encil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-il-amino)pirimidin-5-il]oxi)metil)oxetan-3-il]metanol</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO- d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,0,65 - 0,73(m, 2H), 0,93- 1,05 (m,2H), 1,22 (t, 3H), 1,70 -1,86 (m, 1H), 2,23 (s, 3H),3,81 (d, 2H), 3,93 (q, 2H),4,36 (s, 2H), 4,42 (s, 4H),5,05 (t, 1H), 5,48 (s, 2H),6,58 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H),7,16 - 7,32 (m, 5H), 7, 88 -8, 03 (m, 2H), 8,22 - 8,37(m, 3H), 8,73 (s, 1H).</p> |
| 2-3-10 |  | <p>2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-<i>N</i>-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,69 - 0,82(m, 2H), 1,00 - 1,12 (m,2H), 1,31 (t, 3H), 1,65 - 1,85 (m, 1H), 2,19 - 2,28(m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,04(s, 3H), 3,45 (t, 2H), 4,05(q, 2H), 4,28 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,68 - 6,93 (m, 2H),7,99 - 8,13 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8, 30 - 8, 49 ( m, 2H),8,97 (s, 1H).</p>                       |

## Ejemplo 2-4-1

Preparación de 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida

- 5 A 126 mg de 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo **2-1-7** (0,294 mmol, 1,0 eq.) se añadieron 0,446 ml de ácido sulfúrico a temperatura ambiente con precaución. La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se goteó sobre agua helada y se ajustó con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M hasta pH alcalino. Esta fase acuosa se extrajo tres veces con DCM/ propan-2-ol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La cristalización desde metanol dio 37,0 mg (0,08 mmol, 28 %) del compuesto deseado analíticamente puro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): d [ppm]= 3,95 (d, 6H), 5,22 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,10 - 7,26 (m, 3H), 7,29 - 7,40 (m, 1H), 7,73 - 7,86 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,34 - 8,43 (m, 1H), 8,46 - 8,54 (m, 1H), 8,84 - 8,91 (m, 1H), 9,08 - 9,16 (m, 1H), 12,04 - 12,16 (m, 1H).

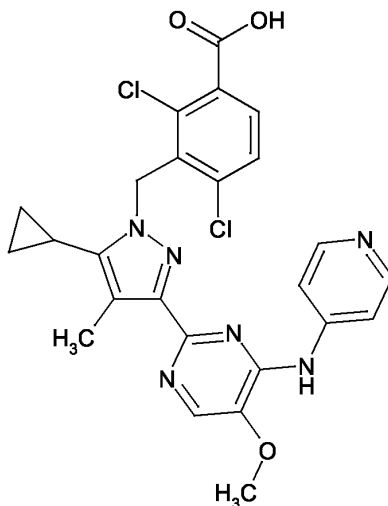
El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento:

|       |  |   |  |
|-------|--|---|--|
| 2-4-2 |  | 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinamida | <sup>1</sup> H-NMR(300MHz,DMSO-d <sub>6</sub> ):δ [ppm] = 0,67 -0,77 (m, 2H),0,98 -1,10 (m,2H),1,27 (t,3H), 1,67 - 1,79(m, 1H), 2,28 (s,3H), 3,94 (s, 3H), 4,02 (q,2H), 5,34 (s, 2H), 6,70 - 6,85(m, 2H), 7,79 (s,1H), 8,24 (s,1H), 8,33 - 8,45(m, 2H), 8,86 (s,1H), 9,05-9,18 |
|       |  |   | (m, 1H), 12,06(s, 1H).   |
| 2-4-3 |  | 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinamida          | <sup>1</sup> H-NMR(300MHz,DMSO-d <sub>6</sub> ):δ [ppm] =0,73 (m,2H),1,04 (m, 2H), 1,27 (t,3H), 1,73 (m, 1H), 2,30 (s,3H), 4,02 (q,2H), 5,36 (s,2H), 6,76 (m,2H),6,81 (d, 1H),7,83 (s, 1H), 8,35 - 8,41(m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,93 (d,1H), 11,71(s, 1H).         |



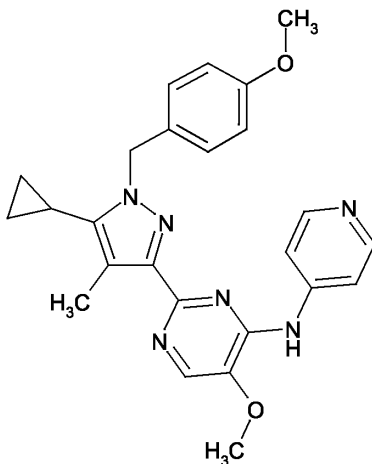
**Ejemplo 2-5-1**

Preparación de ácido 2,4-dicloro-3-({5-ciclopropil-3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino) pirimidin-2-il]-4-metil-1H-pirazol-1-il}metil)benzoico



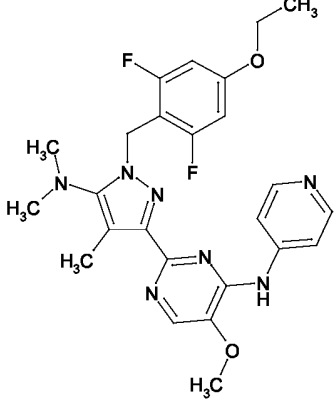
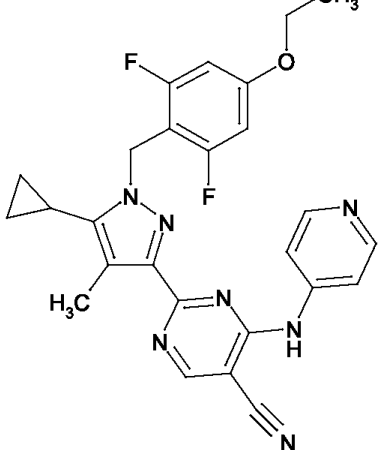
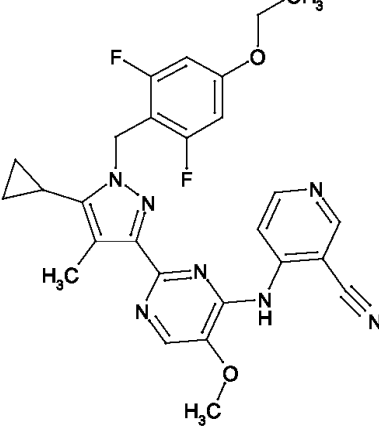
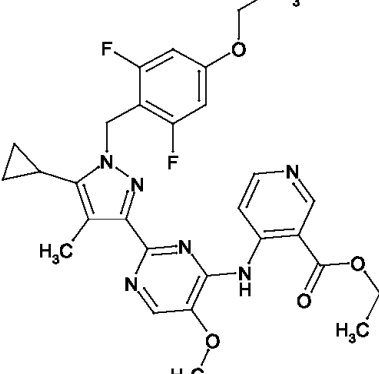
- 5 Se suspendieron 200 mg de 2-(5-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina **1-161** (0,62 mmol, 1,0 eq.), 184, 86 mg de 3-(bromometil)-2, 4-diclorobenzoato de metilo (0,62 mmol, 1,0 eq.) y 31,0 mg de hidruro de sodio en aceite de parafina 60 % en 6,3 ml de THF seco y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre agua y DCM/ propan-2-ol 4:1. La fase acuosa separada se extrajo tres veces con DCM/ propan-2-ol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa del residuo dio 37,5 mg (0,07 mmol, 11 %) del compuesto deseado analíticamente puro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,67 - 0,74 (m, 2H), 0,79 - 0,87 (m, 2H), 1,75 - 1,86 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,82 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,44 - 8,52 (m, 5H).

- 15 **Ejemplo 2-6-1** Preparación de 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina

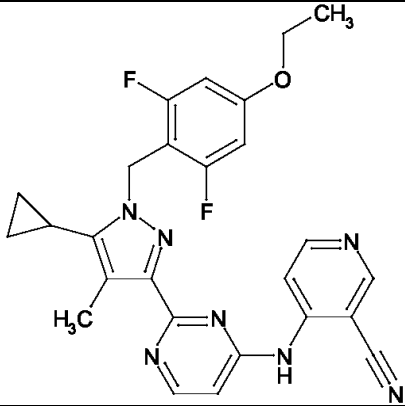
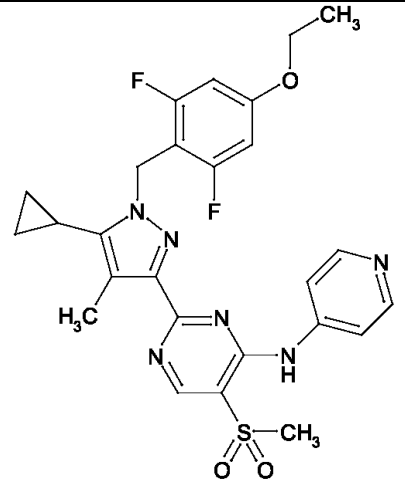
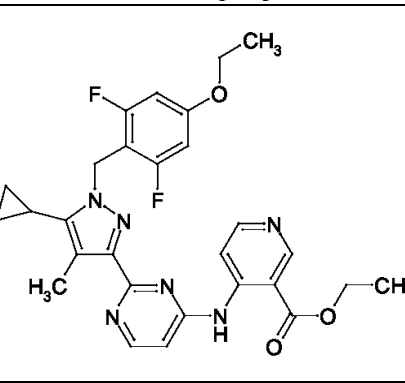
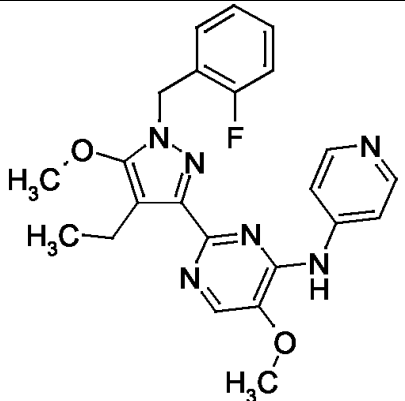


- 20 Se suspendieron 1,03 g de 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina (2,82 mmol, 1,00 eq.), 603 mg de clorhidrato de 4-bromopiridina (1:1) (3,10 mmol, 1,10 eq.), 245 mg de (9,9-dimetil-9H-xanten-4, 5-diil)bis(difenilfosfina) (0,423 mmol, 0,15 eq.), 2,76 g de carbonato de cesio (8,46 mmol, 3,00 eq.) y 63 mg de diacetato de paladio (0,282 mmol, 0,1 eq.) en 10,8 ml de DMF seco y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 105 °C de temperatura de baño durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto bruto se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro de silicona y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida dando 930 mg (1,95 mmol, 69 %) del compuesto deseado analíticamente puro.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,55 -0,65 (m, 2H), 0,92 - 0,98 (m, 2H), 1,47 - 1,63 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,79 - 6,93 (m, 2H), 7,17 - 7,22 (m, 2H), 8,01 - 8,12 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,29 - 8,38 (m, 2H), 9,27 (s, 1H)

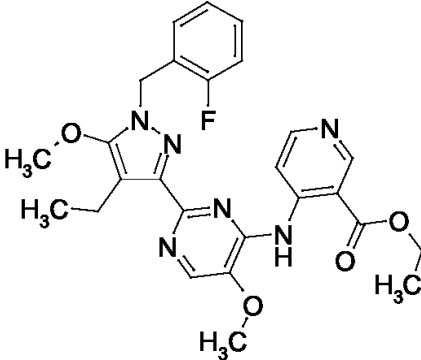
El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento:

|       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
| 2-6-2 |    | 2-[5-(dimetilamino)-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina        | <sup>1</sup> H-NMR(600MHz,DMSO-d6):δ [ppm] = 1,37 (t,3H), 2,40 (s,3H), 2,89 (s, 6H), 4,04 (s,3H), 4,08 - 4,13(m, 2H), 5,26 (s,2H), 6,79 - 6,87(m, 2H), 8,19 (d,2H), 8,30 (s, 1H), 8,41 (d,2H), 9,36 (s. a.,1H).   |
| 2-6-3 |   | 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-4-yridin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo          | <sup>1</sup> H-NMR(300MHz,DMSO-d6):δ [ppm] = 0,62 -0,77 (m, 2H),0,97 - 1,11 (m,2H), 1,27 (t,3H), 1,63 - 1,78(m, 1H), 2,25 (s,3H), 4,02 (q,2H), 5,38 (s,2H), 6,74 (d, 2H), 7,81 - 7,96(m, 2H), 8,37 (d, 2H), 8,87 (s,1H), 9,96 (s. a.,1H).   |
| 2-6-4 |  | 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo     | <sup>1</sup> H-NMR(300MHz,DMSO-d6):δ [ppm] = 0,69 -0,76 (m, 2 H),1,01 - 1,10 (m, 2 H), 1,27 - 1,34(m, 3 H), 1,67 -1,76 (m, 1H),2,23 (s, 3 H)3,99 - 4,09 (m,5 H), 5,35 (s, 2H), 6,73 - 6,81 (m, 2 H), 8,35(s, 1H) 8,50 (d,1H), 8,60 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).                         |
| 2-6-5 |  | 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinato de etilo | <sup>1</sup> H-NMR(300MHz,DMSO-d6):δ [ppm] = 0,67 -0,78 (m, 2H),0,98 - 1,10 (m,2H), 1,27 (t, 3H), 1,34 (t,3H), 1,65 -1,81(m, 1H), 2,29 (s,3H), 3,92 - 4,09(m, 5H), 4,38 (q,2H), 5,34 (s,2H), 6,70 - 6,85(m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,43 - 8,53(m, 1H), 9,02 (s,1H),9,17- 9,28(m, 1H), 11,17(s, 1H). |

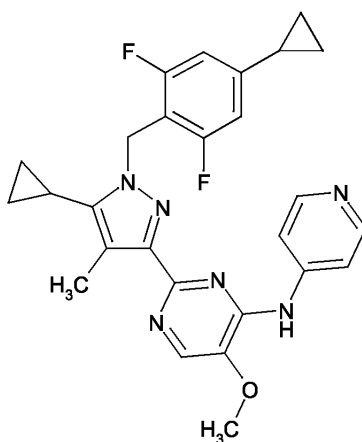
(continuación)

|        |   |   |
|--------|---|---|
| 2-6-6  |    | <p>4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ [ppm] =0, 70 -0,78 (m, 2 H),1,01 - 1,12 (m, 2 H), 1,31 (t, 3H), 11,68 -1, 70(s, 1H), 2,27 (s,3 H), 4, 05 (q, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,11 (d, Hz,1H), 8,54 (d, 2H), 8,57 - 8,62(m, 1H), 8,83(s, 1H), 9,99 (s, 1H).</p>              |
| 2-6-7  |   | <p>2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-(metilsulfonyl)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina</p> <p><sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSOd<sub>6</sub>):δ [ppm] = 0,73 (m,2 H), 1,05 (m,2H), 1,27 (t, 3H),1,72 (m, 1H),2,29 (s, 3H),3,41 (s, 3 H),4,02 (q, 2 H),5,40 (s, 2 H),6,76 (m, 2 H),7,85 (d, 2 H),8,41 (d, 2 H), 8,83 (s, 1H),9,15 (s, 1H).</p>                                      |
| 2-6-9  |  | <p>4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinato de etilo</p> <p><sup>1</sup>H-NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ [ppm] = 0,71 -0,81 (m, 2 H),1,02 -1,13 (m, 2 H), 1,26 - 1,39(m, 6 H), 1,81 -1,73 (m, 1H),2,32 (s, 3 H),4,05 (q, 2 H),4,37 (q, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 6, 80 (d, 2 H), 6, 99 (d, 1H),8,51 (dd, 2 H),8,96 - 9,03 (m, 2 H), 10, 64 (s, 1H).</p> |
| 2-6-10 |  | <p>2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina</p>  |

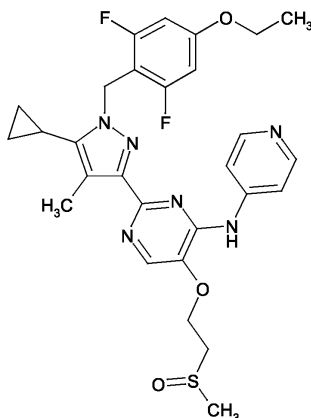
(continuación)

|        |   |  |  |
|--------|---|--|--|
| 2-6-11 |  | 4-((2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il)amino)nicotinato de etilo |  |
|--------|---|--|--|

**Ejemplo 2-7-1** Preparación de 2-[5-ciclopropil-1-(4-ciclopropil-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



- 5 Se suspendieron 16,5 mg de 2-[5-ciclopropil-1-(4-ciclopropil-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina **1-17-3** (0,040 mmol, 1,0 eq.) y 16,1 mg de clorhidrato de 4-fluoropiridina (0,120 mmol, 3,0 eq.) en 0,19 ml de DMF seco bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 19,2 mg de hidruro de sodio (60 % de pureza) y se agitó a 90 °C durante 2 h. Luego la mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo 1:1. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 5,7 mg (0,01 mmol, 20 %) del compuesto deseado analíticamente puro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,69 - 0,74 (m, 4H), 0,92 - 1,08 (m, 4H), 1,66 - 1,78 (m, 1H), 1,89 - 2,01 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,73 - 6,96 (m, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 9,21 (s, 1H).
- 15 **Ejemplo 2-8-1** Preparación de 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



Se disolvieron 180 mg de 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (0,326 mmol, 1,0 eq.) en 1,7 ml cloroformo y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 80,3 mg de ácido 3-clorobencencarboperoxoico y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió una solución de tiosulfato de sodio (10 % en agua) y se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre un filtro de silicona y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 136 mg del compuesto deseado analíticamente puro como un racemato.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,69 - 0,81 (m, 2H), 1,01 - 1,13 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 1,70 - 1,83 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,15 - 3,25 (m, 1H), 3,31 - 3,41 (m, 1H), 4,06 (q, 2H), 4,51 - 4,70 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,71 - 6,85 (m, 2H), 7,93 - 8,08 (m, 2H), 8,28 - 8,44 (m, 3H), 9,25 (s, 1H).

### Ejemplos 2-8-2 y 2-8-3

El racemato 2-8-1 se separó en los dos enantiómeros por HPLC quiral:

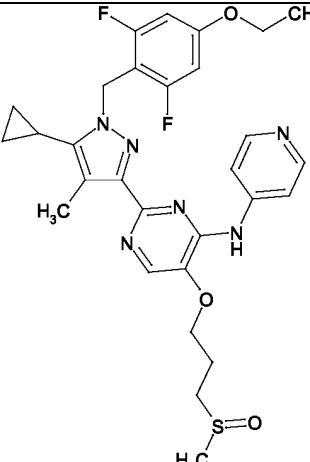
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,69 - 0,74 (m, 2H), 1,00 - 1,09 (m, 2H), 1,27 (t, 3H), 1,60 - 1,80 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,08 - 3,23 (m, 1H), 3,28 - 3,42 (m, 1H), 4,01 (q, 2H), 4,49 - 4,63 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,72 - 6,79 (m, 2H), 7,89 - 8,12 (m, 2H), 8,17 - 8,45 (m, 3H), 9,23 (s, 1H).

α = -21,3°(10,0 mg/ml DMSO)

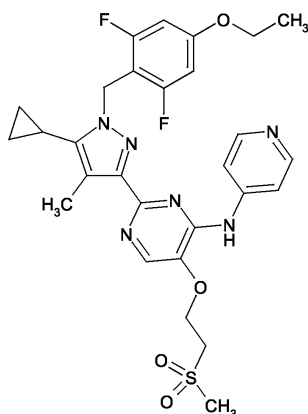
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,69 - 0,74 (m, 2H), 1,00 - 1,09 (m, 2H), 1,27 (t, 3H), 1,60 - 1,80 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,08 - 3,23 (m, 1H), 3,28 - 3,42 (m, 1H), 4,01 (q, 2H), 4,49 - 4,63 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,72 - 6,79 (m, 2H), 7,89 - 8,12 (m, 2H), 8,17 - 8,45 (m, 3H), 9,23 (s, 1H).

α = 20,6°(10,3 mg/ml DMSO)

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que el usado en la preparación del Ejemplo 2-8-1

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 2-8-4 |  <p>2-[5_ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-<i>N</i>-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina</p> | ~ <i>H</i> -RMN (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,68 -0,74 (m, 2H), 1,00- 1,06 (m, 2H), 1,27 (t, 3H), 1,60- 1,82 (m, 1H), 2,14 - 2,2,3 (m,2H), 2,26 (s, 3H), 2,57 (s, 3H),2,82 - 3,09 (m, 2H), 4,02 (q, 2H),4,21- 4,31 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,72 - 6,80 (m, 2H), 7,95 - 8,0 8(m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,27 - 8,3 8(m, 2H), 9,16 (s, 1H). |
|-------|--|--|

25 **Ejemplo 2-9-1** Preparación de 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina

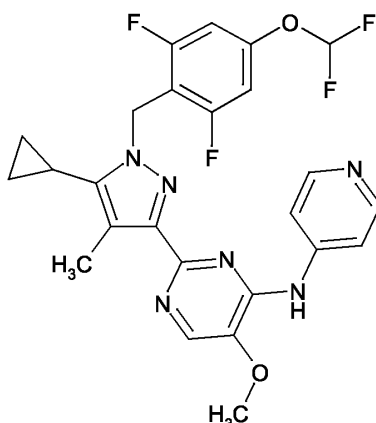


Se suspendieron 100 mg de 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (2-8-1, 0,176 mmol, 1,0 eq.) en 0,93 ml de tetrahidrofurano seco bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 90  $\mu$ l de peróxido de hidrógeno (30 %, 0,879 mmol, 5,0 eq.) y 33  $\mu$ l de azodicarboxilato de dietilo (0,211 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 31,9 mg (0,05 mmol, 31 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0,68 - 0,81 (m, 2H), 1,03 - 1,11 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 1,70 - 1,83 (m, 1H), 2,30 (s, 3 H), 3,12 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,06 (q, 2H), 4,60 (t, 2 H), 5,37 (s, 2H), 6,69 - 6,88 (m, 2H), 7,91 - 8,07 (m, 2 H), 8,33 (s, 1H), 8,34 - 8,40 (m, 2H), 8,89 (s, 1H).

#### 10 Ejemplo 2-10-1

Preparación de 2-{5-ciclopropil-1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



Se disolvieron 70 mg de 2-(5-ciclopropil-4-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina **1-16-1** (0,217 mmol, 1,0 eq) en 0,52 ml de THF y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 10,4 mg de hidruro de sodio (60 %, 0,261 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó durante 5 minutos, luego el baño de hielo se retiró y se añadieron 65,2 mg de 2-(bromometil)-5-(difluorometoxi)-1,3-difluorobenceno (0,239 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Nuevamente se añadieron 5 mg de hidruro de sodio (60 %, 0,130 mmol, 0,6 eq) y 33 mg de 2-(bromometil)-5-(difluorometoxi)-1,3-difluorobenceno (0,120 mmol, 0,55 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secó con un filtro de silicona y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC para dar 10 mg (0,02 mmol, 8 %) del compuesto deseado analíticamente puro.

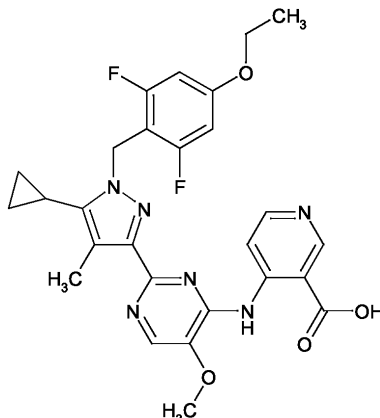
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-d):  $\delta$  [ppm] = 0,64 - 0,77 (m, 2H), 0,97 - 1,10 (m, 2H), 1,66 - 1,81 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,03 - 7,15 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,98 - 8,10 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,26 - 8,36 (m, 2H), 9,20 (s, 1H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento:

|        |  |  |
|--------|--|--|
| 2-10-2 |  | <p>2-{5-ciclopropil-4-metil-1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1<i>H</i>-pirazol-3-il}-5-metoxi-<i>N</i>-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO- d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 0,71 - 0,76 (m, 2H), 1,01- 1,09 (m, 2H), 1,69 - 1,78 (m,1H), 2,27 s, 3H), 3,95 s, 3H),4,96 (q, 2H), 5,51 (s, 2H), 8,06 - 8,12 (m, 2 H), 8,20 (s, 1H), 8,28 -8,33 (m, 2H), 9,24 (s, 1H).</p> |
|--------|--|--|

**Ejemplo 2-11-1**

Preparación de ácido 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotínico



- 5 A una solución de 722 mg de 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-piridin-3-carboxilato de etilo 2-6-5 (1,28 mmol, 1,0 eq) en 13 ml de THF y 1,6 ml de metanol se añadieron 256 mg de hidróxido de sodio (6,39 mmol, 5,0 eq). La mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Usando ácido cítrico acuoso al 10 % el pH de la mezcla se ajustó a 3,5. La suspensión resultante se filtró. El precipitado se lavó con agua y etanol y luego se secó para dar 660 mg del producto deseado (1,11 mmol, 87 %) como el compuesto deseado 90 % puro.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,76 (d, 2 H), 1,03 - 1,14 (m, 2 H), 1,30 (t, 3 H), 1,69 - 1,84 (m, 1H), 2,32 (s, 3 H), 4,05 (q, 5 H), 5,38 (s, 2 H), 6,80 (d, 2 H), 8,34 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 12,59 (s. a., 1H).

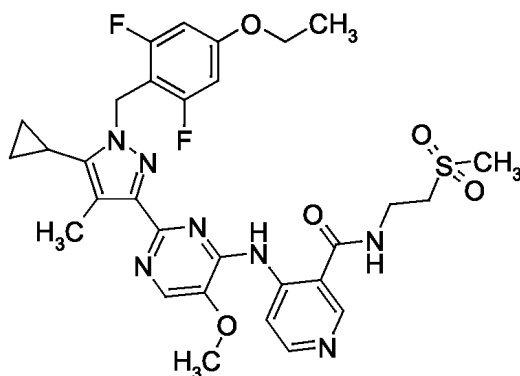
El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento:

|        |  |  |
|--------|--|--|
| 2-11-2 |  | <p>ácido 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotínico</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,77 (m, 2 H), 1,08 (m, 2H), 1,31 (t, 3 H), 1,72 - 1,82 (m, 1H), 2,34 (s, 3 H), 4,06 (q, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 6,79 (d, 3 H), 8,31(d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,92 - 9,00(m, 2 H), 12,76 (s. a., 1H).</p> |
| 2-11-3 |  | <p>ácido 4-({2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1<i>H</i>-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotínico</p>   |

15

**Ejemplo 2-12-1**

Preparación de 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonyl)etil]nicotinamida

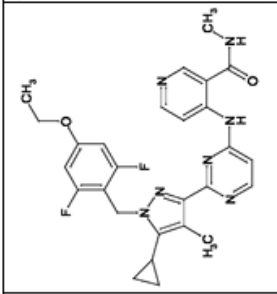
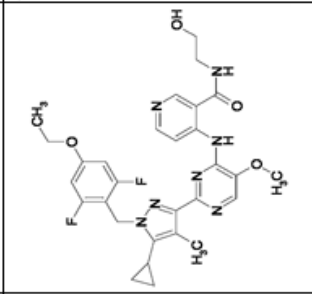
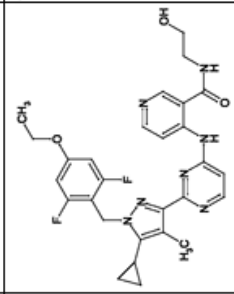


A una suspensión de 147 mg de ácido 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il)amino)nicotínico **2-11-1** (0,27 mmol, 1,0 eq) y 67,5 mg de 2-aminoetilmetilsulfona (0,55 mmol, 2,0 eq) en 2,1 ml de DMF se añadieron 191  $\mu$ l de *N,N*-diisopropiletilamina (1,10 mmol, 4,0 eq) y 157 mg de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (0,30 mmol, 1,1 eq). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa dando 40 mg del compuesto deseado analíticamente puro (62  $\mu$ mol, 22 %).

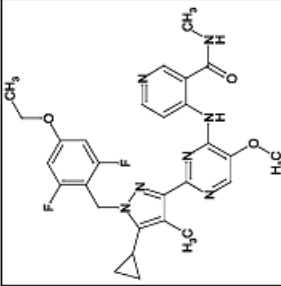
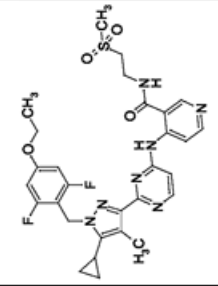
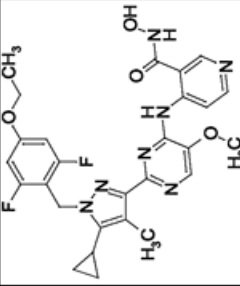
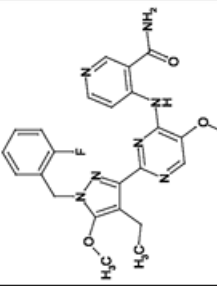
RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,71 - 0,80 (m, 2 H), 1,03 - 1,11 (m, 2 H), 1,31 (t, 3 H), 1,69 - 1,81 (m, 1H), 2,32 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 3,43 (t, 2 H), 3,69 - 3,79 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 4,06 (q, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,80 (d, 2 H), 8,30 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,14 (d, 2 H), 11,65 (s, 1H).

Lo siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento:



|               |  |   |   |
|---------------|--|---|---|
| <p>2-12-2</p> |   | <p>4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-N-metilnicotinamida</p>                    | <p>RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,72 - 0,80 (m, 2 H), 1,07 (m, 2 H), 1,31 (t, 3 H), 1,70 - 1,84 (m, 1H), 2,33 (s, 3 H), 2,83(d, 3 H), 4,06 (q, 2 H), 5,40 (s, 2H), 6,79 (d, 2 H), 6,88 (d, 1H), 8,42 (s, 1H) 8,48 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,89 (s. a., 1H), 8,94 (d, 1H), 11,42 (s, 1H).</p>                             |
| <p>2-12-3</p> |   | <p>4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-N-(2-idroxi-etil)nicotinamida</p> | <p>RMN <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,71 - 0,79 (m, 2 H), 1,03 - 1,10 (m, 2 H), 1,31 (t, 3 H), 1,71 - 1,83 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,37 (q, 2 H), 3,55 (q, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 4,06 (q, 2 H), 4,78 (t, 1H), 5,38 (s, 2 H), 6,80 (d, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,83 - 8,92 (m, 2 H), 9,13 (d, 1H), 11,79 (s, 1H).</p> |
| <p>2-12-4</p> |  | <p>4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-N-(2-idroxi-etil)nicotinamida</p>          | <p>RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,76 (m, 2 H), 1,08 (m, 2H), 1,31 (t, 3 H), 1,72 - 1,81 (m, 1H), 2,33 (s, 3 H), 3,37 (q, 2 H), 3,56 (q, 2 H), 4,06 (q, 2 H), 4,78 (t, 1H), 5,40 (s, 2 H), 6,79 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,89 (t, 1H), 8,94 (d, 1H), 11,34 (s, 1H).</p>          |

(continuación)

|        |   |  |  |
|--------|---|--|--|
| 2-12-5 |    | 4-((2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-N-metilnicotinamida         | RMN <sup>1</sup> H ( 500MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0, 73 - 0, 79 ( m, 2 H), 1,05 - 1,10 ( m, 2 H), 1,31 ( t, 3 H), 1,73 - 1,80 ( m, 1H), 2,31 ( s, 3H), 2,83 ( d, 3 H), 3,99 ( s, 3 H), 4,06 ( q, 2 H), 5,37 ( s, 2 H), 6,80(m, 2 H), 8,28 ( s, 1H), 8,42 ( d, 1H), 8,84 ( s, 1H), 8,87 ( q, 1H), 9,13 ( d, 1H), 11,86 ( s, 1H).             |
| 2-12-6 |    | 4-((2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]pirimidin-4-il)amino)-N-[2-(metilsulfoni)etil]nicotinamida | RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d6): bm 0,74 - 0,79 m, 2 H), 1,05 - 1,11 ( m, 2 H), 1,31 ( t, 3 H), 1,74 - 1,78 ( m, 1H), 2,33 ( s, 3H), 3,06 ( s, 3 H), 3,43 ( t, 2 H), 3,72 ( q, 2 H), 4,06 ( q, 2 H), 5,40 ( s, 2 H), 6,79 ( d, 2 H), 6,90 ( d, 1H), 8,46 ( dd, 2 H), 8,80 ( s, 1H), 8,94 ( d, 1H), 9,14 ( s. a., 1H), 11,08 ( s, 1H). |
| 2-12-7 |    | 4-((2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-pirimidin-4-il)amino)-N-hidro-xinicotinamida     | RMN <sup>1</sup> H ( 500MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,72 -0,79 ( m, 2 H), 1,03 - 1,11 ( m, 2 H), 1,31 ( t, 3 H), 1,76 ( dd, 1H), 2,31 ( s, 3 H), 3,98 ( s, 3 H), 4,02 - 4,10 ( m, 2 H), 5,37 ( s, 2 H), 6,79 ( m, 2 H), 8,27 - 8,29 ( m, 1H), 8,40 ( d, 1H), 8,68 - 8, 72 ( m, 1H), 9,10 ( d, 1H), 11,39 - 11,70 ( m, 1H).                    |
| 2-12-8 |  | 4-((2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipiri-midin-4-il)amino)nicotinamida                                  |  |

## Investigaciones biológicas

Los siguientes ensayos pueden usarse para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

5 Los ejemplos fueron evaluados en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se evaluaban más de una vez, los datos se informan ya sea como valores promedio o como valores de mediana, en los que

- al valor promedio, también conocido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida por la cantidad de veces evaluada, y
- el valor de la mediana representa el número del medio del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaban más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de la evaluación de uno o más lotes de síntesis.

### 15 Ensayo biológico 1.0:

#### Ensayo con Bub1 quinasa

Las actividades inhibitoras de Bub1 de los compuestos que se describen en la presente invención se cuantificaron usando un ensayo quinasa por transferencia de energía fluorescente con resolución temporal (TR-FRET) que mide la fosforilación del péptido sintético Biotina-Ahx-VLLPKKSFAEPG (C-terminal con forma de amida), obtenido, por ejemplo, de Biosytan (Berlín, Alemania) por el dominio catalítico (recombinante) de la Bub1 humana (aminoácidos 704-1085), expresado en células de insecto Hi5 con una marca His6 N-terminal y purificado por cromatografía de afinidad (Ni-NTA) y por exclusión de tamaño.

En un ensayo típico, se evaluaron 11 concentraciones diferentes de cada compuesto (0,1 nM, 0,33 nM, 1,1 nM, 3,8 nM, 13 nM, 44 nM, 0,15 μM, 0,51 μM, 1,7 μM, 5,9 μM y 20 μM) por duplicado dentro de la misma placa para microtitulación. Para tal fin, se prepararon previamente soluciones de compuesto concentradas 100X (en DMSO) por dilución en serie (1:3,4) de soluciones madre 2 mM en una placa para microtitulación de fuente, claro de bajo volumen, 384 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), de la cual se transfirieron 50 nl de los compuestos en una placa para microtitulación de prueba, de bajo volumen, negra, del mismo proveedor. A continuación, se añadieron 2 μl de Bub1 (la concentración final de Bub1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima con el fin de que estuviera dentro del rango dinámico lineal del ensayo: típicamente se usaron ~ 200 μg/ml) en solución tampón de ensayo acuosa [50 mM Tris/HCl pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM (MgCl<sub>2</sub>), cloruro de potasio 200 mM (KCl), ditiotreitól 1,0 mM (DTT), orto-vanadato de sodio 0,1 mM, glicerol 1 % (v/v), albúmina de suero bovino 0,01 % (p/v) (BSA), Tritón X-100 0,005 % (v/v) (Sigma), 1x mezcla de inhibidores de proteasas completo sin EDTA 1x (Roche)] a los compuestos en la placa de prueba y la mezcla se incubó por 15 min a 22 °C para permitir el pre-equilibrio de los complejos putativos de enzima-inhibidor antes de comenzar la reacción quinasa, que se inició por la adición de 3 μl de solución concentrada 1,67X (en solución tampón de ensayo) de adenosina-trifosfato (ATP, 10 μM de concentración final) y sustrato de final (1 μM de concentración final). La mezcla resultante (5 μl de volumen final) se incubó a 22 °C durante 60 min., y la reacción se detuvo por la adición de 5 μl de una solución acuosa de EDTA (EDTA 50 mM, en HEPES 100 mM pH 7,5 y albúmina de suero bovino 0,2 % (p/v)) que también contenía a los reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 μM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo antifosfoserina 1 nM [Merck Millipore, N.º cat. 35-001] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 0,4 nM [Perkin-Elmer, N.º producto AD0077; como alternativa, puede usarse un anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con criptato de terbio de Cisbio Bioassays]). La mezcla de reacción detenida se incubó además 1 h a 22 °C con el fin de permitir la formación de complejos entre los péptidos y los reactivos de detección. Subsiguientemente, se evaluó la cantidad de producto por medición de la transferencia de energía de resonancia del complejo de anticuerpo-quelato-Eu que reconoce al residuo fosfoserina de la estreptavidina-XL665 unida a la porción biotina del péptido. Para tal fin, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de una excitación a 330-350 nm en un lector de placas TR-FRET, por ejemplo un lector Rubystar o Pherastar (ambos de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un lector Viewlux (Perkin-Elmer) y la relación de las emisiones (665 nm/622 nm) se tomó como un indicador de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron dos juegos de (típicamente 32) pocillos control para una actividad de Bub1 alta (= reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % = inhibición mínima) y baja (= todos los componentes del ensayo sin enzima = 100 % = inhibición máxima). Los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon ajustando los datos de inhibición normalizados a una ecuación logística de 4 parámetros (mínima, máxima, IC<sub>50</sub>, Hill;  $Y = \text{Máx} + (\text{Mín} - \text{Máx}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$ ).

### 55 Ensayo biológico 2.0:

#### Ensayo de proliferación:

Se crecieron en placa células tumorales cultivadas (las células se obtuvieron de ATCC, excepto las células HeLa-

MaTu y HeLa-MaTu-ADR, que se obtuvieron de EPO-GmbH, Berlín) a una densidad de entre 1000 y 5000 células/pocillo, dependiendo del índice de crecimiento de la respectiva línea celular, en una placa para multititulación de 96 pocillos en 200 µl de su respectivo medio de crecimiento suplementado con suero fetal bovino 10 %. Después de 24 horas, se tiñeron las células de una placa (placa del punto cero) con violeta cristal (véase más adelante), en tanto el medio de las otras placas era reemplazado por medio de cultivo fresco (200 µl), al cual se añadieron las sustancias de prueba a diversas concentraciones (0 µM, así como en el rango de 0,001-10 µM; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido era de 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación de las células se determinó por coloración de las células con violeta cristal: las células se fijaron por adición de 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico 11 % durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado con agua de las células fijadas, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron por adición de 100 µl/punto de medición de una solución de violeta cristal 0,1 % (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado con agua de las células teñidas, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió por adición de 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético 10 %. La absorción se determinó por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio en la cantidad de células, como un porcentaje, se calculó normalizando los valores medidos con respecto a los valores de absorción de la placa del punto cero (=0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 µm) (= 100 %). Los valores de IC<sub>50</sub> se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 1. Los compuestos fueron evaluados en las siguientes líneas celulares, que ejemplifican las sub-indicaciones enumeradas

| Indicación de tumor                                 | Línea celular         |
|---|-----------------------|
| Cáncer cervical                                     | HeLa<br>HeLa-MaTu-ADR |
| Cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) | NCI-H460              |
| Cáncer de próstata                                  | DU 145                |
| Cáncer de colon                                     | Caco2                 |
| Melanoma  | 1316F10               |

La siguiente tabla proporciona los datos para los ejemplos de la presente invención para los ensayos biológicos 1 y 2:

| N.º de Ejemplo | Ensayo biológico 1: ensayo Bub1 quinasa mediana IC <sub>50</sub> [mol/l] | Ensayo biológico 2: ensayo de proliferación (línea celular HeLa) mediana IC <sub>50</sub> [mol/l] |
|----------------|--|---|
| 2-1-1          | 6,14E-9  | 7,38E-6   |
| 2-1-2          | 1,15E-6  | > 1,0E-5  |
| 2-1-3          | 3,81 E-7   | >1,0E-5   |
| 2-1-4          | 6,38E-7  | > 1,0E-5  |
| 2-1-5          | 5,16E-7  | > 1,0E-5  |
| 2-1-6          | 5,17E-7  | > 1,0E-5  |
| 2-1-7          | 1,42E-6  | > 1,0E-5  |
| 2-1-8          | 7,38E-8  | > 1,0E-5  |
| 2-1-9          | 5,76E-9  | > 1,0E-5  |
| 2-1-10         | 1 3,65E-8  | 3,49E-6   |
| 2-1-11         | 7,86E-9  | 2,74E-6   |
| 2-1-12         | 6,03E-9  | 4,38E-6   |
| 2-2-1          | 6,20E-9  | nd  |
| 2-2-2          | 5,39E-8  | 4,97E-6   |
| 2-3-1          | 7,45E-9  | 3,45E-6   |
| 2-3-2          | 5,23E-9  | 6,00E-6   |
| 2-3-3          | 7,86E-9  | 3,59E-6   |
| 2-3-4          | 1,08E-8  | 5,57E-6   |
| 2-3-5          | 5,55E-9  | 3,20E-6   |
| 2-3-6          | 8,14E-9  | 2,97E-6   |

(continuación)

| N.º de Ejemplo | Ensayo biológico 1: ensayo Bub1 quinasa mediana IC50 [mol/l] | Ensayo biológico 2: ensayo de proliferación (línea celular HeLa) mediana IC50 [mol/l] |
|----------------|--|---|
| 2-3-7          | 1,21 E-8   | 2,89E-6   |
| 2-3-8          | 1,37E-8  | 2,96E-6   |
| 2-3-9          | 2,49E-7  | 6,46E-6   |
| 2-3-10         | 9,49E-9  | 1,13E-6   |
| 2-4-1          | 4,15E-8  | > 1,0E-5  |
| 2-4-2          | 1,05E-8  | 3,23E-6   |
| 2-4-3          | 9,32E-9  | 4,46E-6   |
| 2-5-1          | nd   | nd  |
| 2-6-1          | 1,51 E-8   | nd  |
| 2-6-2          | 1,26E-8  | nd  |
| 2-6-3          | nd   | 9,35E-6   |
| 2-6-4          | 4,86E-8  | nd  |
| 2-6-5          | 2,74 E-8   | nd  |
| 2-6-6          | 8,77E-9  | > 1,00E-5   |
| 2-6-7          | nd   | nd  |
| 2-6-8          | nd   | nd  |
| 2-6-9          | nd   | nd  |
| 2-6-10         | nd   | nd  |
| 2-6-11         | nd   | nd  |
| 2-7-1          | 8,62E-9  | nd  |
| 2-8-1          | 4,19E-9  | 3,93E-6   |
| 2-8-2          | 3,96E-9  | nd  |
| 2-8-3          | 6,17E-9  | nd  |
| 2-8-4          | 7,90E-9  | 4,31 E-6  |
| 2-9-1          | 7,87E-9  | 5,17E-6   |
| 2-10-1         | 6,79E-9  | nd  |
| 2-10-2         | 6,13E-8  | 5,28E-6   |
| 2-11-1         | 2,68E-8  | nd  |
| 2-11-2         | nd   | nd  |
| 2-11-3         | nd   | nd  |
| 2-12-1         | nd   | nd  |
| 2-12-2         | nd   | nd  |
| 2-12-3         | nd   | nd  |
| 2-12-4         | nd   | nd  |
| 2-12-5         | nd   | nd  |
| 2-12-6         | nd   | nd  |
| 2-12-7         | nd   | nd  |
| 2-12-8         | nd   | nd  |

Inhibición de proliferación de células HeLa-MaTu-ADR, MCF7, NCI-H460, DU145, Caco-2 y 1316F10 por compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describe bajo Ensayos biológicos 2.0.

5

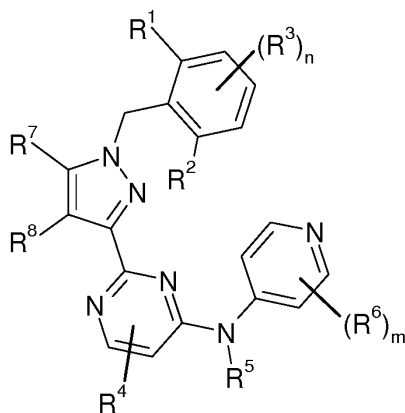
Todos los valores de IC<sub>50</sub> (concentración inhibitoria a 50 % del efecto máximo) se indican en [mol/l].

| <b>N.º de Ejemplo</b> | Ensayo biológico 2: ensayo de proliferación (línea celular HeLa-MaTu-ADR) mediana IC <sub>50</sub> [mol/l] | Ensayo biológico 2: ensayo de proliferación (línea celular H460) mediana IC <sub>50</sub> [mol/l] | Ensayo biológico 2: ensayo de proliferación (línea celular DU 145) mediana IC <sub>50</sub> [mol/l] | Ensayo biológico 2: ensayo de proliferación (línea celular Caco2) mediana IC <sub>50</sub> [mol/l] | Ensayo biológico 2: ensayo de proliferación (línea celular B16F10) mediana IC <sub>50</sub> [mol/l] |
|-----------------------|--|---|---|--|---|
| 2-1-12                | 3,08E-6  | 2,62E-6   | 3,09E-6   | 2,13E-6  | 2,24E-6   |
| 2-3-1                 | 1,26E-6  | 1,46E-6   | 3,2E-6  | 1,94E-6  | 4,22E-7   |
| 2-3-10                | 7,55E-7  | 1,55E-6   | 1,61 E-6  | 1,41 E-6   | 1,18E-6   |

Por lo tanto un aspecto adicional de la invención es el uso de los compuestos de las reivindicaciones 1 - 5 y especialmente de los compuestos especificados en la tabla previa para el tratamiento de cáncer cervical, NSCLC, cáncer de próstata, cáncer de colon y melanoma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

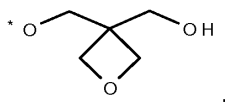
en la que

5 R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o fenil-S-, R<sup>3</sup> es independientemente entre sí hidrógeno, 1-6C-alcoxi, halógeno, 2-6C-alqueno, 3-6C-cicloalquilo, 1-6C-haloalcoxi o C(O)OH, n es 1-3, R<sup>4</sup> es

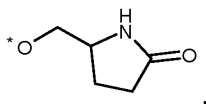
10 (a) hidrógeno,  
(b) hidroxilo,  
(c) 1-6C-alcoxi opcionalmente sustituido con

15 (c1) 1-2 OH  
(c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
(c3) 1-4C-alquil-S-,  
(c4) 1-4C-alquil-S(O)-,  
(c5) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,  
(c6) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

(d)



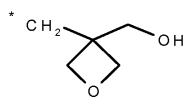
20 en la que el \* es el punto de unión,  
(e)



25 en la que el \* es el punto de unión  
(f) ciano,  
(g) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,

R<sup>5</sup> es

(a) hidrógeno,  
(b) 2-6C-hidroalquilo,  
(c)



30

en la que el \* es el punto de unión,

(d) -C(O)-(1-6C-alquilo),

(e) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),

(f) -C(O)-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilen)-O-(1-6C-alquilo),

- 5 R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)OR<sup>13</sup> o C(O)NHOH,  
R<sup>7</sup> es hidrógeno, 1-6C-alquilo, 2-6C-alquenilo, 1-6C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
R<sup>8</sup> es hidrógeno o 1-6C-alquilo,  
m es 1-4,

- 10 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o 1-6C-alquilo,  
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-6C-alquilo, 2-6C-hidroxi-alquilo o (1-4C-alquil)-SO<sub>2</sub>-(1-4C-alquilo),  
R<sup>13</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

- 15 2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,  
en la que

R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o fenil-S-,

R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, 1-4C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, 1-4C-haloalcoxi o C(O)OH,  
n es 1-3

- 20 R<sup>4</sup> es

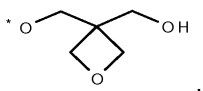
(a) hidrógeno,

(b) hidroxilo,

(c) 1-4C-alcoxi opcionalmente sustituido con

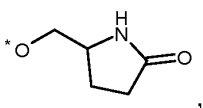
- 25 (c1) 1-2 OH,  
(c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
(c3) 1-4C-alquil-S-,  
(c4) 1-4C-alquil-S(O)-,  
(c5) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,  
(c6) S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

- 30 (d)



en la que el \* es el punto de unión,

(e)



- 35 en la que el \* es el punto de unión,  
(f) ciano,  
(g) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,

- 40 R<sup>5</sup> es hidrógeno,  
R<sup>6</sup> es hidrógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)OR<sup>13</sup> o C(O)NHOH,  
R<sup>7</sup> es 2-4C-alquenilo, 1-4C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
R<sup>8</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,  
m es 1 - 4,  
R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o 1-4C-alquilo,  
45 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-4C-alquilo, 2-6C-hidroxi-alquilo o (1-4C-alquil)-SO<sub>2</sub>-(1-4C-alquilo),  
R<sup>13</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,



en la que

R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o fenil-S-,  
 R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, 1-4C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo, 1-4C-haloalcoxi o C(O)OH,  
 n es 1 - 3,  
 R<sup>4</sup> es

5

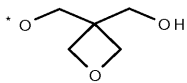
- (a) hidrógeno;
- (b) hidroxilo;
- (c) 1-4C-alcoxi opcionalmente sustituido con

10

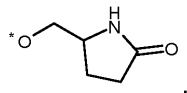
- (c1) OH,
- (c2) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,
- (c3) 1-4C-alquil-S-,
- (c4) 1-4C-alquil-S(O)-,
- (c5) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,
- (c6) S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

15

(d)



en la que el \* es el punto de unión,  
 (e)



20

en la que el \* es el punto de unión,  
 (f) ciano,  
 (g) 1-4C-alquil-S(O)<sub>2</sub>-,

25

R<sup>5</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno, ciano, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)OR<sup>13</sup> o C(O)NHOH,  
 R<sup>7</sup> es 2-4C-alqueno, 1-4C-alcoxi, 3-6C-cicloalquilo o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 R<sup>8</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,  
 m es 1

30

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o 1-4C-alquilo,  
 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, 1-4C-alquilo, 2-4C-hidroalquilo o (1-4C-alquil)-SO<sub>2</sub>-(1-4C-alquilo),  
 R<sup>13</sup> es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

35

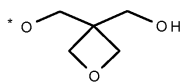
4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,  
 en la que

R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> son independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro o fenil-S-,  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor, metoxi, etoxi, ciclopropilo, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o C(O)OH,  
 n es 1-3,  
 R<sup>4</sup> es

40

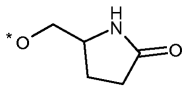
- (a) hidrógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) metoxi que está opcionalmente sustituido con -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,
- (d) etoxi que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
- (e) propoxi que está sustituido con -SCH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub> o -S(O)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>,
- (f)

45



en la que el \* es el punto de unión

(g)



en la que el \* es el punto de unión

(h) ciano,

(i)  $-S(O)_2CH_3$ ,(k)  $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ , $R^5$  es hidrógeno, $R^6$  es hidrógeno, ciano,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $C(O)OR^{13}$  o  $C(O)NHOH$ , $R^7$  es vinilo, metoxi, etoxi, ciclopropilo o  $-N(CH_3)_2$ , $R^8$  es hidrógeno, metilo o etilo,

m es 1,

 $R^9$ ,  $R^{10}$  son hidrógeno o metilo, $R^{11}$  es hidrógeno, $R^{12}$  es metilo,  $-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-SO_2-CH_3$ , $R^{13}$  es hidrógeno o etilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

5. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que se seleccionan del grupo que consiste en:

- 20 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-5-metoxi-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-(dimetilamino)-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-etoxi-1-(2-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-(1-bencil-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-(1-bencil-5-etenil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 25 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(2,6-diclorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(2-fluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 30 2-[1-(2,6-diclorobencil)-5-metoxi-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-(piridin-4-  
 il)pirimidin-4-amina,  
 35 {3-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-  
 il)oxi]metil]oxetan-3-il}metanol,  
 2-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol,  
 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,  
 ácido 2,4-dicloro-3-({5-ciclopropil-3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-4-metil-1*H*-pirazol-1-  
 il}metil)benzoico  
 40 2-[5-ciclopropil-1-[4-etoxi-2-fluoro-6-(fenilsulfanil)bencil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-*N*-(piridin-4-  
 il)pirimidin-4-amina,  
 1-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-  
 il}oxi)metansulfonamida,  
 45 5-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-  
 il)oxi]metil]pirrolidin-2-ona,  
 5-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-  
 il)oxi]metil]pirrolidin-2-ona enantiómero 1 con  $\alpha = -68,8^\circ$  (8,4 mg/ml DMSO),  
 5-[(2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-  
 il)oxi]metil]pirrolidin-2-ona enantiómero 2 con  $\alpha = 81,9^\circ$  (9,1 mg/ml DMSO),  
 50 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfanil)propoxi]-*N*-(piridin-4-  
 il)pirimidin-4-amina,  
 [3-({2-[5-ciclopropil-1-[4-etoxi-2-fluoro-6-(fenilsulfanil)bencil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-  
 5-il}oxi)metil]oxetan-3-il]metanol,  
 55 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfonil)propoxi]-*N*-(piridin-4-  
 il)pirimidin-4-amina,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinamida,

- 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-(dimetilamino)-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinato de etilo,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-(metilsulfonil)-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-(isopropilsulfonil)-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinato de etilo,  
 2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 4-({2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinato de etilo,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-ciclopropil-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina enantiómero 1 con  $\alpha = -21,3^\circ$  (10,0 mg/ml DMSO),  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina enantiómero 2 con  $\alpha = 20,6^\circ$  (10,3 mg/ml DMSO),  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[3-(metilsulfinil)propoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 2-[5-ciclopropil-4-metil-1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,  
 ácido 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotínico,  
 ácido 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotínico,  
 ácido 4-({2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotínico,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-metilnicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-(2-hidroxietil)nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-(2-hidroxietil)nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]nicotinamida,  
 4-({2-[5-ciclopropil-1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)-*N*-hidroxinicotinamida,  
 4-({2-[4-etil-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)nicotinamida.

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

6. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.
7. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que las enfermedades son enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis.
8. El compuesto de fórmula general (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las enfermedades hiperproliferativas y/o los trastornos que responden a una inducción de apoptosis son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.
9. El compuesto de fórmula general (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad hiperproliferativa es cáncer cervical, NSCLC, cáncer de próstata, cáncer de colon y melanoma.
10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

12. Una combinación que comprende uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de agentes anticancerosos quimioterapéuticos y agentes anticancerosos específicos de diana.

5