

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 338**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2013 PCT/EP2013/051106**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13110590**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2013 E 13700765 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2807162**

54 Título: **Fenilimidazopirazoles sustituidos y su uso**

30 Prioridad:

25.01.2012 EP 12152515

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2017

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(50.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE y
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**SÜSSMEIER, FRANK;
LOBELL, MARIO;
GRÜNEWALD, SYLVIA;
HÄRTER, MICHAEL;
BUCHMANN, BERND;
TELSER, JOACHIM;
JÖRISSSEN, HANNAH;
HÉROULT, MÉLANIE;
KAHNERT, ANTJE;
LUSTIG, KLEMENS y
LINDNER, NIELS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 639 338 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

Fenilimidazopirazoles sustituidos y su uso

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1-fenil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de enfermedades angiogénicas y de enfermedades hiperproliferativas en las que es importante la neovascularización, tal como, por ejemplo, enfermedades cancerosas y tumorales. Tales tratamientos se pueden realizar como monoterapia o también en combinación con otros medicamentos u otras medidas terapéuticas.

10 El proceso de la angiogénesis, es decir la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos existentes [W. Risau, *Nature* 386, 671 (1997); R.K. Jain, *Nat. Med.* 9, 685 (2003)], se produce en relativamente pocos casos en el organismo adulto (sanación de heridas, ciclo ovárico), sin embargo desempeña un papel importante en procesos patológicos, en particular en enfermedades tumorales, incluyendo hemangiomas y hemangioblastomas, así como en enfermedades inflamatorias y autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, enfermedades oftalmológicas y endometriosis con angiogénesis mal regulada.

15 Las enfermedades cancerosas son la consecuencia del crecimiento celular no controlado de los tejidos más diversos. En muchos casos las nuevas células penetran en tejido ya existente (crecimiento invasivo) o forman metástasis en órganos alejados. Se producen las enfermedades cancerosas en los órganos más diversos y con frecuencia presentan evoluciones de la enfermedad específicas del tejido. Por lo tanto la denominación de enfermedad cancerosa describe un gran grupo de enfermedades definidas de distintos órganos, tejidos y tipos de células.

20 Los tumores que se forman al principio no están vascularizados. La condición previa para un crecimiento posterior que exceda un volumen de pocos mm³ es la nueva formación de vasos sanguíneos para suministrar oxígeno y nutrientes al tumor. Esta inducción de la angiogénesis, también denominada interruptor angiogénico forma parte de las propiedades características del desarrollo del cáncer [Hanahan y Weinberg, *Cell* 100, 57 (2000)]. Además la neovascularización intratumoral aumenta la probabilidad de que las células tumorales ingresen en la circulación sistemática, de modo que una intensa vascularización produce un mayor potencial de formación de metástasis.

25 La dependencia de los tumores de la neovascularización produjo la inhibición de la angiogénesis como un principio novedoso de tratamiento en la terapia oncológica [Ferrara *et al.*, *Nature* 438, 967 (2005); Carmeliet, *Nature* 438, 932 (2005)]. En ese caso el suministro hacia el tumor en crecimiento se reduce debido a la inhibición del desarrollo paralelo uniforme del sistema de vascularización. Esto con frecuencia produce un crecimiento más lento, la estabilización de la condición actual o incluso la regresión del tumor. Uno de los factores pro-angiogénicos más importantes es el factor de crecimiento endotelial vascular VEGF. Mediante un anticuerpo monoclonal (Bevacizumab) que inhibe el crecimiento de los vasos sanguíneos y neutraliza el VEGF fue posible prolongar la expectativa de vida de pacientes con carcinoma colorrectal. Los inhibidores de la VEGFR quinasa como sorafenib, sunitinib o pazopanib son exitosos en el tratamiento de carcinomas de células renales, carcinomas hepáticos y en estadios avanzados de tumores estromales gastrointestinales (GIST). Sin embargo, con frecuencia la efectividad de las terapias anti-angiogénicas disponibles hasta el momento no cumplen con las expectativas y además los efectos secundarios son considerables. Por lo tanto, todavía existe una gran necesidad de compuestos novedosos y procedimientos con mejor efectividad terapéutica.

30 En la regulación de la angiogénesis participan además de la transducción de señal mediada por VEGF, numerosos otros sistemas de transducción de señal, sin embargo el sistema de transducción de señal de angiopoyetina Tie2 es uno de los emisores de señal más selectivos de células endoteliales y más importantes para la estabilización vascular y, junto con el VEGF, para el inicio del crecimiento vascular.

35 El sistema de transducción de señal de angiopoyetina Tie humana se compone de las dos tirosinaquinasas del receptor tipo I, Tie1 y Tie2 (Tyr quinasa con dominios de homología con Ig y EGF) y los tres ligandos de la glucoproteína separada angiopoyetina 1 (Ang1), angiopoyetina 2 (Ang2) y angiopoyetina 4 (Ang4). Estos tres ligandos se unen con Tie2, mientras que para Tie1 hasta ahora no se pudieron identificar ligandos endógenos. Tie1 interacciona con Tie2 y regula su actividad [Huang *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* 10, 575-585 (2010)]. Ang1 actúa como agonista del receptor de Tie2 e induce tanto *in vitro* como *in vivo* la multimerización y autofosforilación de Tie2 en restos tirosina en el área intracelular del extremo C-terminal del receptor, lo que permite la adición de diferentes efectores, tal como, por ejemplo, DOKR (secuencia abajo de la proteína relacionada con tirosina quinasa), GRB2 (proteína 2 ligada al receptor del factor de crecimiento), la subunidad p85 de la PI3K o SHP2 (fosfatasa que contiene el dominio SH2), y tiene como consecuencia la activación de varias cascadas de señal postconectadas. Así las cascadas de transducción de señal DOKR y diferentes PI3K son intermediarias en la migración inducida por Ang1, la formación de tubos y la germinación de células endoteliales, mientras que las vías de señal MAPK y PI3K-AKT activadas tienen efecto anti-apoptótico y ayudan a la supervivencia de las células endoteliales [Eklund y Olsen, *Exp. Cell Res.* 312, 630-641 (2006)]. Ang2 en primer lugar se identificó como antagonista de Ang1 [Maisonpiere *et al.*, *Science* 277, 55-60 (1997)] que inhibe la fosforilación de Tie2 estimulada por Ang1. Sin embargo Ang2 puede por sí mismo inducir la fosforilación de Tie2 en determinadas condiciones en ausencia de Ang1, y por lo tanto actúa como

agonista parcial, dependiendo de las condiciones experimentales.

El significado del sistema angiopoyetina Tie para el desarrollo y el mantenimiento del sistema de vasos sanguíneos se prueba por estudios con animales transgénicos y knock-out. Los fenotipos de ratones deficientes de Tie2 y deficientes de Ang1 son letales para los embriones y de manera comparativa están caracterizados por vasos en parte ensanchados, no totalmente desarrollados, que carecen de las redes ramificadas y de las células de apoyo peri-endotelial. Del análisis de embriones de ratón con deficiencia de Tie2 resultó además un papel más importante para Tie2 en la hematopoyesis y el desarrollo del endocardio. Los embriones de ratón con deficiencia de Tie1 mueren a causa de edemas y hemorragias que se deben al deficiente estado estructural de las células endoteliales del sistema microvascular. Los ratones con deficiencia de Ang2 pueden sobrevivir y no muestran una limitación grave del desarrollo vascular embrional. Sin embargo, se presentan defectos en donde se producen la reestructuración vascular postnatal y la angiogénesis, por ejemplo en la retina. En contraposición a ello, la superexpresión transgénica de Ang2 produce un trastorno de la formación vascular embrional con un fenotipo embrional letal similar al knock out Tie2- o Ang1. La superexpresión condicional de Ang2 en células endoteliales lleva a una inhibición total de la fosforilación de Tie2 *in vivo*, lo que apoya la consideración de Ang2 como antagonista de Ang1. La superexpresión de Ang1 reduce la permeabilidad de los vasos producida por las citoquinas inflamatorias, y el tratamiento sistemático con Ang1 contrarresta la permeabilidad vascular producida por VEGF [Augustin *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 10, 165-177 (2009)].

Los resultados de estos estudios de *loss-of-function* y *gain-of-function*, así como de los estudios para la expresión y la función de las angiopoyetinas y receptores de Tie en el desarrollo del *Corpus luteum* y de los vasos sanguíneos en la retina son indicios de un papel fundamental del sistema del receptor Tie de angiopoyetina en la mediación de interacciones entre células endoteliales y los pericitos circundantes o células de músculos lisos, lo que es importante en particular para el proceso de angiogénesis que se compone de la desestabilización de un vaso existente, el brote y la invasión como también la estabilización de los nuevos vasos.

Según las ideas publicadas en la literatura, se parte de la base que en vasos en reposo, estabilizados mediante células murinas (pericitos o células de músculos lisos) se produce una transducción de señal Ang1-Tie2 constitutiva para mantener la integridad de los vasos y de la barrera endotelial. Ang1 se separa constitutivamente de pericitos y activa el receptor Tie2 localizado en las células endoteliales. Esta activación constitutiva se controla dinámicamente por medio de Tie1 y en particular por Ang2 de acción autocrina. La expresión de Ang2 en células endoteliales se induce transcripcionalmente por las citoquinas, en particular VEGF, e hipoxia y se presenta aumentada en tejidos en los que se produce angiogénesis o bien reestructuración de vasos. El Ang2 almacenado en vesículas Weibel-Palade endoteliales puede ser liberado muy rápidamente, lo que tiene como consecuencia el desplazamiento del Ang1 enlazado con Tie2 y la represión de la transducción de señal mediada por Ang1. Ello produce la disociación de los pericitos de las células endoteliales y menor contacto de células con células endoteliales y por ende la desestabilización de los vasos con degradación paralela de la membrana basal. En ausencia del VEGF este proceso produce la apoptosis de las células endoteliales y la regresión vascular. Con concentraciones de VEGF suficientemente altas en el tejido, por ejemplo debido a la inducción hipóxica de la expresión en el tumor, se produce la estimulación de las células endoteliales en relación con su localización en el vaso desestabilizado para la proliferación o migración y finalmente para la formación de nuevos brotes de vasos.

Tie2 además está expresado en una subpoblación de células mieloides CD11b⁺ que filtran el tumor, los monocitos que expresan Tie2 (TEMs). Los TEM en circulación fomentan la angiogénesis tumoral con sus propiedades pro-angiogénicas que aumentan debido a una mayor presencia de Ang2 [Coffelt *et al.*, *Cancer Res.* 70, 5270-5280 (2010)].

En los procesos patológicos que están asociados con la formación anómala de nuevos vasos, con frecuencia se expresan en mayor grado los factores de crecimiento angiogénicos y sus receptores. Una mayor expresión de receptores Tie2 se encontró, por ejemplo, en el endotelio de melanomas que producen metástasis [Kaipainen *et al.*, *Cancer Res.* 54, 6571-6577 (1994)], en carcinomas de mama [Salven *et al.*, *Br. J. Cancer* 74, 69-72 (1996)], en carcinoma de tiroides papilar recidivante [Hsueh *et al.*, *J. Surg. Oncol.* 103, 395-399 (2011)], en grandes tumores hepáticos [Dhar *et al.*, *Anticancer Res.* 22, 379-386 (2002)], en adenocarcinomas endometriales [Saito *et al.*, *Pathol. Int.* 57, 140-147 (2007)] y en carcinomas gástricos [Moon *et al.*, *J. Korean Med. Sci.* 21, 272-278 (2006)].

De manera correspondiente se pudo demostrar que, mediante la administración adenoviral de fragmentos de anticuerpo de cadena simple dirigidos contra Tie2, se produjo una reducción significativa de la densidad vascular y del crecimiento tumoral en un trastorno funcional del receptor Tie2 en modelos de xenoinjertos de sarcomas de Kaposi humanos y carcinomas de intestino SW1222 [Popkov *et al.*, *Cancer Res.* 65, 972-981 (2005)]. Además, para el bloqueo de la transducción de señal de angiopoyetina Tie2 se usaron variantes Tie2 solubles que neutralizan angiopoyetina, que se componen del dominio Tie2 extracelular que enlaza ligando fusionado con Fc, en modelos tumorales de xenoinjertos y se mostró una inhibición del crecimiento y la vascularización de los tumores en los ensayos [Lin *et al.*, *J. Clin. Invest.* 103, 159-165 (1999); Siemeister *et al.*, *Cancer Res.* 59, 3185-3191 (1999)].

En el área del dominio de la Tie2 quinasa se encontraron mutaciones que producen una activación de Tie2 independiente de ligandos y participan en la formación de malformaciones de vasos venosos [Wouters *et al.*, *Eur. J. Hum. Genet.* 18, 414-420 (2010)].

Correlacionado con el pronóstico. Se incluyen aquí diferentes tipos de cáncer, entre otros, por ejemplo carcinoma de mama, carcinoma de hígado, carcinoma ovárico, carcinoma de colon metastásico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón y mieloma múltiple [Huang *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* 10, 575-585 (2010)].

5 En estudios preclínicos con anticuerpos que están dirigidos contra Ang2 o con proteínas de fusión de péptidos ("Peptibodies"), que solamente neutralizan Ang2 o tanto Ang2 como Ang1, se pudo inhibir el crecimiento de diferentes tumores de xenoinjerto experimentales y la vascularización de los mismos [Oliner *et al.*, *Cancer Cell* 6, 507-516 (2004); Brown *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 9, 145-156 (2010); Huang *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 17, 1001-1011 (2011)]. Además, en varios estudios preclínicos, mediante la combinación de proteínas que neutralizan la angiopoyetina, se logró un efecto significativamente mejor con terapias que bloquean la transducción de señal de VEGF o con compuestos citotóxicos respecto de las monoterapias [Brown *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 9, 145-156 (2010); Coxon *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 9, 2641-2651(2010)].

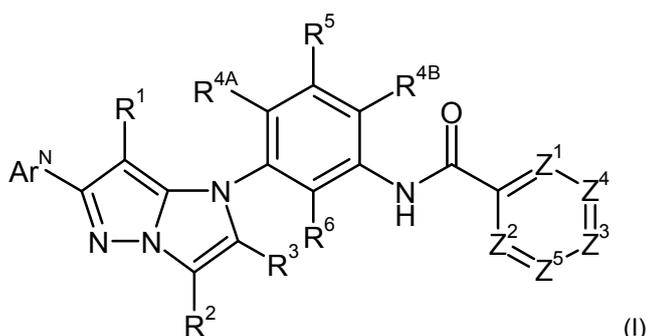
15 En resumen, los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran la gran importancia del sistema de la angiopoyetina Tie2 para la angiogénesis tumoral y el constante crecimiento tumoral y también la participación en la angiogénesis linfática, la formación de metástasis y procesos inflamatorios [Huang *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* 10, 575-585 (2010)]. El sistema de angiopoyetina Tie2 por lo tanto constituye un objetivo de mayor importancia de las estrategias terapéuticas. Estas incluyen por una parte moléculas biológicas dirigidas contra angiopoyetinas y por la otra compuestos de bajo peso molecular que inhiben la actividad de la Tie2 quinasa. AMG-386 (Amgen) y CVX-060 (Pfizer) son proteínas de péptidos de fusión duales que neutralizan Ang1/Ang2 o bien solo Ang2 en la fase III o II del desarrollo clínico. El inhibidor CEP-11981 (Cephalon) de Tie2/VEGFR dual se encuentra en la fase I del desarrollo clínico.

20 Objetivo de la presente invención por lo tanto era proporcionar nuevos compuestos que inhiben la actividad del receptor de quinasa Tie2 y de esta manera se pueden usar para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de enfermedades cancerosas y de otras enfermedades angiogénicas.

25 El documento WO 2008/042639-A1 describe *N*-fenil-pirimidinilpirazolaminas como inhibidores de multi-quinasa para el tratamiento de enfermedades proliferativas. El documento EP 2 327 704-A1 y el documento WO 2010/ 125799-A1 divulgan derivados de azol condensados, sustituidos con ureido, entre otros, 1-fenil-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol, como inhibidores PI3K para el tratamiento de diferentes afecciones.

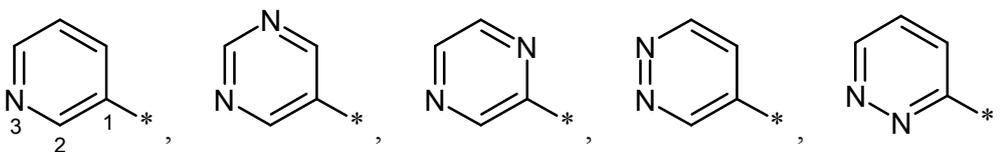
30 El documento WO 2004/056830-A1 (así como en HANHUA HUANG ET AL: "Targeting the ANGPT-TIE2 pathway in malignancy", NATURE REVIEWS. CANCER, NATUR PUBLISHING GROUP, LONDRES, GB, vol. 10, n.º 8, 1 de agosto de 2010 (01/08/2010), páginas 575-585) divulgan receptores de mulcinasas que inhiben también la actividad del receptor de cinasa TIE2 – en particular el compuesto CE-245677, que se diferencia sin embargo estructuralmente de los compuestos de acuerdo con la invención.

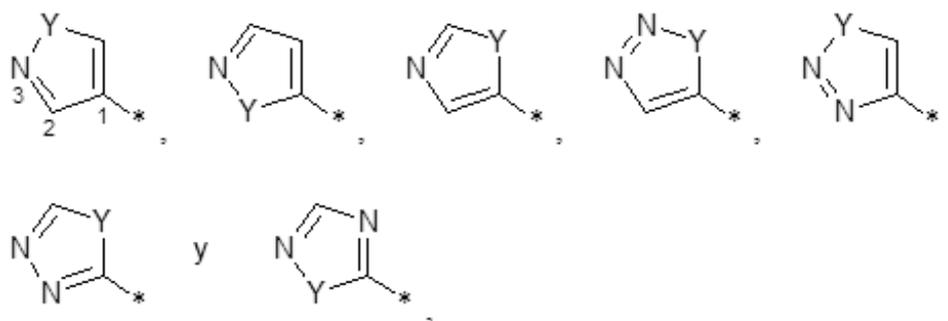
Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula general (1)



en la que

35 Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros, que como propiedad estructural característica contiene un átomo del anillo de nitrógeno en posición 3 respecto del punto de unión del anillo heteroarilo como componente de un doble enlace C=N o N=N y que está seleccionado del grupo que se compone de





en el que * marca el enlace con el grupo imidazopirazol

e

Y representa O, S o NH,

- 5 R¹ representa hidrógeno o flúor,
- R^{4A} y R^{4B} independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etilo, hidroxilo, metoxilo o trifluorometoxilo,
- R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
- R⁶ representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,
- 10 Z¹ representa C-R^{7A} o N,
- Z² representa C-R^{7B} o N,
- Z³ representa C-R⁸ o N,
- Z⁴ representa C-R⁹ o N
- y
- 15 Z⁵ representa C-R¹⁰ o N,
donde en total como máximo uno de los miembros de anillo Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ representan N
y en la que
R^{7A} y R^{7B} independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, hidroxilo o metoxilo,
R⁸ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
- 20 R⁹ representa hidrógeno, pentafluorosulfanilo, (trifluorometil)sulfanilo, trimetilsililo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), oxetanilo o tetrahidropiranilo,
donde alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆) pueden estar sustituidos hasta seis veces con flúor
y
cicloalquilo (C₃-C₆), oxetanilo y tetrahidropiranilo pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados del grupo que se compone de flúor, metilo, trifluorometilo e hidroxilo,
- 25 y
R¹⁰ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o un grupo de la fórmula -L¹-C(=O)-OR¹¹, -L¹-NR^{12A}R^{12B}, -L¹-C(=O)-NR^{13A}R^{13B}, -L²-S(=O)₂-NR^{13A}R^{13B} o -L³-R¹⁴,
- 30 donde alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆) con un resto seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxilo, etoxilo, 2-hidroxietoxilo, 2-metoxietoxilo, 2-etoxietoxilo, amino, metilamino y dimetilamino o pueden estar sustituidos hasta seis veces con flúor
y
cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados del grupo que se compone de metilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino y dimetilamino
- 35 y
fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados del grupo que se compone de flúor, cloro, ciano, metilo y trifluorometilo,
y en la que
- 40 L¹ representa un enlace o -CH₂-,
L² representa un enlace o -CH₂-,
L³ representa un enlace u -O-,

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R^{12A}, R^{12B}, R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido respectivamente con un resto seleccionado del grupo que se
 compone de hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino y dimetilamino,

o
 R^{12A} y R^{12B} o bien R^{13A} y R^{13B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,
 respectivamente forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo del anillo
 del grupo que se compone de N, O o S y que puede estar sustituido hasta dos veces, con restos iguales o
 diferentes, seleccionados del grupo que se compone de flúor, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y
 oxo,

y
 R¹⁴ representa un heterociclo de 4 a 6 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, que
 contiene un heteroátomo del anillo del grupo que se compone de N, O o S y que puede estar sustituido hasta
 dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados del grupo que se compone de flúor, ciano, alquilo
 (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y oxo,
 donde R¹⁰ no representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo, cuando Z⁴ representa CH o N, y Z⁵ no representa N,
 cuando Z⁴ representa CH,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las
 sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas indicadas a continuación y sus sales, solvatos
 y solvatos de las sales así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) indicados a continuación como
 ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto los compuestos comprendidos por la
 fórmula (I) e indicados continuación no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención dependiendo de su estructura se pueden presentar en diferentes
 formas estereoisoméricas, es decir en forma de isómeros configuracionales o dado el caso también como isómeros
 conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en atropisómeros). La presente invención
 por lo tanto comprende los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de
 enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar de manera conocida los componentes estereoisoméricamente
 unitarios; preferentemente se emplean para ello procedimientos cromatográficos, especialmente la cromatografía
 HPLC en fase acirral o quiral.

Dado que los compuestos de acuerdo con la invención se pueden presentar en formas tautómeras, la presente
 invención comprende todas las formas tautómeras.

La presente invención también incluye todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con
 la invención. Se entiende en este documento por variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención un
 compuesto en el que al menos un átomo dentro de un compuesto de acuerdo con la invención se substituyó por otro
 átomo del mismo número atómico, pero con otra masa atómica que la masa atómica que se presenta de manera
 usual o preponderante en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en un compuesto de
 acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo
 y yodo, como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y
¹³¹I. Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, como especialmente aquellas
 en las que están incorporados uno o varios isótopos radioactivos, pueden ser útiles, por ejemplo, para el análisis del
 mecanismo de acción o de la distribución del principio activo en el organismo; debido a la preparación y
 detectabilidad comparativamente sencilla, son especialmente adecuados para ello los compuestos marcados con
 isótopos ³H o ¹⁴C. Además la incorporación de isótopos, como por ejemplo de deuterio, puede producir
 determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, como
 por ejemplo una prolongación de la semivida en el organismo o una reducción de la dosis efectiva necesaria; tales
 modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención también pueden por lo tanto, dado el caso, constituir
 una forma de realización preferente de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de
 acuerdo con la invención se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto, así por
 ejemplo según los procedimientos descritos más adelante y los procedimientos indicados en los ejemplos de
 realización, empleando a este respecto correspondientes modificaciones isotópicas de los respectivos reactivos y/o
 compuestos de partida.

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de
 acuerdo con la invención. También se incluyen las sales que no son adecuadas para los usos farmacéuticos en sí
 mismos, pero se pueden usar, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de
 ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido
 bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico,
 ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido
 láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases usuales, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivados de amoníaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dimetilaminoetanol, dimetilaminoetanol, procaína, diciclohexilamina, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina arginina, lisina y 1,2-etilendiamina.

Como solvatos se describen en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que en estado sólido o líquido forman un complejo mediante la coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren los hidratos en el marco de la presente invención.

Los *N*-óxidos de anillos piridilo contenidos en compuestos de acuerdo con la invención y los agrupamientos amino cíclicos terciarios también están comprendidos en la presente invención.

Además la presente invención también incluye profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El concepto "profármacos" denomina compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero se transforman en compuestos de acuerdo con la invención durante el tiempo de permanencia en el organismo (por ejemplo, en forma metabólica o hidrolítica).

En el marco de la presente invención los sustituyentes, salvo especificación en contrario, presentan el siguiente significado:

Alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₄) y alquilo (C₂-C₄) en el marco de la invención representan un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6, 1 a 4 o bien 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo.

Alquilsulfonilo (C₁-C₄) en el marco de la invención representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono que está enlazado por medio de un grupo sulfonilo [-S(=O)₂-] con el resto de la molécula. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo.

Alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄) y alcoxi (C₂-C₄) representan en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 6, 1 a 4 o bien 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, neopentoxi, *n*-hexoxi, 2-hexoxi y 3-hexoxi.

Cicloalquilo (C₃-C₆) en el marco de la invención representa un grupo cicloalquilo monocíclico, saturado con 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se pueden mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un heterociclilo de 4 a 6 miembros en el marco de la invención representa un heterociclo saturado monocíclico con un total de 4 a 6 átomos del anillo que contiene uno o dos heteroátomos del anillo iguales o diferentes del grupo que se compone de N, O y S y está enlazado mediante un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. Se prefiere un heterociclilo de 4 a 6 miembros con uno o dos heteroátomos del anillo del grupo que se compone de N y/u O. Se pueden mencionar a modo de ejemplo los siguientes: azetidino, oxetano, tetrahydro, piperidino, pirrolidino, pirazolidino, tetrahydrofuranilo, tiolano, 1,2-oxazolidino, 1,3-oxazolidino, 1,3-tiazolidino, piperidino, piperazino, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-oxazinanilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Se prefieren azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahydropiranilo y morfolinilo. Se prefieren especialmente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolinilo.

Heteroarilo de 5 o 6 miembros en la definición del resto R¹⁰ representa un heterociclo aromático, monocíclico (heteroaromático) con un total de 5 o bien 6 átomos del anillo, que contiene hasta tres heteroátomos del anillo iguales o diferentes del grupo que se compone de N, O y S y está enlazado mediante un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. Se pueden mencionar a modo de ejemplo: furilo, pirrolo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2-oxazolilo (isoxazolilo), 1,3-oxazolilo, 1,2-tiazolilo (isotiazolilo), 1,3-tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino, pirazino, 1,2,4-triazino y 1,3,5-triazino. Se prefiere un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno del anillo ("aza-heteroarilo") y que además puede contener otro heteroátomo del anillo del grupo que se compone de N, O o S, tal como pirrolo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1,2-tiazolilo y 1,3-tiazolilo.

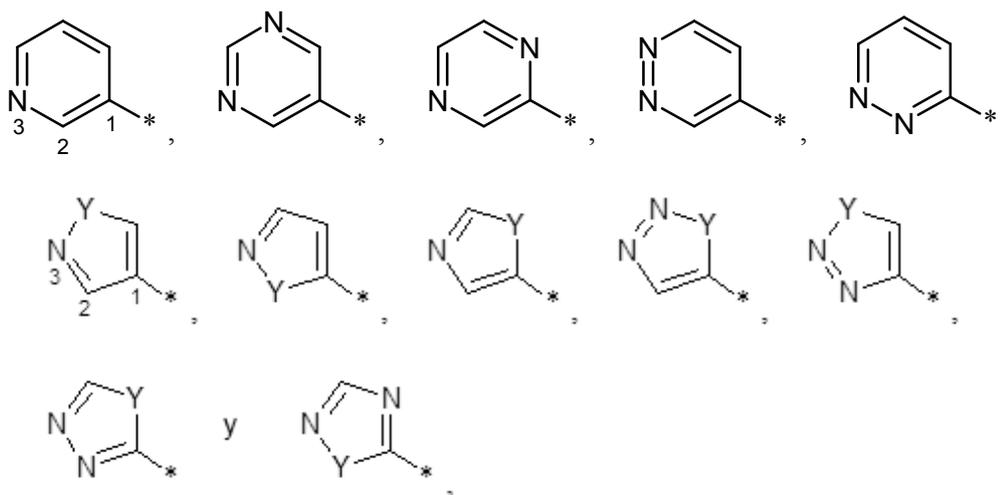
Un sustituyente oxo en el marco de la invención representa un átomo de oxígeno que está unido mediante un enlace doble con un átomo de carbono o átomo de azufre.

En el marco de la presente invención rige que para todos los restos que se presentan varias veces su significado es

independiente uno de otro. Cuando los restos están sustituidos en los compuestos de acuerdo con la invención, los restos, salvo especificación en contrario, pueden estar mono- o polisustituidos. Se prefiere una sustitución con uno o con dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. Se prefiere especialmente la sustitución con uno o con dos sustituyentes iguales o diferentes. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

5 Una determinada forma de realización de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros, que como propiedad estructural característica contiene un átomo de nitrógeno del anillo en posición 3 respecto del punto de unión del anillo heteroarilo como componente de un doble enlace C=N o N=N y que está seleccionado del grupo que se compone de



- 10 en el que * marca el enlace con el grupo imidazopirazol
e
Y representa O, S o NH,
- R^1 representa hidrógeno o flúor,
- 15 R^2 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
- R^3 representa hidrógeno,
- R^{4A} y R^{4B} independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etilo, hidroxi, metoxi o trifluorometoxi,
- R^5 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
- 20 R^6 representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxi,
- Z^1 representa $C-R^{7A}$ o N,
- Z^2 representa $C-R^{7B}$ o N,
- Z^3 representa $C-R^8$ o N,
- Z^4 representa $C-R^9$ o N
- 25 y
- Z^5 representa $C-R^{10}$ o N,
en la que en total como máximo uno de los miembros de anillo Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 representa N
y en la que
- 30 R^{7A} y R^{7B} independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, hidroxi o metoxi,
 R^8 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
 R^9 representa hidrógeno, pentafluorosulfanilo, (trifluorometil)sulfanilo, trimetilsililo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), oxetanilo o tetrahidropiranilo,
donde alquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_6) pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor
y

cicloalquilo (C₃-C₆), oxetanilo y tetrahidropirano pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados del grupo que se compone de flúor, metilo, trifluorometilo e hidroxilo,

y

R¹⁰ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o un grupo de la fórmula -L¹-C(=O)-OR¹¹, -L¹-NR^{12A}R^{12B}, -L¹-C(=O)-NR^{13A}R^{13B}, -L²-S(=O)₂-NR^{13A}R^{13B} o -L³-R¹⁴,

donde alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆) pueden estar sustituidos con un resto seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, amino, metilamino y dimetilamino o pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor

y

cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados del grupo que se compone de metilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino y dimetilamino

y

fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados del grupo que se compone de flúor, cloro, ciano y metilo,

y en la que

L¹ representa un enlace o -CH₂-,

L² representa un enlace o -CH₂-,

L³ representa un enlace u -O-,

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{12A}, R^{12B}, R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido respectivamente con un resto seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino y dimetilamino,

o

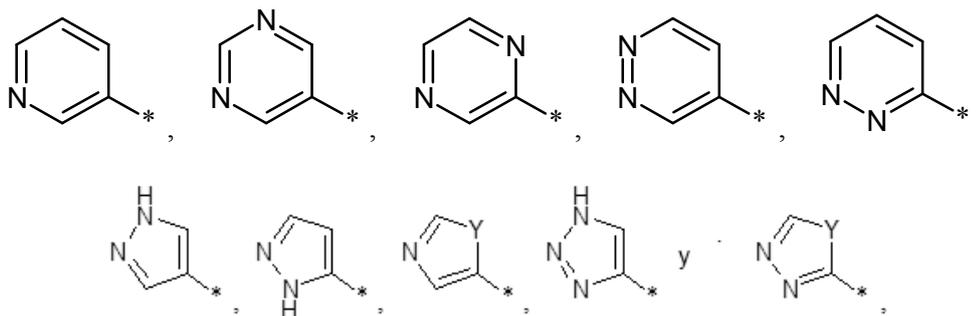
R^{12A} y R^{12B} o bien R^{13A} y R^{13B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, respectivamente forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener un heteroátomo del anillo del grupo que se compone de N, O o S y que puede estar sustituido hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados del grupo que se compone de metilo, hidroxilo y oxo, y

R¹⁴ representa un heterociclo de 4 a 6 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, que contiene un heteroátomo del anillo del grupo que se compone de N, O o S y que puede estar sustituido hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados del grupo que se compone de metilo, hidroxilo y oxo, donde R¹⁰ no representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo, cuando Z⁴ representa CH o N, y Z⁵ no representa N, cuando Z⁴ representa CH,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el marco de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que

Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está seleccionado del grupo que se compone de



en el que * marca el enlace con el grupo imidazopirazol, e

Y representa S o NH,

R¹ representa hidrógeno o flúor,

R² representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R³ representa hidrógeno,

R^{4A} y R^{4B} independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo o metoxi,

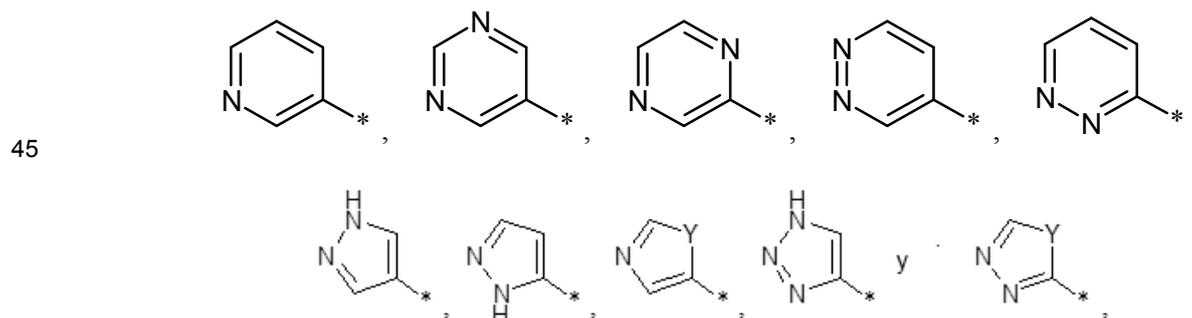
R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

- R⁶ representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,
- Z¹ representa C-R^{7A} o N,
- Z² representa C-R^{7B} o N,
- Z³ representa C-R⁸ o N,
- 5 Z⁴ representa C-R⁹
- y
- Z⁵ representa C-R¹⁰ o N,
 donde en total como máximo uno de los miembros de anillo Z¹, Z², Z³ y Z⁵ representa N
 y en la que
- 10 R^{7A} y R^{7B} independientemente entre sí representan hidrógeno o flúor,
 R⁸ representa hidrógeno o flúor,
 R⁹ representa hidrógeno, pentafluorosulfanilo, (trifluorometil)sulfanilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄),
 ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo,
 donde alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos hasta seis veces con flúor
- 15 y
 ciclopropilo, ciclobutilo y oxetanilo pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales o diferentes,
 seleccionados del grupo que se compone de flúor, metilo, trifluorometilo e hidroxilo, y
- R¹⁰ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄),
 aza-heteroarilo de 5 miembros o un grupo de la fórmula -L¹-C(=O)-OR¹¹, -L¹-NR^{12A}R^{12B}, -L¹-C(=O)-NR^{13A}R^{13B},
 -L²-S(=O)₂-NR^{13A}R^{13B} o -L³-R¹⁴,
- 20 donde alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos con un resto seleccionado del grupo que se
 compone de hidroxilo, metoxi, etoxi y amino o pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor
 y
 aza-heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido hasta dos veces con metilo,
- 25 y en la que
 L¹ representa un enlace o -CH₂-,
 L² representa un enlace,
 L³ representa un enlace u -O-,
 R¹¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R^{12A}, R^{12B}, R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄)
- 30 o
 R^{12A} y R^{12B} o bien R^{13A} y R^{13B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,
 respectivamente forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo del anillo
 del grupo que se compone de N u O y que puede estar sustituido hasta dos veces con restos iguales o
 35 diferentes, seleccionados del grupo que se compone de flúor, ciano, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi y etoxi,
 y
 R¹⁴ representa un heterociclo de 4 a 6 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, que
 contiene un heteroátomo del anillo del grupo que se compone de N u O y que puede estar sustituido hasta
 40 dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados del grupo que se compone de flúor, ciano, metilo,
 etilo, hidroxilo, metoxi y etoxi, donde R¹⁰ no representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo, cuando Z⁴ representa
 CH, y Z⁵ no representa N, cuando Z⁴ representa CH,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización preferente de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está seleccionado del grupo que se compone de



en el que * marca el enlace con el grupo imidazopirazol

e

Y representa S o NH,

R¹ representa hidrógeno o flúor,

5 R² representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R³ representa hidrógeno,

R^{4A} y R^{4B} independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo o metoxi,

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

10 R⁶ representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

Z¹ representa C-R^{7A} o N,

Z² representa C-R^{7B} o N,

Z³ representa C-R⁸ o N,

Z⁴ representa C-R⁹

15 y

Z⁵ representa C-R¹⁰ o N,
donde en total como máximo uno de los miembros de anillo Z¹, Z², Z³ y Z⁵ representan N

y en la que

R^{7A} y R^{7B} independientemente entre sí representan hidrógeno o flúor,

20 R⁸ representa hidrógeno o flúor,

R⁹ representa hidrógeno, pentafluorosulfanilo, (trifluorometil)sulfanilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo,

donde alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor

y

25 ciclopropilo, ciclobutilo y oxetanilo pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados del grupo que se compone de flúor, metilo, trifluorometilo e hidroxilo, y

R¹⁰ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), aza-heteroarilo de 5 miembros o un grupo de la fórmula -L¹-C(=O)-OR¹¹, -L¹-NR^{12A}R^{12B}, -L¹-C(=O)-NR^{13A}R^{13B}, -L²-S(=O)₂-NR^{13A}R^{13B} o -L³-R¹⁴,

30 donde alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos con un resto seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxi, etoxi y amino o pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor

y

aza-heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido hasta dos veces con metilo,

y en la que

35 L¹ representa un enlace o -CH₂-,

L² representa un enlace,

L³ representa un enlace u -O-,

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

40 R^{12A}, R^{12B}, R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o

R^{12A} y R^{12B} o bien R^{13A} y R^{13B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, respectivamente forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo del anillo del grupo que se compone de N u O y que puede estar sustituido con metilo o hidroxilo, y

R¹⁴ representa un heterociclo de 4 a 6 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, que contiene un heteroátomo del anillo del grupo que se compone de N u O y que puede estar sustituido con

45 metilo o hidroxilo, donde R¹⁰ no representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo, cuando Z⁴ representa CH, y Z⁵ no representa N, cuando Z⁴ representa CH,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que

50 R¹ representa hidrógeno o flúor,

R² representa hidrógeno o metilo,

y

R³ representa hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que

R^{4A} representa flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5 Otra forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que

10 R^5 y R^6 respectivamente representan hidrógeno,
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que

Z^1 y Z^2 respectivamente representan CH,
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que

15 Z^3 representa CH o N,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que

20 Z^4 representa C- R^9 en la que

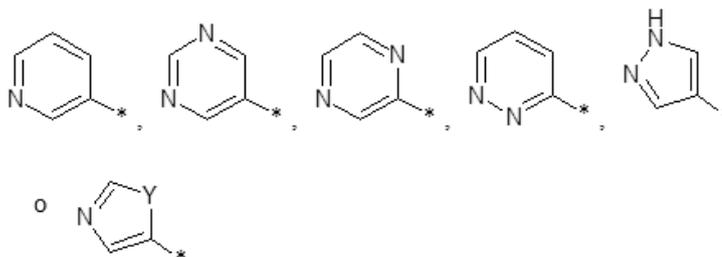
R^9 representa pentafluorosulfanilo, (trifluorometil)sulfanilo, trimetilsililo, alquilo (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_4),
ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo,
donde alquilo (C_1 - C_4) y alcoxi (C_1 - C_4) pueden estar sustituidos hasta seis veces con flúor

y
ciclopropilo, ciclobutilo y oxetanilo pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales o diferentes,
seleccionados del grupo que se compone de flúor, metilo, trifluorometilo e hidroxilo,

25 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren especialmente en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) en la que

Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros de la fórmula



30 en la que * marca el enlace con el grupo imidazopirazol
e

Y representa S o NH,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

R^3 representa hidrógeno,

35 R^{4A} representa cloro, metilo o trifluorometilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R^5 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R^6 representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

Z¹ representa CH,

Z² representa CH,

Z³ representa CH o N,

Z⁴ representa C-R⁹ en la que

5 R⁹ representa pentafluorosulfanilo, (trifluorometil)sulfanilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₂-C₄), alcoxi (C₂-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo u oxetan-3-ilo, donde alquilo (C₂-C₄) y alcoxi (C₂-C₄) pueden estar sustituidos hasta cinco veces con flúor y
10 ciclopropilo, ciclobutilo y oxetan-3-ilo pueden estar sustituidos con un resto seleccionado del grupo que se compone de flúor, metilo, trifluorometilo e hidroxilo,

Z⁵ representa C-R¹⁰ en la que

15 R¹⁰ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), metilsulfonilo, 1H-imidazol-1-ilo o un grupo de la fórmula -L¹-C(=O)-OR¹¹, -L¹-NR^{12A}R^{12B}, -L¹-C(=O)-NR^{13A}R^{13B}, -L²-S(=O)₂-NR^{13A}R^{13B} o -L³-R¹⁴, donde alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos con un resto seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxi, etoxi y amino o pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor

y

1H-imidazol-1-ilo puede estar sustituido hasta dos veces con metilo,

y en la que

20 L¹ representa un enlace o -CH₂-,

L² representa un enlace,

L³ representa un enlace u -O-,

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

25 R^{12A} y R^{12B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o

R^{12A} y R^{12B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo del anillo del grupo que se compone de N u O y que puede estar sustituido con un resto seleccionado del grupo que se compone de ciano, metilo, hidroxilo y metoxi o puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

30 R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

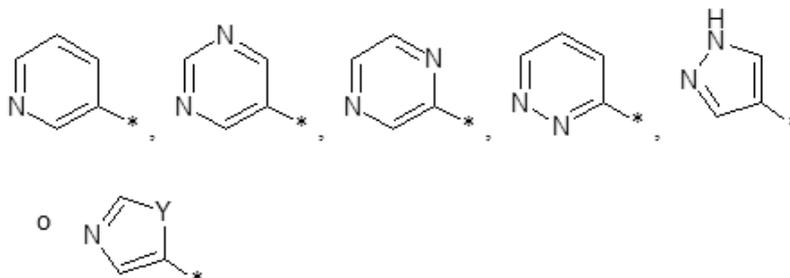
y

R¹⁴ representa un heterociclo de 4 a 6 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, que como heteroátomo del anillo contiene un átomo de nitrógeno y que puede estar sustituido con un resto seleccionado del grupo que se compone de ciano, metilo, hidroxilo y metoxi o puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

35 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización especialmente preferente de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros de la fórmula



40 en la que * marca el enlace con el grupo imidazopirazol

e

Y representa S o NH,

R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno o metilo,

45 R³ representa hidrógeno,

R^{4A} representa cloro, metilo o trifluorometilo,

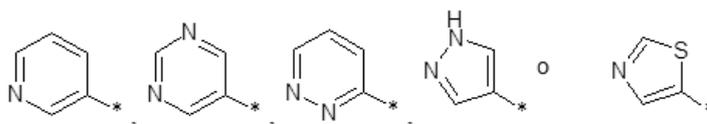
R^{4B} representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R^6 representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,
 Z^1 representa CH,
 Z^2 representa CH,
 Z^3 representa CH o N,
 Z^4 representa C- R^9 en la que
 R^9 representa pentafluorosulfanilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₂-C₄), alcoxi (C₂-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo u oxetan-3-ilo, donde alquilo (C₂-C₄) y alcoxi (C₂-C₄) pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor y ciclopropilo, ciclobutilo y oxetan-3-ilo pueden estar sustituidos con un resto seleccionado del grupo que se compone de flúor, metilo, trifluorometilo e hidroxilo, y
 Z^5 representa C- R^{10} en la que
 R^{10} representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), metilsulfonilo, 1H-imidazol-1-ilo o un grupo de la fórmula $-L^1-C(=O)-OR^{11}$, $-L^1-NR^{12A}R^{12B}$, $-L^1-C(=O)-NR^{13A}R^{13B}$, $-L^2-S(=O)_2-NR^{13A}R^{13B}$ o $-L^3-R^{14}$, donde alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos con un resto seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxi, etoxi y amino o pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor y 1H-imidazol-1-ilo puede estar sustituido hasta dos veces con metilo, y en la que
 L^1 representa un enlace o -CH₂-,
 L^2 representa un enlace,
 L^3 representa un enlace u -O-,
 R^{11} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R^{12A} y R^{12B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o R^{12A} y R^{12B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo del anillo del grupo que se compone de N u O y que puede estar sustituido con metilo o hidroxilo,
 R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), y
 R^{14} representa un heterociclo de 4 a 6 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, que como heteroátomo del anillo contiene un átomo de nitrógeno y que puede estar sustituido con metilo o hidroxilo, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Muy especialmente preferentes en el marco de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) en la que

Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros de la fórmula



en la que * marca el enlace con el grupo imidazopirazol,
 R^1 representa hidrógeno,
 R^2 representa hidrógeno o metilo,
 R^3 representa hidrógeno,
 R^{4A} representa cloro o metilo,
 R^{4B} representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
 R^5 representa hidrógeno,
 R^6 representa hidrógeno,
 Z^1 representa CH,
 Z^2 representa CH,
 Z^3 representa CH o N,
 Z^4 representa C- R^9 en la que
 R^9 representa pentafluorosulfanilo, (trifluorometil)sulfanilo, trifluorometilo, 2-fluoropropan-2-ilo, *tert*-butilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi o 3-metiloxetan-3-ilo, y
 Z^5 representa C- R^{10} en la que
 R^{10} representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), metilsulfonilo, 2-metil-1H-imidazol-1-ilo o un grupo de la fórmula $-L^1-C(=O)-OR^{11}$, $-L^1-NR^{12A}R^{12B}$, $-L^1-C(=O)-NR^{13A}R^{13B}$, $-L^2-S(=O)_2-NR^{13A}R^{13B}$ o $-L^3-R^{14}$, donde alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos con un resto seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxi, etoxi y amino o pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor,

y en la que

L¹ representa un enlace o -CH₂-,

L² representa un enlace,

L³ representa un enlace u -O-,

R¹¹ representa hidrógeno,

R^{12A} y R^{12B} independientemente entre sí representan hidrógeno o metilo

o

R^{12A} y R^{12B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo o piperidín-1-ilo, que puede estar sustituido respectivamente con un resto seleccionado del grupo que se compone de ciano, hidroxilo y metoxi, o puede formar un anillo piperazín-1-ilo, 4-metilpiperazín-1-ilo o morfolin-4-ilo,

R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o metilo,

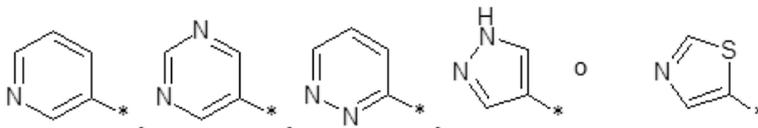
y

R¹⁴ representa un anillo azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo, piperidín-3-ilo o piperidín-4-ilo, que respectivamente puede estar sustituido con hidroxilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización muy especialmente preferente de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros de la fórmula



en la que * marca el enlace con el grupo imidazopirazol,

R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno o metilo,

R³ representa hidrógeno,

R^{4A} representa cloro o metilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa hidrógeno,

Z¹ representa CH,

Z² representa CH,

Z³ representa CH o N,

Z⁴ representa C-R⁹ en la que

R⁹ representa pentafluorosulfanilo, trifluorometilo, *tert*-butilo o trifluorometoxi,

y

Z⁵ representa C-R¹⁰ en la que

R¹⁰ representa flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), metilsulfonilo, 2-metil-1*H*-imidazol-1-ilo o un grupo de la fórmula -L¹-C(=O)-OR¹¹, -L¹-NR^{12A}R^{12B}, -L¹-C(=O)-NR^{13A}R^{13B}, -L²-S(=O)₂-NR^{13A}R^{13B} o -L³-R¹⁴,

donde alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos con un resto seleccionado del grupo que se compone de hidroxilo, metoxi, etoxi y amino o pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor,

y en la que

L¹ representa un enlace o -CH₂-,

L² representa un enlace,

L³ representa un enlace u -O-,

R¹¹ representa hidrógeno,

R^{12A} y R^{12B} independientemente entre sí representan hidrógeno o metilo o

R^{12A} y R^{12B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo o piperidín-1-ilo, que respectivamente puede estar sustituido con hidroxilo, o forman un anillo piperazín-1-ilo, 4-metilpiperazín-1-ilo o morfolin-4-ilo,

R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o metilo, y

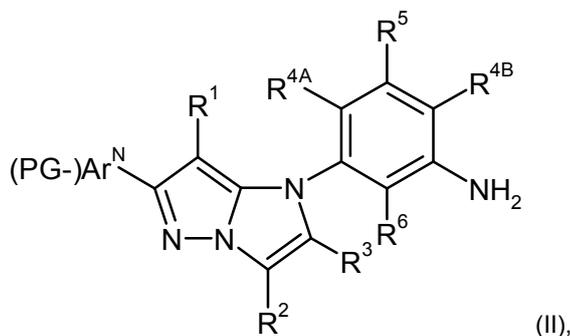
R¹⁴ representa un anillo azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo, piperidín-3-ilo o piperidín-4-ilo, que respectivamente puede estar sustituido con hidroxilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos indicadas en forma individual en las respectivas combinaciones o bien en las combinaciones preferentes de restos también se sustituyen a discreción independientemente de las respectivas combinaciones de restos indicadas en cada caso, por definiciones de restos de otras combinaciones. Muy especialmente preferentes son las combinaciones de dos o más de las áreas preferentes antes mencionadas.

- 5 Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I) caracterizado porque o bien

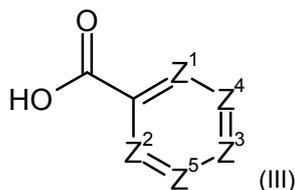
[A] un derivado de anilina de la fórmula (II)



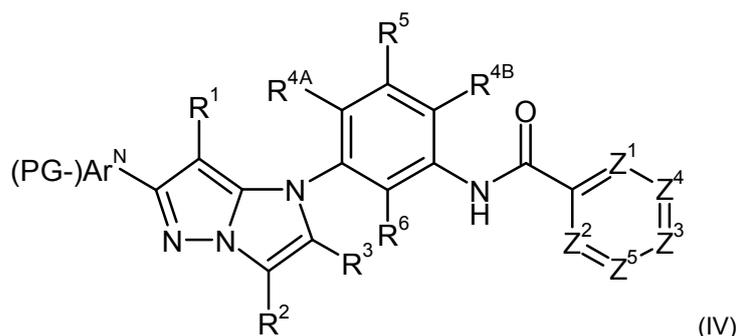
- 10 en la que Ar^N, R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵ y R⁶ tienen los significados antes indicados

y (PG-) representa un grupo protector de nitrógeno opcional en el caso que Y en Ar^N representa NH,

se acopla en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación con un ácido carboxílico de la fórmula (III)

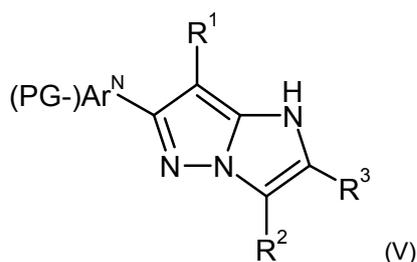


- 15 en la que Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ tienen los significados antes indicados, dando la amida del ácido carboxílico de la fórmula (IV)



- 20 en la que Ar^N, (PG-), R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ tienen los significados antes indicados, y a continuación se escinde el grupo protector PG, en caso de que exista, o

[B] un derivado de 1H-imidazo[1,2-b]pirazol de la fórmula (V)

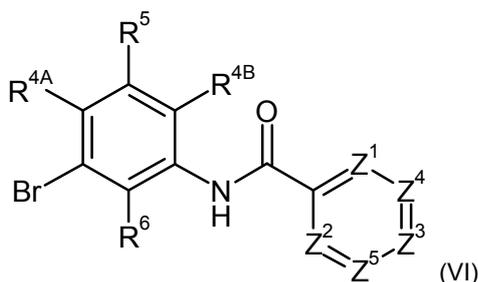


en la que Ar^N, R¹, R² y R³ tienen los significados antes indicados

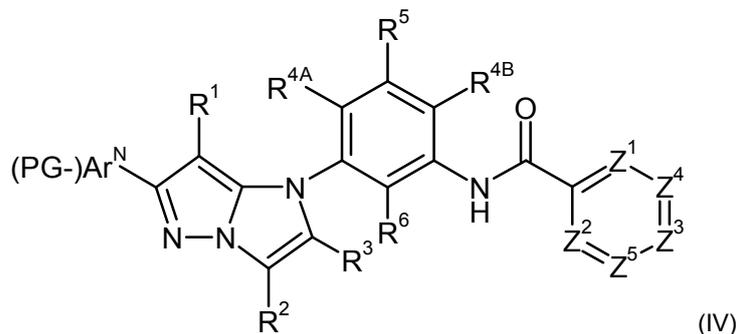
y

(PG-) representa un grupo protector de nitrógeno opcional en el caso que Y en Ar^N representa NH,

5 se acopla en un disolvente inerte bajo catálisis de cobre (I) con un bromuro de fenilo de la fórmula (VI)

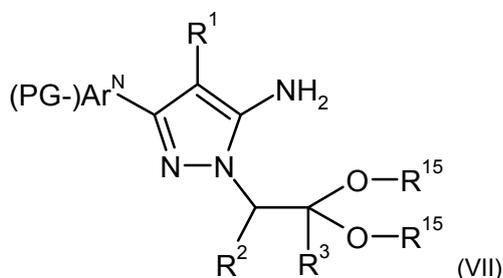


en la que R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ tienen los significados antes indicados, dando el derivado de 1-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol de la fórmula (IV)



10 en la que Ar^N, (PG-), R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ tienen los significados antes indicados, y a continuación se escinde el grupo protector PG, en caso de que exista,

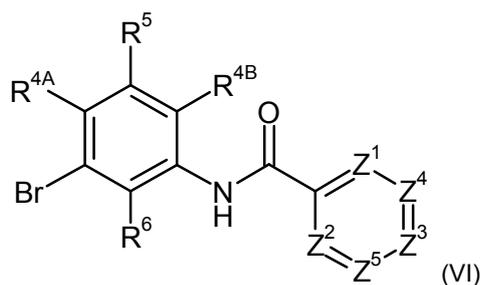
[C] un derivado de aminopirazol de la fórmula (VII)



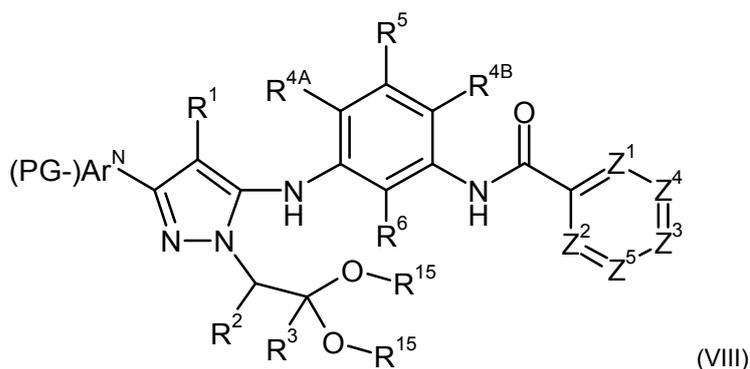
15 en la que Ar^N, R¹, R² y R³ tienen los significados antes indicados, R¹⁵ representa metilo o etilo,

y

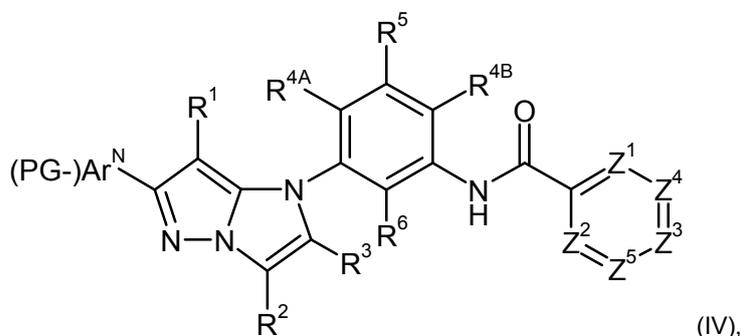
(PG-) representa un grupo protector de nitrógeno opcional en el caso que Y en Ar^N representa NH, se acopla en un disolvente inerte bajo catálisis de paladio con un bromuro de fenilo de la fórmula (VI)



en la que R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 tienen los significados antes indicados, dando un compuesto de la fórmula (VIII)



- 5 en la que Ar^N , (PG-), R^1 , R^2 , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , R^{15} , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 tienen los significados antes indicados, después se cicla el compuesto de la fórmula (VIII) mediante tratamiento con ácido dando el derivado de 1-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol de la fórmula (IV)



- 10 en la que Ar^N , (PG-), R^1 , R^2 , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 tienen los significados antes indicados, y a continuación se escinde el grupo protector PG, en caso de que exista, y eventualmente los compuestos de la fórmula (I) así obtenidos se hacen reaccionar con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases obteniendo sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 15 En el caso que el grupo Ar^N en la fórmula (I) represente aza-heteroarilo de 5 miembros de las estructuras antes representadas y el miembro del anillo Y contenido allí represente NH, en los pasos de procedimiento antes descritos puede ser adecuado o conveniente bloquear este átomo de nitrógeno del anillo transitoriamente con un grupo protector PG. Para ello entran en consideración grupos protectores de amino conocidos como en particular bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo (THP). La introducción y eliminación de tales grupos protectores aquí se efectúan según los procedimientos usuales en general [véase p.ej. T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999]. Preferentemente se usa el grupo 4-metoxibencilo. La escisión de este grupo en el paso de procedimiento (IV) → (I) se efectúa preferentemente con ayuda de un ácido fuerte anhidro, como ácido trifluoroacético, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, eventualmente mediante la adición de un disolvente inerte, como diclorometano, 1,4-dioxano o ácido acético glacial.

- 25 Disolventes inertes para el paso de procedimiento [A] (II) + (III) → (IV) [acoplamiento de amida] son por ejemplo éteres como dietiléter, diisopropiléter, *tert*-butilmetiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o bis-(2-metoxietil)-éter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, heptano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o disolventes dipolares-apróticos como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo, acetato

de etilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). También es posible usar mezclas de tales disolventes. Preferentemente se usa diclorometano, tetrahydrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

5 Como agentes de condensación para esta reacción de acoplamiento son adecuados por ejemplo las carbodiimidas como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) o isobutilcloroformiato, compuestos de 1,2-oxazolio como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o 2-5-metilisoxazolio-perclorato, compuestos acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, α -cloroenaminas como 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno, compuestos de azufre como anhídrido del ácido propanofosfónico, dietiléster del ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio-hexafluorofosfato (BOP) o benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio-hexafluorofosfato (PyBOP), o compuestos de uronio como *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio-tetrafluoroborato (TBTU), *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio-hexafluorofosfato (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio-tetrafluoroborato (TPTU), *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio-hexafluorofosfato (HATU) u *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio-tetrafluoroborato (TCTU), opcionalmente se administran en combinación con otros adyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y también como bases carbonatos alcalinos, p. ej., carbonato de sodio o de potasio, o bases de aminas terciarias como trietilamina, *N*-metilmorfolino, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. Preferentemente se usan *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio-hexafluorofosfato (HATU) u *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio-tetrafluoroborato (TBTU) en combinación con *N*-metilmorfolina o *N,N*-diisopropiletilamina como base.

La reacción [A] (II) + (III) \rightarrow (IV) por lo general se realiza en un intervalo de temperatura de -20 °C a +60 °C, preferentemente a una temperatura de 0 °C a +40 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar); por lo general se opera en cada caso a presión normal.

25 La reacción de acoplamiento [B] (V) + (VI) \rightarrow (IV) se realiza con ayuda de un catalizador de cobre(I), como óxido, bromuro o yoduro de cobre(I), en presencia de un ligando de cobre, como 8-hidroxiquinolina o 1,10-fenantrolina, y una base carbonato inorgánica u orgánica, como carbonato de potasio, de cesio o de bis(tetraetilamonio). Como disolventes inertes para esta reacción son adecuados en particular tolueno, xileno, 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF) o mezclas de los mismos, eventualmente mediante la adición de agua. Preferentemente se usa un sistema que se compone de yoduro de cobre(I), 8-hidroxiquinolina y carbonato de bis(tetraetilamonio) en dimetilformamida con una adición de aproximadamente 10 % de agua [cf. L. Liu *et al.*, *J. Org. Chem.* 70 (24), 10135-10138 (2005) y la literatura adicional allí citada]. La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de +100 °C a +200 °C, ventajosamente mediante el uso de un horno de microondas.

35 Catalizadores de paladio adecuados para la reacción de acoplamiento [C] (VII) + (VI) \rightarrow (VIII) son por ejemplo acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), cloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), bis(dibencilidenacetona)paladio(0), tris(dibencilidenacetono)dipaladio(0) o cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II), en cada caso en combinación con un ligando de fosfina adecuado como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno (Q-Phos), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo o 2-di-*terc*-butilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo.

40 La reacción de acoplamiento [C] (VII) + (VI) \rightarrow (VIII) por lo general se realiza en presencia de una base. Como tales son adecuadas en particular los carbonatos alcalinos como carbonato de sodio, de potasio o de cesio, fosfatos alcalinos como fosfato de sodio o de potasio, fluoruros alcalinos como fluoruro de potasio o de cesio, o *terc*-butilatos alcalinos como *terc*-butilato de sodio o de potasio. La reacción se realiza en un disolvente inerte como por ejemplo tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA) o mezclas de los mismos en un intervalo de temperatura de +80 °C a +200 °C, donde un calentamiento mediante un sistema de microondas también puede ser ventajoso en este caso.

45 Preferentemente se usa para esta reacción de acoplamiento un sistema de catalizador/ligando/base que se compone de acetato de paladio(II), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y carbonato de cesio y 1,4-dioxano como disolvente.

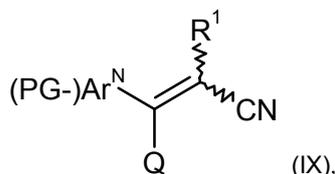
La ciclación [C] (VIII) \rightarrow (IV) preferentemente se lleva a cabo mediante el calentamiento del acetal (VIII) con un ácido acuoso, como por ejemplo ácido sulfúrico, en un disolvente alcohólico como metanol o etanol donde nuevamente puede ser utilidad efectuar la reacción mediante irradiación de microondas.

55 En el caso que un grupo aza-heteroarilo Ar^N en (VIII) se presente en forma protegida con THP (PG = tetrahydro-2*H*-piran-2-ilo), en las condiciones de reacción de la ciclación mencionadas también se produce una escisión de este grupo protector de modo que aquí se obtiene el compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula (I) directamente como producto de reacción. En presencia de un grupo protector de bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo en Ar^N este se separa en un paso de reacción separado (IV) \rightarrow (I) realizado a continuación, tal como se ha descrito antes.

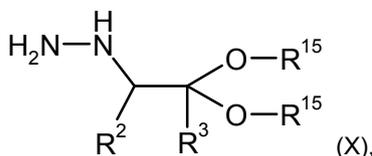
Otros compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I) también pueden prepararse, en caso adecuado, mediante la transformación de grupos funcionales de algunos restos y sustituyentes, especialmente los indicados bajo R^9 y R^{10} , partiendo para ello de otros compuestos de la fórmula (I) obtenidos de acuerdo con los procedimientos antes mencionados o de sus precursores. Estas transformaciones se realizan según procedimientos usuales para el experto y comprenden por ejemplo reacciones como reacciones de sustitución nucleófilas o electrófilas, reacciones de acoplamiento mediadas con metales de transición (p.ej., reacción de Ullmann o Buchwald-Hartwig), reacciones de adición de compuestos organometálicos (p.ej. compuestos de Grignard u organometálicos de litio) a compuestos carbonílicos, reacciones de oxidación y de reducción, hidrogenación, alquilación, acilación, sulfonylación, aminación, hidroxilación, la formación de nitrilos, ésteres y amidas de ácido carboxílico, la escisión e hidrólisis de ésteres así como la introducción y separación de grupos protectores temporales.

Asimismo también se pueden preparar, en caso adecuado, compuestos de la fórmula (I) usando en los compuestos de partida de las variantes de procedimiento antes descritas en lugar de los sustituyentes R^9 y/o R^{10} en primer lugar otros grupos funcionales de distinto significado al de los restos R^9 o bien R^{10} , respectivamente, que posteriormente son transformados mediante reacciones usuales para el experto (como se indica previamente a modo de ejemplo) en los respectivos sustituyentes R^9 o bien R^{10} . Ejemplos de tales grupos funcionales que se usan como "precursores" de R^9 y/o R^{10} son restos como nitro, hidroxilo, metanosulfonato (mesilato), trifluorometanosulfonato (triflato), formilo, alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo y alcocarbonilo [véase también la preparación de los ejemplos de realización y sus precursores descrita en detalle en la siguiente parte experimental].

El intermedio aminopirazol de la fórmula (VII) de la ruta de procedimiento [C] se puede preparar mediante condensación catalizada con ácido de una ciano-enamina o ciano-enol de la fórmula (IX)



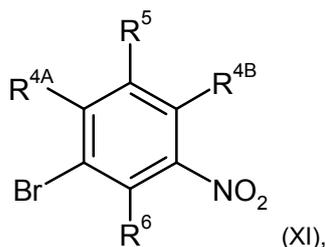
en la que Ar^N , (PG-) y R^1 tienen los significados antes indicados y Q representa NH_2 u OH, con un hidrazino-acetal de la fórmula (X)



en la que R^2 , R^3 y R^{15} tienen los significados antes indicados. La reacción se realiza preferentemente en un disolvente alcohólico como metanol o etanol en un intervalo de temperatura de $+60\text{ }^\circ\text{C}$ a $+120\text{ }^\circ\text{C}$, donde es ventajoso el uso de un horno de microondas. Como catalizador ácido es adecuado en particular ácido clorhídrico acuoso. En lugar de los enoles de la fórmula (IX) [Q = OH] también se pueden usar en la reacción las correspondientes sales de enolato, como por ejemplo enolato de litio, de sodio o de potasio.

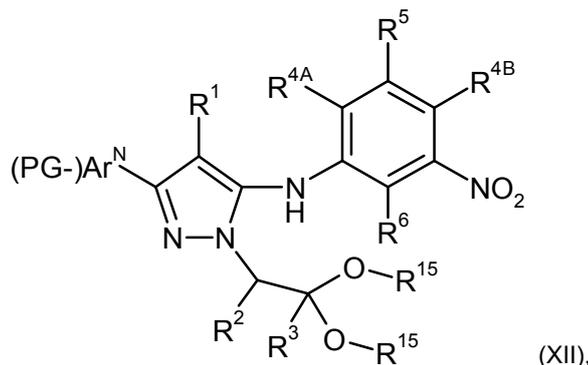
El intermedio 1H-imidazo[1,2-b]pirazol de la fórmula (V) de la ruta de procedimiento [B] es accesible análogamente a la reacción [C] (VIII) \rightarrow (IV) mediante ciclación catalizada con ácido del aminopirazol-acetal (VII).

También a partir del aminopirazol (VII) se puede obtener el intermedio anilina de la fórmula (II) de la ruta de procedimiento [A] mediante (i) el acoplamiento catalizado con paladio (VII) con un bromuro de *meta*-nitrofenilo de la fórmula (XI)

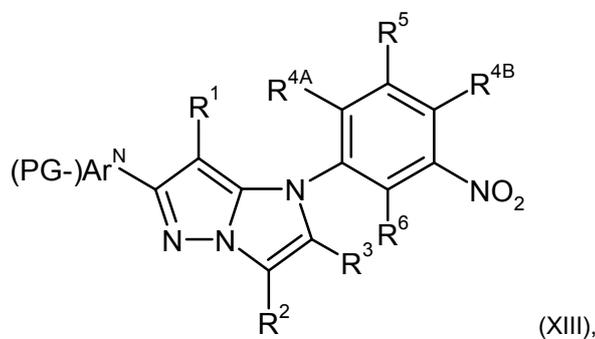


en la que R^{4A} , R^{4B} , R^5 y R^6 tienen los significados antes indicados,

dando el compuesto *N*-arilado de la fórmula (XII)



en la que Ar^N, (PG-), R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶ y R¹⁵ tienen los significados antes indicados, la posterior (ii) ciclación catalizada con ácido dando el 1-fenil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol de la fórmula (XIII)



5

en la que Ar^N, (PG-), R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵ y R⁶ tienen los significados antes indicados, y posterior (iii) reducción del grupo nitro en (XIII).

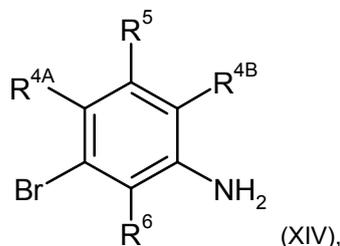
La reacción de acoplamiento (VII) + (XI) → (XII) y la ciclación (XII) → (XIII) se realizan de modo análogo como se ha descrito antes en el marco de la ruta de procedimiento [C] para las reacciones (VII) + (VI) → (VIII) o bien (VIII) → (IV).

10

La reducción del grupo nitro en la amina en el paso de procedimiento (XIII) → (II) se puede efectuar, por ejemplo, con ayuda de cloruro de estaño(II) o mediante hidrogenación catalítica con hidrógeno gaseoso o, en el sentido de una hidrogenación de transferencia, en presencia de donadores de hidrógeno como formiato de amonio, ciclohexeno o ciclohexadieno. Un procedimiento preferente es la hidrogenación catalizada con paladio(0) con formiato de amonio. La reacción preferentemente se efectúa en un disolvente alcohólico como metanol o etanol, eventualmente mediante la adición de agua, en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C.

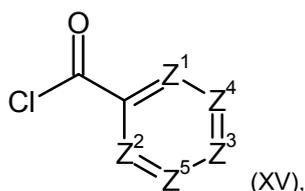
15

El intermedio bromuro de *meta*-amidofenilo de la fórmula (VI) de las rutas de procedimiento [B] y [C] se puede obtener de manera sencilla mediante el acoplamiento de una anilina de la fórmula (XIV)



en la que R^{4A}, R^{4B}, R⁵ y R⁶ tienen los significados antes indicados, con un ácido carboxílico de la fórmula (III) o un correspondiente cloruro de ácido carboxílico de la fórmula (XV)

20



en la que Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 tienen los significados antes indicados.

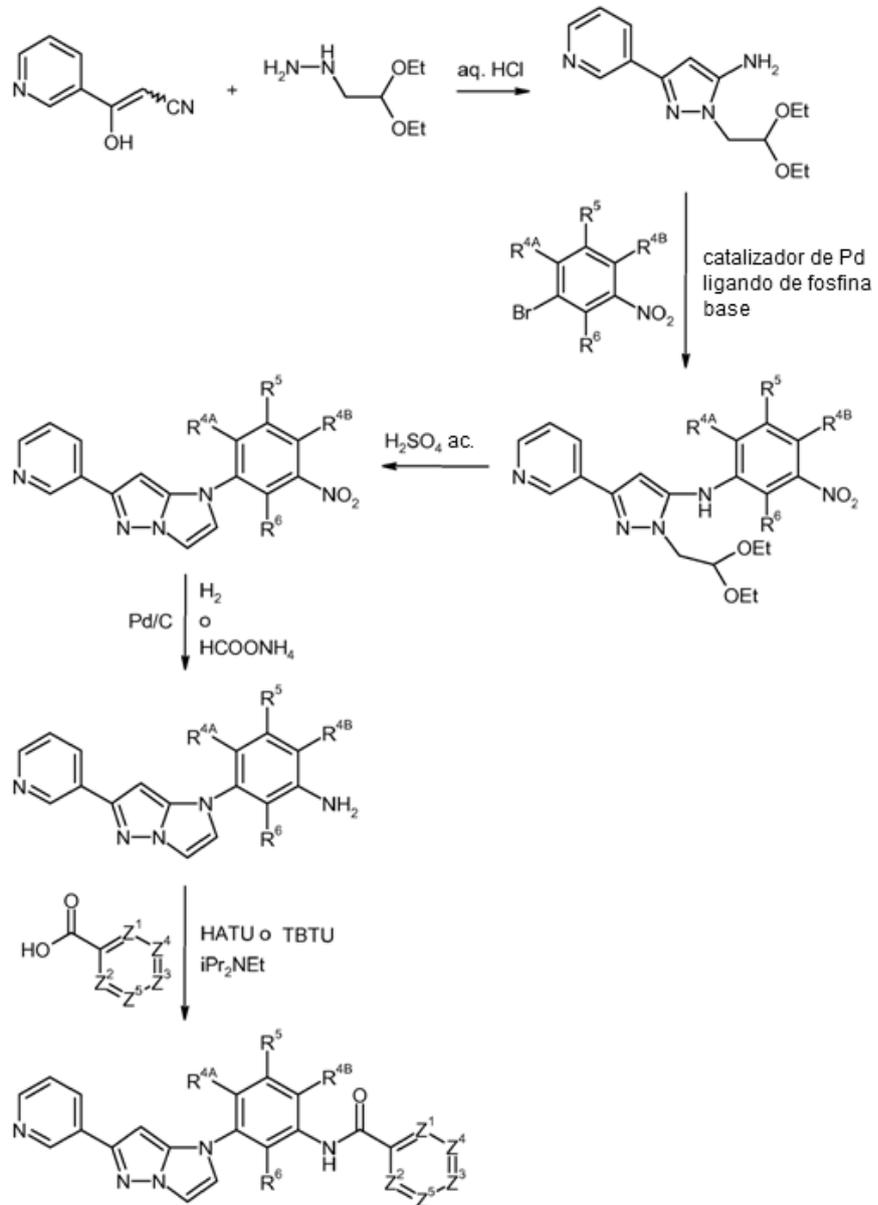
5 La amidación del ácido carboxílico (XIV) + (III) \rightarrow (VI) se efectúa según los procedimientos usuales con ayuda de un agente de condensación en condiciones de reacción similares como ya se han descrito antes para la reacción análoga [A] (II) + (III) \rightarrow (IV). Se prefiere usar como agente de condensación *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio-hexafluorofosfato (HATU) y como base *N,N*-diisopropiletilamina.

10 Al usar el correspondiente cloruro de ácido carboxílico (XV) se efectúa el acoplamiento con el componente de amina (XIV) en presencia de una base auxiliar orgánica usual como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, piridina, 2,6-lutidina, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN). Preferentemente se usa trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción en general se realiza en un disolvente inerte como diclorometano en un intervalo de temperatura de -20 °C a +60 °C, preferentemente a una temperatura de 0 °C a +40 °C.

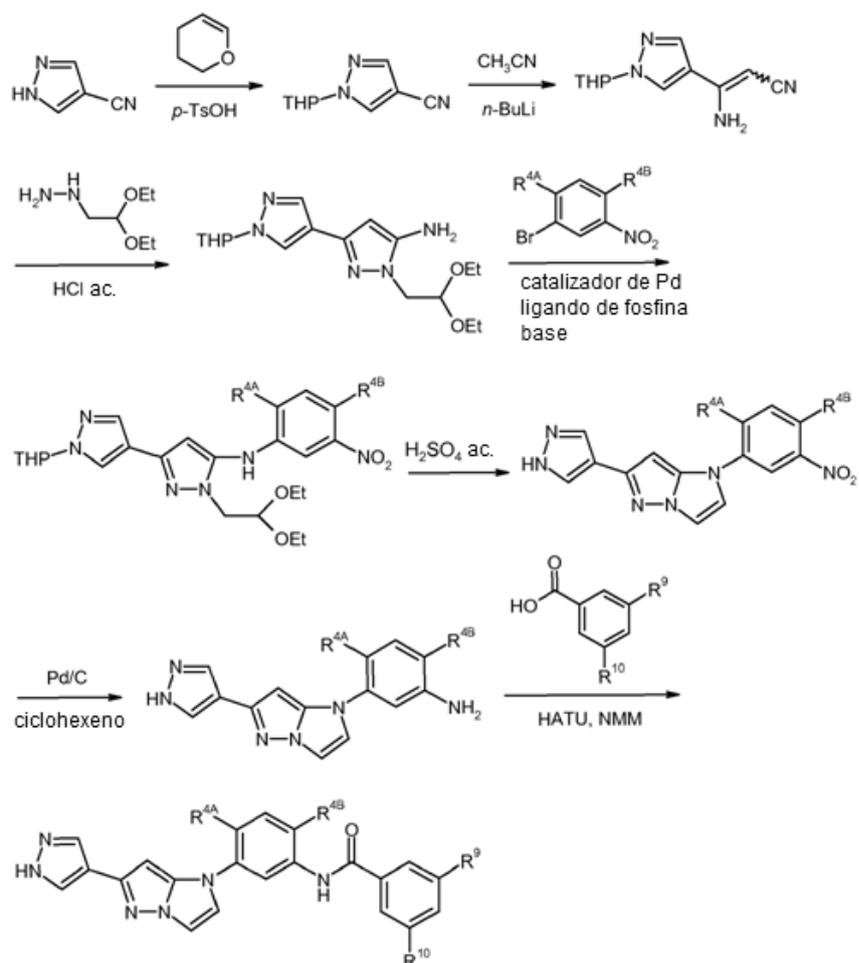
15 Los compuestos de las fórmulas (III), (IX), (X), (XI), (XIV) y (XV) se pueden obtener en el mercado o se han descrito como tales en la literatura o se pueden preparar mediante procedimientos obvios para el experto en analogía a los procedimientos publicados en la literatura. En la parte experimental en la sección para la preparación de compuestos de partida y de intermedios pueden ser encontradas numerosas instrucciones, así como citas de literatura.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede explicar a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción:

Esquema 1

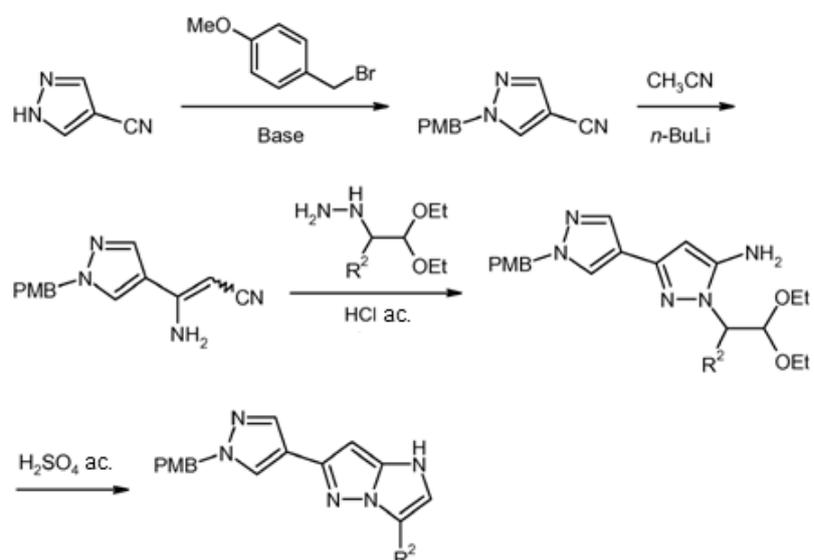


Esquema 2



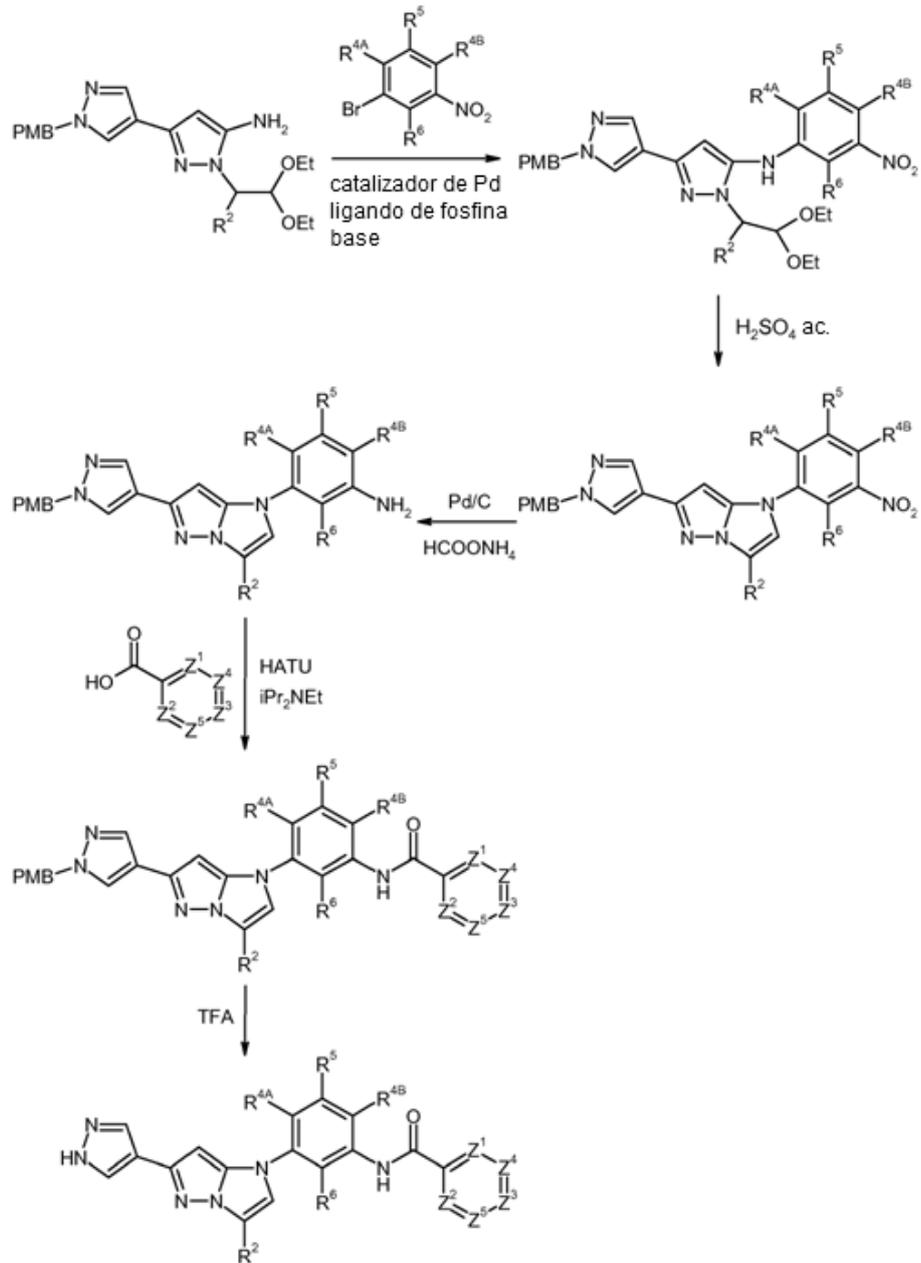
[THP = tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo].

Esquema 3

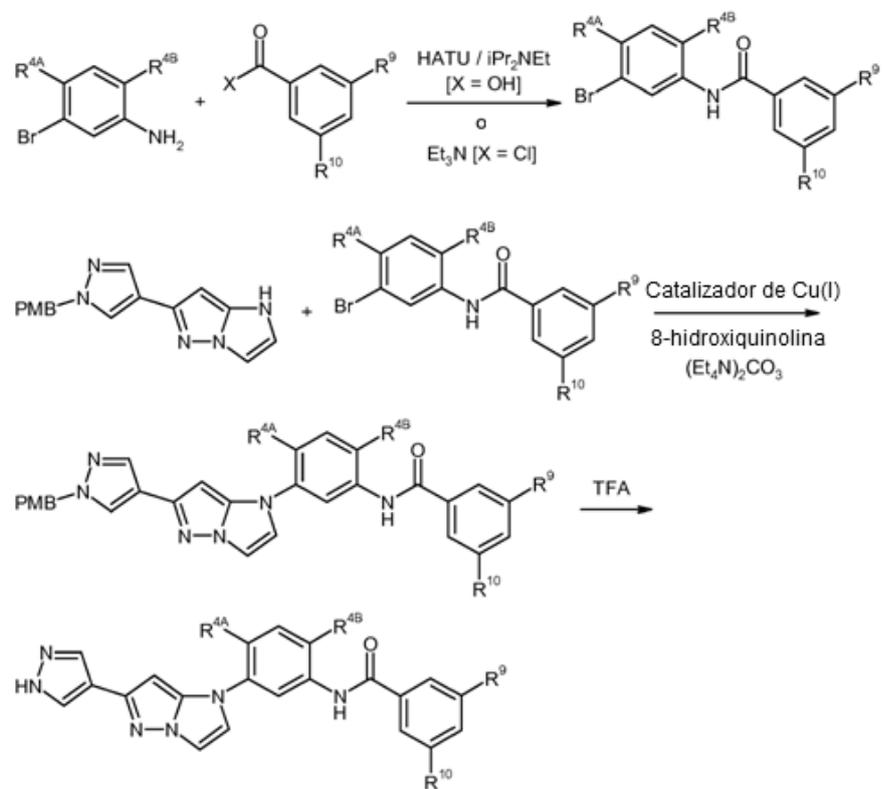


[PMB = *para*-metoxibencilo].

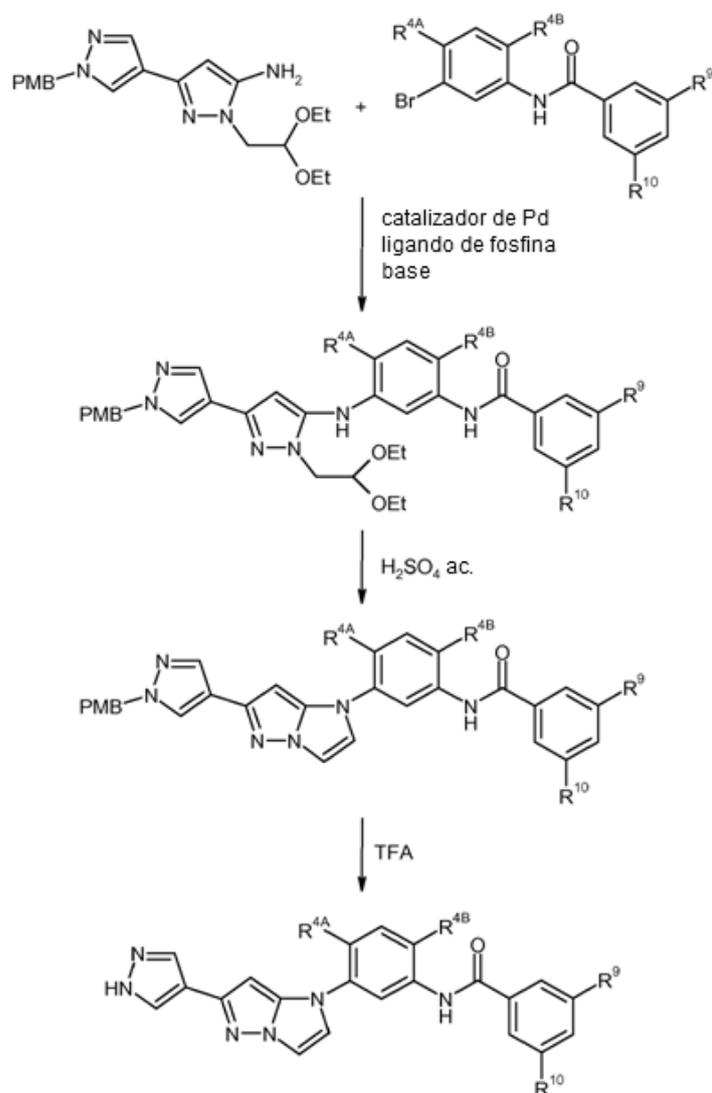
Esquema 4



Esquema 5



Esquema 6



Los compuestos de acuerdo con la invención presentan propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar para la prevención y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención representan inhibidores muy potentes del receptor de quinasa Tie2 y se pueden administrar por vía oral. Debido a este perfil de acción, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados en particular para el tratamiento de enfermedades angiogénicas en el ser humano y en mamíferos en general.

Forman parte de estas enfermedades angiogénicas en particular las enfermedades cancerosas y tumorales en las que se incluyen en el marco de la presente invención en particular las siguientes afecciones, pero sin carácter limitativo: carcinomas y tumores de mama (formas ductales y lobulares, también *in situ*), tumores de las vías respiratorias (carcinoma de células pequeñas y de células no pequeñas, carcinomas bronquiales), tumores cerebrales (p. ej., del tronco encefálico y del hipotálamo, astrocitoma, ependimoma, glioblastoma, glioma, meduloblastoma, meningioma así como tumores neuro-ectodérmicas y pineales), tumores de los órganos digestivos (tumores de esófago, estómago, vesícula biliar, intestino delgado, intestino grueso, recto y ano), tumores hepáticos (e.o. carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y colangiocarcinoma hepatocelular mixto), tumores de cabeza y cuello (carcinomas de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labios y cavidad bucal, melanomas orales), tumores de la piel (basalioma, espinalioma, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel no tipo melanoma, cáncer de piel de células de Merkel y tumores de mastocitos), tumores tejido de soporte y conectivo (entre otros sarcoma de partes blandas, osteosarcoma, histiocitomas fibrosos malignos, condrosarcomas, fibrosarcomas, hemangiosarcomas, leiomiomas, liposarcomas y rhabdomiomas), tumores oftálmicos (entre otros melanoma intraocular y retinoblastoma), tumores de glándulas endocrinas y

5 exocrinas (por ejemplo de las glándulas tiroideas y paratiroides, carcinomas de páncreas y glándulas salivales, adenocarcinomas), tumores del tracto urinario (tumores de vejiga, de pene, renales, pelvis renal y vías urinarias) así como tumores de órganos reproductores (carcinomas de endometrio, cuello uterino, ováricos, vaginales, de vulva y de útero de la mujer así como carcinomas de próstata y de testículos del hombre). También se incluyen enfermedades proliferativas de la sangre, del sistema linfático y de la médula espinal, en forma sólida y como células en circulación, como leucemias, linfomas y enfermedades mieloproliferativas, p. ej., leucemia mieloide aguda, linfoblástica aguda, mieloide crónica, linfocítica-crónica y leucemia de células pilosas, mieloma múltiple (plasmocitoma) así como linfomas correlacionados con SIDA, linfomas de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin, linfomas de linfocitos T cutáneos, linfomas de Burkitt y linfomas en el sistema nervioso central.

10 El tratamiento de las enfermedades cancerosas antes mencionadas puede abarcar en el sentido de la presente invención tanto un tratamiento de los tumores sólidos como también un tratamiento de formas metastásicas o circulantes de los mismos.

15 Debido a su perfil de acción, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados en particular para el tratamiento de carcinomas de mama, colorrectales, hepáticos, renales y ováricos, glioblastomas, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML) y mieloma múltiple.

20 Los compuestos de la presente invención además se pueden usar para el tratamiento de malformaciones vasculares, como hemangiomas, hemangioblastomas, cavernomas y linfangiomas, así como otras enfermedades relacionadas con angiogénesis excesiva o anómala. Forman parte de ellas, entre otras, la retinopatía diabética, oclusión isquémica de las venas retinales y retinopatía en prematuros, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasia retrolental, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide, reestenosis, reestenosis in-stent así como reestenosis después de implantación vascular, endometriosis, enfermedades renales (p. ej., glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna) y enfermedades fibróticas (p. ej. cirrosis de hígado, mesangiosis, arterioesclerosis). Además los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

25 Estas enfermedades de los seres humanos que se encuentran bien descritas en lo anterior también se pueden producir en otros mamíferos con etiología comparable y allí pueden ser tratadas con los compuestos de la presente invención.

30 El término "tratamiento" o "tratar" comprende en el sentido de la presente invención inhibir, retrasar, detener, aliviar, debilitar, limitar, disminuir, reprimir, mejorar o curar una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de la salud, la formación, el desarrollo o el avance de tales condiciones y/o de los síntomas de tales condiciones. El término "terapia" se considera aquí un sinónimo del término "tratamiento".

35 Los conceptos "prevención" o "profilaxis" se usan como sinónimos en el marco de la presente invención y se refieren a impedir o reducir el riesgo de adquirir, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de salud, la formación, el desarrollo o el avance de tales estados y/o de los síntomas de tales estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de la salud se pueden realizar parcial o totalmente.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solos o según necesidad en combinación con una o varias otras sustancias de acción farmacológica, en tanto esta combinación no produzca efectos secundarios no deseados e inaceptables. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen como mínimo uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios otros principios activos, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades antes mencionadas.

45 Los compuestos de la presente invención pueden ser combinados, por ejemplo, con sustancias anti-angiogénicas, anti-hiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas conocidas para el tratamiento de enfermedades cancerosas. Como principios activos adecuados para combinarse se mencionan a modo de ejemplo:

50 abarelix, abirateron, aclarubicina, afatinib, aflibercept, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, AMG-386, aminoglutetimida, amonafida, amrubicina, amsacrin, anastrozol, andromustina, arglabina, asparaginasa, axitinib, 5-azacitidina, basiliximab, belotecano, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantren, bleomicina, bortezomib, bosutinib, brivanib-alaninato, buserelina, busulfano, cabazitaxel, calciumfolinato, calciumlevofofolinato, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, cediranib, celmoleucina, cetuximab, cloroambucilo, cloromadina, clorometina, cidofovir, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, combretastatina, crisantaspasa, crizotinib, CVX-060, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina-alfa, darinaparsina, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucina-difitox, denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, dovitinib, doxifluridina, doxorubicina, dutasterida, eculizumab, edrecolomab, eflornitina, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epimbicina, epirubicina, epitioestanol, epoyetina-alfa, epoyetina-beta, epotilon, eptaplatina, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exatecano, exemestano, exisulinda, fadrozol, fenretinida, filgrastim, finasterida, flavopiridol, fludarabina, 5-fluoruracilo,

5 fluoximesterona, flutamida, foretinib, formestano, fotemustina, fulvestrant, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, gimatecano, gimeracil, glufosfamida, glutoxim, goserelina, histrelina, hidroxiurea, ácido ibandrónico, ibritumomab-tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfano, intedanib, interferón-alfa, interferón-alfa-2a, interferón-alfa-2b, interferón-beta, interferón-gama, interleucina-2, ipilimumab, irinotecan, ixabepilon, lanreotida, lapatinib, lasofoxifeno, lenalidomida, lenograstim, lentinano, lestaurtinib, letrozol, leuprorelina, levamisol, linifanib, linsitinib, lisurid, lobaplatina, lomustina, lonidamina, lurtotecano, mafosfamida, mapatumumab, masitinib, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalano, mepitostano, mercaptopurina, metotrexato, metil-aminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtida, mifepriston, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazon, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantron, molgramostim, motesanib, nandrolon, nedaplatino, nelarabin, neratinib, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, nolatrexed, ofatumumab, oprelvequina, oxaliplatino, paclitaxel, palifermin, ácido pamidarónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, peg-epoyetina-beta, pegfilgrastim, peg-interferón-alfa-2b, pelitrexol, pemetrexed, pemtumomab, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, 10 improsulfano, intedanib, interferón-alfa, interferón-alfa-2a, interferón-alfa-2b, interferón-beta, interferón-gama, interleucina-2, ipilimumab, irinotecan, ixabepilon, lasofoxifeno, lenalidomida, lenograstim, lentinano, lestaurtinib, letrozol, leuprorelina, levamisol, linifanib, linsitinib, lisurid, lobaplatina, lomustina, lonidamina, lurtotecano, mafosfamida, mapatumumab, masitinib, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalano, mepitostano, mercaptopurina, metotrexato, metil-aminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtida, mifepriston, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazon, mitolactol, mitomicina, mitotano, 20 mitoxantron, molgramostim, motesanib, nandrolon, nedaplatino, nelarabin, neratinib, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, nolatrexed, ofatumumab, oprelvequina, oxaliplatino, paclitaxel, palifermin, ácido pamidarónico, panitumumab, pazopanib, peg-epoyetina-beta, pegfilgrastim, peg-interferón-alfa-2b, pelitrexol, pemetrexed, pemtumomab, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, pertuzumab, picibanilo, pirambicina, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, poliestradiol-fosfato, porfimer-sodio, pralatrexat, prednimustina, procarbazona, procodazol, quinagolid, raloxifeno, raltitrexed, ranibizumab, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, rubitecano, saracatinib, sargramostim, satraplatino, selumetinib, sipuleucel-T, sirolimus, sizofirano, sobuzoxano, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tandutinib, tasonermina, teceleucina, tegafur, telatinib, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testolactona, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tipifarnib, tivozanib, toceranib, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, triapina, trilostano, trimetrexato, triptorelina, trofosfamida, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, varlitinib, vatalanib, vemurafenib, vidarabina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, volociximab, vorinostat, zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina.

35 En general, con la combinación de compuestos de la presente invención con otros agentes de acción anti-angiogénica, anti-hiperproliferativa, citostática o citotóxica se puede apuntar a los siguientes objetivos:

- una efectividad mejorada en la ralentización del crecimiento tumoral, en la reducción de su tamaño o incluso en su eliminación total en comparación con un tratamiento con un solo principio activo;
- la posibilidad de usar los quimioterapéuticos usados a dosis menores que en las monoterapias;
- la posibilidad de una terapia de mayor tolerancia con menor cantidad de efectos secundarios en comparación con la administración individual;
- la posibilidad de tratamiento de un espectro más amplio de enfermedades tumorales;
- el logro de un mayor índice de éxito de la terapia;
- un mayor tiempo de supervivencia de los pacientes en comparación con la terapia estándar actual.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención por lo demás también se pueden usar en combinación con una radioterapia y/o una intervención quirúrgica.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen como mínimo un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios adyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines antes mencionados.

50 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica- y/o localmente. A este fin se pueden administrar de manera adecuada, como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o bien endoprótesis vascular.

Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

55 Para la administración oral son adecuadas las formas de administración que funcionan según el estado de la técnica y entregan los compuestos de acuerdo con la invención en forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos

(comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimiento resistente a los jugos gástricos o de disolución retardada o insolubles que controlan la liberación de un compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disuelven rápidamente en la cavidad bucal o láminas/obleas, láminas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral se puede efectuar evitando un paso de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbar) o previendo una reabsorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras preparaciones para inyección o infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las demás vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otras inhaladores para polvos, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones nasales, comprimidos a administrar por vía lingual, sublingual o bucal, láminas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o endoprótesis vasculares.

Son preferentes la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral y la intravenosa.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar en las formas de administración indicadas. Esto se puede llevar a cabo de manera en sí conocida mediante el mezclado con adyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Forman parte de estos adyuvantes entre otros los vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del gusto y/o del aroma.

Por lo general resultó ventajoso administrar por vía parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente alrededor de 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para alcanzar resultados efectivos. En la administración oral la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente alrededor de 0,01 a 20 mg/kg y muy especialmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

A pesar de ello dado el caso puede ser necesario modificar las cantidades indicadas y ello en relación con el peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, la forma de preparación y el momento o bien el intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar menos de la cantidad mínima antes mencionada, mientras que en otros casos se debe exceder el límite superior indicado. En el caso de la administración de cantidades más altas, puede ser recomendable distribuir estas en varias tomas individuales durante el día.

Los ejemplos de realización indicados a continuación explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos se entienden, salvo indicación en contrario, como porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, de dilución y las indicaciones de concentraciones de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

abs.	absoluto
ac.	acuoso, solución acuosa
a	ancho (en RMN)
Ej.	ejemplo
Bu	butilo
aprox.	aproximadamente
Cl	ionización química (en EM)
d	doblete (en RMN)
d	día(s)
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
CCF	cromatografía de capa fina
DCI	ionización química directa (en EM)
dd	doblete de doblete (en RMN)
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina

DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dq	doblete de cuarteto (en RMN)
dt	doblete de triplete (en RMN)
d. t.	del teórico (en rendimiento químico)
EI	ionización por choque de electrones (en EM)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
CG	cromatografía de gases
CG/EM	cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masa
h	horas(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución, alta presión,
¹ Pr	isopropilo
conc.	concentrado
CL/EM	cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas
Lit.	(cita de) literatura
m	multiplete (en RMN)
Me	metilo
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida de presión media (en gel de sílice; también denominada "cromatografía ultrarrápida")
EM	espectrometría de masas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butilo
NMM	<i>N</i> -metilmorfolino
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidinona
RMN	espectrometría de resonancia magnética
Pd/C	paladio sobre carbón activado
PEG	polietilenglicol
PMB	<i>para</i> -metoxibencilo
Pr	propilo
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
Q-Phos	1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno
quart	cuarteto (en RMN)
quint	quinteto (en RMN)
R _f	índice de retención (en CCF)
TA	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
s	singulete (en RMN)
sept	septeto (en RMN)
t	triplete (en RMN)
TBTU	tetrafluoroborato de <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilen]- <i>N</i> -metilmetanaminio
¹ Bu	<i>terc</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilo
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación volumen con respecto a volumen (de una solución)
Xantphos	4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Procedimientos de HPLC, CL/EM y CG/EM:

Procedimiento 1 (CL/EM):

5 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; Columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μm, 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % A → 0,1 min 90 % A → 1,5 min 10 % A → 2,2 min 10 % A; flujo: 0,33 ml/min; temperatura: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (CL/EM):

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; Columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μm , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 97 % A \rightarrow 0,5 min 97 % A \rightarrow 3,2 min 5 % A \rightarrow 4,0 min 5 % A; flujo: 0,3 ml/min; temperatura: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL/EM):

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μm , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % A \rightarrow 1,2 min 5 % A \rightarrow 2,0 min 5 % A; flujo: 0,40 ml/min; temperatura: 50 °C; detección UV: 210-400 nm.

Procedimiento 4 (CL/EM):

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μm , 30 mm x 2 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % A \rightarrow 1,2 min 5 % A \rightarrow 2,0 min 5 % A; flujo: 0,60 ml/min; temperatura: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 5 (CL/EM):

Instrumento: Waters Acquity UPCL/EM 100-800 Dalton, 20 V (Waters ZQ 4000); Columna: BEH C18 (Waters), 2,1 mm x 50 mm, 1,7 μm ; eluyente A: agua / 0,05 % ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo / 0,05 % ácido fórmico; gradiente: 10 % B \rightarrow 98 % B en 1,7 min, 90 % B durante 0,2 min, 98 % B \rightarrow 2 % B en 0,6 min; flujo: 1,3 ml/min; detección UV: 200-400 nm.

Procedimiento 6 (CL/EM):

Instrumento: Waters Acquity UPCL/EM 100-800 Dalton, 20 V (Waters SQD); Columna: BEH C18 (Waters), 2,1 mm x 50 mm, 1,7 μm ; eluyente A: agua / 0,05 % ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo / 0,05 % ácido fórmico; gradiente: 10 % B \rightarrow 98 % B en 1,7 min, 90 % B durante 0,2 min, 98 % B \rightarrow 2 % B en 0,6 min; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 200-400 nm.

Procedimiento 7 (CL/EM):

Instrumento: Waters Acquity UPCL/EM SQD; Columna: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 μm , 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: agua / 0,1 % ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1 % B \rightarrow 99 % B, 1,6-2,0 min 99 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; detección UV (DAD): 210-400 nm.

Procedimiento 8 (CG/EM):

Instrumento: Micromass GCT, CG 6890; Columna: Restek TAX-35, 15 m x 200 μm x 0,33 μm ; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; Ofen: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min \rightarrow 310 °C (mantener durante 3 min).

Procedimiento 9 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 μm , 250 mm x 30 mm; eluyente: acetonitrilo / agua con 0,1 % ácido fórmico; gradiente: 10:90 \rightarrow 90:10.

Procedimiento 10 (HPLC preparativa):

Anlage: SFC Prep 200; Columna: 2-etilpiridina 12 μm , 300 mm x 100 mm; eluyente: dióxido de carbono / metanol; gradiente: 85:15 \rightarrow 70:30; tiempo total 5 min.

Procedimiento 11 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 μm , 250 mm x 30 mm; eluyente: acetonitrilo / agua con 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 30:70 \rightarrow 100:0.

Procedimiento 12 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 μm , 250 mm x 40 mm; eluyente: acetonitrilo / agua con 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 30:70 \rightarrow 100:0.

Procedimiento 13 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 μm , 250 mm x 40 mm; eluyente: acetonitrilo / agua con 0,05 % ácido trifluoroacético;

gradiente: 15:85 → 100:0.

Procedimiento 14 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 µm, 250 mm x 40 mm; eluyente: metanol / agua con 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 30:70 → 100:0.

5 Procedimiento 15 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: metanol / agua con 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 30:70 → 100:0.

Procedimiento 16 (HPLC preparativa):

10 Columna: XBridge C18, 5 µm, 100 mm x 30 mm; eluyente: agua con 0,1 % ácido fórmico / acetonitrilo; gradiente: 99:1 → 1:99.

Procedimiento 17 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 µm, 250 mm x 40 mm; eluyente: metanol / agua con 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 15:85 → 100:0.

Procedimiento 18 (HPLC preparativa):

15 Columna: Reprosil-Pur C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: acetonitrilo / agua con 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 20:80 → 100:0.

Procedimiento 19 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: metanol / agua con 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 40:60 → 100:0.

20 Procedimiento 20 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 µm, 250 mm x 40 mm; eluyente: acetonitrilo / agua con 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 20:80 → 100:0.

Procedimiento 21 (HPLC preparativa):

25 Columna: Reprosil-Pur C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: metanol / agua con 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 50:50 → 100:0.

Procedimiento 22 (HPLC preparativa):

Columna: Sunfire C18, 5 µm, 75 mm x 30 mm; eluyente: acetonitrilo / agua / ácido trifluoroacético 45:50:5 (isocrático).

Procedimiento 23 (HPLC preparativa):

30 Columna: Sunfire C18, 5 µm, 75 mm x 30 mm; eluyente: acetonitrilo / agua; gradiente: 20:80 → 95:5.

Procedimiento 24 (HPLC preparativa):

Columna: XBridge C18, 5 µm, 150 mm x 19 mm; eluyente: acetonitrilo / agua / 0,2 % ac. dietilamina; gradiente: 45:50:5 → 60:35:5.

Procedimiento 25 (HPLC preparativa):

35 Columna: GROM-SiL 120 ODS-4HE, 10 µm, 40 mm x 250 mm; eluyente: metanol / agua + 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 0-8 min 35 % metanol, 8-20 min rampa a 55 % metanol, 20-32 min rampa a 70 % metanol, luego isocrático 70 % metanol; flujo: 50 ml/min.

Procedimiento 26 (HPLC preparativa):

40 Columna: Interchim Puriflash-SiHC, cartucho de 120 g; eluyente: ciclohexano / acetato de etiloo; gradiente: 0-8 min isocrático 80:20, 8-25 min rampa a 40:60, 25-55 min isocrático 40:60; flujo: 25 ml/ min.

Procedimiento 27 (HPLC preparativa):

Columna: GROM-SiL 120 ODS-4HE, 10 µm, 30 mm x 250 mm; eluyente: metanol / agua + 0,05 % ácido

trifluoroacético; gradiente: 0-3 min 20 % metanol, 3-20 min rampa a 50 % metanol, 20-45 min isocrático 50 % metanol; flujo: 25 ml/min.

Procedimiento 28 (HPLC preparativa):

- 5 Columna: Kromasyl C18 5 µm 100A, 30 mm x 250 mm; eluyente: acetonitrilo / agua + 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 0-15 min 50 % acetonitrilo, 15-32 min rampa a 70 % acetonitrilo, 32-50 min isocrático 70 % acetonitrilo; flujo: 25 ml/min.

Procedimiento 29 (HPLC preparativa):

- 10 Columna: Kromasyl C18 5 µm 100A, 20 mm x 250 mm; eluyente: acetonitrilo / agua + 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 0-5 min 30 % acetonitrilo, 5-20 min rampa a 70 % acetonitrilo, 20-30 min rampa a 80 % acetonitrilo, 30-45 min isocrático 80 % acetonitrilo; flujo: 12 ml/min.

Procedimiento 30 (HPLC preparativa):

Columna: Kromasyl C18 5 µm 100A, 20 mm x 250 mm; eluyente: acetonitrilo / agua + 0,05 % ácido trifluoroacético; gradiente: 0-8 min 10 % acetonitrilo, 8-15 min rampa a 25 % acetonitrilo, 15-25 min rampa a 30 % acetonitrilo, 25-50 min isocrático 30 % acetonitrilo; flujo: 15 ml/min.

- 15 Procedimiento 31 (CL/EM):

Instrumento EM: Waters SQD; Instrumento HPLC: Waters UPLC; Columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; eluyente A: agua + 0,025 % ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,025 % ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 98 % A → 0,9 min 25 % A → 1,0 min 5 % A → 1,4 min 5 % A → 1,41 min 98 % A → 1,5 min 98 % A; Ofen: 40 °C; flujo: 0,60 ml/min; detección UV (DAD): 210 nm.

- 20 Procedimiento 32 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: acetonitrilo / agua con 0,1 % ácido fórmico; gradiente: 40:60 → 100:0 en el intervalo de 20 min.

Procedimiento 33 (HPLC preparativa):

- 25 Columna: Reprosil-Pur C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: acetonitrilo / agua con 0,1 % ácido fórmico; gradiente: 30:70 → 95:5 en el intervalo de 38 min.

Procedimiento 34 (HPLC preparativa):

Columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano / etanol con 0,2 % dietilamina 50:50 (isocrático).

Procedimiento 35 (HPLC preparativa):

- 30 Columna: Sunfire C18, 5 µm, 75 mm x 30 mm; eluyente: acetonitrilo / agua 55:45 (isocrático).

Procedimiento 36 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: acetonitrilo / agua con 0,1 % ácido fórmico; gradiente: 30:70 → 95:5 en el intervalo de 20 min.

Procedimiento 37 (HPLC preparativa):

- 35 Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: acetonitrilo / agua con 0,1 % ácido fórmico; gradiente: 20:80 → 95:5 en el intervalo de 20 min.

Procedimiento 38 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: acetonitrilo / agua con 0,1 % ácido fórmico; gradiente: 10:90 → 95:5 en el intervalo de 20 min.

- 40 Las descripciones siguientes de los patrones de acoplamiento de señales de RMN de ¹H se orientan en la imagen de representación visual de las correspondientes señales y no corresponden necesariamente a una interpretación exacta, físicamente correcta. Por lo general, los datos del desplazamiento químico se refieren al centro de la correspondiente señal; en multipletes anchos se indica el intervalo.

Los puntos y los intervalos de fusión, en caso de haberse indicado, no están corregidos.

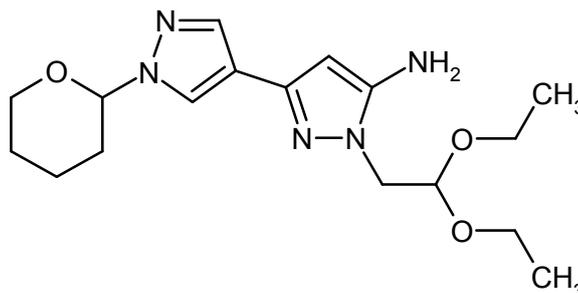
- 45 Para todos los reactantes o reactivos cuya preparación no se explica en detalle a continuación rige que fueron

adquiridos comercialmente de fuentes de acceso general. Para todos los reactantes o reactivos cuya preparación tampoco se explica en detalle a continuación y que no fueron adquiridos comercialmente o tomados de fuentes que no son accesibles en general, se indica una referencia a la literatura publicada, en la que se ha descrito su preparación.

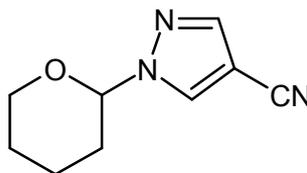
5 Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

1-(2,2-dietoxietil)-1'-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina



Etapa 1: 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

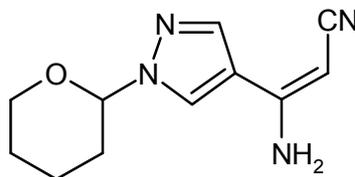


10 La reacción se llevó a cabo en un matraz de tres bocas de 3 litros con termómetro interno bajo argón. Se suspendieron 50 g (537 mmol) de 1H-pirazol-4-carbonitrilo en 1,66 litros de cloruro de metileno y después de 3 h se enfrió con un baño de hielo a 3 °C. A esta temperatura se añadieron 10,2 g (53,7 mmol) de ácido 4-toluenosulfónico monohidrato. Después se añadieron gota a gota 58,8 ml (54,2 g, 644 mmol) de 3,4 dihidro-2H-pirano a 3 °C a 6 °C en el intervalo de 30 min. La preparación después se agitó durante la noche a TA. Después se lavó la solución de reacción clara con solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se mezcló con ciclohexano, y el sólido obtenido se separó por filtración con succión y se secó durante 4 h a 30 °C en el gabinete de secado al vacío. Se obtuvieron 91,8 g (96 % d. t.) del compuesto del título como polvo de color amarillo claro.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,76 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,50 (dd, *J*¹ = 9,66 Hz, *J*² = 2,57 Hz, 1H), 4,02-3,82 (m, 1H), 3,72-3,56 (m, 1H), 2,15-1,82 (m, 3H), 1,76-1,40 (m, 4H).

20 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,70 min, m/z = 178 [M+H]⁺.

Etapa 2: (2E)-3-amino-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]acrilonitrilo



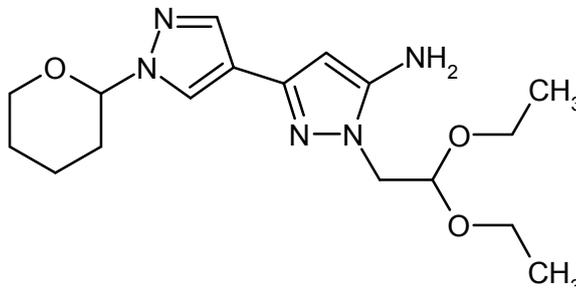
25 Se presentaron 2,8 ml (53,6 mmol) de acetonitrilo bajo atmósfera de argón en 150 ml de THF y se mezcló a -70 °C con 21,4 ml (53,6 mmol) de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en *n*-hexano. Después de 15 min a -70 °C se añadió en porciones después una solución de 9,5 g (53,6 mmol) del compuesto del ejemplo 1A / etapa 1 en 20 ml de THF. La preparación se agitó durante 1 h a -70 °C y a continuación se agitó otra hora a TA y después se mezcló con 1 ml de agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se agitó con terc-butilmetiléter, y los cristales se separaron por filtración con succión y se secó al vacío. Se obtuvieron 6,46 g (54 % d. t.) del compuesto del título.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 5,39 (dd, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,91 (d,

1H), 3,70-3,46 (m, 1H), 2,16-1,3 (m, 6H).

CL/EM (Procedimiento 1, ESIpos): $R_t = 0,78$ min, $m/z = 219$ [M+H]⁺.

Etapa 3: 1-(2,2-dietoxietil)-1'-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina



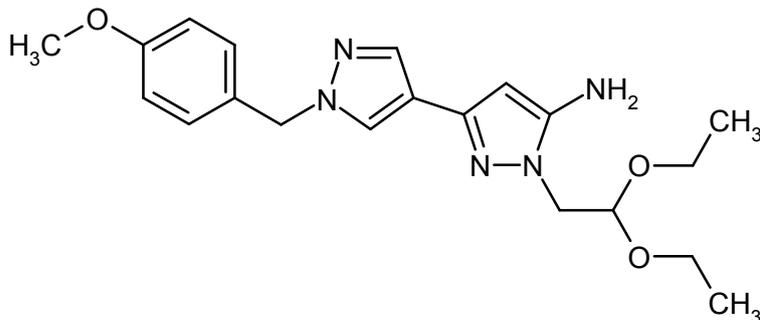
- 5 Se disolvieron 15,2 g (69,6 mmol) del compuesto del ejemplo 1A / etapa 2 y 11,4 g (76,6 mmol) de (2,2-dietoxietil)hidrazina en 150 ml de etanol. Se añadieron 0,7 ml de ácido clorhídrico 1 M, y la solución se distribuyó en varios recipientes de microondas (20 ml). Cada preparación parcial se calentó durante 1 h en un microondas de modo simple (Biotage Emrys Optimizer) a 120 °C. Después de finalizada la reacción se combinaron las preparaciones parciales, se separó el disolvente por destilación al vacío y el residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución diluida de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente gradiente ciclohexano/acetato de etilo 1:1 → 100 % acetato de etilo, purgado adicional de la columna con acetato de etilo/metanol 20:1). Se obtuvieron 17,4 g (67 % d. t.) del compuesto del título.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,02 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 3,92 (d, 3H), 3,73-3,37 (m, 5H), 1,91 (s ancho, 3H), 1,53 (d, 3H), 1,06 (t, 6H).

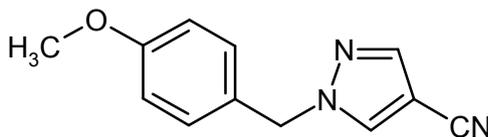
CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,79$ min, $m/z = 350$ [M+H]⁺.

Ejemplo 2A

1-(2,2-dietoxietil)-1'-(4-metoxibencil)-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina



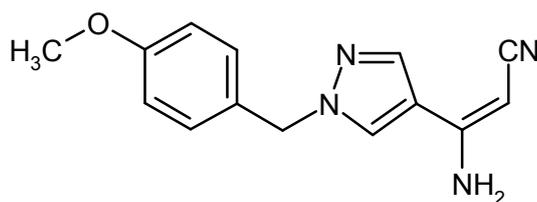
- 20 **Etapa 1:** 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 25 Se presentaron 1 g (10,7 mmol) de 1H-pirazol-4-carbonitrilo y 2,4 g (11,8 mmol) de bromuro de 4-metoxibencilo a 0 °C en 22 ml de THF. Se añadieron 1,3 g (11,8 mmol) de terc-butolato de potasio en porciones, y la preparación se agitó durante la noche a TA. Después se separó por filtración el sólido precipitado, y de las aguas madre se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron así 2 g (87 % d. t.) del compuesto del título, que se usó sin purificación ulterior en la etapa siguiente.

CG/EM (Procedimiento 8, Elpos): $R_t = 6,73$ min, $m/z = 213$ [M]⁺.

Etapa 2: (2E)-3-amino-3-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]acrilonitrilo

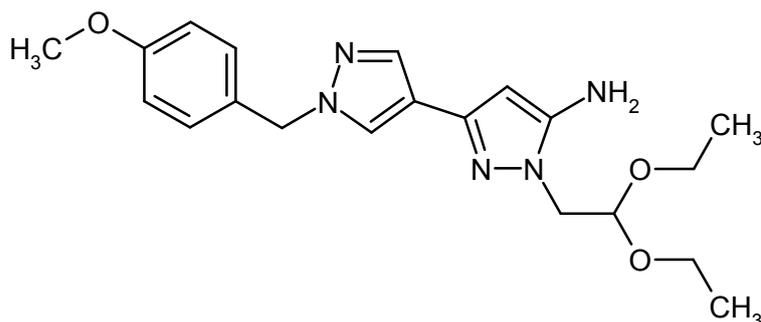


Se presentaron 105 ml de THF y se enfriaron a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después se añadieron 25,8 ml (41,3 mmol) de una solución 1,6 M de *n*-butil-litio en *n*-hexano. Bajo agitación intensa se añadieron gota a gota 2,2 ml (41,3 mmol) de acetonitrilo en el intervalo de 5 min, y la preparación se continuó agitando durante 10 min. Después se añadió gota a gota una solución de 8,0 g (37,5 mmol) del compuesto del ejemplo 2A / etapa 1 en 4 ml de THF a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción primero se agitó durante 30 min a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después 1 h a TA. A continuación la preparación se mezcló bajo enfriamiento en baño de hielo con 12 ml de agua y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se recogió en 100 ml de acetato de etilo, y la solución se lavó respectivamente con 50 ml de agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo aceitoso se disolvió en 20 ml de cloruro de metileno y se mezcló con poca cantidad de ciclohexano. Mediante una lenta concentración por evaporación a TA a presión normal se formó un precipitado que se separó por filtración. El sólido se lavó con *n*-pentano y se secó al vacío. Se obtuvieron 4,26 g (44,6 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,61 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,73 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,81\text{ min}$, $m/z = 255\text{ [M+H]}^+$.

Etapas 3: 1-(2,2-dietoxietil)-1'-(4-metoxibencil)-1*H*,1'*H*-3,4'-bipirazol-5-amina

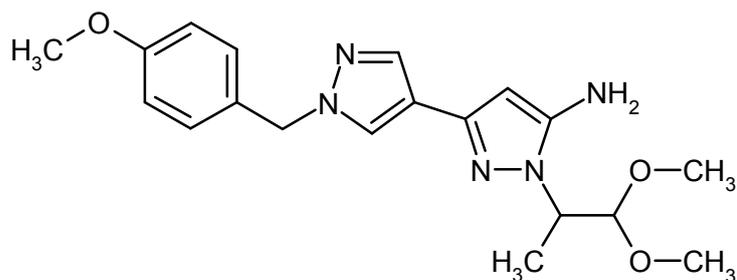


Se presentaron 1,27 g (4,99 mmol) del compuesto del ejemplo 2A / etapa 2 y 0,77 g (5,2 mmol) de (2,2-dietoxietil)hidrazina en 10,6 ml de etanol y se mezclaron con 50 μl de ácido clorhídrico 1 M. La preparación se agitó durante 45 min a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación). Después se eliminó el disolvente al vacío. El producto en bruto así obtenido (1,87 g, 97 % d. t.) se usó sin purificación adicional en las reacciones siguientes.

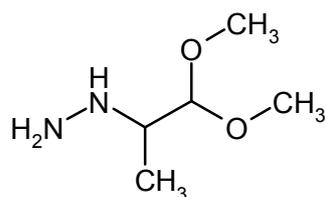
CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,76\text{ min}$, $m/z = 372\text{ [M+H]}^+$.

Ejemplo 3A

1-(1,1-dimetoxipropan-2-il)-1'-(4-metoxibencil)-1*H*,1'*H*-3,4'-bipirazol-5-amina

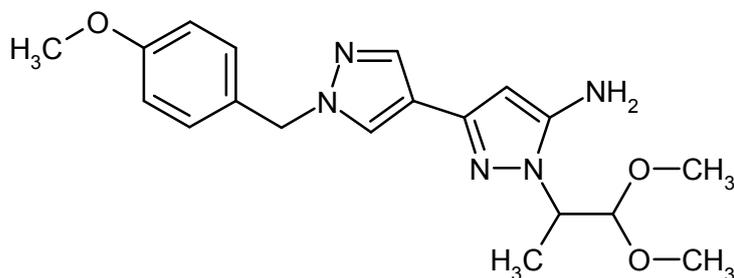


Etapas 1: (1,1-dimetoxipropan-2-il)hidrazina



5 Se agitaron 6,25 g (34,1 mmol) de 2-bromo-1,1-dimetoxipropano con 6,65 ml (137 mmol) de hidrato de hidrazina en un baño de aceite a 140 °C 6 h bajo reflujo. Después de enfriarse se extrajo la mezcla de reacción de dos fases con 50 ml de *tert*-butilmetiléter. La fase orgánica se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotativo y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 1,89 g (21 % d. t.) de un aceite color aceite claro directamente, sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etapa 2: 1-(1,1-dimetoxipropan-2-il)-1'-(4-metoxibencil)-1*H*,1'*H*-3,4'-bipirazol-5-amina



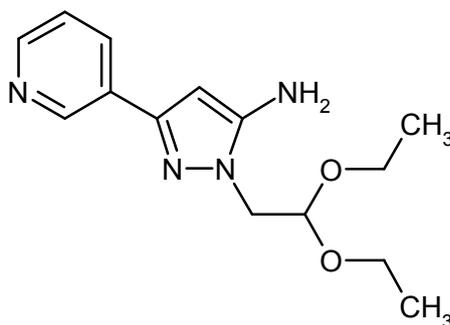
10 Se disolvieron 1,35 g (5,31 mmol) del compuesto del ejemplo 2A / etapa 2 junto con 1,78 g del compuesto del ejemplo 3A / etapa 1 en 32 ml de metanol y se mezcló con 53 µl (53 µmol) ácido clorhídrico 1 M. La solución se distribuyó en dos preparaciones y se agitó en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 15 min a 120 °C. Posteriormente se combinaron de nuevos los dos preparaciones y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 10). Se obtuvieron 990 mg (50 % d. t.) del compuesto del título.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,90 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,53 (d, 1H), 4,24 (quint, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,29 (d, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,79 min, m/z = 372 [M+H]⁺.

Ejemplo 4A

1-(2,2-dietoxietil)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina



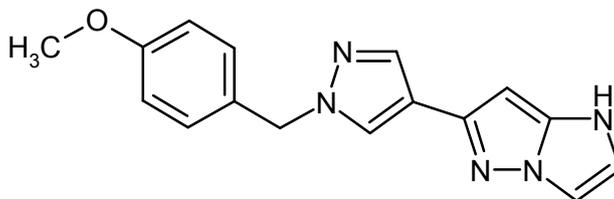
20 Se disolvieron 125 g (812 mmol, de pureza 95 %) de 3-oxo-3-(piridin-3-il)propanonitrilo [Lit. p. ej. : P. Seneci *et al.*, *Synth. Commun.* 1999, 29 (2), 311-341; también puede adquirirse comercialmente] en 1,25 litros de etanol con leve calentamiento. A continuación se añadieron 126 g (853 mmol) de (2,2-dietoxietil)hidrazina y 4,1 ml (4,06 mmol) de ácido clorhídrico 1 M. Después de que la mezcla de reacción había sido calentada 4 h bajo reflujo, se eliminaron mayormente todos los componentes volátiles en el evaporador rotativo. El residuo obtenido se recogió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar se concentró por sequedad por evaporación. El residuo restante se integró con diisopropiléter a TA. A continuación se separó por filtración con succión el sólido resultante y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 153 g (65 % d. t., de pureza 96 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,88 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,02 (dt, 1H), 7,37 (dd, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,85 (t, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 1,07 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,52$ min, $m/z = 277$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5A

5 6-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-imidazo[1,2-b]pirazol



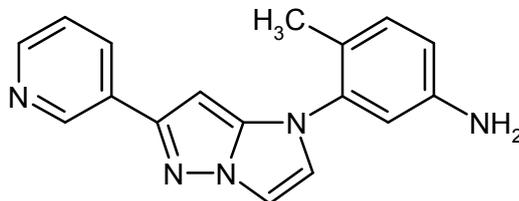
10 Se calentaron 155 mg (0,40 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en 0,4 ml de etanol y 0,2 ml de ácido sulfúrico 2 M en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 15 min a 120 °C. La preparación a continuación se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 11). Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 54 mg (46 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 11,44 (a, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

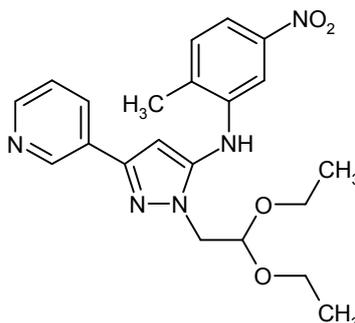
CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,72$ min, $m/z = 294$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 6A

4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2-metil-5-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina



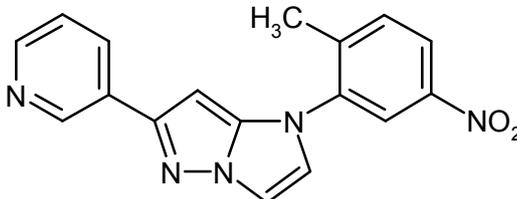
20 Se calentaron 155 g (561 mmol) del compuesto del ejemplo 4A junto con 133 g (617 mmol) de 2-bromo-4-nitrotolueno, 12,6 g (56,1 mmol) de acetato de paladio(II), 48,7 g (84,1 mmol) de Xantphos [4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno] y 548 g (1683 mmol) de carbonato de cesio en 3,1 litros de 1,4-dioxano bajo atmósfera de argón bajo reflujo. Después de 4 h se enfrió a TA, se filtró sobre kieselgur y el filtrado se concentró por evaporación en el evaporador rotativo. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante filtración por aspiración sobre gel de sílice (eluyente gradiente acetato de etilo/petroléter 4:1 \rightarrow 100 % acetato de etilo). Se combinaron las fracciones del producto y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. Después de integrar con diisopropiléter a TA, aspirar el sólido y secar al alto vacío se obtuvieron 195 g (84 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,04 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,18 (dt, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,47-3,40 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,00 (t,

6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,03$ min, $m/z = 412$ $[M+H]^+$, 823 $[2M+H]^+$.

Etapa 2: 1-(2-metil-5-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

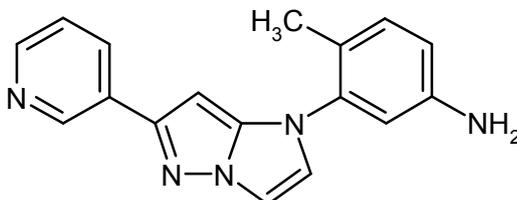


- 5 Una solución de 170 g (413 mmol) del compuesto del ejemplo 6A / etapa 1 en 1,7 litros de etanol se mezcló con 496 ml (992 mmol) de ácido sulfúrico 2 M y se calentó 4 h bajo reflujo. Allí se produjo la precipitación de sólido color blanco. Después de enfriar a TA se separó por filtración con succión el sólido y se lavó posteriormente con poca cantidad de etanol. Después se repartió el sólido entre agua y acetato de etilo y la mezcla heterogénea se tornó neutral a levemente alcalina mediante la adición de soda cáustica diluida. La fase orgánica se separó y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El residuo obtenido se integró con poca cantidad de acetonitrilo a TA, y el sólido se separó por filtración con succión y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 127 g (93 % d. t., 97 % de pureza) del compuesto del título.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9,06 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

- 15 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 320$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: 4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



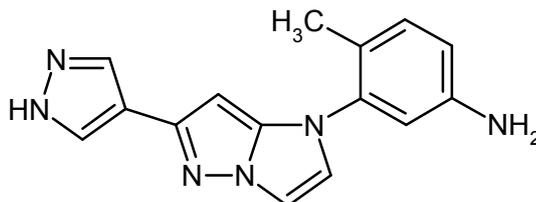
- 20 En dos preparaciones parciales se disolvieron respectivamente 63,5 g (398 mmol) del compuesto del ejemplo 6A / etapa 2 en 1,25 litros de etanol y se mezclaron con 6,35 g de paladio (10 % sobre carbón activado). Se hidrogenó durante 48 h a TA bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtró a través de poca cantidad de kieselgur para separar el catalizador. El filtrado se concentró a sequedad en el evaporador rotativo por evaporación. Los productos en bruto de las preparaciones se combinaron y a TA se integraron con diisopropiléter, al que se había añadido poca cantidad de acetato de etilo. Después de aspirar el sólido y secar al alto vacío se obtuvieron 108 g (94 % d. t.) del compuesto del título.

- 25 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9,05 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,18 (dt, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,08 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,59$ min, $m/z = 290$ $[M+H]^+$.

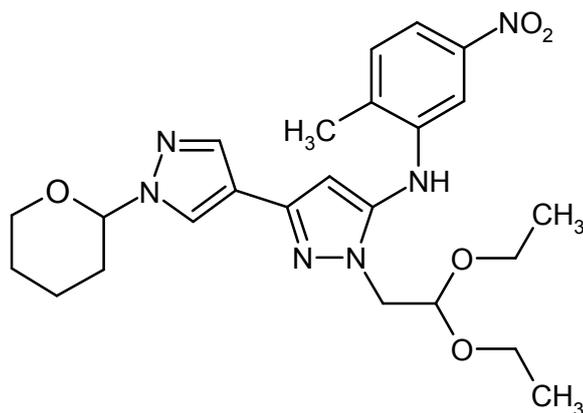
Ejemplo 7A

4-metil-3-[6-(1H-pirazol-4-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



30

Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2-metil-5-nitrofenil)-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina

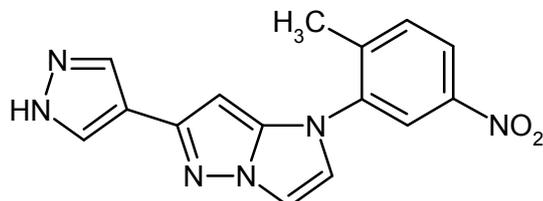


Se calentaron 12,3 g (35,2 mmol) del compuesto del ejemplo 1A, 9,9 g (45,8 mmol) de 2-bromo-4-nitrotolueno, 0,79 g (3,52 mmol) de acetato de paladio(II), 22,9 g (70,4 mmol) de carbonato de cesio y 2,04 g (3,52 mmol) de Xantphos [4,5-bis-(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno] en 170 ml de 1,4-dioxano bajo atmósfera de argón 4 h bajo reflujo. Después de enfriar a TA se filtró sobre kieselgur y el filtrado se concentró por evaporación en el evaporador rotativo. El residuo se recogió en acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución semiconcentrada de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación con solución concentrada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó cromatográficamente en gel de sílice (eluyente gradiente diclorometano/acetato de etilo 2:1 → 1:3). Se obtuvieron 15,9 g (92 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,83 (t, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,67-3,54 (m, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 0,99 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 1,20$ min, $m/z = 485$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 1-(2-metil-5-nitrofenil)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

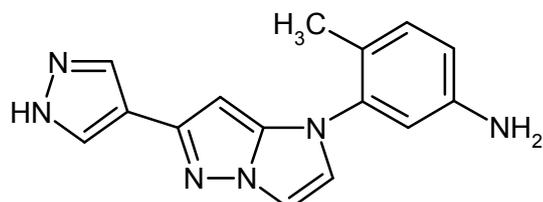


15 El compuesto del ejemplo 7A / etapa 1 (5,5 g, 11,3 mmol) se disolvió en 80 ml de etanol y se mezcló con 17 ml de ácido sulfúrico 2 M. La preparación después se distribuyó en cinco recipientes de reacción de microondas de 20 ml, y cada preparado parcial se calentó durante 15 min en un horno de microondas de modo simple (Biotage Emrys Optimizer) a 120 °C. Las preparaciones parciales posteriormente se combinaron nuevamente, se vertieron sobre solución acuosa diluida de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajeron dos veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por evaporación. El residuo se purificó en cuatro porciones mediante HPLC preparativa (Procedimiento 25). Se obtuvieron 2,1 g (86 % de pureza, 52 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,26-8,22 (m, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,75$ min, $m/z = 309$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 4-metil-3-[6-(1H-pirazol-4-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



El compuesto del ejemplo 7A / etapa 2 (906 mg, 2,94 mmol) se disolvió en 45 ml de etanol y bajo atmósfera de

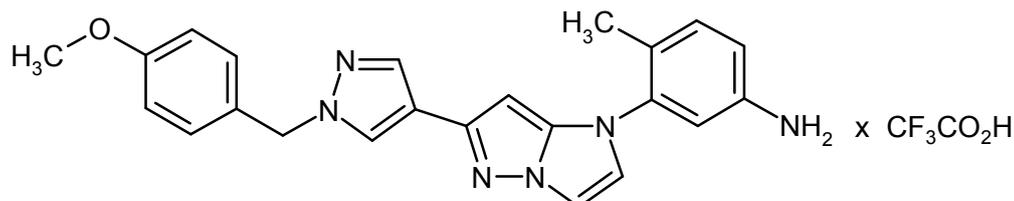
argón se mezcló con 10 % Pd/C (272 mg) y ciclohexeno (3,30 ml, 32,3 mmol). La preparación se calentó 16 h bajo reflujo, después se separó por filtración con succión sobre kieselgur y se concentró. El compuesto del título se obtuvo en un rendimiento de 810 mg (99 % d. t.).

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,80 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 2,11 (s, 3H).

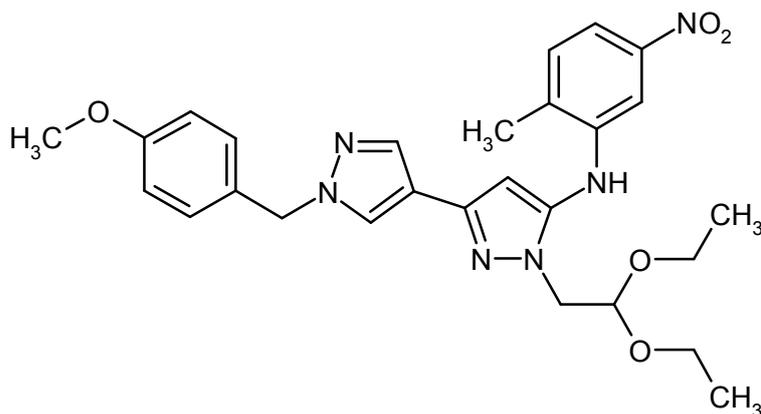
CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,58$ min, $m/z = 278$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8A

3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]-4-metilanilina-trifluoracetato



10 Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-1'-(4-metoxibencil)-N-(2-metil-5-nitrofenil)-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina

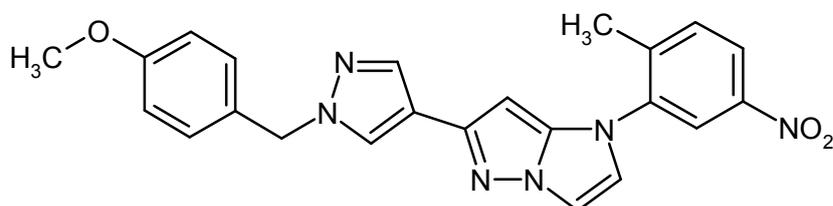


15 Una mezcla del compuesto del ejemplo 2A (2,9 g, 7,5 mmol), 2-bromo-4-nitrotolueno (2,11 g, 9,78 mmol), acetato de paladio(II) (0,17 g, 0,75 mmol), carbonato de cesio (4,90 g, 15,1 mmol) y Xantphos (4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; 0,44 g, 0,75 mmol) en 37 ml de 1,4-dioxano se distribuyó bajo atmósfera de argón en varios recipientes de 20 ml del reactor de microondas. Cada preparación parcial se calentó en un horno de microondas de modo simple (Biotage Emrys Optimizer) durante 30 min a 150 °C. Las preparaciones parciales posteriormente se combinaron nuevamente, se filtraron sobre kieselgur y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución semiconcentrada de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación con solución concentrada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (Procedimiento 26). Se obtuvieron 2,74 g (70 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,08 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,80 (t, 1H), 4,07 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 0,98 (t, 3H).

25 CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 1,25$ min, $m/z = 521$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 6-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

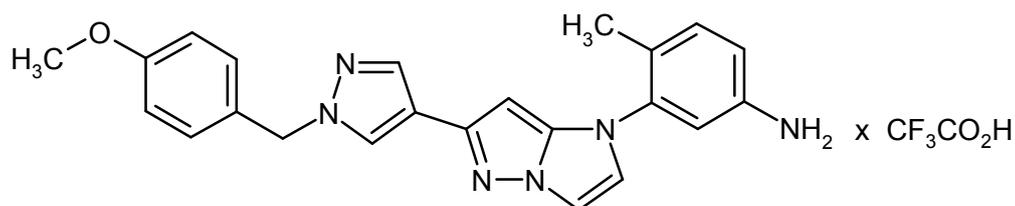


Se disolvieron 1,70 g (3,27 mmol) del compuesto del ejemplo 8A / etapa 1 en 12 ml de etanol. Se añadieron 1,63 ml de ácido sulfúrico 2 M, y la mezcla se calentó en un horno de microondas de modo simple (Biotage Emrys Optimizer) durante 35 min a 120 °C. Después de finalizada la reacción, la preparación se vertió sobre solución acuosa diluida de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se obtuvo en un rendimiento de 1,32 g (80 % d. t., 85 % de pureza).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,24-8,21 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,71 (s, 1H), 2,42 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): R_t = 1,00 min, m/z = 429 [M+H]⁺.

10 **Etapa 3:** 3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]-4-metilanilina-trifluoracetato



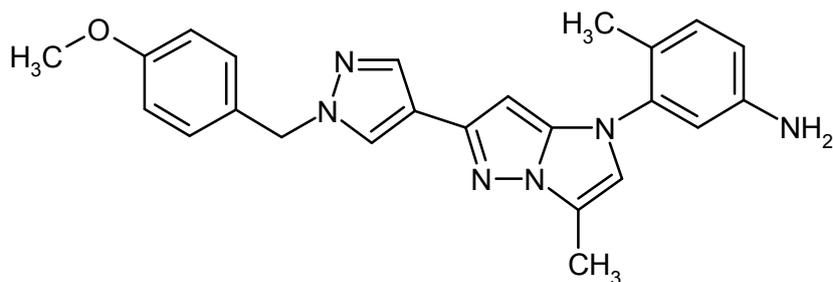
Se presentaron 789 mg (1,25 mmol; de pureza 67 %) del compuesto del ejemplo 8A / etapa 2 junto con 393 mg (6,23 mmol) de formiato de amonio y 16,0 mg (0,02 mmol) de 10 % paladio sobre carbón activado en 11 ml de etanol y 0,55 ml de agua. La preparación se agitó en un horno de microondas de modo simple (Biotage Emrys Optimizer) durante 1 h a 90 °C. Después del enfriado se separó por filtración los componentes no solubles, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 27). Se obtuvieron 510 mg (80 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,04 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,25-7,20 (m, 3H), 6,92-6,81 (m, 4H), 5,85 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

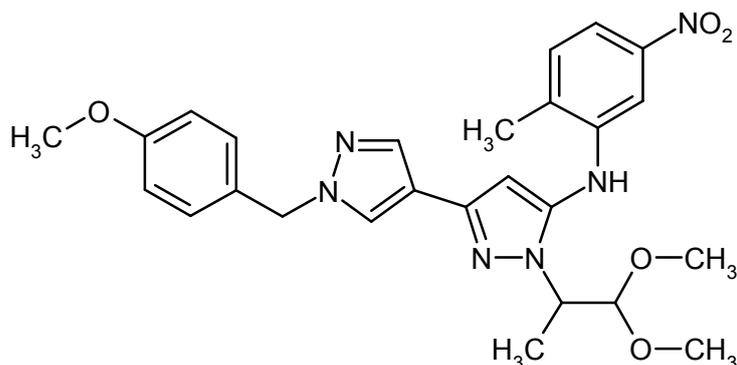
20 CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): R_t = 0,86 min, m/z = 399 [M+H]⁺.

Ejemplo 9A

3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-3-metil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]-4-metilanilina



Etapa 1: 1-(1,1-dimetoxipropan-2-il)-1'-(4-metoxibencil)-N-(2-metil-5-nitrofenil)-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina



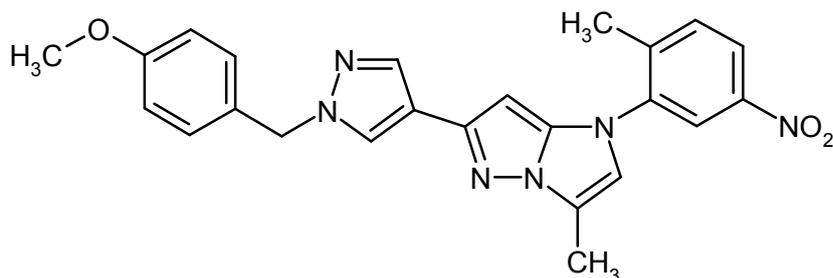
25 Se disolvieron 980 mg (2,64 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 627 mg (2,90 mmol) de 2-bromo-4-nitrotolueno

5 en 13 ml de dioxano, se desgasificó con argón y se mezcló con 59 mg (0,26 mmol) de acetato de paladio(II), 229 mg (0,40 mmol) de Xantphos [4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno] así como 2,57 g (7,91 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 30 min a 150 °C. La preparación después se filtró sobre kieselgur, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice (eluyente diclorometano/acetato de etilo 2:1). Se obtuvieron 980 mg (73 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,07 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57-7,56 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,53 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,39 (d, 3H).

10 CL/EM (Procedimiento 4, ESIspos): $R_t = 1,19$ min, $m/z = 507$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 6-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-3-metil-1-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

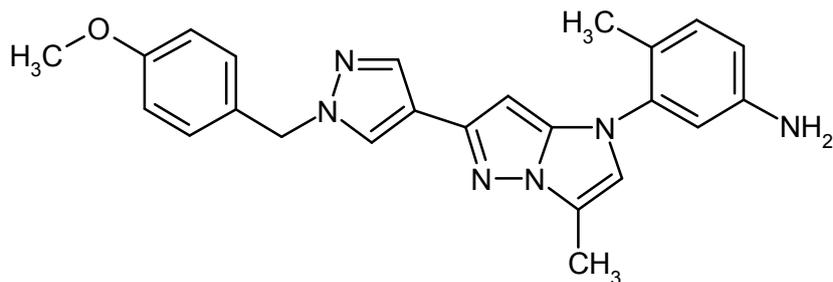


15 Se calentaron durante 980 mg (385 mmol) del compuesto del ejemplo 9A / etapa 1 en 9,8 ml de metanol con la adición de 1,16 ml (2,32 mmol) de ácido sulfúrico 2 M en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 60 min a 120 °C. La preparación después se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 792 mg (93 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,21-8,18 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): $R_t = 1,05$ min, $m/z = 443$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-3-metil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il}-4-metil-anilina



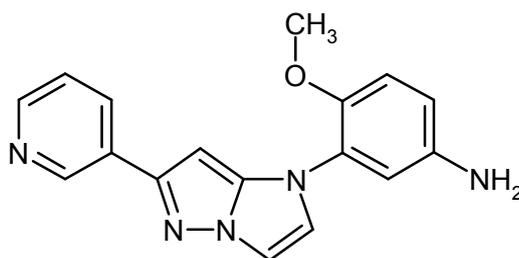
25 Se calentaron 790 mg (1,78 mmol) del compuesto del ejemplo 9A / etapa 2, 563 mg (8,93 mmol) de formiato de amonio y 23 mg (0,02 mmol) de paladio (10 % sobre carbón) en 9,6 ml de etanol y 0,5 ml de agua durante 1,5 h bajo reflujo. A continuación se concentró la preparación al vacío el residuo se suspendió en diclorometano, se mezcló con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 740 mg (96 % d. t.) del compuesto del título.

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,07 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,17 (a, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

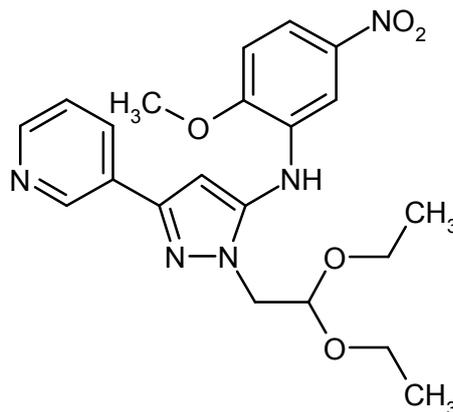
CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): $R_t = 0,95$ min, $m/z = 413$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10A

4-metoxi-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



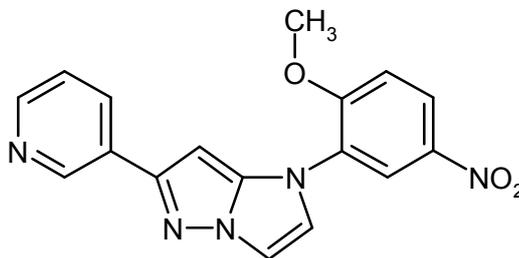
Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2-metoxi-5-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina



Se disolvió 200 mg (0,72 mmol) del compuesto del ejemplo 4A junto con 201 mg (0,87 mmol) de 2-bromo-4-nitroanisol en 3,6 ml de dioxano, se desgasificó con argón y se mezcló con 16 mg (0,07 mmol) de acetato de paladio(II), 63 mg (0,11 mmol) de Xantphos [4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno] así como 589 mg (1,81 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 30 min a 150 °C. La preparación a continuación se filtró sobre kieselgur, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 12) se separó en sus componentes. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron casi por completo al vacío. El residuo se tornó alcalino con poca cantidad de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 210 mg (92 % de pureza, 62 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 2, ESIpos): $R_t = 2,15$ min, $m/z = 428$ $[M+H]^+$.

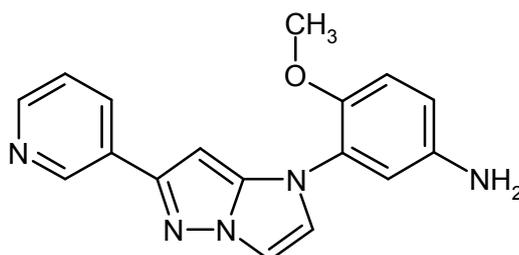
Etapa 2: 1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol



Una solución de 210 mg (0,49 mmol) del compuesto del ejemplo 10A / etapa 1 en 4,8 ml de etanol y 0,49 ml (0,98 mmol) de ácido sulfúrico 2 M se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 15 min a 120 °C. A continuación la preparación se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 12). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron casi por completo al vacío. El residuo se tornó alcalino con poca cantidad de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la precipitación formada se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 112 mg (89 % de pureza, 61 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,73$ min, $m/z = 336$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: 4-metoxil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina

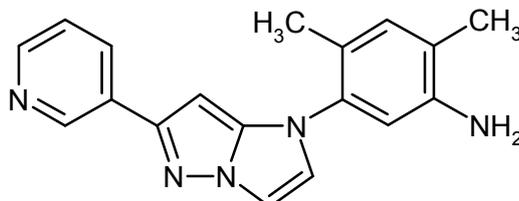


5 Se calentaron 110 mg (89 % de pureza, 0,29 mmol) del compuesto del ejemplo 10A / etapa 2, 92 mg (1,46 mmol) de formiato de amonio y 31 mg (0,1 mmol) de paladio (10 % sobre carbón) en 9,7 ml de etanol y 0,97 ml de agua durante 15 min bajo reflujo. A continuación se concentró la preparación al vacío, el residuo se suspendió en diclorometano, se mezcló con sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 46 mg (50 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,52$ min, $m/z = 306$ $[M+H]^+$.

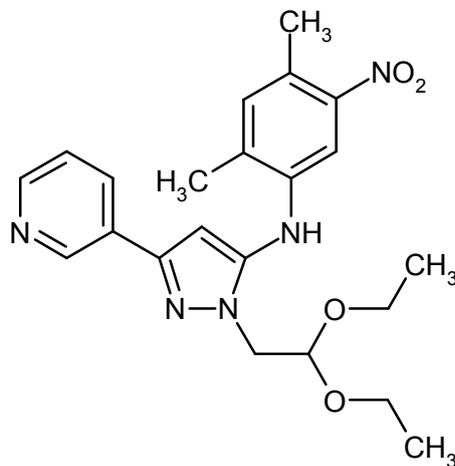
Ejemplo 11A

2,4-dimetil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



10

Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2,4-dimetil-5-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina



Variante A:

15 Se hicieron reaccionar 200 mg (0,72 mmol) del compuesto del ejemplo 4A junto con 200 mg (0,87 mmol) de 1-bromo-2,4-dimetil-5-nitrobenzénico análogamente a la instrucción del ejemplo 10A / etapa 1 y se procesaron. Se obtuvieron 200 mg (86 % de pureza, 56 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 426$ $[M+H]^+$.

Variante B:

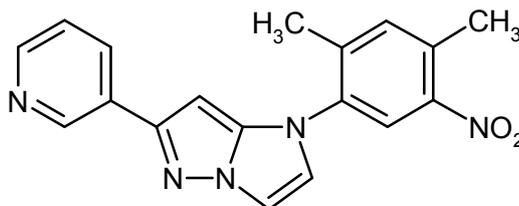
20 Se disolvieron 1,02 g (3,68 mmol) del compuesto del ejemplo 4A junto con 931 mg (4,05 mmol) de 1-bromo-2,4-dimetil-5-nitrobenzénico en 15 ml de dioxano, se desgasificó con argón y se mezcló con 83 mg (0,37 mmol) de acetato de paladio(II), 319 mg (0,55 mmol) de Xantphos [4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno] así como 3,60 g (11,0 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 60 min a 140 °C. Los productos en bruto de tres de tales preparaciones idénticos se combinaron y a continuación se filtraron sobre kieselgur. El filtrado se concentró al vacío

y el residuo se separó en sus componentes mediante MPLC (gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 1:1 → 1:2). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y al vacío se concentró a sequedad. Se obtuvieron en total 4,18 g (89 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,02 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,07 (dt, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,81 (t, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,26 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,07$ min, $m/z = 426$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 1-(2,4-dimetil-5-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol



10 Variante A:

Una solución de 195 mg (86 % de pureza, 0,40 mmol) del compuesto del ejemplo 11A / etapa 1 en 3,9 ml de etanol y 0,39 ml (0,78 mmol) de ácido sulfúrico 2 M se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 15 min a 120 °C. La preparación posteriormente se integró con 50 ml de acetato de etilo. Se lavó con solución saturada acuosa de carbonato de potasio y solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo al vacío se obtuvieron 136 mg (85 % de pureza, 88 % d. t.) del compuesto del título.

15

CL/EM (Procedimiento 2, ESIpos): $R_t = 1,89$ min, $m/z = 334$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Variante B:

Una solución de 4,17 g (9,81 mmol) del compuesto del ejemplo 11A / etapa 1 en 42 ml de etanol y 9,8 ml (19,6 mmol) de ácido sulfúrico 2 M se distribuyó en cuatro recipientes de reacción para microondas, los que a continuación se calentaron en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) respectivamente durante 15 min a 130 °C. El contenido de los cuatro recipientes de reacción para microondas posteriormente se integró con aprox. 100 ml de agua. Mediante la adición de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se ajustó la fase acuosa a un valor de pH neutral. Después se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró al vacío. El residuo obtenido se mezcló con poca cantidad de acetonitrilo, se filtró nuevamente y el sólido se secó al alto vacío. Se obtuvieron 2,8 g (85 % d. t.) del compuesto del título.

20

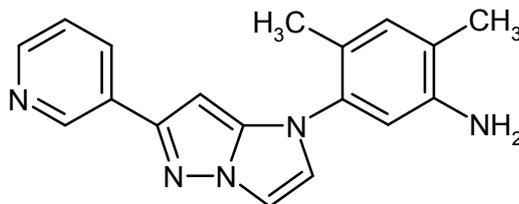
25

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 9,05 (m, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,18 (dt, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

30

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,84$ min, $m/z = 334$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 2,4-dimetil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



Variante A:

35 Se hicieron reaccionar 135 mg (85 % de pureza, 0,34 mmol) del compuesto del ejemplo 11A / etapa 2 análogamente a la instrucción del ejemplo 10A / etapa 3 dando 110 mg (87 % de pureza, 92 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 9,04 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,17 (dt, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 2, ESIpos): $R_t = 1,63$ min, $m/z = 304$ $[M+H]^+$.

Variante B:

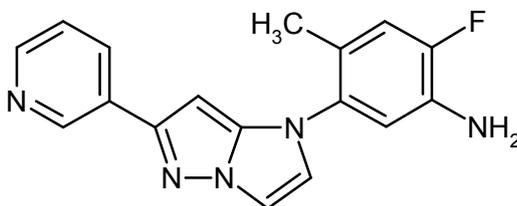
5 Se calentaron 2,78 g (8,34 mmol) del compuesto del ejemplo 11A / etapa 2, 2,63 g (41,7 mmol) de formiato de amonio y 107 mg (0,10 mmol) de paladio (10 % sobre carbón) en 55 ml de etanol y 5,5 ml de agua durante 2,5 h bajo reflujo. A continuación se separó el catalizador por filtración sobre kieselgur y el filtrado se concentró por evaporación al vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó sucesivamente con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio anhidro se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 2,18 g (86 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 9,04 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,14 (dt, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,67 (s ancho, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,68$ min, $m/z = 304$ $[M+H]^+$.

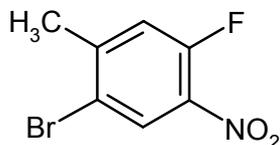
Ejemplo 12A

2-fluoro-4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



15

Etapla 1: 1-bromo-4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno

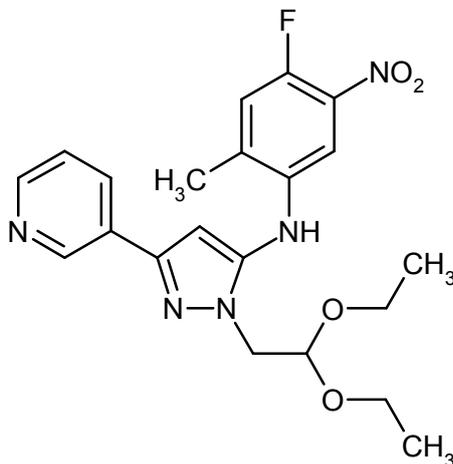


20

Se suspendieron 2,21 g (16,7 mmol) de tetrafluoroborato de nitronio en 30 ml de diclorometano. Bajo reflujo se añadió gota a gota una solución de 3,0 g (15,9 mmol) de 2-bromo-5-fluorotolueno en 30 ml de diclorometano. A continuación la mezcla todavía se continuó agitando otras 6 h bajo reflujo. Después se vertió sobre hielo, se extrajo con diclorometano, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotativo. Se obtuvo un aceite amarillo, del que se formaron cristales durante la noche. Estos se separaron, se lavaron con 2 ml de pentano y se secaron. Se obtuvieron así 265 mg (6,9 % d. t.) del compuesto del título.

25 CG/EM (Procedimiento 8, EIpos): $R_t = 4,49$ min, $m/z = 232/234$ $[M]^+$.

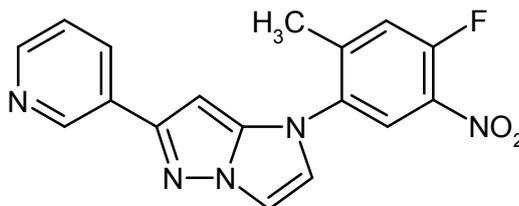
Etapla 2: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(4-fluoro-2-metil-5-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina



Se hicieron reaccionar 250 mg (0,91 mmol) del compuesto del ejemplo 4A junto con 254 mg (1,09 mmol) del compuesto del ejemplo 12A / etapa 1 análogamente a la instrucción del ejemplo 10A / etapa 1 y se procesaron. A diferencia de esta las fracciones que contenían el producto concentradas después de la HPLC preparativa a un volumen restante, tornadas alcalinas con poca cantidad de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajeron con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo se obtuvieron 120 mg (85 % de pureza, 26 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,03$ min, $m/z = 430$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: 1-(4-fluoro-2-metil-5-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol

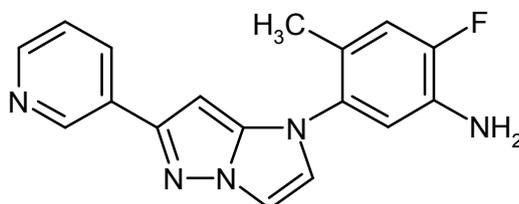


Una solución de 120 mg (85 % de pureza, 0,28 mmol) del compuesto del ejemplo 12A / etapa 2 en 2,8 ml de etanol y 0,28 ml (0,56 mmol) de ácido sulfúrico 2 M se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 30 min a 120 °C. La preparación después se concentró al vacío y se suspendió el residuo en acetato de etilo. Se lavó con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo se obtuvieron 85 mg (90 % de pureza, 81 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 9,04 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,17 (dt, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,39 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 2, ESIpos): $R_t = 1,81$ min, $m/z = 338$ $[M+H]^+$.

Etapa 4: 2-fluoro-4-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]anilina



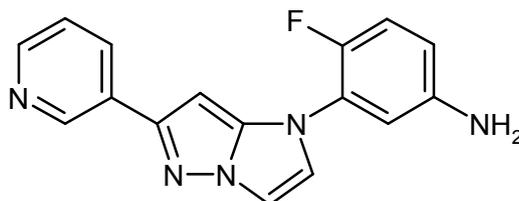
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,23 mmol) del compuesto del ejemplo 12A / etapa 3 análogamente a la instrucción del ejemplo 10A / etapa 3 dando 65 mg (94 % de pureza, 84 % d. t.) del compuesto del título. A diferencia de la instrucción aquí se agitó durante 30 min (en lugar de 15 min) bajo reflujo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 9,04 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,18 (dt, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,29 (a, 2H), 2,07 (s, 3H).

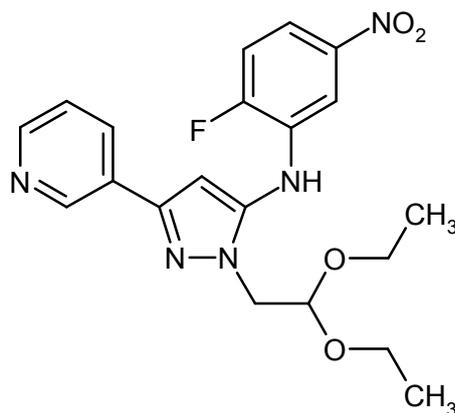
CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,67$ min, $m/z = 308$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 13A

4-fluoro-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]anilina



Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-*N*-(2-fluoro-5-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina

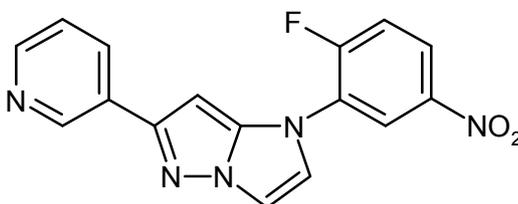


5 Se calentaron 576 mg (2,08 mmol) del compuesto del ejemplo 4A junto con 504 mg (2,29 mmol) de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenzono, 49,8 mg (0,21 mmol) de acetato de paladio(II), 181 mg (0,31 mmol) de Xantphos [4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno] y 2,04 g (6,25 mmol) de carbonato de cesio en 8,6 ml de 1,4-dioxano bajo atmósfera nitrogenada, se calentó bajo reflujo durante 1 h. Después de enfriarse se filtró sobre Celite, se lavó una vez más con dioxano y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto así obtenido se combinó con el producto en bruto proveniente de una preparación de muestra realizada de manera análoga, a partir de 100 mg (0,36 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, y juntos se purificaron mediante un sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente hexano/acetato de etilo, de 0 % acetato de etilo a 100 % acetato de etilo aumentando lentamente, después acetato de etilo/metanol, aumentando lentamente hasta 80 % de metanol). De este modo se obtuvieron 342 mg (38 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,00 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (dt, 1H), 7,62-7,73 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,56 (dq, 2H), 3,39 (dq, 2H), 0,95 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 6, ESIpos): $R_t = 1,18$ min, $m/z = 416$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa 2: 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

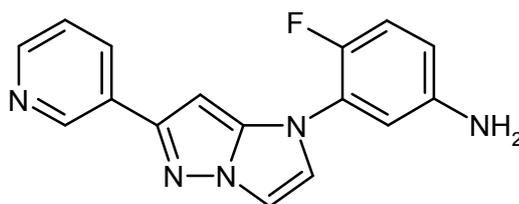


20 Una solución de 341 mg (0,82 mmol) del compuesto del ejemplo 13A / etapa 1 en 10 ml de etanol se mezcló con 0,99 ml (1,97 mmol) de ácido sulfúrico 2 M y a continuación se calentó durante 30 min en el microondas a 130 °C. Después de enfriarse la mezcla de reacción se vertió en 15 ml de solución saturada acuosa de carbonato de potasio y se agitó. La mezcla se extrajo dos veces respectivamente con 50 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, se concentró al vacío. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante un sistema Biotage (50 g de columna Snap; eluyente gradiente hexano/acetato de etilo, de 0 % acetato de etilo a 100 % acetato de etilo con aumento constante, después acetato de etilo/metanol, aumentando lentamente hasta 80 % de metanol). De este modo se obtuvieron 198 mg (67 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,04 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,29 (ddd, 1H), 8,18 (dt, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H).

CL/EM (Procedimiento 6, ESIpos): $R_t = 0,87$ min, $m/z = 324$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 4-fluoro-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



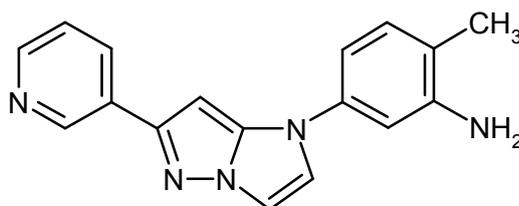
5 A una solución de 198 mg (0,61 mmol) del compuesto del ejemplo 13A / etapa 2 en una mezcla de 7,55 ml de etanol y 0,38 ml de agua se añadieron 13 mg de paladio (10 % sobre carbón activado). Después de la adición de 193 mg (3,1 mmol) de formiato de amonio, la mezcla de reacción se calentó 1 h bajo reflujo. Después de enfriarse se separó por filtración, el filtrado se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, se concentró al vacío. El producto en bruto así obtenido del compuesto del título (149 mg, 70 % d. t.) se continuó usando en la reacción sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,02 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,16 (dt, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,46-6,54 (m, 2H), 5,28 (s ancho, 2H).

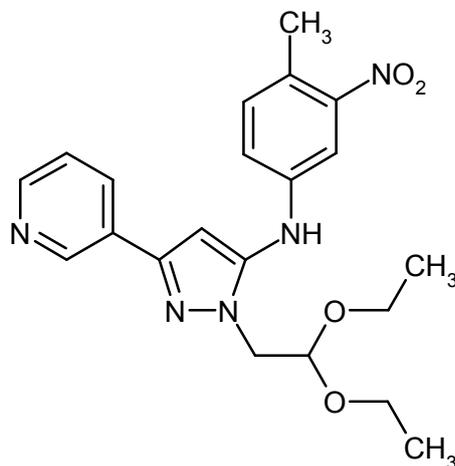
10 CL/EM (Procedimiento 6, ESIpos): $R_t = 0,74$ min, $m/z = 294$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14A

2-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(4-metil-3-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina

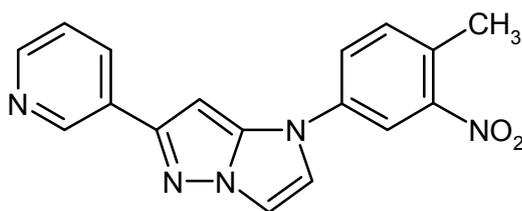


15 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 1 se obtuvieron de una preparación de muestra con 200 mg (0,72 mmol) y la preparación principal con 1,76 g (6,37 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 172 mg (0,80 mmol) o bien 1,51 g (7,01 mmol) de 4-bromo-2-nitrotolueno 1,11 g (40 % d. t.) del compuesto del título así como 842 mg (29 % d. t.) de un lote levemente contaminado del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,99 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (dt, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,85 (t, 1H), 4,14 (d, 2H), 3,57 (dq, 2H), 3,36 (dq, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,96 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 6, ESIpos): $R_t = 1,19$ min, $m/z = 412$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 1-(4-metil-3-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

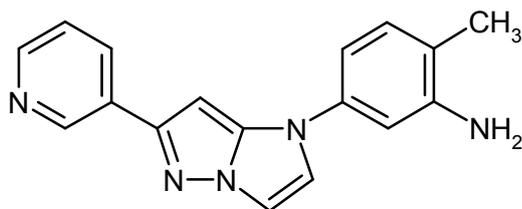


5 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 2 se obtuvieron de una preparación de muestra con 841 mg (2,04 mmol) y la preparación principal con 1,1 g (2,67 mmol) del compuesto del ejemplo 14A / etapa 1 un producto en bruto, el que primero se purificó en un sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente hexano/acetato de etilo, de 0 % acetato de etilo a 100 % acetato de etilo con aumento constante, posteriormente acetato de etilo/metanol, de 0 % metanol a 80 % metanol aumentando lentamente). De este modo se obtuvieron 623 mg (69 % d. t.) del compuesto del título así como material aún contaminado. El material contaminado se purificó mediante una nueva cromatografía con un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/metanol, de 0 % metanol a 80 % metanol aumentando lentamente). Ello dio otros 225 mg (25 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,08 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,18-8,24 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43 (ddd, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,49 (s, 2H).

CL/EM (Procedimiento 5, ESIpos): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 320$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 2-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



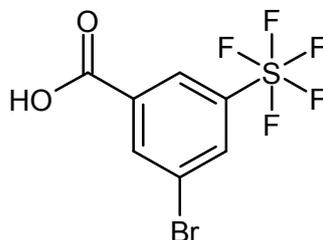
15 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 3 se obtuvo de una preparación de muestra con 225 mg (0,71 mmol) y la preparación principal con 622 mg (1,95 mmol) del compuesto del ejemplo 14A / etapa 2 un producto en bruto del compuesto del título (730 mg, 95 % d. t.), que se continuó haciendo reaccionar sin purificación ulterior.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,04 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,17 (dt, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 5,13 (s ancho, 2H), 2,05 (s, 3H).

20 CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,78$ min, $m/z = 290$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15A

Ácido 3-bromo-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



25 Se presentaron 150 g (604 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico [Lit. p. ej. : C. Zarantonello *et al.*, *J. Fluorine Chem.* 2007, 128 (12), 1449-1453; documento WO 2005/047240-A1; también puede adquirirse comercialmente] en 300 ml de ácido trifluoroacético y se mezcló con 90 ml de ácido sulfúrico concentrado. A la solución clara obtenida se añadieron 161,4 g (907 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS). A continuación la mezcla de reacción se agitó durante la noche (aprox. 18 h) a una temperatura de 50 °C. Después de enfriar a TA, se integró cuidadosamente la mezcla en aprox. 2,25 litros de agua helada. El producto precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 193 g (96 % d. t., 98 % de pureza) del compuesto del título.

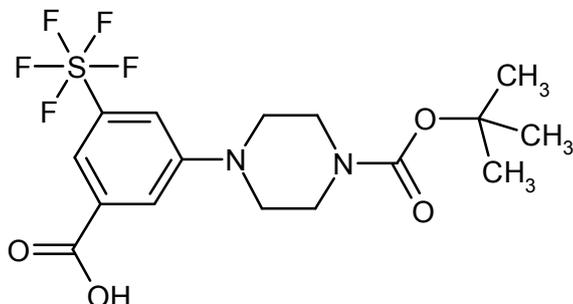
30

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,03 (a, 1H), 8,47 (t, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,26 (dd, 1H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESI^{neg}): $R_t = 0,99$ min, $m/z = 325/327$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 16A

Ácido 3-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-benzoico



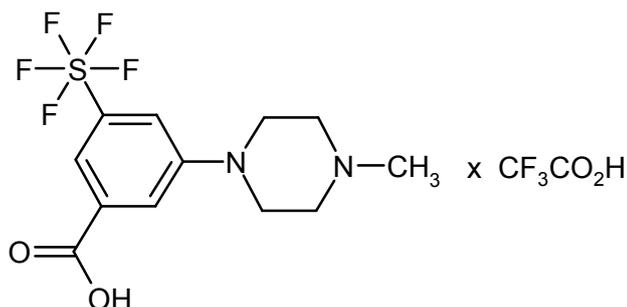
- 5 Se presentaron 3,0 g (9,2 mmol) del compuesto del ejemplo 15A y 2,05 g (11,0 mmol) de *terc*-butil-piperazin-1-carboxilato en 80 ml de tolueno y se desgasificó con argón. A esta solución se añadió sucesivamente 135 mg (0,18 mmol) de aducto de *terc*-butilmetiléter de [2-(2-aminoetil)fenil](cloro)paladio-diciclohexil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano, 87,5 mg (0,18 mmol) de diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano así como 2,1 g (22,0 mmol) de *terc*-butilato de sodio, la mezcla se agitó 3 h a 110 °C. Después de este tiempo, se añadió nuevamente 67,8 mg (0,09 mmol) de aducto de *terc*-butilmetiléter de [2-(2-aminoetil)fenil](cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano así como 43,8 mg (0,09 mmol) de diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano y la mezcla se continuó agitando 3 h a 110 °C. Después la preparación se filtró en caliente sobre kieselgur, y las aguas madre se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se suspendió en 50 ml de solución tampón a un valor de pH 7 y se separó por filtración el sólido precipitado. La torta de filtro se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo se integró con 20 ml de cloruro de metileno, la suspensión se filtró nuevamente y la torta de filtro se secó nuevamente al vacío. Se obtuvieron así 2,98 g (72 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,47 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESI^{pos}): $R_t = 1,19$ min, $m/z = 433$ $[M+H]^+$.

20 Ejemplo 17A

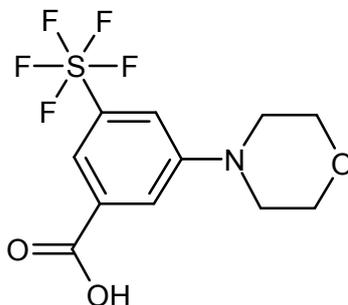
Trifluoroacetato de ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



- 25 Se disolvieron 2,5 g (7,6 mmol) del compuesto del ejemplo 15A y 0,92 g (9,17 mmol) de 1-metilpiperazina en 50 ml de tolueno y se desgasificó con argón. A esta solución se añadió sucesivamente 126 mg (0,15 mmol) de aducto de *terc*-butilmetiléter de [2-(2-aminoetil)fenil](cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano, 73 mg (0,15 mmol) de diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano así como 1,76 g (18,3 mmol) de *terc*-butilato de sodio. La preparación se agitó durante 4 h bajo reflujo, a continuación se filtró caliente sobre kieselgur y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se suspendió en 10 ml de *terc*-butilmetiléter y se extrajo dos veces respectivamente con 15 ml de soda cáustica 1 M. La fase acuosa se tornó neutral con ácido clorhídrico concentrado, se concentró en el evaporador rotativo y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 13). Se obtuvieron 1,06 g (30 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,73 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 3,60-3,20 (a, 8H), 2,85 (s, 3H).

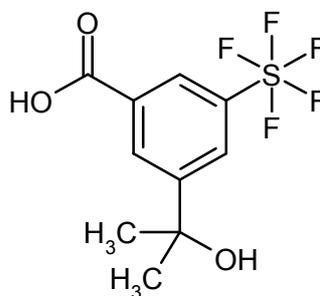
CL/EM (Procedimiento 3, ESI^{pos}): $R_t = 0,57$ min, $m/z = 347$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 18AÁcido 3-(morfolin-4-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico

5 Se disolvieron 1,5 g (4,6 mmol) del compuesto del ejemplo 15A y 0,48 g (5,5 mmol) de morfolina en 15 ml de tolueno y se desgasificó con argón. A esta solución se añadió sucesivamente 75 mg (0,09 mmol) de aducto de [2-(2-aminoetil)fenil](cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfan *tert*-butilmetiléter, 44 mg (0,09 mmol) de diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfano así como 1,06 g (11,0 mmol) de *tert*-butilato de sodio. La preparación se agitó 30 min en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) a 130 °C. La preparación se integró a continuación en 10 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio y se extrajo dos veces respectivamente con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución tampón a un valor de pH 4, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en 5 ml de *tert*-butilmetiléter y se mezcló con 10 ml de pentano. El precipitado formado se separó por filtración y se secó. Se obtuvieron 1,04 g (68 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,73 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).

15 CL/EM (Procedimiento 3): R_t = 0,91 min; EM (ESIpos): m/z = 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

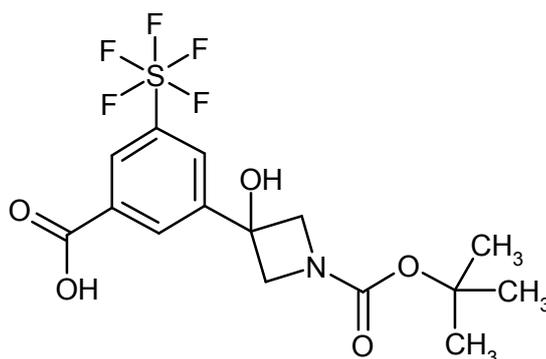
Ejemplo 19AÁcido 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico

20 Se disolvieron 7,6 g (23,3 mmol) del compuesto del ejemplo 15A bajo atmósfera de argón en 76 ml de THF y se mezclaron con algunos granulos de criba molecular 4Å. Después, se enfrió la preparación a 0 °C y se añadieron lentamente gota a gota 53,7 ml (69,8 mmol) de solución 1,3 M del complejo de cloruro de 2-propilmagnesio-cloruro de litio en THF. Después de finalizada la adición, la mezcla de reacción se integró 30 min a 0 °C. Después se añadieron 2,6 ml (34,9 mmol) de acetona anhidro y la preparación se continuó agitando 1 h a 0 °C. Después se añadió 90 ml de ácido clorhídrico 1 M y se permitió calentar la preparación durante 40 min a TA. Después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se frotó con petroléter con la adición de poca cantidad de dietiléter, se separó por filtración y se secó. Se obtuvieron 5,8 g (80 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 1,48 (s, 6 H).

30 CL/EM (Procedimiento 3): R_t = 0,89 min; EM (ESIneg): m/z = 305 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 20AÁcido 3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-benzoico



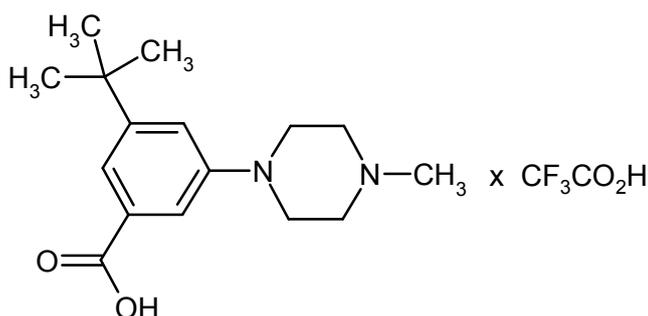
Análogamente a las instrucciones del ejemplo 19A se obtuvieron de 250 mg (0,76 mmol) del compuesto del ejemplo 15A y 0,25 ml (1,15 mmol) de *tert*-butil-3-oxoazetidín-1-carboxilato después de purificar mediante HPLC preparativa (Procedimiento 27) 65 mg (20 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,82 (a, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,09 (quart, 4H), 1,43 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 3): R_t = 1,01 min; EM (ESIneg): m/z = 418 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 21A

Trifluoroacetato de ácido 3-*tert*-butil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico



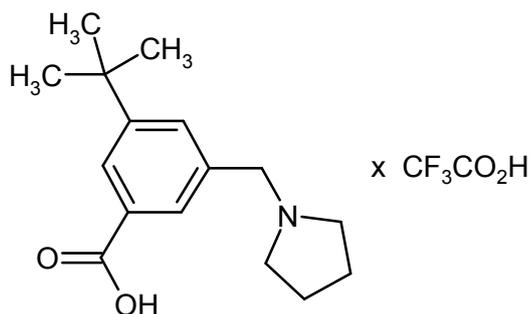
- 10 Se presentaron 500 mg (1,9 mmol) de ácido 3-bromo-5-*tert*-butilbenzoico y 233 mg (2,3 mmol) de 1-metilpiperazina en 12,7 ml de tolueno y se desgasificó con argón. A esta solución se añadió sucesivamente 32,2 mg (0,04 mmol) de aducto de *tert*-butilmetiléter de [2-(2-aminoetil)fenil](cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfano, 18,5 mg (0,04 mmol) de diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfano y 448,5 mg (4,7 mmol) de *tert*-butilato de sodio, se agitó la mezcla de reacción 30 min en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) a 130 °C. La preparación posteriormente se filtró caliente y el residuo se lavó bien con tolueno. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 13). Se obtuvieron así 255 mg (34 % d. t.) del compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,94 (a, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,91 (a, 2H), 3,53 (a, 2H), 3,17 (a, 2H), 2,99 (a, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

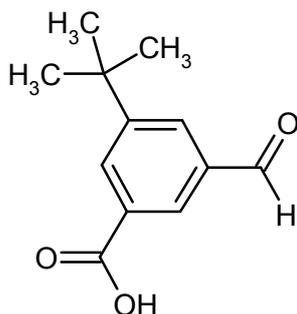
CL/EM (Procedimiento 3): R_t = 0,64 min; EM (ESlpos): m/z = 277 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 22A

Trifluoroacetato de ácido 3-*tert*-butil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoico



Etapa 1: ácido 3-*tert*-butil-5-formilbenzoico

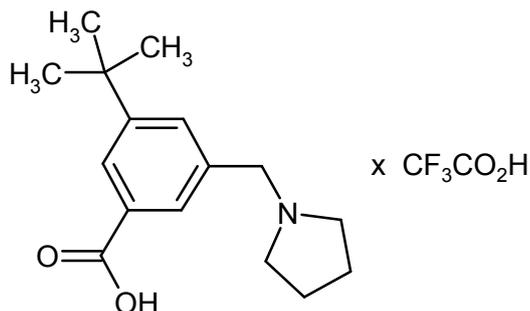


5 Se presentaron 0,38 g (1,7 mmol) de metil-3-*tert*-butil-5-formilbenzoato [para la preparación véase, p. ej., el documento WO 2008/ 089034-A2, intermedio K / etapa 1] en 20 ml de agua, se mezclaron con 0,5 g de hidróxido de litio-monohidrato y se agitó durante 1 h a TA. Después, la solución de reacción se ajustó con ácido clorhídrico 1 M a un valor de pH 2 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en el evaporador rotativo. Se obtuvieron 0,31 g (87 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,46-13,20 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 1,36 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 3): $R_t = 0,92$ min; EM (ESIpos): $m/z = 207$ (M+H) $^+$.

Etapa 2: trifluoroacetato de ácido 3-*tert*-butil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoico



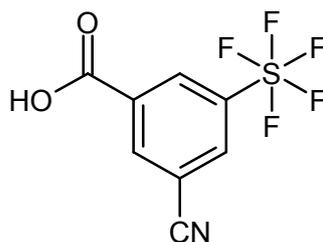
15 Se presentaron 500 mg (2,4 mmol) del compuesto del ejemplo 22A / etapa 1 en 24 ml de cloruro de metileno y sucesivamente se mezclaron con 258 mg (3,6 mmol) de pirrolidina, 719 mg (3,4 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio así como 1 ml (17,5 mmol) de ácido acético. La preparación se agitó durante 2 h a TA. Después la mezcla se mezcló con poca cantidad de agua y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 13). Se obtuvieron 560 mg (62 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,11 (a, 2H), 2,02 (a, 2H), 1,89 (a, 2H), 1,33 (s, 9H) [otras señales ocultas debajo de los picos de disolventes].

CL/EM (Procedimiento 3): $R_t = 0,64$ min; EM (ESIpos): $m/z = 262$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 23A

Ácido 3-ciano-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



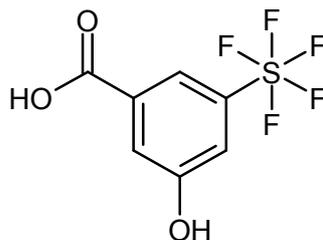
- 5 Se disolvieron 200 mg (0,61 mmol) del compuesto del ejemplo 15A en 2,0 ml de DMF y se desgasificó con argón. Después de la adición de 79 mg (0,67 mmol) de cianuro de zinc y 42 mg (0,04 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) la preparación se agitó durante 30 min en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) a 120 °C. Después del enfriado se separaron los sólidos por filtración, y el filtrado se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 15). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 115 mg (88 % de pureza, 61 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 14,18 (a, 1H), 8,89 (t, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,50 (t, 1H).

- 10 CL/EM (Procedimiento 3, ESI^{neg}): R_t = 0,83 min, m/z = 272 [M-H]⁻.

Ejemplo 24A

Ácido 3-hidroxi-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanyl)benzoico



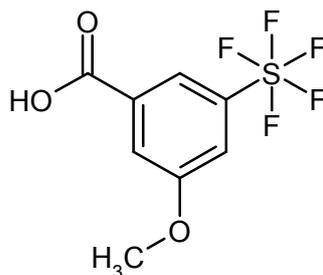
- 15 Se disolvieron 2,0 g (6,11 mmol) del compuesto del ejemplo 15A en 20 ml de dioxano y 2 ml de agua, se desgasificó con argón, se mezcló con 280 mg (0,31 mmol) de tris(dibencilidienacetona)dipaladio, 325 mg (0,76 mmol) de 2-di-*tert*-butilfosfina-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo así como 1,37 g (24,5 mmol) de hidróxido de potasio en polvo y se agitó durante 2 h a 100 °C. La preparación posteriormente se incorporó en 50 ml de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo dos veces respectivamente con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en diclorometano/pentano (9:1), el sólido se separó por filtración y la torta de filtro se secó al alto vacío. Se obtuvieron así 980 mg (59 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,58 (a, 1H), 10,74 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (t, 1H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESI^{neg}): R_t = 0,78 min, m/z = 263 [M-H]⁻.

Ejemplo 25A

- 25 Ácido 3-metoxi-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanyl)benzoico



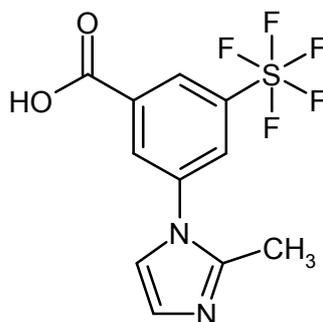
Se disolvieron 150 mg (0,57 mmol) del compuesto del ejemplo 24A en 1,5 ml de metanol, se mezclaron con 0,25 ml (1,14 mmol) de una solución al 25 % de metilato de sodio en metanol así como con 0,04 ml (0,62 mmol) de yoduro de metilo y se calentaron en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de

irradiación) durante 30 min a 120 °C. Después de enfriarse, la preparación se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se concentró levemente en el evaporador rotativo. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 96 mg (94 % de pureza, 57 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 4, ESI^{neg}): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 277$ [M-H]⁻.

5 Ejemplo 26A

Ácido 3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico



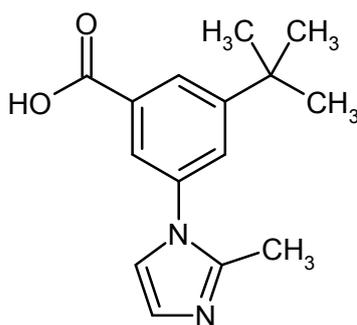
Se disolvieron 1,0 g (3,06 mmol) del compuesto del ejemplo 15A y 276 mg (3,36 mmol) de 2-metilimidazol en 20 ml de DMF y 2 ml de agua y se desgasificó con argón. Con cuidado se mezcló con 2,06 g (6,42 mmol) de bicarbonato de tetraetilamonio y a continuación con 232 mg (1,22 mmol) de yoduro de cobre(I) así como 177 mg (1,22 mmol) de 8-hidroxiquinolina. La mezcla se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 60 min a 160 °C. La preparación posteriormente se filtró, el filtrado se ajustó con ácido clorhídrico concentrado a un valor de pH 1 y se concentró al vacío. El residuo se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 17). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 238 mg (94 % de pureza, 22 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,61 (t, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,45 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 2,54 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESI^{pos}): $R_t = 0,57$ min, $m/z = 329$ [M+H]⁺.

Ejemplo 27A

20 Ácido 3-*tert*-butil-5-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)benzoico



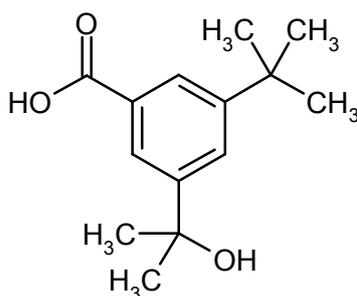
Análogamente a las instrucciones del ejemplo 26A se obtuvieron de 500 mg (1,95 mmol) de ácido 3-bromo-5-*tert*-butilbenzoico y 175 mg (2,14 mmol) de 2-metilimidazol 405 mg (56 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,15 (t, 1H), 7,97-7,93 (m, 3H), 7,78 (d, 1H) [otras señales ocultas debajo de los picos de disolventes].

CL/EM (Procedimiento 3, ESI^{pos}): $R_t = 0,56$ min, $m/z = 259$ [M+H]⁺.

Ejemplo 28A

Ácido 3-*tert*-butil-5-(2-hidroxiopropan-2-il)benzoico



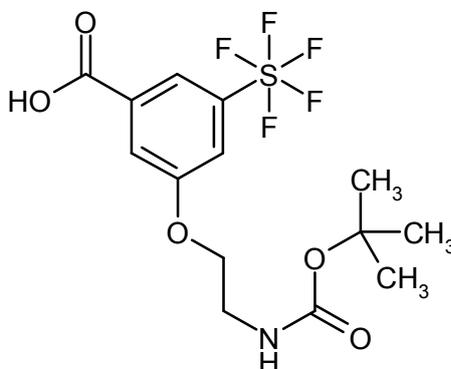
Se disolvieron 3,0 g (12,7 mmol) de ácido 3-*tert*-butil-5-(metoxicarbonil)benzoico en 40 ml de THF abs. Bajo enfriamiento con baño de hielo se añadieron gota a gota 12,7 ml de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en THF y la mezcla se continuó agitando durante 1 h sin enfriamiento. A continuación se añadieron otros 12,7 ml de solución de bromuro de metilmagnesio y nuevamente se agitó otra hora a TA. Después se añadieron nuevamente 12,7 ml de solución de bromuro de metilmagnesio y se agitó 72 h a TA. La preparación después se mezcló con solución saturada acuosa de cloruro de amonio y con ácido clorhídrico concentrado se ajustó a un valor de pH 1. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 15). Se eliminó el disolvente de las fracciones del producto en el evaporador rotativo y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 1,40 g (47 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,83 (a, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 5,14 (a, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,31 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): $R_t = 0,84$ min, $m/z = 235$ $[\text{M-H}]^-$.

15 Ejemplo 29A

Ácido 3-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etoxi}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico

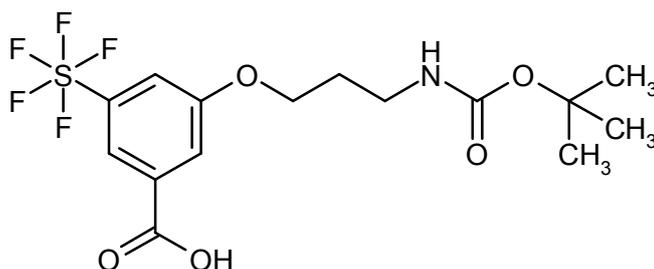


Se presentaron 150 mg (0,57 mmol) del compuesto del ejemplo 24A, 140 mg (0,63 mmol) de *tert*-butil-(2-brometil)carbamato y 388 mg (1,2 mmol) de carbonato de cesio en 1,5 ml de DMF y durante la noche se agitó a TA. Después se añadieron 1,7 ml de soda cáustica 1 M y la preparación se continuó agitando durante 1 h a TA. A continuación se acidificó levemente la mezcla de reacción con ácido acético concentrado y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Se obtuvieron 63 mg (26 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 3, ESIPos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 408$ $[\text{M+H}]^+$.

Ejemplo 30A

25 Ácido 3-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propoxi}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-benzoico



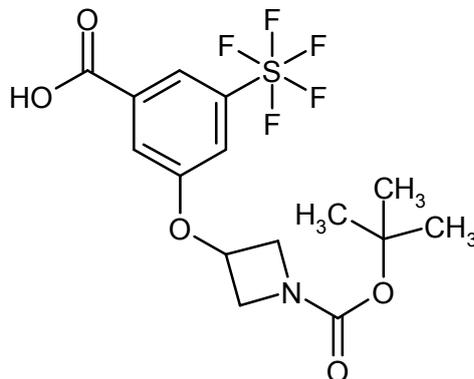
Se combinaron 1,25 g (4,73 mmol) del compuesto del ejemplo 24A bajo atmósfera de argón con 1,46 g (6,2 mmol) de *tert*-butil-(3-bromopropil)carbamato y 4,62 g (14,2 mmol) de carbonato de cesio en 25 ml de DMF y se agitaron a TA hasta la transformación completa. Después, la preparación se acidificó con ácido clorhídrico 4 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recogió en 25 ml de THF y 12 ml de agua y después de la adición de 596 mg (14,2 mmol) de hidróxido de litio-monohidrato se agitó durante 4 h a 40 °C. Después de finalizada la reacción, se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a un valor de pH 2. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en el evaporador rotativo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 19). Se obtuvieron 1,64 g (92 % de pureza, 76 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,73 (a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,10 (quart, 2H), 1,85 (quint, 2H), 1,36 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 1,10 min, m/z = 422 [M+H]⁺.

Ejemplo 31A

15 Ácido 3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il]oxi]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)-benzoico



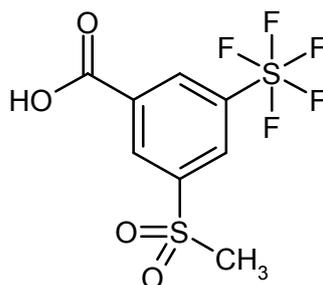
Se presentaron 100 mg (0,38 mmol) del compuesto del ejemplo 24A y 104 mg (0,42 mmol) de 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo junto con 259 mg (0,80 mmol) de carbonato de cesio en 1 ml de DMF y se agitó a 90 °C durante la noche. Después, la preparación se incorporó a 10 ml de ácido clorhídrico 0,1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Se obtuvieron 60 mg (88 % de pureza, 33 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,80 (a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

25 CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): R_t = 1,10 min, m/z = 418 [M-H]⁻.

Ejemplo 32A

Ácido 3-(metilsulfonil)-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico



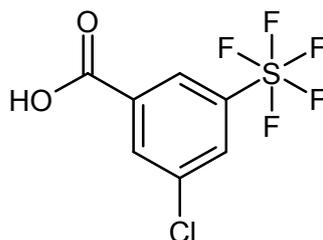
5 Una mezcla de 250 mg (0,764 mmol) del compuesto del ejemplo 15A, 86 mg (0,841 mmol) de metanosulfonato de sodio, 19 mg (0,168 mmol) de (S)-prolina y 23 mg (0,168 mmol) de carbonato de potasio en 3 ml de DMSO/agua (4:1) primero se desgasificó, después se mezcló con 16 mg (0,084 mmol) de yoduro de cobre(I) y finalmente se calentó bajo una atmósfera de argón en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 30 min a 150 °C. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró sobre poca cantidad de Celite y a continuación se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 9). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 83 mg (33 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 14,27 (a, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,56 (dd, 1H), 3,46 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): R_t = 0,75 min, m/z = 325 [M-H]⁻.

Ejemplo 33A

Ácido 3-cloro-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanyl)benzoico



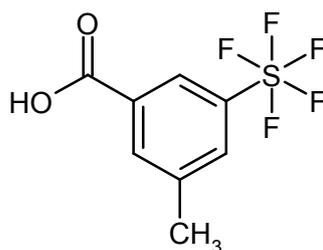
15 Una solución de 250 mg (0,764 mmol) del compuesto del ejemplo 15A en 3 ml de DMF anhidro primero se desgasificó, después se mezcló con 378 mg (3,82 mmol) de cloruro de cobre(I) y 73 mg (0,382 mmol) de yoduro de cobre(I) y finalmente se calentó bajo una atmósfera de argón en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 60 min a 150 °C. Después de enfriar a TA la mezcla de reacción sobre poca cantidad de Celite se filtró y a continuación mediante HPLC preparativa (Procedimiento 9) se separó en sus componentes. Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 127 mg (59 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 14,04 (a, 1H), 8,40 (t, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,20 (t, 1H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): R_t = 1,02 min, m/z = 281/283 [M-H]⁻.

Ejemplo 34A

25 Ácido 3-metil-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanyl)benzoico



Una solución de 250 mg (0,764 mmol) del compuesto del ejemplo 15A y 27 mg (0,023 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 2,5 ml de THF anhidro se mezclaron con 1,15 ml (2,29 mmol) de una solución 2

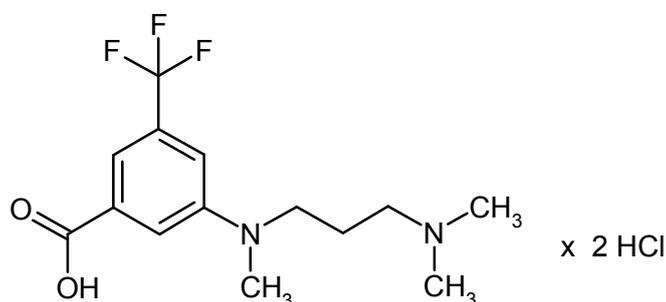
- 5 m de trimetilaluminio en una fracción de hexano y a continuación se calentó bajo una atmósfera de argón en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 120 min a 150 °C. Después de enfriar a TA la mezcla de reacción se mezcló con aprox. 10 ml de agua y se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 10 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y a continuación se concentró a sequedad en el evaporador rotativo por evaporación. El producto se aisló mediante HPLC preparativa (Procedimiento 9). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 98 mg (47 % d. t., 95 % de pureza) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,64 (muy ancho, 1H), 8,09 (a, 1H), 8,04 (a, 2H), 2,48 (s, 3H).

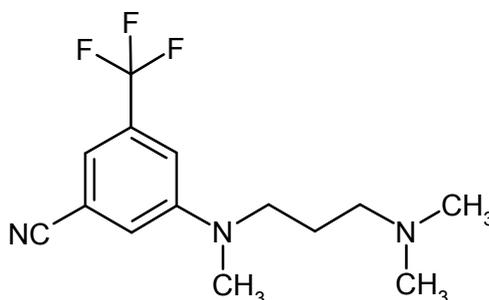
- 10 CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 261$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 35A

Clorhidrato de ácido 3-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-5-(trifluorometil)benzoico



Etapa 1: 3-[[3-(Dimetilamino)propil](metil)amino]-5-(trifluorometil)benzonitrilo

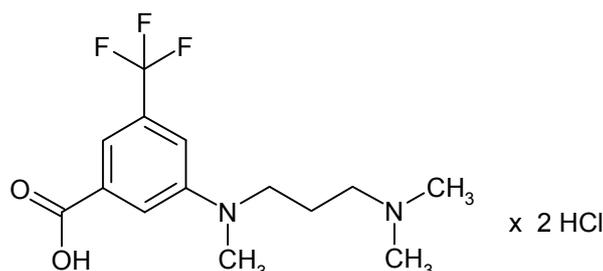


- 15 Se agitaron 500 mg (2,64 mmol) de 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo, 338 mg (2,91 mmol) de *N,N,N'*-trimetilpropan-1,3-diamina y 767 mg (5,52 mmol) de carbonato de potasio en 5,0 ml de DMSO durante 8 h a 110 °C. La mezcla de reacción a continuación se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 12). Se eliminó el disolvente de las fracciones del producto, se suspendió el residuo en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución saturada acuosa de carbonato de potasio y solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se obtuvieron 290 mg (38 % d. t.) del compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,44 (t, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,18 (t, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,62 (quint, 2H).

- 25 CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): $R_t = 0,72$ min, $m/z = 286$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

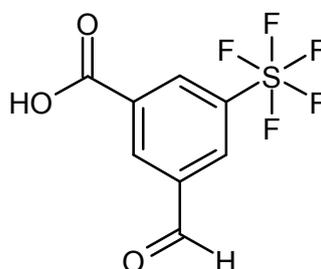
Etapa 2: clorhidrato de ácido 3-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-5-(trifluorometil)benzoico



5 Se presentaron 280 mg (0,98 mmol) del compuesto del ejemplo 35A / etapa 1 en 2,5 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado y se calentaron en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 60 min a 140 °C. Después de finalizada la reacción se concentró la preparación por evaporación y el residuo al vacío se secó. Se obtuvieron 370 mg (99 % d. t.) del compuesto del título.

Ejemplo 36A

Ácido 3-formil-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



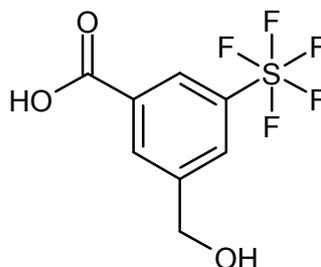
10 A una solución de 3,0 g (9,17 mmol) del compuesto del ejemplo 15A en 1,6 ml de THF abs., bajo enfriamiento en baño de hielo se añadieron gota a gota 11,5 ml (23 mmol) de una solución 2 M de cloruro de 2-propilmagnesio en dietiléter. Después de finalizada la adición se continuó agitando otros 30 min sin enfriamiento. A continuación, se mezcló bajo enfriamiento en baño de hielo con 1,76 ml (22,9 mmol) de DMF y se continuó agitando otros 30 min sin enfriamiento. La preparación después se mezcló con 20 ml de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad en el evaporador rotativo. El residuo se suspendió en 50 ml de diclorometano/ pentano (1:1) y el sólido se separó por filtración y se secó. Las impurezas aún existentes se eliminaron mediante HPLC preparativa (Procedimiento 22). Se obtuvieron así 780 mg (31 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,06 (a, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).

20 CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): R_t = 0,87 min, m/z = 275 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 37A

Ácido 3-(hidroximetil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



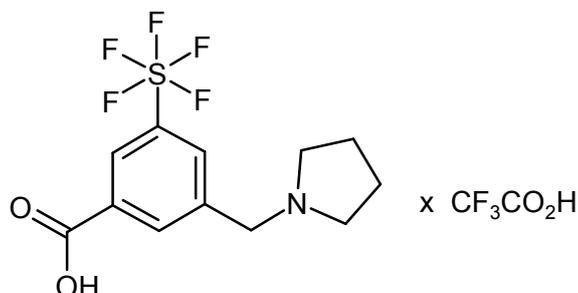
25 A una solución de 90 mg (0,32 mmol) del compuesto del ejemplo 36A en 3,2 ml de diclorometano se añadieron sucesivamente 54 mg (0,49 mmol) de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina, 97 mg (0,46 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y 0,13 ml (2,35 mmol) de ácido acético y se agitó durante 1 h a TA. La preparación después se mezcló con poca cantidad de agua y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Después de concentrar por evaporación las fracciones correspondientes y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 60 mg (66 % d. t.) del compuesto del título como producto de la reacción.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,68 (a, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,62 (a, 1H), 4,67 (s, 2H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESI $_{\text{neg}}$): $R_t = 0,78$ min, $m/z = 277$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 38A

- 5 Trifluoroacetato de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoico

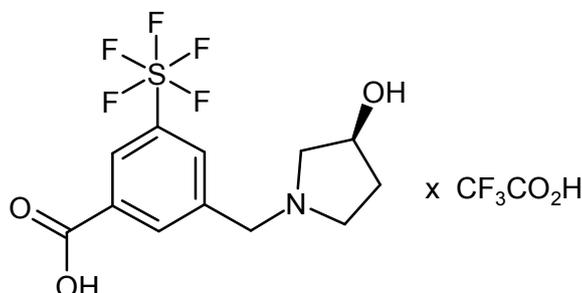


- 10 A una solución de 50 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 36A en 1,8 ml de THF abs. se añadieron 0,03 ml (0,36 mmol) de pirrolidina y 0,001 ml (0,018 mmol) de ácido acético y se agitó durante 1 h a TA. A continuación se mezcló con poca cantidad de agua y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 70 mg (87 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 4, ESI $_{\text{pos}}$): $R_t = 0,53$ min, $m/z = 332$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 39A

- 15 Trifluoroacetato de ácido 3-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico

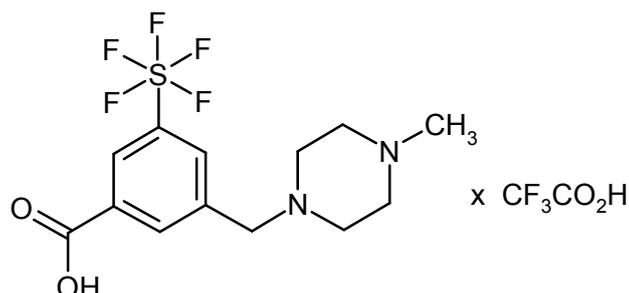


Análogamente a las instrucciones del ejemplo 38A se obtuvieron de 100 mg (0,36 mmol) del compuesto del ejemplo 36A y 63 mg (0,72 mmol) de (S)-3-hidroxipirrolidina 140 mg (84 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 4, ESI $_{\text{pos}}$): $R_t = 0,48$ min, $m/z = 348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 40A

Trifluoroacetato del ácido 3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



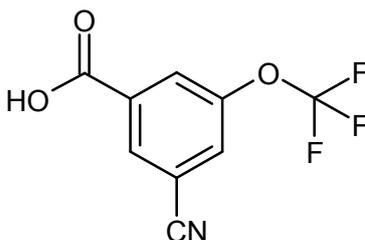
Análogamente a las instrucciones del ejemplo 38A se obtuvieron de 150 mg (0,54 mmol) del compuesto del ejemplo 36A y 109 mg (1,09 mmol) de *N*-metilpiperazina 205 mg (80 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,80 (a, 1H), 9,52 (a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,79 (m, 3H), 2,37 (m, 2H).

5 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,60$ min, $m/z = 361$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 41A

Ácido 3-ciano-5-(trifluorometoxi)benzoico



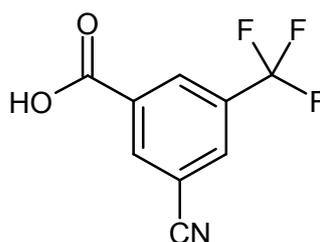
10 Una mezcla de 2,0 g (7,02 mmol) de ácido 3-bromo-5-(trifluorometoxi)benzoico, 906 mg (7,72 mmol) de cianuro de zinc y 486 mg (0,42 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 23 ml de DMF primero se desgasificó y después se calentó 4 h bajo reflujo bajo una atmósfera de argón. Después se añadieron otros 243 mg (0,21 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 453 mg (3,86 mmol) de cianuro de zinc y la mezcla 16 h se continuó agitando bajo reflujo. La preparación después se concentró al vacío hasta un volumen de aprox. 5 ml y se incorporó a 100 ml de soda cáustica 0,1 M. El sólido formado se separó por filtración, el filtrado con ácido clorhídrico concentrado se ajustó a un valor de pH 1 y la precipitación formada se separó nuevamente por filtración. El filtrado se extrajo dos veces respectivamente con 50 ml de *tert*-butilmetiléter, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se aisló mediante HPLC preparativa (Procedimiento 20). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 75 mg (92 % de pureza, 4 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,99 (a, 1H), 8,35 (t, 1H), 8,33 (a, 1H), 8,11 (a, 1H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIneg): $R_t = 0,85$ min, $m/z = 230$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 42A

Ácido 3-ciano-5-(trifluorometil)benzoico

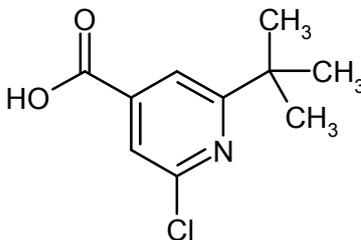


25 Una mezcla de 2,0 g (7,43 mmol) de ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico [US 2006/0069261-A1, compuesto 1,2], 995 mg (8,48 mmol) de cianuro de zinc y 859 mg (0,743 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 75 ml de DMF/agua (99:1) primero se desgasificó y después bajo una atmósfera de argón se calentó durante 3 h a 120 °C. Después de enfriar a TA, se diluyó con aprox. 300 ml de agua y se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 150 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y a continuación se concentró a sequedad en el evaporador rotativo. El producto se aisló mediante HPLC preparativa (Procedimiento 9). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 421 mg (26 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,03 (a, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,42 (t, 1H).

35 CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): $R_t = 0,82$ min, $m/z = 214$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 43A

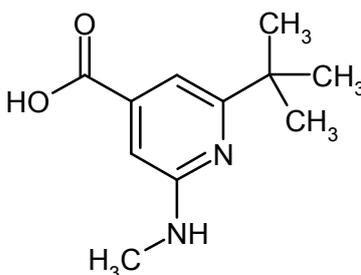
Ácido 2-*terc*-butil-6-cloroisonicotínico

- 5 Se calentaron 1,0 g (4,39 mmol) de metiléster de ácido 2-*terc*-butil-6-cloroisonicotínico [Lit.: O. Isler *et al.*, *Helvetica Chimica Acta* 1955, 38 (4), 1033-1046] en 17 ml de THF y 8,8 ml (8,8 mmol) de soda cáustica 1 M durante 30 min bajo reflujo. Después de enfriada la preparación se ajustó con ácido clorhídrico concentrado a un valor de pH 1 y en el evaporador rotativo se concentró casi por completo. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con poca cantidad de agua y se secó. Se obtuvieron 870 mg (93 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,00$ min, $m/z = 214$ $[M+H]^+$.

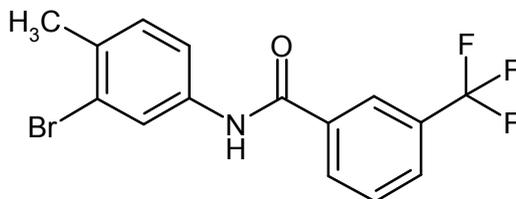
Ejemplo 44A

- 10 Ácido 2-*terc*-butil-6-(metilamino)isonicotínico



- 15 Se calentó 1,0 g (4,39 mmol) de metiléster de ácido 2-*terc*-butil-6-cloroisonicotínico [Lit.: O. Isler *et al.*, *Helvetica Chimica Acta* 1955, 38 (4), 1033-1046] con 3,8 ml (43,9 mmol) de una solución acuosa al 40 % de metilamina en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 6 h a 160 °C. Después de enfriarse los componentes volátiles se separaron en el evaporador rotativo. El residuo se recogió en 4 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado y nuevamente se calentaron en el microondas durante 1 h a 130 °C. El producto después se aisló directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 12). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 180 mg (92 % de pureza, 18 % d. t.) del compuesto del título.

- 20 CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,39$ min, $m/z = 209$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 45A*N*-(3-bromo-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

- 25 Se disolvieron 5,51 g (29,6 mmol) de 3-bromo-4-metilanilina en 127 ml de diclorometano, sucesivamente se mezclaron con 6,18 g (29,6 mmol) de cloruro de ácido 3-(trifluorometil)benzoico y 4,54 ml (32,6 mmol) de trietilamina y se agitó 30 min a TA. Al vacío se eliminaron todos los componentes volátiles y el residuo se suspendió en 50 ml de metanol. El cuerpo sólido se separó por filtración y el filtrado se incorporó a 100 ml de ácido clorhídrico 1 M. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 7,05 g (90 % de pureza, 60 % d. t.) del compuesto del título.

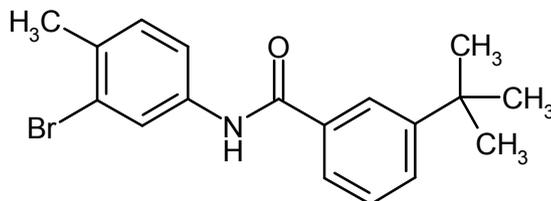
- 30 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (t,

1H), 7,68 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 2,33 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 1, ESIpos): $R_t = 1,44$ min, $m/z = 360$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 46A

N-(3-bromo-4-metilfenil)-3-*tert*-butilbenzamida



5

Se disolvieron 285 mg (1,53 mmol) de 3-bromo-4-metilnilina, 300 mg (1,68 mmol) de ácido 3-*tert*-butilbenzoico y 698 mg (1,83 mmol) de HATU en 3 ml de DMF, se mezclaron con 0,32 ml (1,83 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó 16 h a TA. La preparación posteriormente se incorporó a 20 ml de soda cáustica 0,1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo se obtuvieron 490 mg (88 % d. t.) del compuesto del título.

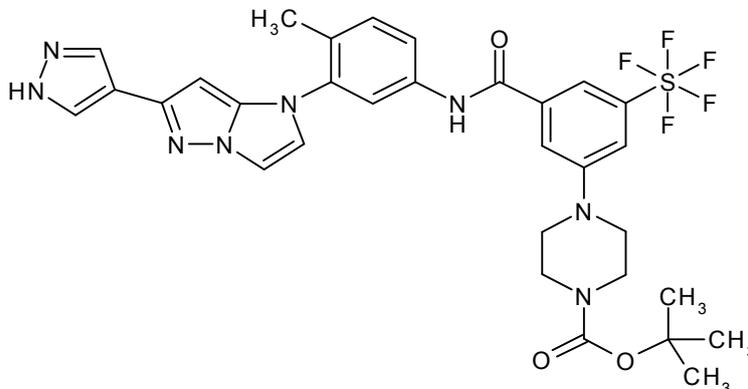
10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,26 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,35$ min, $m/z = 347$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 47A

tert-butil-4-[3-((4-metil-3-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil)carbamoil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]piperazin-1-carboxilato



20

El compuesto del ejemplo 16A (320 mg, 0,74 mmol) se disolvió en 2,3 ml de DMF, se añadieron HATU (309 mg, 0,81 mmol) y a continuación 4-metilmorfolina (0,32 ml), y la mezcla se agitó 30 min a TA. A continuación se añadieron a -5 °C el compuesto del ejemplo 7A (103 mg, 0,37 mmol) y se agitó otras 16 h a TA. Después se añadieron algunos milímetros de solución concentrada acuosa de amoníaco. La mezcla se agitó 15 min a TA y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución conc. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 28). Se obtuvieron 210 mg (de pureza 61 %, 50 % d. t.) del compuesto del título, que se usaron sin otra purificación en el próximo paso de síntesis.

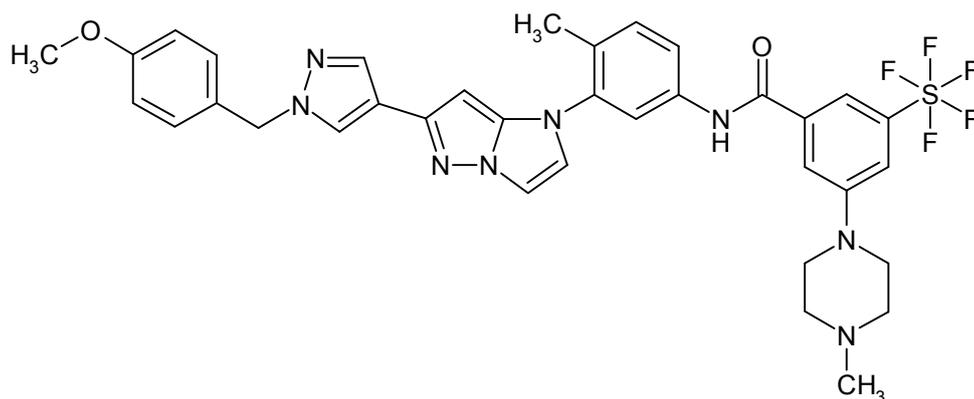
25

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,19$ min, $m/z = 692$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 48A

N-(3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida

30



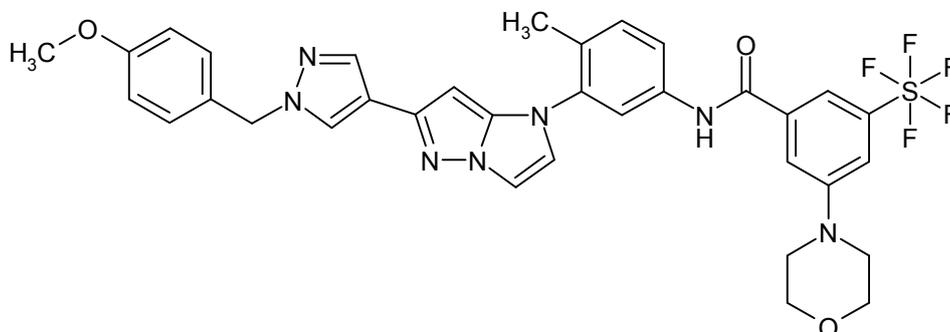
- 5 Se disolvieron 70 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 8A, 62,9 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 17A y 62 mg (0,16 mmol) de HATU 0,79 ml de DMF, se mezclaron con 0,07 ml (0,41 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó durante 1 h a TA. A continuación se incorporó la preparación a 10 ml de soda cáustica 0,1 M, se agitó después 10 min a TA y se separó por filtración el precipitado formado. El sólido se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 94 mg (94 % de pureza, 89 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,52 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 5H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,90 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) [otras señales ocultas debajo de los picos de disolventes].

- 10 CL/EM (Procedimiento 4, ESIspos): $R_t = 0,86$ min, $m/z = 727$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 49A

N-(3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-metilfenil}-3-(morfolin-4-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida

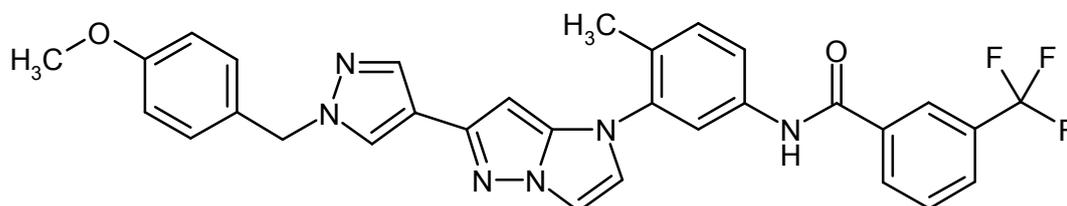


- 15 Se disolvieron 82 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 8A, 59 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 18A y 73 mg (0,192 mmol) de HATU en 1 ml de DMF. A continuación se añadieron 53 μl (0,48 mmol) de 4-metilmorfolina. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 16 h a TA, se mezcló con 10 ml de soda cáustica 0,1 M, donde el producto precipitó en forma de sólido. Se agitó otros 10 min más, después se separó por filtración con succión el producto, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 104 mg (70 % d. t., 77 % de pureza) del compuesto del título en forma de sólido de color marrón grisáceo.

- 20 CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): $R_t = 1,21$ min, $m/z = 714$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 50A

N-(3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-metilfenil}-3-(trifluorometil)benzamida

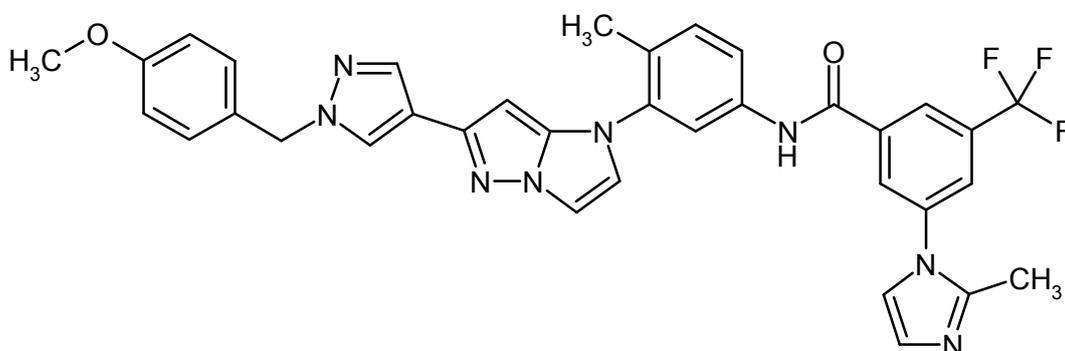


Se disolvieron 55 mg (0,19 mmol) del compuesto del ejemplo 5A y 74 mg (0,21 mmol) del compuesto del ejemplo 45A en 1,24 ml de DMF y 0,12 ml de agua y se mezcló cuidadosamente con 126 mg (0,39 mmol) de bis(tetraetilamonio)carbonato. La mezcla se desgasificó con argón y a continuación se mezcló con 14,3 mg (0,08 mmol) de yoduro de cobre(I) y 10,9 mg (0,08 mmol) de 8-hidroxiquinolina. La preparación después se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 1 h a 160 °C. Después de enfriarse, se vertió la mezcla en 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 11). Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 26 mg (57 % de pureza, 14 % d. t.) del compuesto del título, que se continuó haciendo reaccionar en esta forma.

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,14$ min, $m/z = 571$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 51A

N-(3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-metilfenil}-3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida

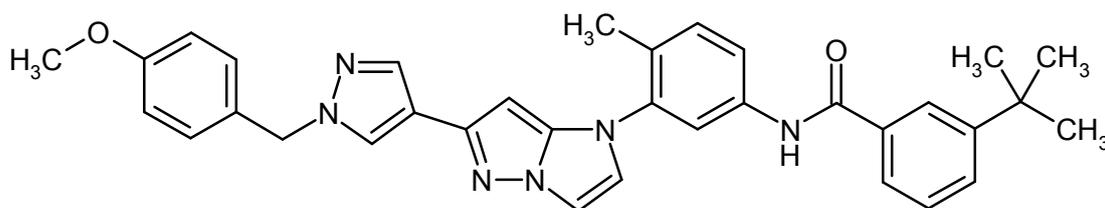


Se hicieron reaccionar 60 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 8A y 31,6 mg (0,12 mmol) de ácido 3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-benzoico [Lit.: documento WO 2004/005281-A1, Ejemplo 91b] análogamente a la instrucción del ejemplo 48A y se procesaron. Se obtuvieron 61 mg (77 % d. t.) del compuesto del título.

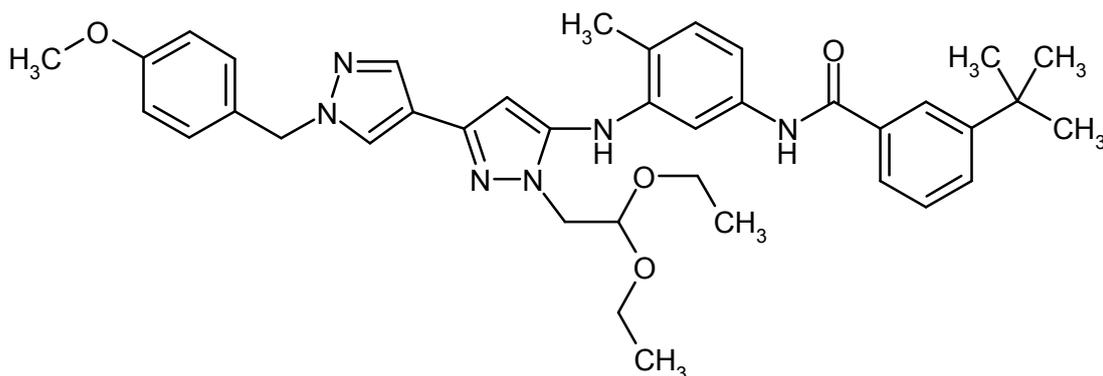
CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,83$ min, $m/z = 651$ $[M+H]^+$.

20 Ejemplo 52A

3-*tert*-butil-*N*-(3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-metilfenil)benzamida



Etapa 1: 3-*tert*-butil-*N*-(3-{[1-(2,2-dietoxietil)-1'-(4-metoxibencil)-1*H*,1'*H*-3,4'-bipirazol-5-il]amino}-4-metilfenil)benzamida

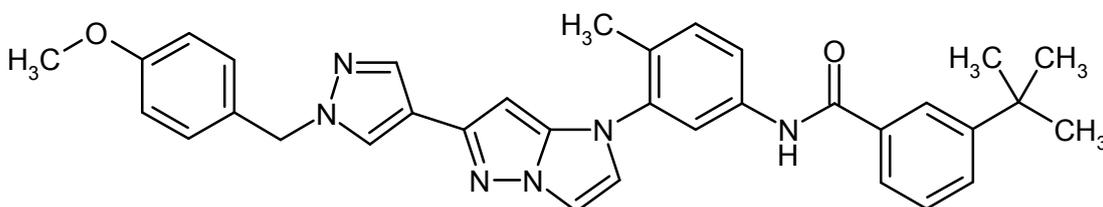


5 Se desgasificaron con argón 200 mg (0,44 mmol, de pureza 85 %) del compuesto del ejemplo 2A y 199 mg (0,57 mmol) del compuesto del ejemplo 46A en 2,18 ml de 1,4-dioxano. Se añadieron 9,9 mg (0,044 mmol) de acetato de paladio(II), 38,3 mg (0,066 mmol) de Xantphos y 431 mg (1,32 mmol) de carbonato de cesio y se calentó la mezcla en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 30 min a 150 °C. La preparación posteriormente se filtró sobre kieselgur y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida a través de gel de sílice (eluyente diclorometano/acetato de etilo 1:1). Las fracciones del producto se concentraron al vacío y el residuo se secó. Se obtuvieron 180 mg (63 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10,04 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,28-7,22 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,82 (t, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,06 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 1,38 min, m/z = 651 [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-*tert*-butil-*N*-(3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il}-4-metilfenil)benzamida

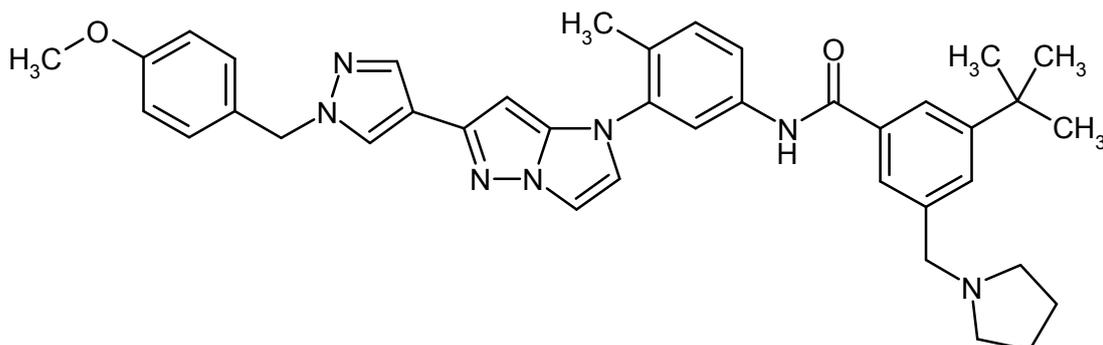


15 Se calentaron 150 mg (0,23 mmol) del compuesto del ejemplo 52A / etapa 1 en 1,2 ml de etanol y 58 μl (0,12 mmol) de ácido sulfúrico 2 M en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 30 min a 120 °C. La preparación después se concentró al vacío y el residuo se secó. Se obtuvieron así 140 mg (78 % de pureza, 85 % d. t.) del compuesto del título, que se usaron en las reacciones posteriores sin otra purificación.

20 CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): R_t = 1,27 min, m/z = 559 [M+H]⁺.

Ejemplo 53A

3-*tert*-butil-*N*-(3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il}-4-metilfenil)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida



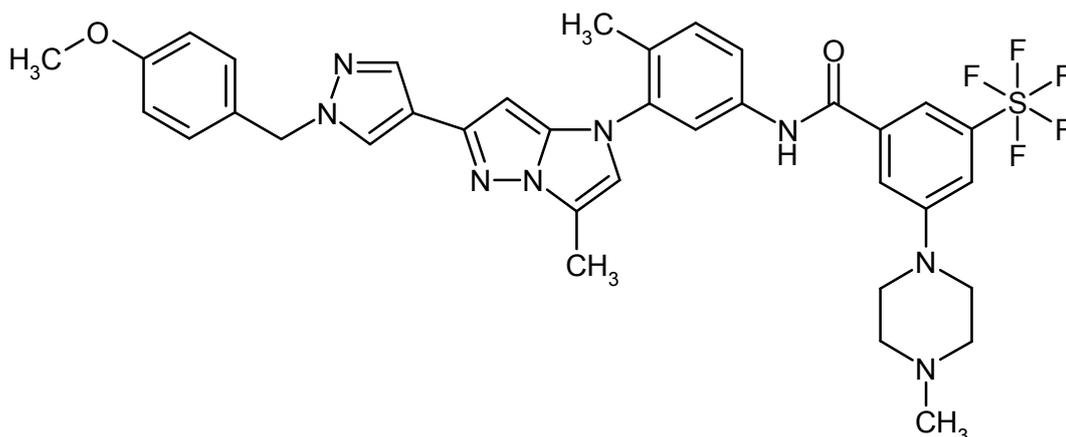
25 Se hicieron reaccionar 70 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 8A y 51 mg (0,14 mmol) del compuesto del

ejemplo 22A análogamente a la instrucción del ejemplo 48A. Se obtuvieron 83 mg (88 % de pureza, 83 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,91$ min, $m/z = 642$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 54A

- 5 *N*-(3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-metilfenil}-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



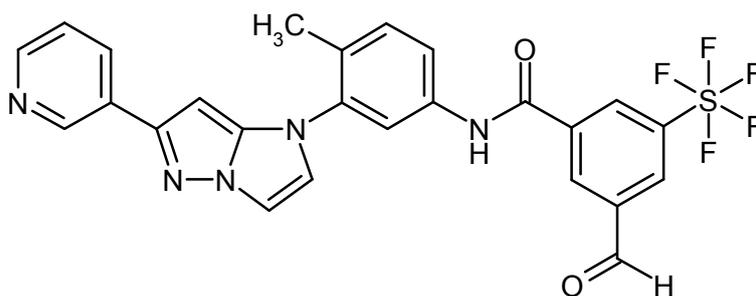
10 Se hicieron reaccionar 70 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 9A y 78 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 17A análogamente a la instrucción del ejemplo 48A y se procesaron. Se obtuvieron 125 mg (95 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 10,50 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) [otras señales ocultas debajo de los picos de disolventes].

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 741$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 55A

- 3-Formil-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



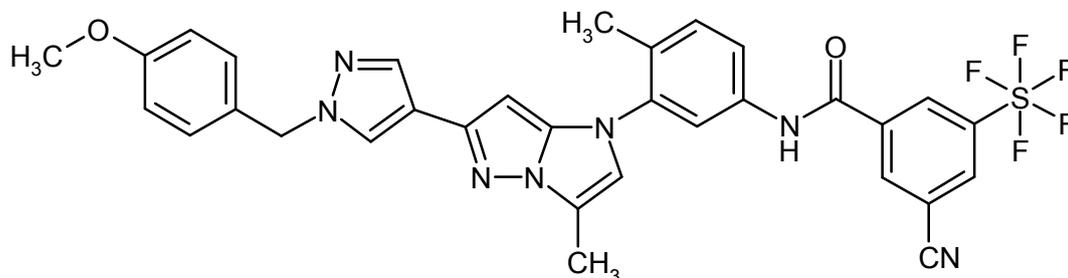
20 Se disolvieron 320 mg (1,11 mmol) del compuesto del ejemplo 6A, 336 mg (1,22 mmol) del compuesto del ejemplo 36A y 504 mg (1,33 mmol) de HATU en 3,3 ml de DMF, se mezclaron con 0,23 ml (1,33 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó durante 3 h a TA. A continuación la preparación se incorporó a 30 ml de solución semiconcentrada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Después de 10 min de agitación adicional a TA se separó por filtración el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 12). Las fracciones del producto se concentraron, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo se obtuvieron 100 mg (16 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 10,88 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 548$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 56A

3-ciano-*N*-(3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metil-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-metilfenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



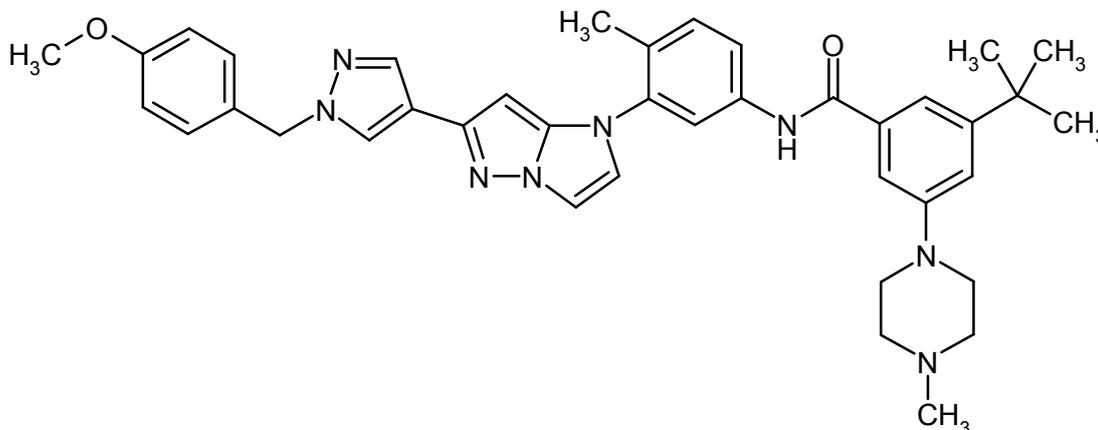
5

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) del compuesto del ejemplo 9A y 66 mg (0,24 mmol) del compuesto del ejemplo 23A análogamente a la instrucción del ejemplo 48A y se procesaron. Se obtuvieron 153 mg (77 % de pureza, 73 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 1, ESIpos): $R_t = 2,66$ min, $m/z = 576$ $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 57A

3-*tert*-butil-*N*-(3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-metilfenil}-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

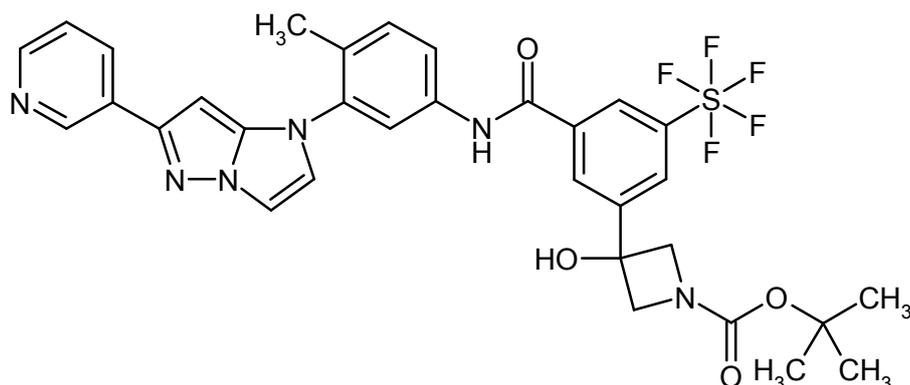


15 Se disolvieron 65 mg (0,13 mmol) del compuesto del ejemplo 8A, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del ejemplo 21A y 58 mg (0,15 mmol) de HATU en 0,73 ml de DMF, se mezclaron con 0,07 ml (0,63 mmol) de 4-metilmorfolina y se agitaron 16 h a TA. Después se mezcló con 10 ml de soda cáustica 0,1 M y se continuó agitando otros 10 min a TA. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 70 mg (76 % de pureza, 64 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 1, ESIpos): $R_t = 1,16$ min, $m/z = 657$ $[M+H]^+$.

20 Ejemplo 58A

3-hidroxi-3-[3-({4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}carbamoil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

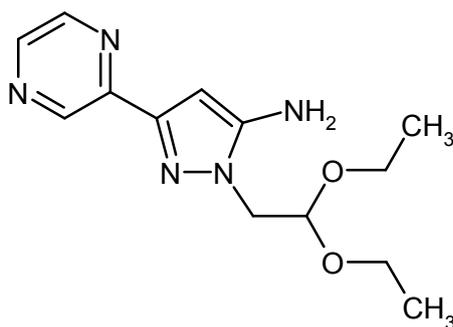


5 Se presentaron 64 mg (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 20A y 70 mg (0,18 mmol) de HATU en 0,88 ml de DMF, se mezclaron con 0,13 ml (1,22 mmol) de 4-metilmorfolina y se agitaron 30 min a TA. A -5 °C se añadieron 44 mg (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y la mezcla después se agitó 16 h a TA. La preparación posteriormente se mezcló con agua y soda cáustica 2 M y se agitó 15 min a TA. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 67 mg (93 % de pureza, 60 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,07$ min, $m/z = 691$ [M+H]⁺.

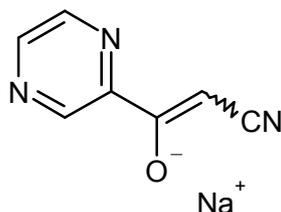
Ejemplo 59A

1-(2,2-dietoxietil)-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina



10

Etapa 1: 2-ciano-1-(pirazin-2-il)etenolato de sodio

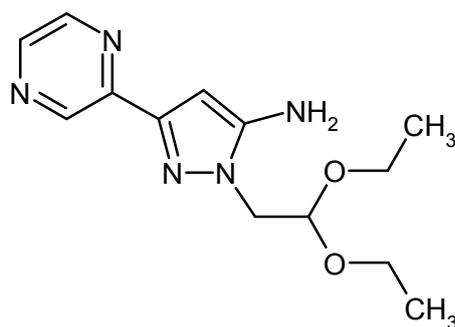


15

A una suspensión de 434 mg hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral) en 10 ml de THF, que se calentó bajo reflujo, se añadió gota a gota una solución de 1,5 g (10,9 mmol) de metiléster del ácido pirazin-2-carboxílico y 446 mg (10,9 mmol) de acetonitrilo en 16,5 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó 20 h bajo reflujo. Después de enfriarse se añadieron 50 ml de metil-*tert*-butiléter y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado que se formó allí se separó por filtración con succión sobre una frita y se secó en la bomba de vacío con aceite. Se obtuvieron de esta manera 1,77 g (96 % d. t.) del compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin otra caracterización.

20

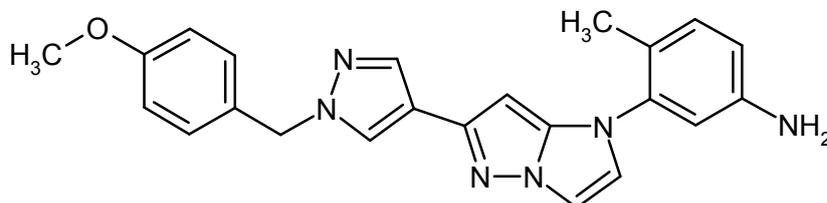
Etapa 2: 1-(2,2-dietoxietil)-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina



- 5 Se suspendieron 1,76 g (10,4 mmol) de la sal de sodio del ejemplo 59A / etapa 1 en 10,5 ml de etanol y sucesivamente se mezclaron con 1,62 g (10,9 mmol) de (2,2-dietoxietil)hidrazina, 0,6 ml (10,4 mmol) de ácido acético y 52 μ l de ácido clorhídrico 1 M. Después de calentar dos horas bajo reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó respectivamente una vez, con respectivamente 30 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y después de filtrar se concentró al vacío. El producto en bruto así obtenido se purificó por medio de un sistema Biotage (50 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/0-10 % metanol). Se obtuvieron de esta manera 1,17 g (40 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,00 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,84 (t, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,63 (dq, 2H), 3,41 (dq, 2H), 1,04 (t, 6H).
- CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,79$ min, $m/z = 278$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 60A

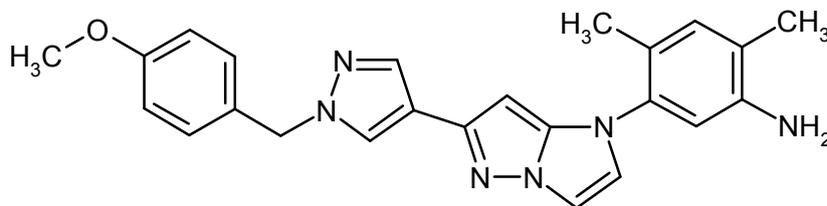
3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il}-4-metilaniлина



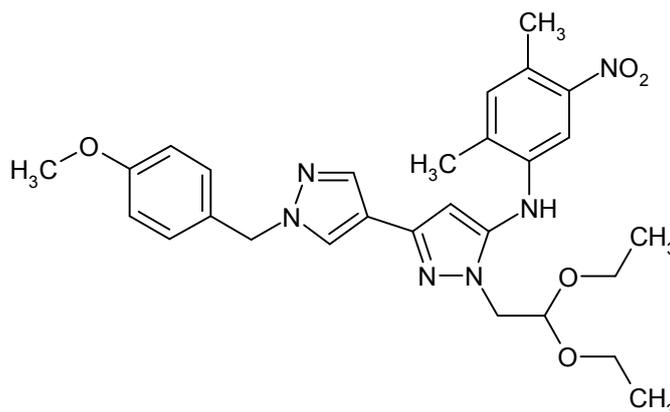
- 15 Se hicieron reaccionar 490 mg (1,14 mmol) del compuesto del ejemplo 8A / etapa 2 en analogía con el ejemplo 9A / etapa 3 y se procesaron. La preparación en este caso se calentó 30 min (en lugar de 1,5 h) bajo reflujo. Se obtuvieron 436 mg (77 % d. t., 80 % de pureza) del compuesto del título.
- CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,89$ min, $m/z = 399$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 61A

5-{6-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il}-2,4-dimetilanilina



Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2,4-dimetil-5-nitrofenil)-1'-(4-metoxibencil)-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina

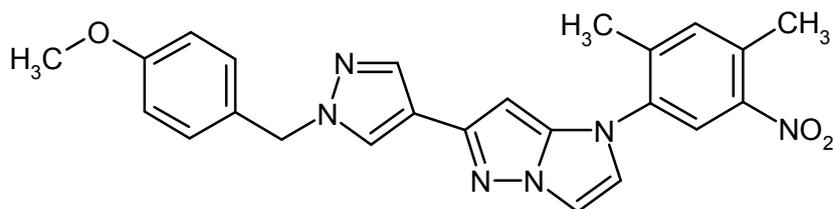


5 Se hicieron reaccionar 980 mg (2,64 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en analogía con el ejemplo 9A. A diferencia del procesamiento allí descrito, en este caso la preparación se filtró a través de kieselgur, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 35). Se obtuvieron 1,12 g (66 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,81 (t, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,00 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 2, ESIpos): $R_t = 2,68$ min, $m/z = 535$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Etapa 2: 1-(2,4-dimetil-5-nitrofenil)-6-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

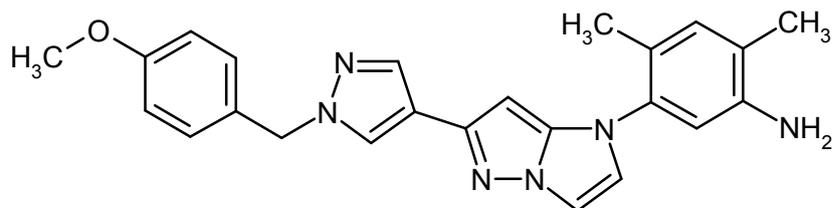


15 Se calentaron 1,12 g (2,10 mmol) del compuesto del ejemplo 61A / etapa 1 en 21 ml de etanol con la adición de 2,5 ml (5,03 mmol) de ácido sulfúrico 2 M durante 16 h bajo reflujo. Después de enfriada la preparación se separó por filtración el precipitado resultante, se lavó con etanol y se secó. La torta de filtro se recogió en 20 ml de acetato de etilo, y la solución se lavó respectivamente con 10 ml de solución saturada acuosa de carbonato de potasio y solución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se eliminó el disolvente del filtrado en el evaporador rotativo y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 410 mg (44 % d. t.) del compuesto del título.

20 (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,05 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,96 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 443$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 5-{6-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il}-2,4-dimetilanilina



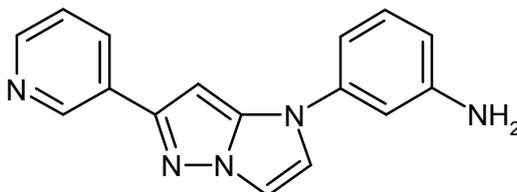
25 Se hicieron reaccionar 200 mg (0,45 mmol) del compuesto del ejemplo 61A / etapa 2 en analogía con el ejemplo 61A. Después de finalizada la reacción se filtró la preparación, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 21). Las fracciones que contenían el producto se combinaron se concentraron casi por completo al vacío y se tornaron alcalinas con poca cantidad de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se separó por filtración el precipitado formado, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 120 mg (64 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 6,94-6,88 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

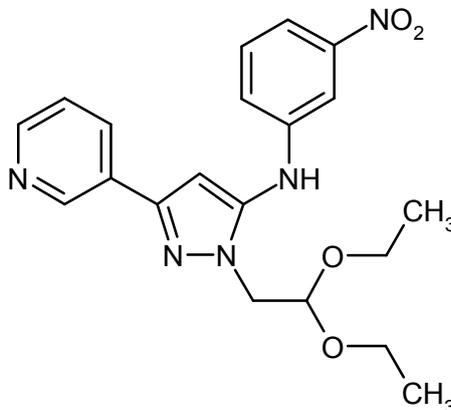
CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,94$ min, $m/z = 413$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 62A

5 3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(3-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina

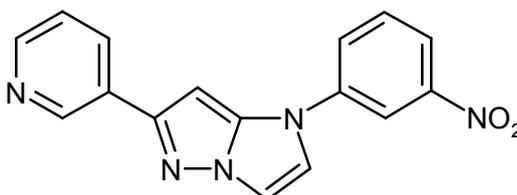


10 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 6A / etapa 1 se obtuvieron de 1,0 g (3,62 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 804 mg (3,98 mmol) de 1-bromo-3-nitrobenzono 1,26 g (87 % d. t.) del compuesto del título. La aislación cromatográfica del producto en este caso se efectuó mediante MPLC (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 1:2); se prescindió de una agitación posterior con diisopropiléter.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,02 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,08 (dt, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H, parcialmente cubierta por la señal CHCl_3 -Signal), 6,47 (s, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 2H), 1,28 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 398$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 1-(3-Nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol



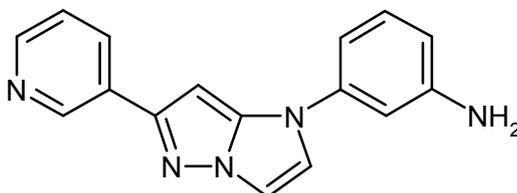
20 Una solución de 1,25 g (3,14 mmol) del compuesto del ejemplo 62A / etapa 1 en 12,5 ml de etanol se mezcló con 3,8 ml (7,55 mmol) de ácido sulfúrico 2 M y a continuación se calentó durante 15 minutos en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) a 130 °C. Después de enfriar a TA la mezcla de reacción se añadió bajo agitación a aprox. 25 ml de solución saturada acuosa de carbonato de potasio. Esta mezcla se extrajo dos veces respectivamente con aprox. 50 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se concentró al vacío y el residuo a continuación se secó al alto vacío. Se obtuvieron 874 mg (82 % d. t., 91 % de pureza) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,13 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,26 (dt, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H),

8,12 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H).

CL/EM (Procedimiento 2, ESIpos): $R_t = 1,72$ min, $m/z = 306$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



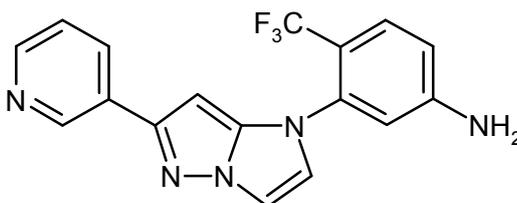
- 5 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 9A / etapa 3 se obtuvieron de 855 mg (2,80 mmol) del compuesto del ejemplo 62A / etapa 2 760 mg (98 % d. t.) del compuesto del título. El tiempo de reacción en este caso fue de 30 minutos.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,09 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,21 (dt, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,49 (dd, 1H), 5,41 (s, ancho, 2H).

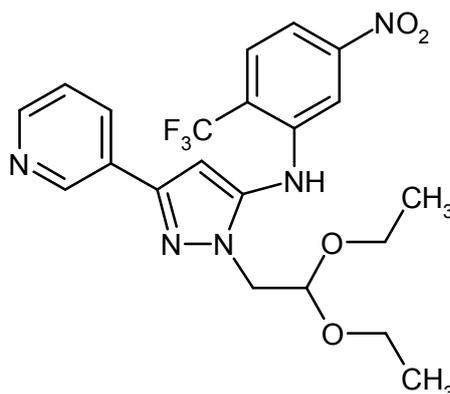
- 10 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,57$ min, $m/z = 276$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 63A

3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]-4-(trifluorometil)anilina



Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-[5-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina

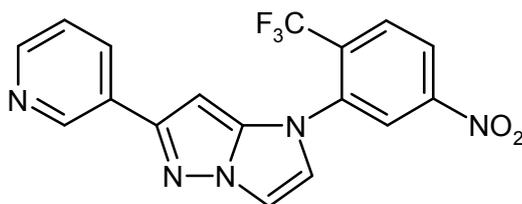


- 15 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 1 se obtuvieron de 1,50 g (5,43 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 1,47 g (5,43 mmol) de 2-bromo-4-nitro-1-(trifluorometil)benceno 2,03 g (75 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,11 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,14 (dt, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,15 (d, 2H), 3,56 (dq, 2H), 3,36 (dq, 2H), 0,94 (t, 6H).

- 20 CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,24$ min, $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: 1-[5-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

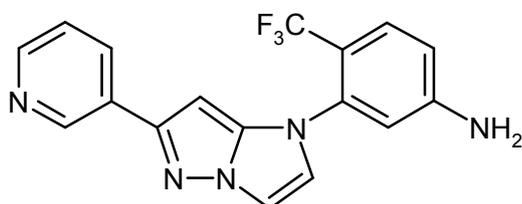


5 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 2 se obtuvo de 2,03 g (4,36 mmol) del compuesto del ejemplo 63A / etapa 1 un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía por medio un sistema Biotage (50 g de columna Snap; eluyente gradiente diclorometano/metanol, de 2 % metanol a 8 % metanol con aumento constante). Se obtuvieron de esta manera 1,17 g (65 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,08 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,20 (dt, 1H), 8,14-8,18 (m, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,20 (s, 1H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,05$ min, $m/z = 374$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]-4-(trifluorometil)anilina



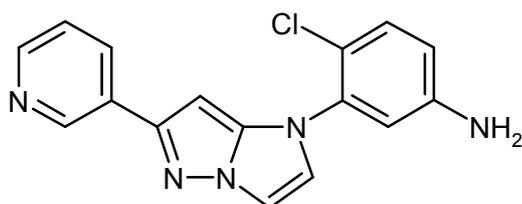
10 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 3 se obtuvieron de 1,17 g (3,13 mmol) del compuesto del ejemplo 63A / etapa 2, 866 mg (78 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,05 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,17 (dt, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,84 (s, 2H).

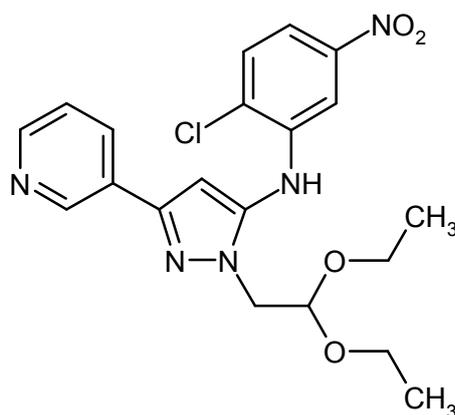
15 CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 344$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 64A

4-cloro-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



Etapa 1: N-(2-cloro-5-nitrofenil)-1-(2,2-dietoxietil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina



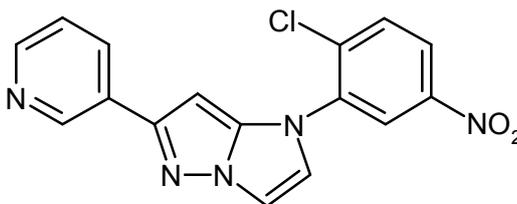
20

Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 9A / etapa 1 se obtuvieron de 1,0 g (3,62 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 941 mg (3,98 mmol) de 1-bromo-2-cloro-5-nitrobenzoceno 1,26 g (80 % d. t.) del compuesto del título. El tiempo de reacción en el microondas en este caso fue de 1 h a una temperatura de 140 °C. La aislación cromatográfica del producto se efectuó mediante MPLC (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 1:2).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 9,04 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,09 (dt, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,81 (t, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 1,26 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,08$ min, $m/z = 432/434$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 1-(2-cloro-5-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

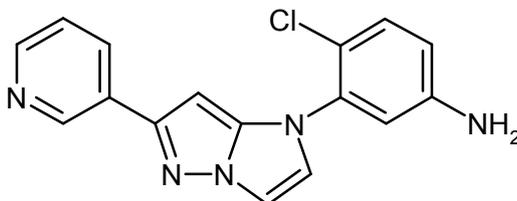


- 10 Una solución de 1,44 g (3,33 mmol) del compuesto del ejemplo 64A / etapa 1 en 14 ml de etanol se mezcló con 4 ml (8 mmol) de ácido sulfúrico 2 M y a continuación se calentó 60 minutos en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) a 130 °C. Después de enfriar a TA la mezcla de reacción se añadió bajo agitación a aprox. 50 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Esta mezcla se extrajo dos veces respectivamente con aprox. 50 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar se concentró al vacío. Del residuo así obtenido se aisló el producto mediante MPLC (gel de sílice, diclorometano/metanol 50:1). Se obtuvieron 160 mg (14 % d. t.) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 9,05 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,47 (s, 1H).

- 20 CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,77$ min, $m/z = 340/342$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 4-cloro-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



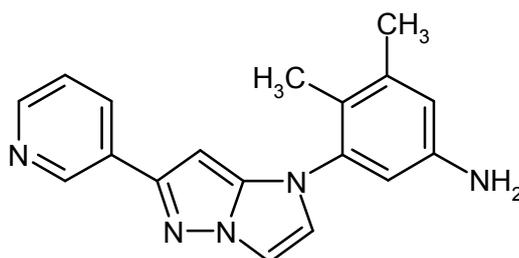
- 25 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 9A / etapa 3 se obtuvieron de 310 mg (0,912 mmol) del compuesto del ejemplo 64A / etapa 2 después de un tiempo de reacción de 60 minutos, 267 mg (73 % de pureza, 68 % d. t.) de una mezcla que se componía del compuesto del título y del compuesto del ejemplo 62A en una relación 73:27. Esta mezcla se usó sin otra purificación para reacciones posteriores.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm , para el compuesto del título): 9,05 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,16 (dt, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,91 (s, ancho, 2H).

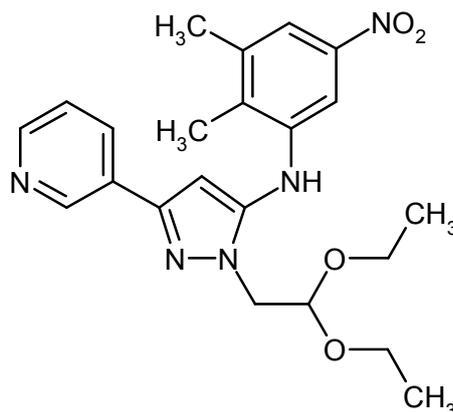
CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,66$ min, $m/z = 310/312$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 65A

3,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2,3-dimetil-5-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina

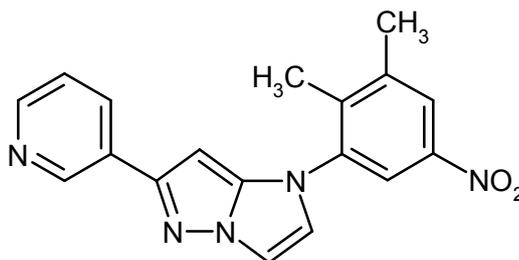


5 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 1 se obtuvieron de dos preparaciones con 100 mg (0,36 mmol) o bien 1,50 g (5,43 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 92 mg (0,40 mmol) o bien 1,37 g (5,97 mmol) de 1-bromo-2,3-dimetil-5-nitrobenzono en total 1,31 g (23 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,99 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,13 (dt, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,13 (d, 2H), 3,58 (dq, 2H), 3,41 (dq, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 0,98 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIspos): $R_t = 1,34$ min, $m/z = 426$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Etapa 2:** 1-(2,3-dimetil-5-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

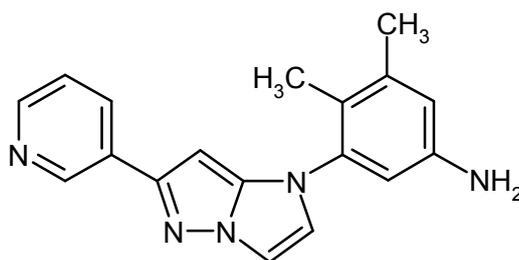


15 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 2 se obtuvo de 1,31 g (3,08 mmol) del compuesto del ejemplo 65A / etapa 1 un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía por medio un sistema Biotage (50 g de columna Snap; eluyente gradiente diclorometano/metanol, de 0 % metanol a 10 % metanol con aumento constante). Se obtuvieron de esta manera 670 mg (63 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,00 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,14 (dt, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (ddd, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIspos): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 334$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 3,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



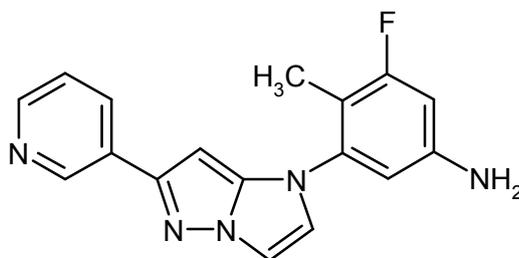
En analogía con el ejemplo 13A / etapa 3 se obtuvieron de 670 mg (2,01 mmol) del compuesto del ejemplo 65A / etapa 2 524 mg (86 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,00 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,14 (dt, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

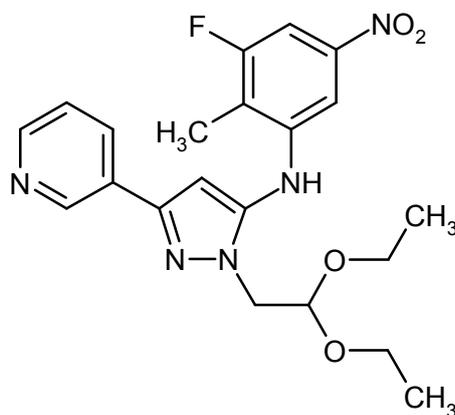
CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,73$ min, $m/z = 304$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 66A

3-fluoro-4-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



10 Etapa 1: N-(3-fluoro-2-metil-5-nitrofenil)-1-(2,2-dietoxietil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina

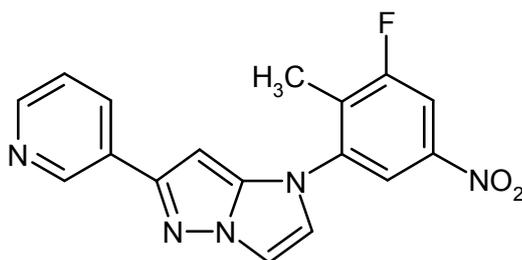


En analogía con el ejemplo 13A / etapa 1 se obtuvieron de 1,5 g (5,43 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 1,4 g (5,97 mmol) de 1-bromo-3-fluoro-2-metil-5-nitrobenzén, 1,19 g (50 % d. t.) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,00 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,14 (dt, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,14 (d, 2H), 3,51-3,61 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 2,24 (d, 3H), 0,96 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,25$ min, $m/z = 430$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 1-(3-fluoro-2-metil-5-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

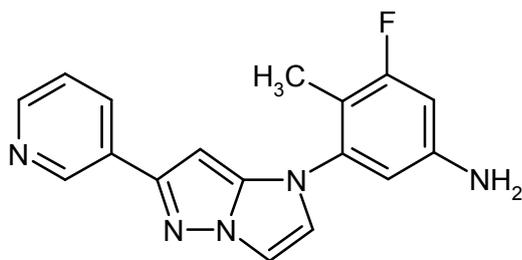


- 5 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 2 se obtuvo de 1,19 g (2,77 mmol) del compuesto del ejemplo 66A / etapa 1 un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía por medio un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente hexano/acetato de etilo, de 0 % acetato de etilo a 100 % acetato de etilo con aumento constante, posteriormente acetato de etilo/metanol, proporción de metanol de 0-80 % aumentando lentamente). Se obtuvieron de esta manera 587 mg (60 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,01 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,12-8,24 (m, 3H), 7,97 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,30 (d, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,92$ min, $m/z = 338$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 **Etapa 3:** 3-fluoro-4-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



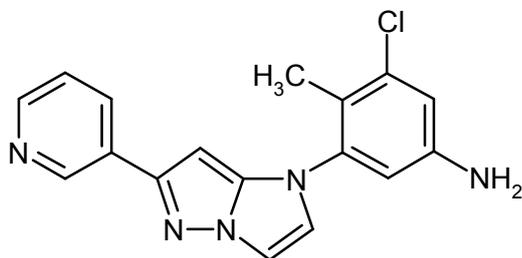
En analogía con el ejemplo 13A / etapa 3 se obtuvieron de 570 mg (1,69 mmol) del compuesto del ejemplo 66A / etapa 2 520 mg (100 % d. t.) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,01 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,15 (dt, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 1,95 (d, 3H).

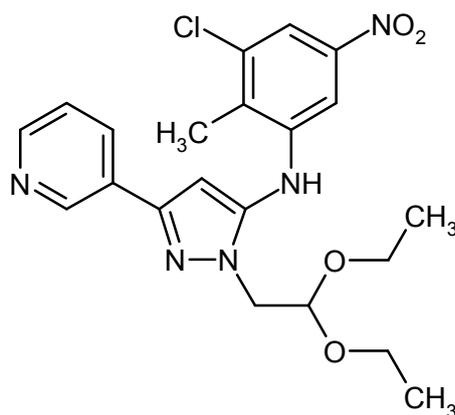
CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,79$ min, $m/z = 308$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 67A

3-cloro-4-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



- 20 **Etapa 1:** N-(3-cloro-2-metil-5-nitrofenil)-1-(2,2-dietoxietil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina

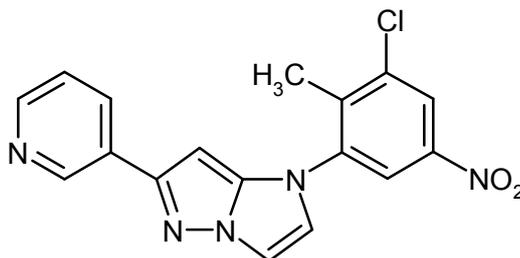


En analogía con el ejemplo 13A / etapa 1 se obtuvieron de 1,0 g (3,62 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 1,0 g (3,98 mmol) de 1-bromo-3-cloro-2-metil-5-nitrobenzato 670 mg (42 % d. t.) del compuesto del título. El compuesto de partida 1-bromo-3-cloro-2-metil-5-nitrobenzato puede prepararse a partir de 2-cloro-1-metil-4-nitrobenzato de acuerdo con un procedimiento que se ha descrito en la patente estadounidense 5 877 191 para la preparación de 3-bromo-5-fluoro-4-metil-1-nitrobenzato.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,00 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,14 (dt, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,13 (d, 2H), 3,50-3,63 (m, 2H), 3,33-3,46 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 0,96 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,40$ min, $m/z = 446/448$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Etapa 2: 1-(3-cloro-2-metil-5-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

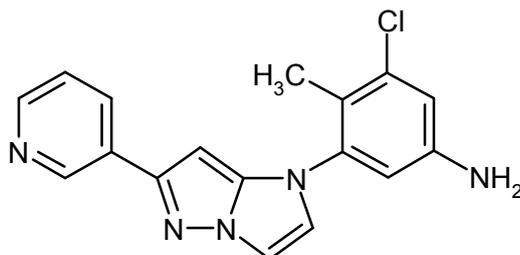


En analogía con el ejemplo 13A / etapa 2 se obtuvo de 670 mg (1,50 mmol) del compuesto del ejemplo 67A / etapa 1 un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía por medio un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente hexano/acetato de etilo, de 0 % acetato de etilo a 100 % acetato de etilo con aumento constante, posteriormente acetato de etilo/metanol, proporción de metanol de 0-80 % aumentando lentamente). Se obtuvieron de esta manera 309 mg (52 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,01 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,15 (dt, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,39 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,00$ min, $m/z = 354/356$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Etapa 3: 3-cloro-4-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



En analogía con el ejemplo 13A / etapa 3 se obtuvieron de 253 mg (0,72 mmol) del compuesto del ejemplo 67A / etapa 2, 249 mg (97 % d. t.) del compuesto del título.

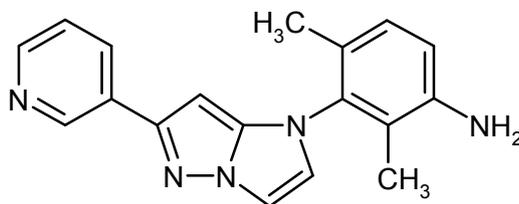
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,01 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,15 (dt, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,37

(dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,04 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,86$ min, $m/z = 324/326$ $[M+H]^+$.

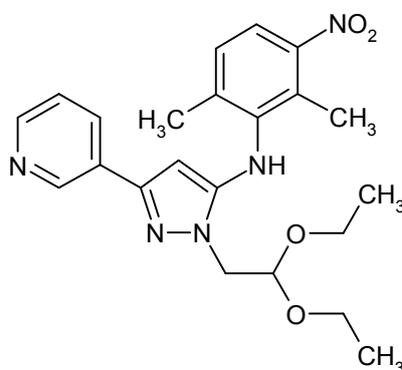
Ejemplo 68A

2,4-dimetil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



5

Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2,6-dimetil-3-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina



10

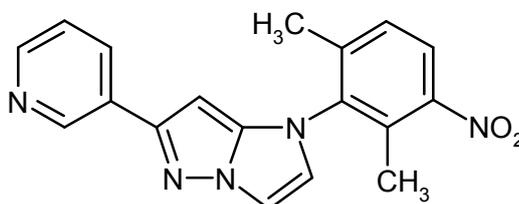
En analogía con el ejemplo 13A / etapa 1 se obtuvieron de una preparación de muestra con 1,0 g (3,62 mmol) o bien de la preparación principal con 2,0 g (7,24 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 916 mg (3,98 mmol) o bien 1,83 g (7,96 mmol) de 4-bromo-1,3-dimetil-2-nitrobenzoceno en total 3,15 g (75 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,83 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 7,95-8,00 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,97 (t, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,62-3,73 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,06 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 6, ESIpos): $R_t = 1,15$ min, $m/z = 426$ $[M+H]^+$.

15

Etapa 2: 1-(2,6-dimetil-3-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol



20

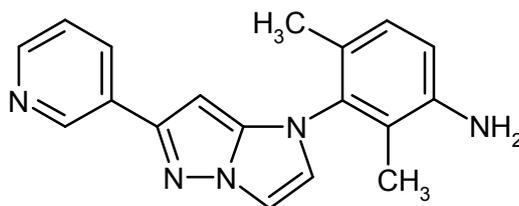
En analogía con el ejemplo 13A / etapa 2 se obtuvo de dos preparaciones respectivamente con 1,58 g (3,70 mmol) del compuesto del ejemplo 68A / etapa 1 un producto en bruto, que primero se purificó mediante un sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente hexano/acetato de etilo, de 0 % acetato de etilo a 100 % acetato de etilo con aumento constante, posteriormente acetato de etilo/metanol, proporción de metanol de 0-80 % aumentando lentamente). Una segunda purificación se efectuó después mediante HPLC preparativa (Procedimiento 16). Se obtuvieron 534 mg (22 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,99 (dd, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,13 (dt, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (ddd, 1H), 6,23 (d, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

25

CL/EM (Procedimiento 6, ESIpos): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 334$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: 2,4-dimetil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



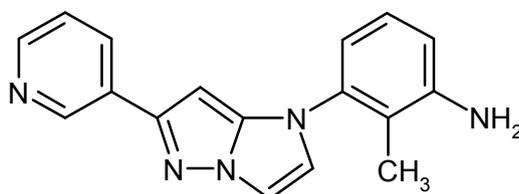
En analogía con el ejemplo 13A / etapa 3 se obtuvieron de 530 mg (1,59 mmol) del compuesto del ejemplo 68A / etapa 2 507 mg (99 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,99 (dd, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,13 (dt, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,35 (ddd, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).

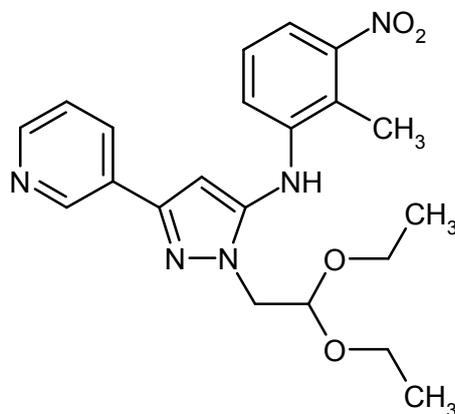
CL/EM (Procedimiento 6, ESIpos): $R_t = 0,74$ min, $m/z = 304$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 69A

2-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



10 Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2-metil-3-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina

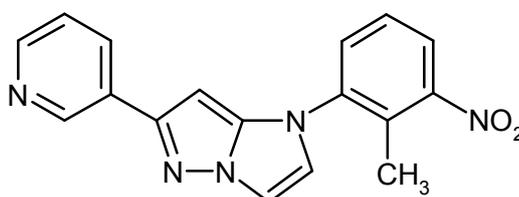


Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 64A / etapa 1 se obtuvieron de 1,0 g (3,62 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 860 mg (3,98 mmol) de 2-bromo-6-nitrotolueno 1,45 g (97 % d. t.) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,00 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,08 (dt, 1H), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,26 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,02$ min, $m/z = 412$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 1-(2-metil-3-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

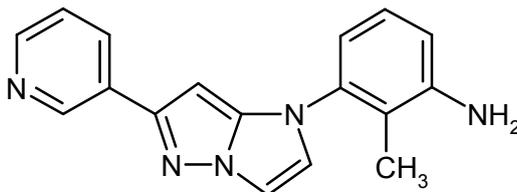


Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 64A / etapa 2 se obtuvieron de 1,43 g (3,47 mmol) del compuesto del ejemplo 69A / etapa 1 1,09 g (95 % d. t.) del compuesto del título. El tiempo de reacción en el microondas en este caso fue de 15 min a 130 °C. Aquí se pudo prescindir de una purificación cromatográfica del producto.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,06 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,35 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,76$ min, $m/z = 320$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 2-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



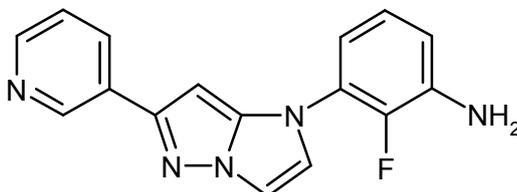
- 10 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 9A / etapa 3 se obtuvieron de 1,08 g (3,38 mmol) del compuesto del ejemplo 69A / etapa 2 940 mg (93 % d. t., 97 % de pureza) del compuesto del título. El tiempo de reacción en este caso fue de 30 minutos.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,04 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,15 (dt, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,86 (ancho, 2H), 2,06 (s, 3H).

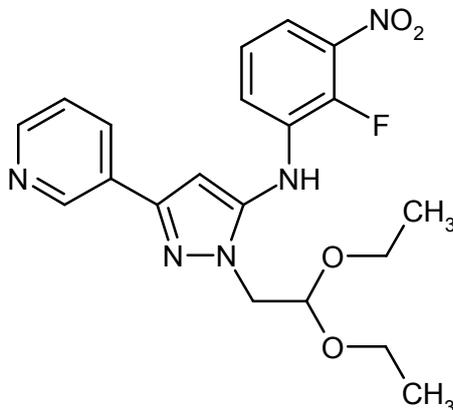
- 15 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,63$ min, $m/z = 290$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 70A

2-fluoro-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2-fluoro-3-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina

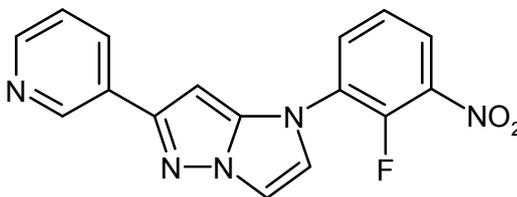


- 20 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 64A / etapa 1 se obtuvieron de 1,0 g (3,62 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 876 mg (3,98 mmol) de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzo, 1,11 g (73 % d. t.) del compuesto del título.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,00 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,09 (dt, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,34 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,81 (t, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 2H), 1,28 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,00$ min, $m/z = 416$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol

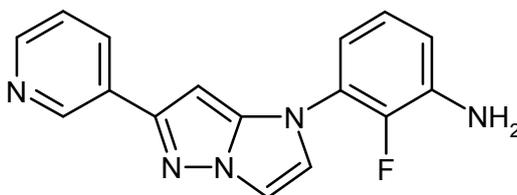


- 5 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 69A / etapa 2 se obtuvieron de 1,10 g (2,65 mmol) del compuesto del ejemplo 70A / etapa 1 570 mg (63 % d. t.) del compuesto del título. El producto finalmente para su purificación se agitó con poca cantidad de acetonitrilo a TA.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,07 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,21 (dt, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,63 (td, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,73$ min, $m/z = 324$ $[M+H]^+$.

- 10 **Etapa 3:** 2-fluoro-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]anilina



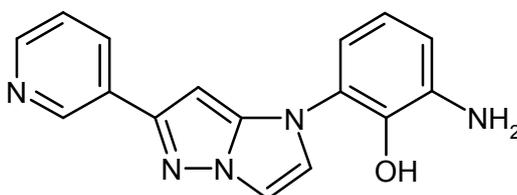
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 69A / etapa 3 se obtuvieron de 560 mg (1,73 mmol) del compuesto del ejemplo 70A / etapa 2 490 mg (96 % d. t.) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,07 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,20 (dt, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,03 (td, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,56 (s, ancho, 2H).

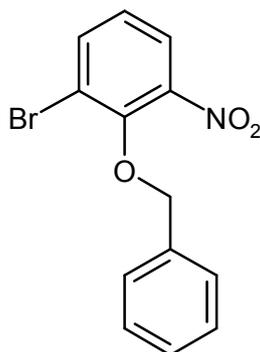
CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,60$ min, $m/z = 294$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 71A

2-amino-6-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenol



- 20 **Etapa 1:** 2-(benciloxi)-1-bromo-3-nitrobenzeno

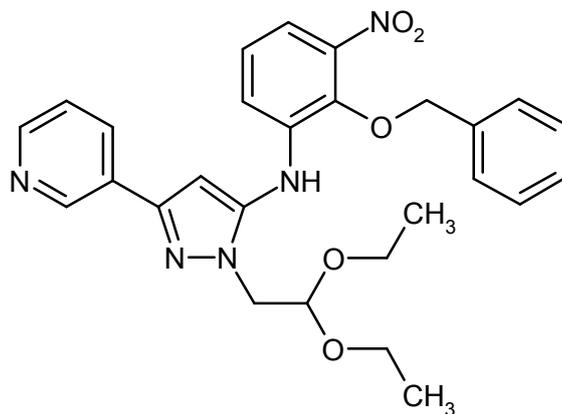


- 5 Una mezcla de 5,22 g (23,9 mmol) de 2-bromo-6-nitrofenol, 3,0 ml (25,1 mmol) de bromuro de bencilo y 3,64 g (26,3 mmol) de carbonato de potasio en 50 ml de acetonitrilo se calentó 2 h bajo reflujo. Después de enfriar a TA el sólido se separó por filtración y el filtrado se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y el filtrado se concentró por evaporación en el evaporador rotativo. El residuo restante se secó al alto vacío. Se obtuvieron 7,53 g (99 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,84 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 5,20 (s, 2H).

- 10 CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 1,26$ min, sin ionización.

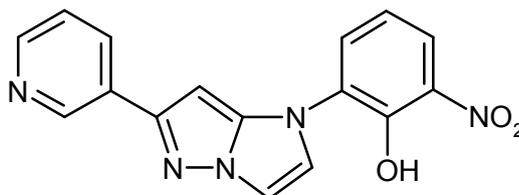
Etapa 2: *N*-[2-(benciloxi)-3-nitrofenil]-1-(2,2-dietoxietil)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina



- 15 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 64A / etapa 1 se obtuvieron de 1,0 g (3,62 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 1,23 g (3,98 mmol) del compuesto del ejemplo 71A / etapa 1 1,44 g del compuesto del título (63 % d. t., contenido 80 %, impurezas: producto desbencilado). La purificación por cromatografía se efectuó aquí con ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente.

CL/EM (Procedimiento 2, ESIpos): $R_t = 2,54$ min, $m/z = 504$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 2-Nitro-6-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenol



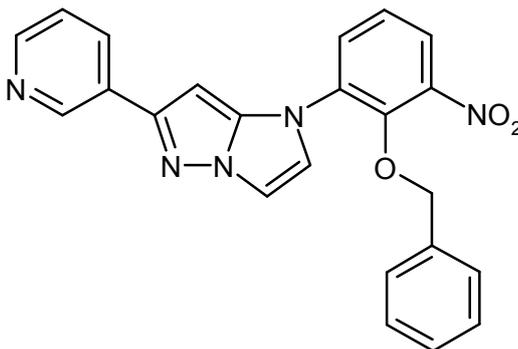
- 20 Una solución de 1,43 g (2,27 mmol, contenido 80 %) del compuesto del ejemplo 71A / etapa 2 en 10 ml de etanol se mezcló con 2,7 ml (5,45 mmol) de ácido sulfúrico 2 M y a continuación se calentó 20 min en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) a 130 °C. Después de enfriar a TA la mezcla de reacción se añadió bajo agitación a aprox. 50 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Esta mezcla se extrajo dos veces respectivamente con aprox. 50 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas

se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar se concentró al vacío. El residuo restante se diluyó con acetonitrilo. El sólido sin disolver se separó por filtración con succión y se secó al alto vacío. Se obtuvieron así 75 mg (10 % d. t.) del compuesto del título. El filtrado obtenido se continuó procesando, véase la siguiente etapa 4.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 9,06 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 6,22 (s, 1H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,68$ min, $m/z = 322$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: 1-[2-(benciloxi)-3-nitrofenil]-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

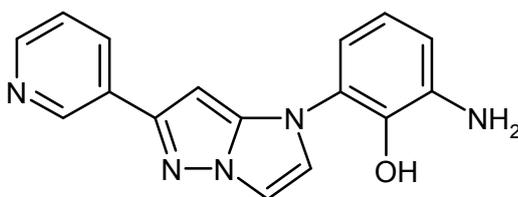


- 10 Del filtrado obtenido de la etapa 3 anterior, se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo, y el residuo restante se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 9). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 263 mg (28 % d. t.) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 9,05 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,15 (dt, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H, parcialmente cubierta por la señal CHCl_3), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,83 (s, 2H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,92$ min, $m/z = 412$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: 2-amino-6-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenol



Variante A: Preparación a partir de compuesto del ejemplo 71A / etapa 3:

- 20 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 9A / etapa 3 se obtuvieron de 72 mg (0,224 mmol) del compuesto del ejemplo 71A / etapa 3 57 mg (87 % d. t.) del compuesto del título. El tiempo de reacción en este caso fue de 1 h.

Variante B: Preparación a partir de compuesto del ejemplo 71A / etapa 4:

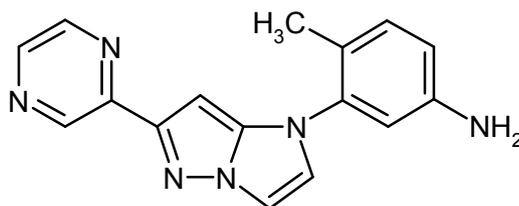
- 25 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 9A / etapa 3 se obtuvieron de 260 mg (0,632 mmol) del compuesto del ejemplo 71A / etapa 4 200 mg (86 % d. t., 80 % de pureza) del compuesto del título. El tiempo de reacción en este caso fue de 1 h.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 9,04 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,18 (dt, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,69-6,64 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,50 (ancho, 1H).

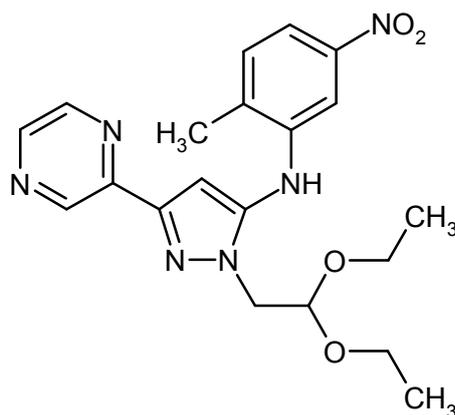
CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,56$ min, $m/z = 292$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 72A

4-metil-3-[6-(pirazin-2-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2-metil-5-nitrofenil)-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

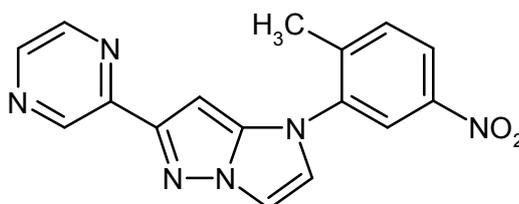


5 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 1 se obtuvieron de 1,16 g (4,18 mmol) del compuesto del ejemplo 59A y 994 mg (4,60 mmol) de 2-bromo-4-nitrotolueno 1,64 g (86 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,14 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,53-3,62 (m, 2H), 3,36-3,46 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 0,97 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,29$ min, $m/z = 413$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Etapa 2:** 1-(2-metil-5-nitrofenil)-6-(pirazin-2-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

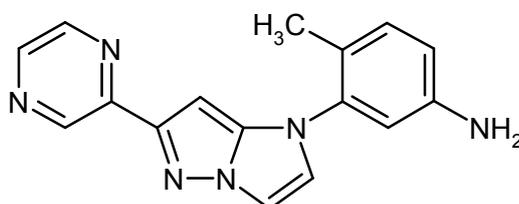


15 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 2 se obtuvo de 1,63 g (3,95 mmol) del compuesto del ejemplo 72A / etapa 1 un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía por medio un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente diclorometano/metanol, de 2 % metanol a 8 % metanol con aumento constante). Se obtuvieron de esta manera 346 mg (25 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,16 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,02$ min, $m/z = 321$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 4-metil-3-[6-(pirazin-2-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



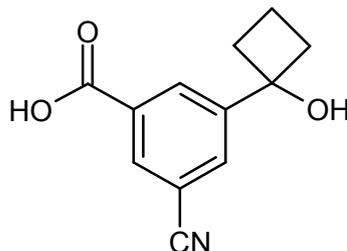
En analogía con el ejemplo 13A / etapa 3 se obtuvieron de 343 mg (1,07 mmol) del compuesto del ejemplo 72A / etapa 2, 255 mg (65 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,14 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,19 (s ancho, 2H), 2,05 (s, 3H).

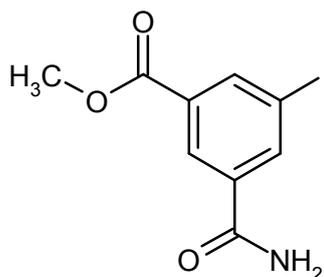
5 CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,81$ min, $m/z = 291$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 73A

Ácido 3-ciano-5-(1-hidroxiciclobutil)benzoico



Etapa 1: metil-3-carbamoil-5-yodobenzoato

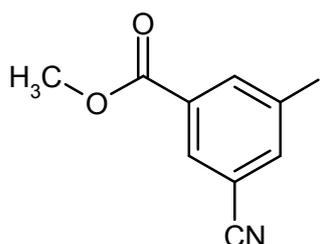


10 Una solución de 3,88 g (11,8 mmol) de 3-yodo-5-(metoxicarbonil)benzoato de sodio [J. H. Ackermann *et al.*, *J. Med. Chem.* 1966, 9 (1), 165-168] en 100 ml de agua se mezcló con 20 ml de ácido clorhídrico 1 M. Después de 10 min se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de
15 filtrar el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El residuo restante se disolvió en 75 ml de diclorometano y se mezcló a TA con 5,2 ml (59,1 mmol) de cloruro de oxalilo y una pequeña gota de DMF. Después de 1 h de agitación a TA se eliminaron todos los componentes volátiles en el evaporador rotativo. Después se disolvió el residuo en 50 ml de dioxano y se añadió gota a gota a una temperatura de aprox. 0 °C lentamente a 44 ml de una
20 solución acuosa al 25 % de amoníaco. Después de finalizada la adición gota a gota se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando 30 min a TA. A continuación se separó por filtración con succión el producto precipitado, se lavó con agua fría y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 3,02 g (81 % d. t., 97 % de pureza) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,47 (dd, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,25 (s, ancho, 1H), 7,63 (s, ancho, 1H), 3,89 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,75$ min, $m/z = 306$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Etapa 2: metil-3-ciano-5-yodobenzoato



Una solución de 2,80 g (9,18 mmol) del compuesto del ejemplo 73A / etapa 1 y 8 ml (45,9 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 150 ml de diclorometano se mezcló a una temperatura de aprox. 0 °C gota a gota con una solución de 2,8 ml (16,5 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en 50 ml de diclorometano. Después

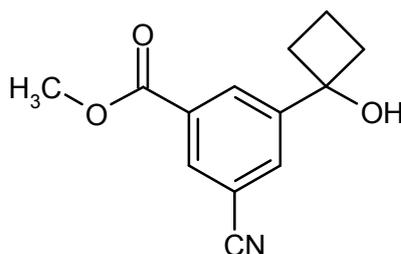
de un tiempo de reacción de 30 min a 0 °C se añadió a la mezcla 50 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se agitó durante 10 min intensivamente a TA. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante filtración por aspiración (aprox. 200 g de gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 3:1). Se obtuvieron 2,24 g (85 % d. t.) del compuesto del título.

5

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8,59 (dd, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H).

CG/EM (Procedimiento 8, Elpos): $R_t = 5,62$ min, $m/z = 287$ $[\text{M}]^+$.

Etapa 3: 3-ciano-5-(1-hidroxiciclobutil)benzoato de metilo



10 Una solución de 400 mg (1,39 mmol) del compuesto del ejemplo 73A / etapa 2 en 10 ml de THF se mezcló a una temperatura de -40 °C gota a gota con 1,1 ml (1,46 mmol) de una solución 1,3 M del complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF. Después de finalizada la adición gota a gota, la mezcla se continuó agitando otra 1,5 h a -40 °C a -30 °C, antes de que la temperatura se redujo a -78 °C. Después se añadió esta solución lentamente a -78 °C gota a gota a una solución de 209 μl (2,79 mmol) de ciclobutanona en 4 ml de THF anhidro. Diez minutos después de finalizada la adición y agitación adicional a -78 °C, la mezcla de reacción primero se calentó a 0 °C y después de otros 45 min se calentó a TA. Después de 1 h de agitación a TA se mezcló a aprox. -20 °C con 250 ml de agua. Se extrajo tres veces con respectivamente 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El producto del residuo así obtenido se aisló mediante MPLC (aprox. 50 g de gel de sílice, eluyente gradiente ciclohexano/acetato de etilo 10:1 \rightarrow 4:1). Se obtuvieron 94 mg (29 % d. t.) del compuesto del título.

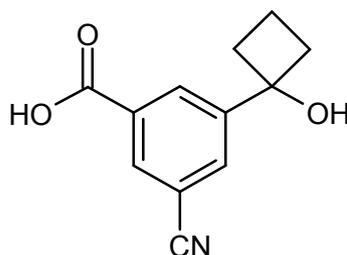
15

20

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8,41 (dd, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,47-2,39 (m, 3H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H).

CG/EM (Procedimiento 8, Elpos): $R_t = 6,60$ min, $m/z = 213$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

25 Etapa 4: Ácido 3-ciano-5-(1-hidroxiciclobutil)benzoico



Se disolvieron 85 mg (0,368 mmol) del compuesto del ejemplo 73A / etapa 3 en una mezcla de 1 ml de metanol y 1 ml de THF y a TA se mezclaron con una solución de 19 mg (0,441 mmol) de hidróxido de litio-monohidrato en 1 ml de agua. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 1 h, se mezcló respectivamente con 50 ml de agua y acetato de etilo así como 2 ml de ácido clorhídrico 1 M y se agitó intensivamente. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa una vez más con 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y en el evaporador rotativo se eliminó el disolvente. De este modo se obtuvieron 78 mg (95 % d. t., 97 % de pureza) del compuesto del título.

30

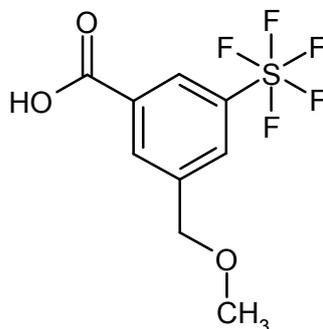
35

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 13,53 (ancho, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H), 5,90 (s, ancho, 1H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): $R_t = 0,68$ min, $m/z = 216$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, 433 $[\text{2M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 74A

Ácido 3-(metoximetil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



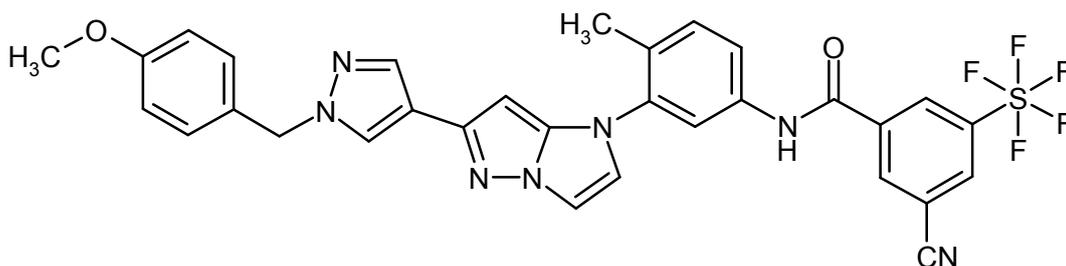
- 5 Se extrajo el aceite de 108 mg (2,70 mmol) de hidruro de sodio (en forma de suspensión al 60 % en aceite mineral) con pentano y a continuación se suspendió en 5 ml de THF anhidro. A esta suspensión se añadió lentamente gota a gota a 0 °C una solución de 250 mg (0,899 mmol) del compuesto del ejemplo 37A en 2,5 ml de THF anhidro. Después de 30 min de agitación a 0 °C se añadieron 170 μ l (2,70 mmol) de yodometano y se eliminó el baño de enfriamiento. Dado que después de 6 h a TA la transformación según la HPLC analítica aún no se había completado, se enfrió nuevamente a 0 °C y se mezcló sucesivamente con otros 560 μ l (9,0 mmol) de yodometano y
- 10 36 mg (0,897 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). Después de 2 h de agitación a TA la mezcla de reacción cuidadosamente se mezcló con aprox. 75 ml de agua y se tornó ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. Se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 25 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente respectivamente con aprox. 30 ml de agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente en el evaporador rotativo el residuo obtenido se agitó con pentano. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante
- 15 HPLC preparativa (Procedimiento 32). Después de combinar las fracciones del producto, eliminar el disolvente en el evaporador rotativo y secar al alto vacío se obtuvieron 153 mg (58 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,75 (ancho, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,36 (s, 3H).

- 20 CL/EM (Procedimiento 3, ESI $^-$): R_t = 0,94 min, m/z = 291 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 75A

3-ciano-*N*-(3-{6-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il}-4-metilfenil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida

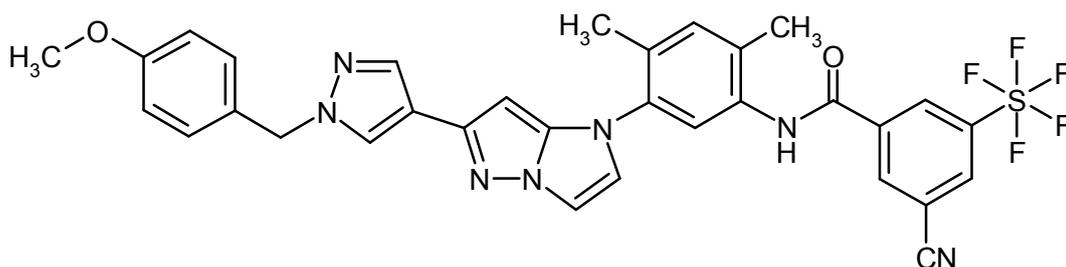


- 25 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 60A y 66 mg (0,24 mmol) del compuesto del ejemplo 23A en analogía con el ejemplo 48A entre sí. A diferencia del procesamiento allí descrito, en este caso la preparación se separó en sus componentes directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 21). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 84 mg (64 % d. t., 80 % de pureza) del compuesto del título.

- 30 CL/EM (Procedimiento 4, ESI $^+$): R_t = 1,21 min, m/z = 654 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 76A

3-ciano-*N*-(5-{6-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il}-2,4-dimetilfenil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



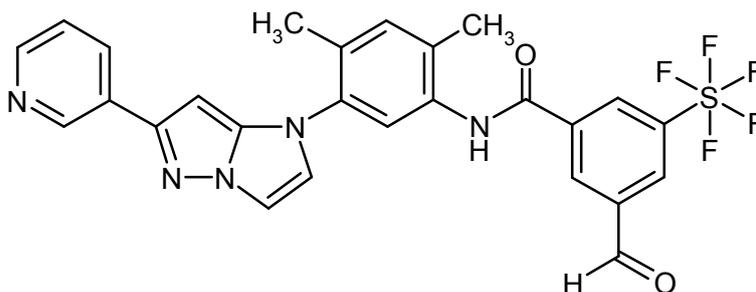
Se hicieron reaccionar 105 mg (0,26 mmol) del compuesto del ejemplo 61A y 82 mg (0,24 mmol) del compuesto del ejemplo 23A en analogía con el ejemplo 48A entre sí. A diferencia del procesamiento allí descrito, en este caso la preparación se separó en sus componentes directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 21). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 125 mg (71 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,40 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIspos): $R_t = 1,20$ min, $m/z = 668$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 77A

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-formil-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida

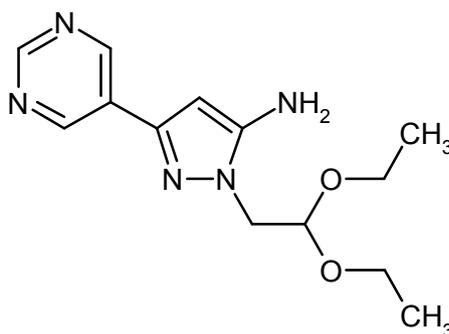


Se disolvieron 214 mg (0,659 mmol, 85 % de pureza) del compuesto del ejemplo 36A y 301 mg (0,791 mmol) de HATU en 2,3 ml de DMF anhidro y se mezclaron con 140 μl (0,791 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de 30 min se añadieron 200 mg (0,659 mmol) del compuesto del ejemplo 11A. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 1,5 h a TA, se añadieron aprox. 50 ml de agua, y se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante MPLC (30 g de gel de sílice, eluyente gradiente ciclohexano/acetato de etilo 1:1 \rightarrow 1:5). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 160 mg (36 % d. t., 85 % de pureza) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 562$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 78A

1-(2,2-dietoxietil)-3-(pirimidin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina



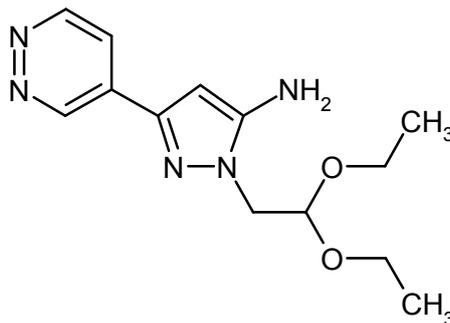
En analogía con el ejemplo 59A / etapas 1 y 2 se obtuvieron de 5,0 g (32,9 mmol) de etiléster del ácido 5-pirimidincarboxílico, 3,01 g del compuesto del título (27 % d. t. en las dos etapas).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,01 (s, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,82 (t, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,53-3,67 (m, 2H), 3,41 (dd, 2H), 1,04 (t, 6H).

5 CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,75$ min, $m/z = 278$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 79A

1-(2,2-dietoxietil)-3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-5-amina



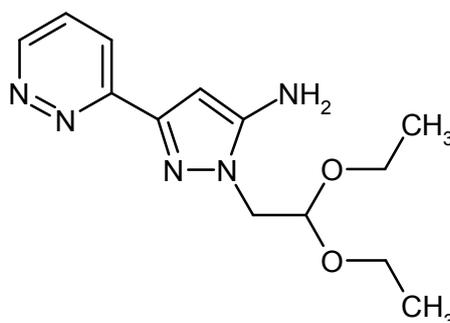
10 En analogía con el ejemplo 59A / etapas 1 y 2 se obtuvieron de 5,0 g (32,9 mmol) de etiléster del ácido piridazin-4-carboxílico, 4,5 g del compuesto del título (49 % d. t. de las dos etapas).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,46 (dd, 1H), 9,10 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,83 (t, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,55-3,68 (m, 2H), 3,33-3,46 (m, 3H), 1,03 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,75$ min, $m/z = 278$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 80A

15 1-(2,2-dietoxietil)-3-(piridazin-3-il)-1H-pirazol-5-amina



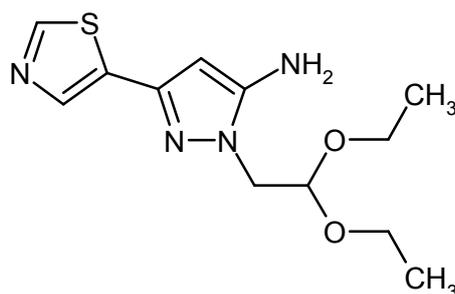
En analogía con el ejemplo 59A / etapas 1 y 2 se obtuvieron de 2,5 g (16,4 mmol) de etiléster del ácido piridazin-3-carboxílico 1,09 g del compuesto del título (24 % d. t. de las dos etapas).

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,05 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,83 (t, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,57-3,68 (m, 2H), 3,36-3,46 (m, 2H), 1,04 (t, 6H).

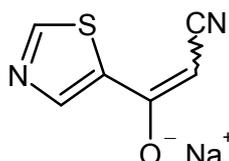
CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,76$ min, $m/z = 278$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 81A

1-(2,2-dietoxietil)-3-(1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-5-amina

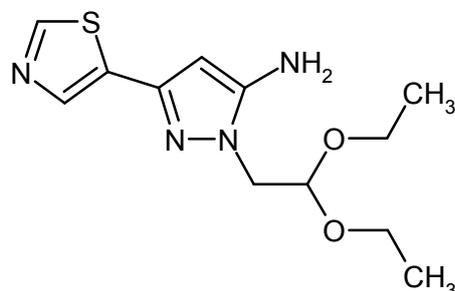


Etapa 1: 2-ciano-1-(1,3-tiazol-5-il)etenolato de sodio



- 5 A una suspensión de 419 mg de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral) en 16 ml de THF, que se calentó bajo reflujo, se añadió gota a gota una solución de 1,5 g (10,5 mmol) de metil-1,3-tiazol-5-carboxilato y 430 mg (10,8 mmol) de acetonitrilo en 15 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó 20 h bajo reflujo. Después de enfriarse la mezcla se añadieron 50 ml de metil-*tert*-butiléter y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado así formado se separó por filtración con succión sobre una frita y se secó en la bomba de aceite al vacío. Se obtuvieron de esta manera 1,71 g (94 % d. t.) del compuesto del título, que se combinó con el producto (3,48 g, 95 % d. t.) de una segunda preparación, a partir de 3,0 g (21 mmol) de metil-1,3-tiazol-5-carboxilato. Este material se usó en la próxima etapa sin otra caracterización.
- 10

Etapa 2: 1-(2,2-dietoxietil)-3-(1,3-tiazol-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina



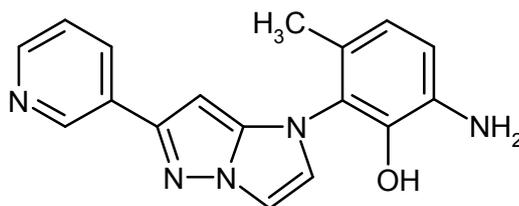
- 15 Se suspendieron 5,19 g (29,8 mmol) de la sal de sodio del ejemplo 81A / etapa 1 en 30 ml de etanol y sucesivamente se mezclaron con 4,64 g (31,3 mmol) de (2,2-dietoxietil)hidrazina, 1,7 ml (29,8 mmol) de ácido acético y 149 μ l de ácido clorhídrico 1 M. Después de calentar bajo reflujo dos horas, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con 400 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez, respectivamente con 50 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y después de filtrar se concentró al vacío. El producto en bruto así obtenido se purificó por medio de un sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/0-8 % metanol). Se obtuvieron de esta manera 2,93 g (34 % d. t.) del compuesto del título.
- 20

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,88 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,76 (t, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,53-3,68 (m, 2H), 3,31-3,46 (m, 2H), 1,03 (t, 6H).

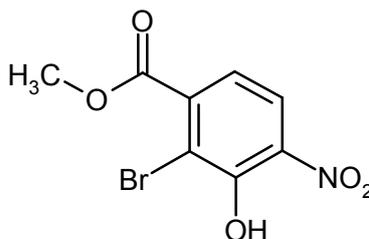
CL/EM (Procedimiento 7, ESIspos): $R_t = 0,85$ min, $m/z = 283$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 **Ejemplo 82A**

6-amino-3-metil-2-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenol



Etapa 1: metil-2-bromo-3-hidroxi-4-nitrobenzoato

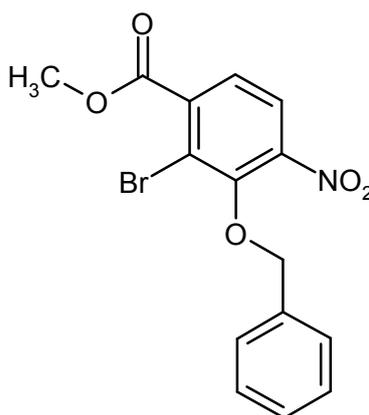


Una solución de 1 ml (20,3 mmol) de bromo en 5 ml de diclorometano se añadió gota a gota a -78 °C lentamente a una solución de 4,3 ml (40,6 mmol) de *terc*-butilamina en 35 ml de diclorometano. Después de finalizada la adición de bromo, la mezcla se agitó otra hora más a -78 °C, antes de añadir una solución de 4,0 g (20,3 mmol) de metil-3-hidroxi-4-nitrobenzoato en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción posteriormente se calentó lentamente a TA en el transcurso de aprox. 16 h. Allí precipitó un sólido que se separó por filtración con succión y se agitó respectivamente con aprox. 25 ml de diclorometano y ácido clorhídrico 2 M. Se separó la fase de diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación (“residuo 1”). Asimismo, se concentró por evaporación en el evaporador rotativo el filtrado antes obtenido de la mezcla de reacción (“residuo 2”). El residuo 1 se purificó en 5 porciones y el residuo 2 en 2 porciones mediante HPLC preparativa (Procedimiento 33). Las fracciones del producto se combinaron separadas según el residuo 1 y 2, se concentró por evaporación y se secó al alto vacío. Del residuo 1 se obtuvieron 1,79 g (31 % d. t.) de una mezcla del compuesto del título y del metil-2-bromo-5-hidroxi-4-nitrobenzoato isómero en la relación 85:15; del residuo 2 se obtuvieron 0,77 g (13 % d. t.) de la misma mezcla, pero en una relación 73:27.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,03 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 3,89 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): $R_t = 0,90$ min, $m/z = 274/276$ $[\text{M-H}]^-$ ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$).

Etapa 2: metil-3-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenzoato

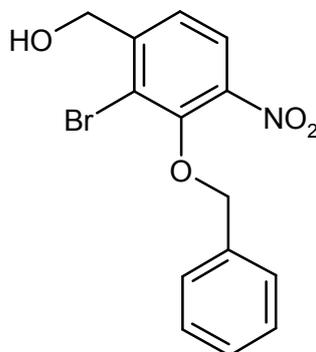


Se calentaron 1,79 g (6,48 mmol) del compuesto del ejemplo 82A / etapa 1 (mezcla del producto del “residuo 1”) junto con 0,81 ml (6,80 mmol) de bromuro de bencilo y 0,99 g (7,12 mmol) de carbonato de potasio en 30 ml de acetonitrilo 2 h bajo reflujo. Después de enfriar a TA el sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró por evaporación al vacío. El residuo restante se recogió en aprox. 75 ml de acetato de etilo y sucesivamente se lavó con agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El compuesto del título se aisló mediante MPLC (gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtuvieron 1,95 g (82 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,79 (d, 1H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): $R_t = 1,20$ min, $m/z = 364/366$ $[M-H]^-$ ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$).

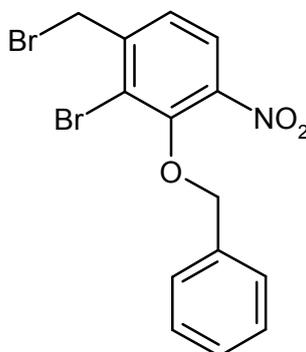
Etapa 3: [3-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrofenil]metanol



5 Una solución de 1,95 g (5,32 mmol) del compuesto del ejemplo 82A / etapa 2 en 40 ml de THF anhidro se mezcló a -78 °C gota a gota con 2,9 ml (2,93 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio aluminio en THF. Después de finalizada la adición se retiró el baño de enfriamiento, la mezcla de reacción se calentó a TA y la agitación se continuó 1 h más a TA. Después se añadieron cuidadosamente aprox. 5 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Se diluyó con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar y eliminación por
10 evaporación del disolvente el residuo obtenido se purificó mediante MPLC (gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtuvieron 1,12 g (62 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,04 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,44-7,37 (m, 3H), 5,75 (t, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,59 (d, 2H).

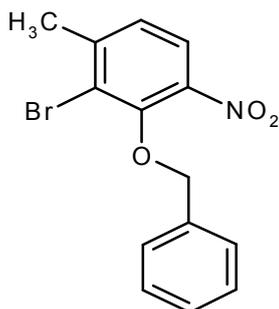
Etapa 4: 2-(benciloxi)-3-bromo-4-(bromometil)-1-nitrobenzono



15 Se disolvieron 1,02 g (3,02 mmol) del compuesto del ejemplo 82A / etapa 3 en 18 ml de THF y se mezclaron con 0,95 g (3,62 mmol) de trifetilfosfina. Después de que se había producido la disolución, se añadieron 1,20 g (3,62 mmol) de tetrabromometano y la mezcla de reacción se agitó aprox. 20 h a TA. Allí se produjo una fina precipitación blanca. La precipitación se completó mediante la adición de 50 ml de ciclohexano. A continuación se filtró y el filtrado
20 se concentró a sequedad en el evaporador rotativo por evaporación. El producto obtenido de este residuo se aisló mediante MPLC (gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 1,01 g (83 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,01 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45-7,39 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 4,83 (s, 2H).

Etapa 5: 2-(benciloxi)-3-bromo-4-metil-1-nitrobenzono

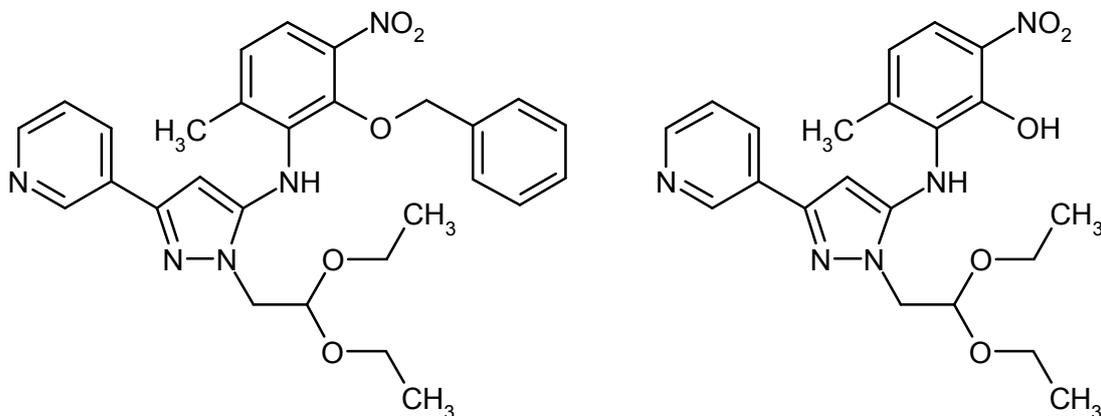


Una solución de 1,0 g (2,50 mmol) del compuesto del ejemplo 82A / etapa 4 en 25 ml de THF anhidro se mezcló a -78 °C gota a gota con 0,75 ml (0,75 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio aluminio en THF. Después de finalizada la adición se retiró el baño de enfriamiento, la mezcla de reacción se calentó a TA y la agitación se continuó 1 h más a TA. Dado que la reacción según control de CCF aún no se había completado, se enfrió nuevamente a -78 °C y se mezcló con otros 0,75 ml (0,75 mmol) de la solución 1 M de hidruro de litio aluminio en THF. Después de calentar a TA, se agitó nuevamente 1 h a TA, antes de añadir cuidadosamente aprox. 5 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Se diluyó con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar y eliminar por evaporación el disolvente el residuo obtenido se purificó mediante MPLC (gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Después de concentrar las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 622 mg (77 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,93 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,45-7,39 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 339/341$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$).

Etapa 6: *N*-[2-(benziloxy)-6-metil-3-nitrofenil]-1-(2,2-dietoxietil)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina
y
2-[[1-(2,2-dietoxietil)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino]-3-metil-6-nitrofenol

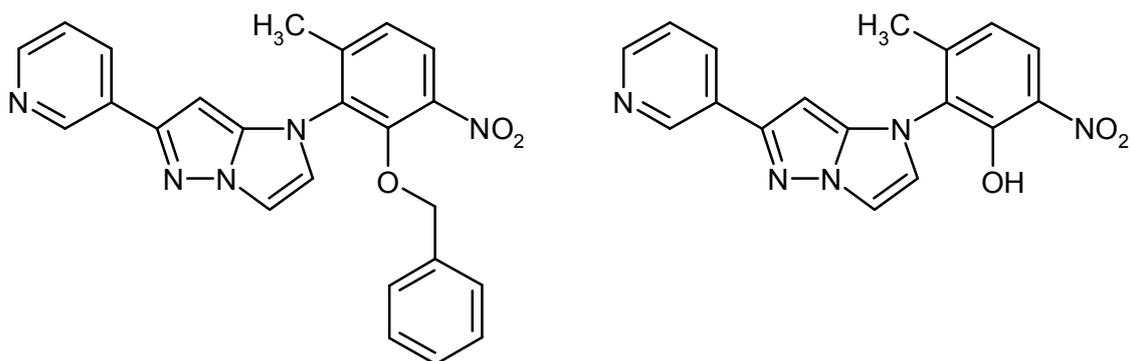


Se calentaron 452 mg (1,64 mmol) del compuesto del ejemplo 82A / etapa 5 junto con 580 mg (1,80 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 37 mg (0,164 mmol) de acetato de paladio(II), 142 mg (0,245 mmol) de Xantphos [4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno] y 1,6 g (4,91 mmol) de carbonato de cesio en 10 ml de 1,4-dioxano en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 1 h a 140 °C. A continuación se filtró sobre kieselgur y el filtrado se concentró por evaporación en el evaporador rotativo. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (eluyente gradiente ciclohexano/acetato de etilo 10:1 \rightarrow 1:1). Se combinaron las fracciones del producto y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. Se obtuvieron 230 mg (27 % d. t.) de una mezcla de los dos compuestos del título, que se usó como tal en la reacción siguiente.

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,13$ min, $m/z = 518$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (benziléter);

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 428$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (fenol).

Etapa 7: 1-[2-(benziloxy)-6-metil-3-nitrofenil]-6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol
y
3-metil-6-nitro-2-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenol



Una solución de 230 mg (0,444 mmol) de la mezcla del producto del ejemplo 82A / etapa 6 en 2 ml de etanol y 533 μ l (1,07 mmol) de ácido sulfúrico 2 M se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación) durante 30 min a 130 °C. La preparación posteriormente se diluyó con 4 ml de DMF y se separó en sus componentes en dos porciones mediante HPLC preparativa (Procedimiento 36). Allí también se separaron entre sí el benciléter y el producto fenol. Después de combinar las respectivas fracciones del producto se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. Un secado final al alto vacío dio 23 mg (12 % d. t.) de benciléter así como 63 mg (42 % d. t.) del fenol.

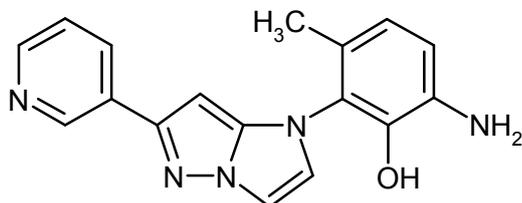
1-[2-(benciloxi)-6-metil-3-nitrofenil]-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol:

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,95$ min, $m/z = 426$ [M+H]⁺.

3-metil-6-nitro-2-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenol:

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,73$ min, $m/z = 336$ [M+H]⁺.

Etapas 8: 6-amino-3-metil-2-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenol

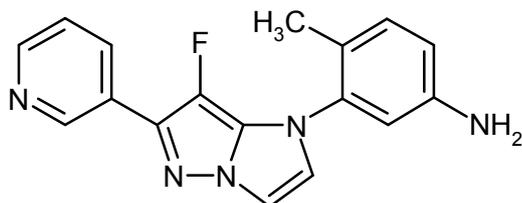


El producto benciléter y el producto fenol del ejemplo 82A / etapa 7 se combinaron nuevamente. Se disolvieron 85 mg (0,253 mmol) de esta mezcla en 1,7 ml de etanol y 0,8 ml de agua. Se añadieron 80 mg (1,27 mmol) de formiato de amonio y 3,3 mg de paladio (10 % sobre carbón activado, 0,003 mmol). La mezcla posteriormente se calentó aprox. 20 h bajo reflujo. Dado que la reacción después de este tiempo aún no se había completado, se filtró y se añadieron 10 mg de paladio fresco (10 % sobre carbón activado, 0,01 mmol) al filtrado. A continuación se hidrogenó aprox. 40 h a TA en una atmósfera de 1 bar de hidrógeno. Después se filtró la mezcla de reacción sobre poca cantidad de Kieselgur y se concentró el filtrado a sequedad por evaporación. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 37). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar al alto vacío se obtuvieron 40 mg (51 % d. t.) del compuesto del título.

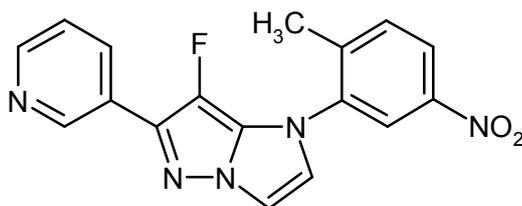
CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,54$ min, $m/z = 306$ [M+H]⁺.

25 Ejemplo 83A

3-[7-fluoro-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]-4-metilaminilina



Etapas 1: 7-fluoro-1-(2-metil-5-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

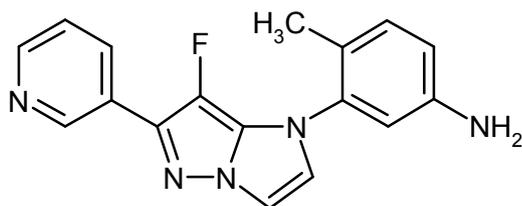


Una suspensión de 1,15 g (3,60 mmol) del compuesto del ejemplo 6A / etapa 2 en 34,5 ml de acetonitrilo se mezclaron a 0 °C con 1,91 g (5,40 mmol) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan-bis(tetrafluoroborato) y se agitaron 45 min a esta temperatura. Allí se produjo una solución clara. A continuación se añadió a la mezcla de reacción aprox. 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo y se tornó levemente básica con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces más con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró a sequedad en el evaporador rotativo por evaporación. El residuo restante se purificó mediante MPLC sobre aprox. 70 g de gel de sílice con un eluyente gradiente de diclorometano/acetato de etilo/ metanol 1:1:0 → 1:2:0 → 10:0:1. Después de combinar las fracciones del producto, eliminar por evaporación el disolvente y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 400 mg (32 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,98 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,14 (dt, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 2,47 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): $R_t = 0,90$ min, $m/z = 338$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 3-[7-fluoro-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]-4-metilanilina



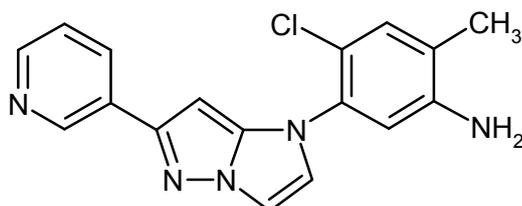
Se disolvieron 400 mg (1,18 mmol) del compuesto del ejemplo 83A / etapa 1 en 8 ml de etanol y 0,8 ml de agua. Se obtuvieron 374 mg (5,93 mmol) de formiato de amonio y se añadieron 15 mg (0,014 mmol) de paladio (10 % sobre carbón activado). La mezcla se calentó 2,5 h bajo reflujo. Después de enfriar a TA, se filtró sobre poca cantidad de Celite y se eliminó la mayor parte del disolvente en el evaporador rotativo. El residuo restante se recogió en diclorometano, se mezcló con sulfato de magnesio sólido, se agitó y después de un tiempo se filtró. El filtrado se concentró y se separó en dos porciones en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 37). Se combinaron las fracciones del producto y se concentró por evaporación. El residuo se disolvió en poca cantidad de metanol y se vertió sobre un cartucho de hidrogenocarbonato (empresa Polymerlabs, StratoSpheres SPE, PL-HCO₃ MP SPE, capacidad 0,9 mmol). Después de concentrar nuevamente por evaporación y secar al alto vacío se obtuvieron 191 mg (52 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 9,15 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,70-6,68 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).

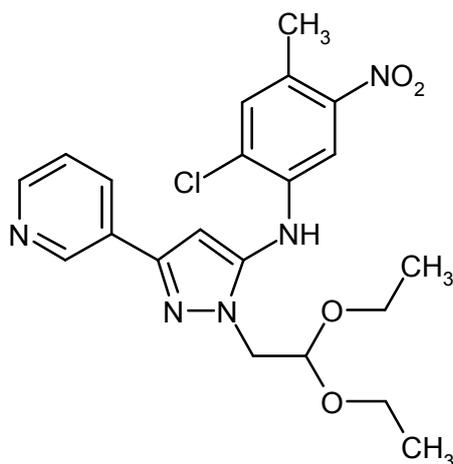
CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): $R_t = 0,68$ min, $m/z = 308$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 84A

4-cloro-2-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



Etapa 1: N-(2-cloro-4-metil-5-nitrofenil)-1-(2,2-dietoxietil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina

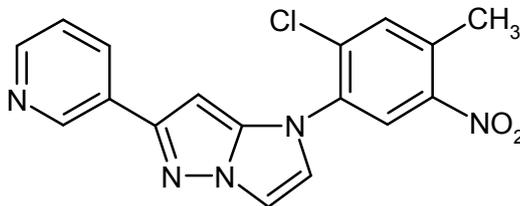


- 5 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 1 se obtuvo de dos preparaciones (273 mg y 1,58 g; en total 6,72 mmol) del compuesto del ejemplo 4A así como 250 mg y 1,45 g (en total 7,4 mmol) de 1-bromo-2-cloro-4-metil-5-nitrobenzono después de calentar durante 2 h bajo reflujo un producto en bruto, que se purificó por medio de dos cromatografías mediante un sistema Biotage (respectivamente 50 g de columna Snap; eluyente gradiente hexano/acetato de etilo, de 20 % acetato de etilo a 100 % acetato de etilo en rápido aumento, después acetato de etilo/metanol, aumentando lentamente a 100 % metanol). De este modo se obtuvieron 1,96 g (69 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,99 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,13 (dt, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,83 (t, 1H), 4,15 (d, 2H), 3,60 (dq, 2H), 3,43 (dq, 2H), 2,39 (s, 3H), 0,99 (t, 6H).

- 10 CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,31$ min, $m/z = 446/448$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$).

Etapa 2: 1-(2-cloro-4-metil-5-nitrofenil)-6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

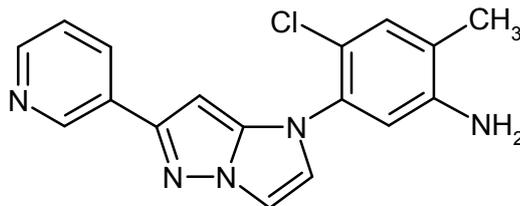


- 15 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 2 se obtuvieron de 2,32 g (5,2 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 84A / etapa 1 después de una doble cromatografía mediante un sistema Biotage (respectivamente 50 g de columna Snap; eluyente gradiente hexano/acetato de etilo, de 20 % acetato de etilo a 100 % acetato de etilo en rápido aumento, después acetato de etilo/metanol, aumentando lentamente a 100 % metanol) 420 mg (10 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,00 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (dt, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,57 (s, 3H).

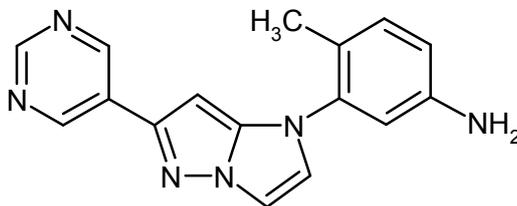
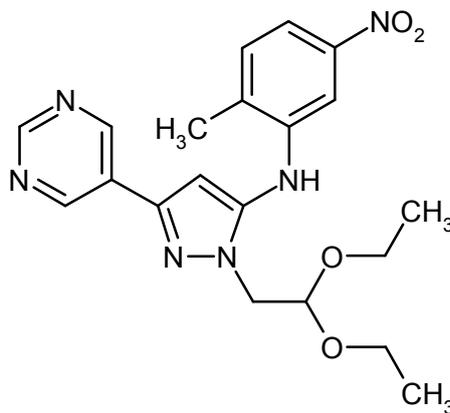
- 20 CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,96$ min, $m/z = 354/356$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$).

Etapa 3: 4-cloro-2-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



- 25 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 3 se obtuvieron de 420 mg (1,2 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 84A / etapa 2, 395 mg (102 % d. t.) del compuesto del título como producto en bruto aún con muchas impurezas, que se usó sin otra purificación en las reacciones siguientes.

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,85$ min, $m/z = 324/326$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$).

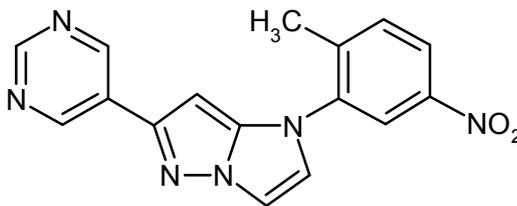
Ejemplo 85A4-metil-3-[6-(pirimidin-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]anilinaEtapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-*N*-(2-metil-5-nitrofenil)-3-(pirimidin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina

5

En analogía con el ejemplo 13A / etapa 1 se obtuvo de 2,22 g (8,01 mmol) del compuesto del ejemplo 78A y 1,90 g (8,81 mmol) de 2-bromo-4-nitrotolueno después de calentar durante 3 h bajo reflujo un producto en bruto, que se purificó por cromatografía mediante un sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/0-8 % metanol). De este modo se obtuvieron 1,93 g (49 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,18 (s, 2H), 9,10 (s, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,52-3,63 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 0,97 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,22$ min, $m/z = 413$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

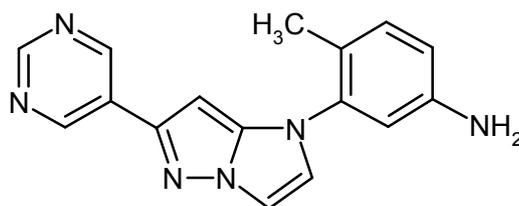
Etapa 2: 1-(2-metil-5-nitrofenil)-6-(pirimidin-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol

15 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 2 se obtuvieron de 1,93 g (4,7 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 85A / etapa 1 después de la cromatografía mediante un sistema Biotage (50 g de columna Snap; eluyente gradiente cloruro de metileno/0-7 % metanol) 180 mg (11 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,18 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,39 (s, 3H).

20 CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,95$ min, $m/z = 321$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 4-metil-3-[6-(pirimidin-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]anilina



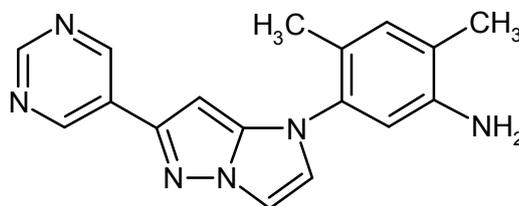
En analogía con el ejemplo 13A / etapa 3 se obtuvieron de 169 mg (0,53 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 85A / etapa 2, 113 mg (63 % d. t., de pureza aprox. 85 %) del compuesto del título como producto en bruto que no se continuó purificando.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,17 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,54-6,61 (m, 2H), 6,38 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): R_t = 0,77 min, m/z = 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

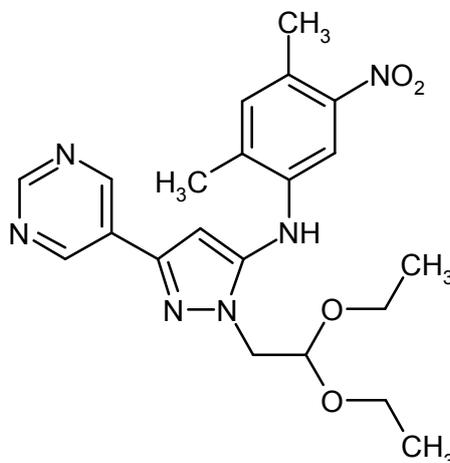
Ejemplo 86A

2,4-dimetil-5-[6-(pirimidin-5-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



10

Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2,4-dimetil-5-nitrofenil)-3-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-5-amina

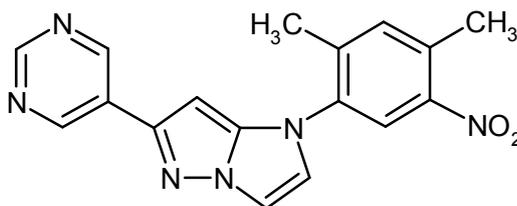


- 15 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 1 se obtuvo de 3,01 g (10,8 mmol) del compuesto del ejemplo 78A y 2,75 g (11,9 mmol) de 5-bromo-2,4-dimetilnitrobenzo después de 3 h de calentar bajo reflujo un producto en bruto, que se purificó por cromatografía mediante el sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/0-8 % metanol). De este modo se obtuvieron 3,70 g (65 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,16 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,16 (d, 2H), 3,51-3,65 (m, 2H), 3,34-3,47 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 0,98 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): R_t = 1,31 min, m/z = 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 Etapa 2: 1-(2,4-dimetil-5-nitrofenil)-6-(pirimidin-5-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

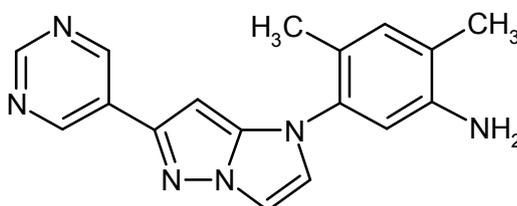


5 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 2 se obtuvo de dos preparaciones de cada uno 1,85 g (4,3 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 86A / etapa 1, un producto en bruto combinado que se purificó por cromatografía mediante un sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente cloruro de metileno/0-7 % metanol). Se obtuvieron de esta manera 502 mg (17 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,17 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 335$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 2,4-dimetil-5-[6-(pirimidin-5-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



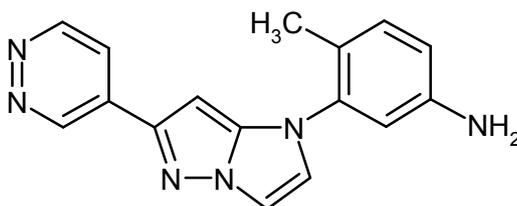
10 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 3 se obtuvieron de 498 mg (1,49 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 86A / etapa 2, 331 mg (62 % d. t., de pureza aprox. 85 %) del compuesto del título como producto en bruto, que se usó sin otra purificación.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,17 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

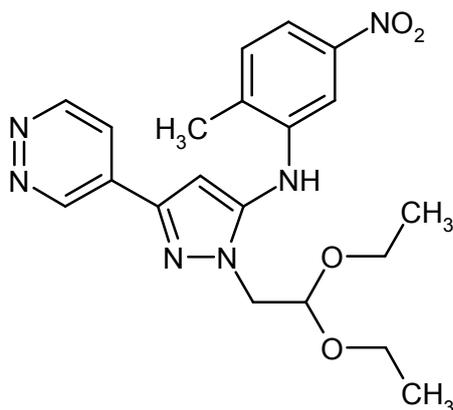
CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,90$ min, $m/z = 305$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 87A

4-metil-3-[6-(piridazin-4-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



20 Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2-metil-5-nitrofenil)-3-(piridazin-4-il)-1H-pirazol-5-amina

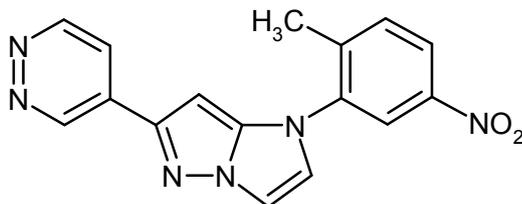


5 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 1 se obtuvo de 4,5 g (16,2 mmol) del compuesto del ejemplo 79A y 3,86 g (17,8 mmol) de 2-bromo-4-nitrotolueno después de 3 h de calentar bajo reflujo un producto en bruto, que se purificó por cromatografía mediante el sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/0-8 % metanol). De este modo se obtuvieron 5,52 g (82 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,62 (dd, 1H), 9,20 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,52-3,62 (m, 2H), 3,35-3,46 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 0,97 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): R_t = 1,19 min, m/z = 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Etapa 2: 1-(2-metil-5-nitrofenil)-6-(piridazin-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol

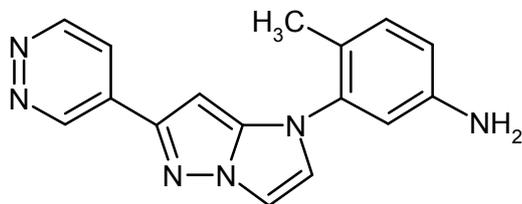


15 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 2 se obtuvo de dos preparaciones de cada una 2,76 g (6,7 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 87A / etapa 1, un producto en bruto combinado que se purificó por cromatografía mediante un sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente cloruro de metileno/0-7 % metanol). Se obtuvieron de esta manera 1,56 g (36 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,63 (dd, 1H), 9,17 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): R_t = 0,91 min, m/z = 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

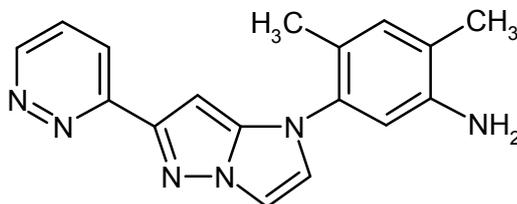
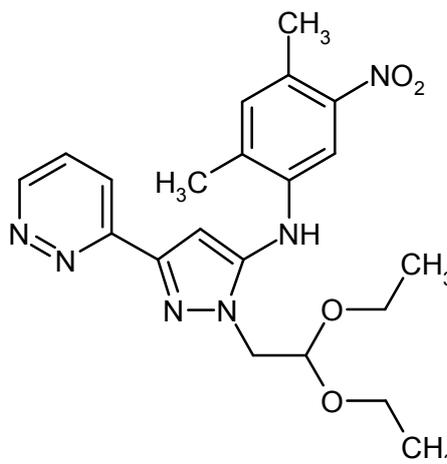
Etapa 3: 4-metil-3-[6-(piridazin-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]anilina



20 En analogía con el ejemplo 13A / etapa 3 se obtuvieron de dos preparaciones de cada una 500 mg (1,56 mmol) o bien 1,06 g (3,31 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 87A / etapa 2, en total 1,14 g (80 % d. t.) del compuesto del título como producto en bruto que no se purificó más.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,63 (dd, 1H), 9,15 (dd, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,56-6,61 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): R_t = 0,81 min, m/z = 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

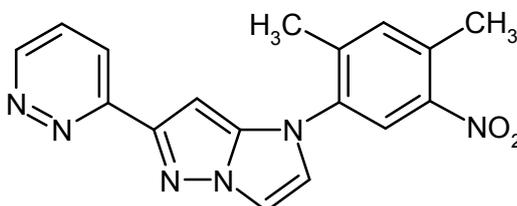
Ejemplo 88A2,4-dimetil-5-[6-(piridazin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]anilinaEtapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-*N*-(2,4-dimetil-5-nitrofenil)-3-(piridazin-3-il)-1*H*-pirazol-5-amina

5

En analogía con el ejemplo 13A / etapa 1 se obtuvo de 1,09 g (3,93 mmol) del compuesto del ejemplo 80A y 996 mg (4,33 mmol) de 5-bromo-2,4-dimetilnitrobenzoceno después de 3 h de calentar bajo reflujo un producto en bruto, que se purificó por cromatografía mediante un sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/0-8 % metanol). De este modo se obtuvieron 1,38 g (77 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,13 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,53-3,64 (m, 2H), 3,36-3,46 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 0,98 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,28$ min, $m/z = 427$ [M+H] $^+$.

Etapa 2: 1-(2,4-dimetil-5-nitrofenil)-6-(piridazin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol

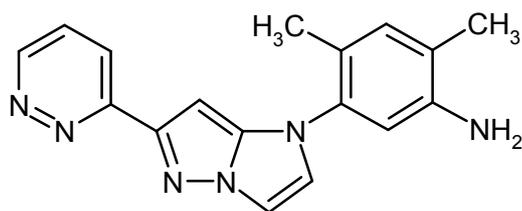
15

En analogía con el ejemplo 13A / etapa 2 se obtuvieron de 1,38 g (3,24 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 88A / etapa 1 después de cromatografía mediante el sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente cloruro de metileno/0-7 % metanol) 277 mg (23 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,11 (dd, 1H), 8,09-8,16 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,01$ min, $m/z = 335$ [M+H] $^+$.

Etapa 3: 2,4-dimetil-5-[6-(piridazin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]anilina



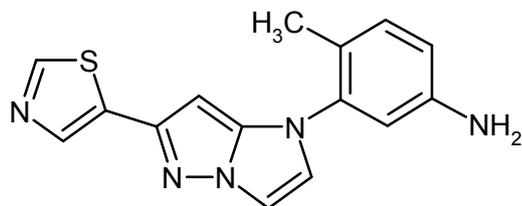
En analogía con el ejemplo 13A / etapa 3 se obtuvieron de 272 mg (0,81 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 88A / etapa 2, 182 mg (63 % d. t., aprox. 85 % de pureza) del compuesto del título como producto en bruto, que no se purificó más.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,09 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,85$ min, $m/z = 305$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

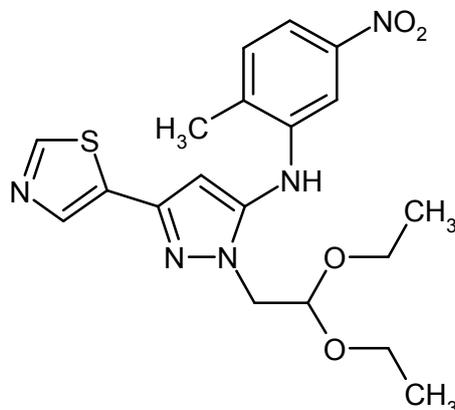
Ejemplo 89A

4-metil-3-[6-(1,3-tiazol-5-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



10

Etapa 1: 1-(2,2-dietoxietil)-N-(2-metil-5-nitrofenil)-3-(1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-5-amina



15

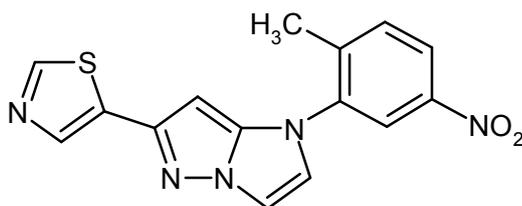
Se calentaron 2,93 g (10,4 mmol) del compuesto del ejemplo 81A bajo atmósfera nitrogenada junto con 2,47 g (11,4 mmol) de 2-bromo-4-nitrotolueno, 233 mg (1,04 mmol) de acetato de paladio(II), 901 mg (1,56 mmol) de Xantphos [4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno] y 10,2 g (31,1 mmol) de carbonato de cesio en 43 ml de 1,4-dioxano bajo reflujo durante 3 h. Después de enfriarse se filtró sobre Celite, se lavó nuevamente con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante un sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/0-8 % metanol). De este modo se obtuvieron 3,26 g (75 % d. t.) del compuesto del título.

20

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,99 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,11 (d, 2H), 3,51-3,61 (m, 2H), 3,35-3,44 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 0,96 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,31$ min, $m/z = 418$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 1-(2-metil-5-nitrofenil)-6-(1,3-tiazol-5-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol

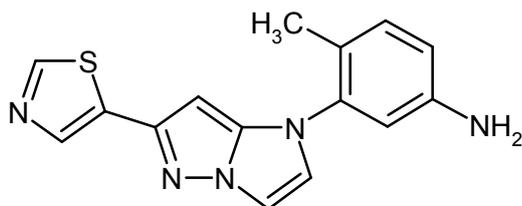


5 Una solución de 308 mg (0,82 mmol) del compuesto del ejemplo 89A / etapa 1 en 2,6 ml de etanol se mezcló con 0,9 ml (1,77 mmol) de ácido sulfúrico 2 M y a continuación se calentó durante 20 min en el microondas a 125 °C. Después de enfriarse la mezcla de reacción se combinó con otras dos preparaciones de cada una 1,63 g (3,9 mmol) del compuesto del ejemplo 89A / etapa 1 y se diluyó con 350 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con 30 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar se concentró al vacío. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante un sistema Biotage (100 g de columna Snap; eluyente gradiente cloruro de metileno/0-7 % metanol). De este modo se obtuvieron 1,94 g (69 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,97 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,04$ min, $m/z = 326$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 4-metil-3-[6-(1,3-tiazol-5-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]anilina



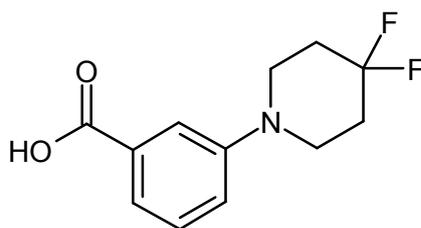
15 A una solución de 132 mg (0,41 mmol) del compuesto del ejemplo 89A / etapa 2 en una mezcla de 3,2 ml de etanol y 0,01 ml de agua se añadieron 13 mg de paladio (10 % sobre carbón activado). Después de la adición de 128 mg (2,3 mmol) de formiato de amonio, se calentó la mezcla de reacción 1 h bajo reflujo. Después de enfriarse se filtró sobre Celite, se lavó nuevamente con acetato de etilo y el filtrado se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con 30 ml de agua y una vez con 30 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar se concentró al vacío. El producto en bruto así obtenido aún contenía material de partida y por eso junto con otros 1,81 g (5,56 mmol) del compuesto del ejemplo 89A / etapa 2 se hizo reaccionar nuevamente en condiciones análogas. Dado que el producto en bruto resultante de ello aún contenía material de partida, este material se hizo reaccionar una vez más, usando en este caso solamente la mitad de la cantidad del catalizador paladio. El producto en bruto así obtenido finalmente se purificó mediante un sistema Biotage (500 g de columna Snap; eluyente gradiente hexano/60-100 % acetato de etilo, después acetato de etilo/0-15 % metanol). De este modo se obtuvieron 904 mg (49 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,94 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,53-6,60 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

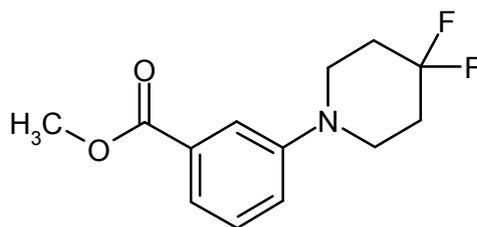
25 CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 0,85$ min, $m/z = 296$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 90A

Ácido 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)benzoico



Etapa 1: 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)benzoato de metilo

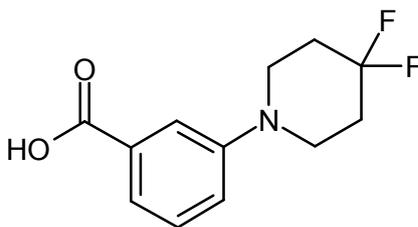


En un recipiente de reacción para microondas, se eliminó el oxígeno de una solución de 500 mg (2,33 mmol) de metil-3-brombenzoato y 366 mg (2,33 mmol) de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina en 15 ml de dioxano mediante la conducción de argón a través de la misma. Después se añadieron 52 mg (0,233 mmol) de acetato de paladio(II), 202 mg (0,349 mmol) de 4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y 2,27 g (6,98 mmol) de carbonato de cesio. El recipiente para microondas se cerró con un cierre a presión y se calentó durante 1,5 horas en un horno de microondas a 120-140 °C bajo agitación magnética (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación). Después de finalizada la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de poca cantidad de kieselgur y a continuación se concentró a sequedad por evaporación. El residuo se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 33). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 342 mg (57 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,52-7,50 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38 (m, 4H), 2,06 (m, 4H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,09$ min, $m/z = 256$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa 2: ácido 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)benzoico



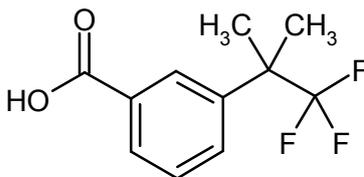
Se disolvieron 335 mg (1,31 mmol) del compuesto del ejemplo 90A / etapa 1 en 13 ml de metanol y se mezclaron con 3,9 ml (3,94 mmol) de soda cáustica 1 M. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 7 h a TA, se eliminó el metanol en el evaporador rotativo y el residuo acuoso restante se acidificó bajo enfriamiento con hielo con ácido clorhídrico 1 M. Durante el proceso precipitó una parte del producto que se separó por filtración con succión, se lavó con agua hasta volverse neutral y se secó al alto vacío (280 mg, 88 % d. t.). Una segunda fracción del producto se obtuvo por extracción de las aguas madre acuosa con acetato de etilo y concentrar por evaporación y secar el extracto orgánico (32 mg, 10 % d. t.). En total se obtuvieron así 312 mg (98 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,51 (m, 1H), 7,39 (dt, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,27 (ddd, 1H), 3,37 (m, 4H), 2,06 (m, 4H).

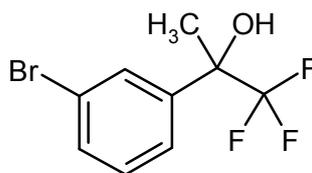
CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,90$ min, $m/z = 242$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 91A

Ácido 3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzoico



30 Etapa 1: 2-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

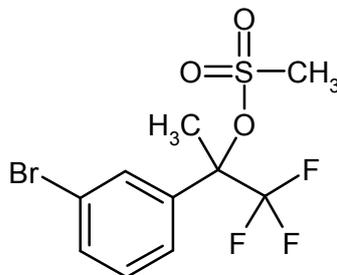


5 Bajo atmósfera de argón y bajo agitación se mezcló a 0 °C una solución de 5,22 g (20,6 mmol) de 1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol en 40 ml de THF anhidro gota a gota con 22,7 ml (22,7 mmol) de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en dietiléter. Después de finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó otros 30 min a 0 °C. Después –también a 0 °C– se hidrolizó el reactivo de Grignard excedente mediante la adición cuidadosa de agua. A continuación, la mezcla se ajustó a un valor de pH de aprox. 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo dos veces respectivamente con aprox. 20 ml de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad en el evaporador rotativo por evaporación. De este modo se obtuvieron 5,32 g (95 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,76 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 1,69 (s, 3H).

CG/EM (Procedimiento 8, Elpos): R_t = 3,62 min, m/z = 268/270 [M]⁺, 199/201 [M-CF₃]⁺ (⁷⁹Br/⁸¹Br).

Etapa 2: 2-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-il-metanosulfonato

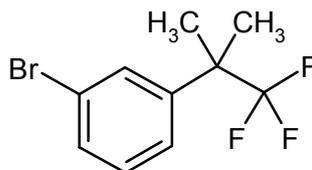


15 Bajo atmósfera de argón y bajo agitación se añadió a TA una solución de 3,15 g (11,7 mmol) del compuesto del ejemplo 91A / etapa 1 en 20 ml de THF anhidro gota a gota a una suspensión de 937 mg (23,4 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 30 ml de THF anhidro. Después de finalizada la adición gota a gota se continuó agitando otra hora a TA. Después la mezcla se calentó a 40 °C. Después de 30 min –también a 40 °C– se añadió gota a gota una solución de 1,8 ml (23,4 mmol) de cloruro de ácido metanosulfónico en 5 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción posteriormente se agitó 1 h a esta temperatura, antes de enfriarla a TA. Se añadieron cuidadosamente y gota a gota 50 ml de agua y después 50 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces respectivamente con aprox. 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad en el evaporador rotativo por evaporación. El producto en bruto obtenido de esta se purificó con poca cantidad de hexano a TA. Después de filtrar y secar al vacío se obtuvieron 3,70 g (91 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

25 CG/EM (Procedimiento 8, Elpos): R_t = 5,34 min, m/z = 346/348 [M]⁺, 250/252 [M-CH₃SO₃H]⁺ (⁷⁹Br/⁸¹Br).

Etapa 3: 1-bromo-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzeno



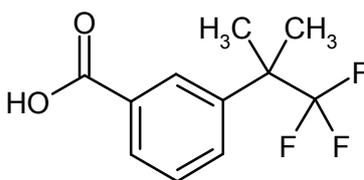
30 Bajo atmósfera de argón y bajo agitación se mezcló a 0 °C una solución de 4,0 g (11,5 mmol) del compuesto del ejemplo 91A / etapa 2 en 20 ml de diclorometano gota a gota con 11,5 ml (23,0 mmol) de una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno. Después de finalizada la adición gota a gota se retiró el baño de hielo/agua y se continuó agitando otra 1,5 h a TA. Después de este tiempo se añadieron cuidadosamente y gota a gota 40 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después 12 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Las sales orgánicas que precipitaron allí, se separaron filtrando sobre poca cantidad de kieselgur. Se lavó dos veces

más con diclorometano. Los filtrados combinados se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación por evaporación del disolvente en el evaporador rotativo se obtuvieron 2,9 g (84 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 1,55 (s, 6H).

- 5 CG/EM (Procedimiento 8, Elpos): $R_t = 3,14$ min, $m/z = 266/268$ $[\text{M}]^+$, 197/199 $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$ ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$).

Etapa 4: Ácido 3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzoico



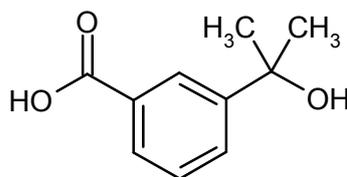
- 10 Bajo atmósfera de argón y bajo agitación se mezcló a 0 °C una solución de 500 mg (1,87 mmol) del compuesto del ejemplo 91A / etapa 3 en 15 ml de dietiléter anhidro gota a gota con 824 μl (2,06 mmol) de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en una fracción de hexano. Después de que había finalizada la adición gota a gota, se continuó agitando otra hora a 0 °C, antes de inyectar en el sistema gas seco de dióxido de carbono. Después de otra hora a 0 °C la mezcla de reacción se calentó a TA y se mezcló con aprox. 50 ml de agua. Las fases se separaron, y la fase éter se extrajo una vez más con agua. Las fases acuosas combinadas después se acidificaron levemente mediante la adición ácido clorhídrico 1 M y a continuación se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad en el evaporador rotativo. Después de secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 95 mg (21 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,07 (ancho, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 1,59 (s, 6H).

- 20 CL/EM (Procedimiento 3, ESI $_{\text{neg}}$): $R_t = 0,96$ min, $m/z = 231$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 92A

Ácido 3-(2-hidroxiopropan-2-il)benzoico



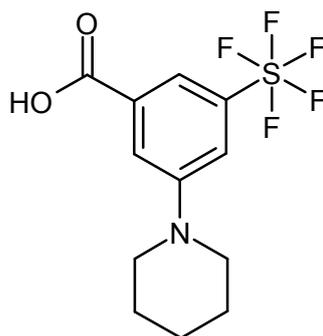
- 25 Bajo atmósfera de argón y a una temperatura de -78 °C, a una solución de 1,0 g (4,97 mmol) de ácido 3-bromobenzoico en 20 ml de THF anhidro se añadió gota a gota con 4 ml (9,95 mmol) de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en una fracción de hexano. Después de 20 min se añadieron a la misma temperatura 730 μl (9,95 mmol) de acetona gota a gota. La mezcla de reacción se continuó agitando otra hora más a una temperatura de -78 °C, antes de dejarla calentar durante aprox. 1 h a TA. Después la mezcla de reacción se hidrolizó mediante la adición cuidadosa de algunas gotas de solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo cinco veces respectivamente con aprox. 25 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El residuo obtenido se purificó en cuatro porciones mediante HPLC preparativa (Procedimiento 36). Después de combinar las fracciones del producto, concentrar por evaporación y secar al alto vacío se obtuvieron 356 mg (39 % d. t.) del compuesto del título.

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,85 (ancho, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,42 (t, 1H), 5,14 (s, 1H), 1,44 (s, 6H).

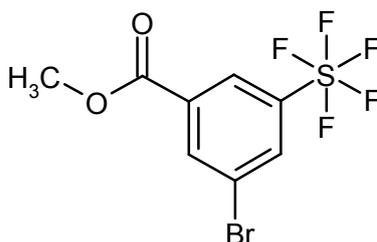
CL/EM (Procedimiento 3, ESI $_{\text{neg}}$): $R_t = 0,62$ min, $m/z = 179$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 93A

Ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-5-(piperidin-1-il)benzoico



Etapa 1: 3-bromo-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoato de metilo

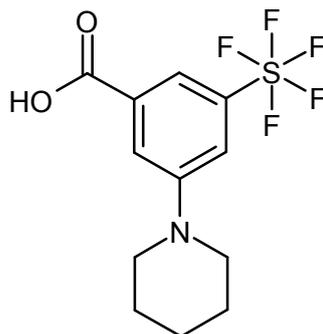


5 Se disolvieron 5,0 g (15,3 mmol) del compuesto del ejemplo 15A en 150 ml de metanol y se mezcló gota a gota a TA con 2,2 ml (30,6 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción a continuación se calentó 4 h bajo reflujo. Después de enfriar a TA se eliminó la mayor parte del disolvente hasta un volumen restante de aprox. 50 ml en el evaporador rotativo. El resto se diluyó con acetato de etilo y sucesivamente se lavó con agua, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio se filtró y se concentró por evaporación. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante filtración por aspiración sobre aprox. 50 g de gel de sílice con diclorometano como eluyente. Después de concentrar nuevamente por evaporación se obtuvieron 5,06 g (97 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,51 (t, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 1,27 min, sin ionización.

Etapa 2: ácido 3-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)-5-(piperidin-1-il)benzoico

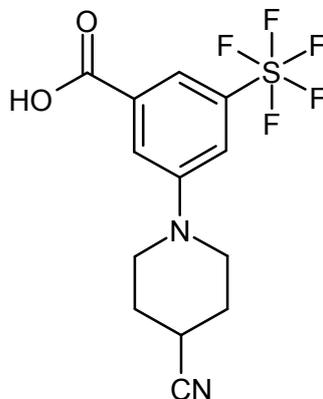


15 Una mezcla de 200 mg (0,586 mmol) del compuesto del ejemplo 93A / etapa 1, 70 μl (0,704 mmol) de piperidina, 27 mg (0,029 mmol) de tris(dibencilidenacetone)dipaladio, 42 mg (0,088 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 141 mg (1,47 mmol) de *tert*-butilato de sodio en 6 ml de tolueno se calentó en un horno de microondas durante 90 min a 80 °C (Biotage Initiator, con mando dinámico de la potencia de irradiación). Después de enfriar a TA se mezcló con aprox. 20 ml de agua y se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 20 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El residuo obtenido se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 33). Se obtuvieron dos fracciones: 41 mg (21 % d. t.) del compuesto del título así como 27 mg (13 % d. t.) del correspondiente metiléster.

25 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 1,28 min, m/z = 332 [M+H]⁺.

Ejemplo 94A

Ácido 3-(4-cianopiperidin-1-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



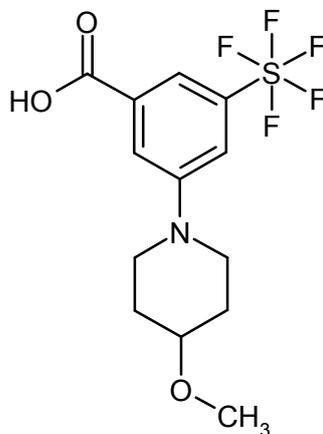
- 5 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 93A / etapa 2 se obtuvieron de 400 mg (1,17 mmol) del compuesto del ejemplo 93A / etapa 1 y 155 mg (1,41 mmol) de 4-cianopiperidina 158 mg (37 % d. t.) del compuesto del título así como 104 mg (23 % d. t.) del correspondiente metiléster.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,61 (ancho, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,99$ min, $m/z = 357$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 95A

Ácido 3-(4-metoxipiperidin-1-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico

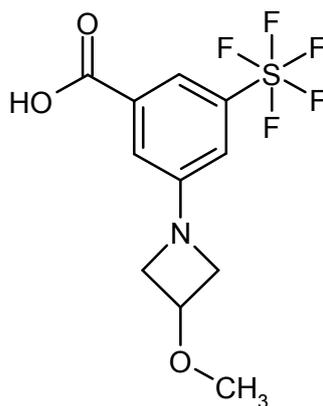


- 15 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 93A / etapa 2 se obtuvieron de 200 mg (0,586 mmol) del compuesto del ejemplo 93A / etapa 1 y 81 mg (0,704 mmol) de 4-metoxipiperidina 49 mg (23 % d. t.) del compuesto del título así como 23 mg (10 % d. t.) del correspondiente metiléster.

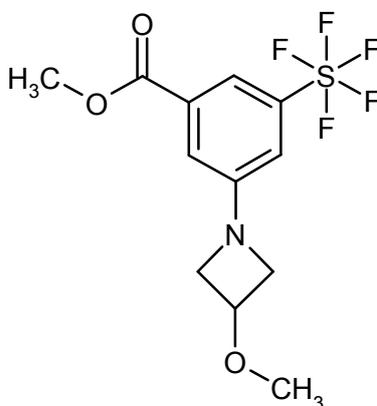
CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 362$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 96A

Ácido 3-(3-metoxiazetidín-1-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



Etapa 1: metil-3-(3-metoxiazetidín-1-il)-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoato

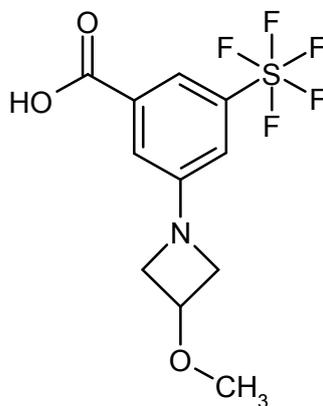


5 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 93A / etapa 2 se obtuvieron de 220 mg (0,645 mmol) del compuesto del ejemplo 93A / etapa 1 y 120 mg (0,967 mmol) de clorhidrato de 3-metoxiazetidina 88 mg (37 % d. t.) del compuesto del título así como 35 mg (16 % d. t.) del correspondiente ácido benzoico.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,54 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,18 (dd, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (dd, 2H), 3,25 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 1,21 min, m/z = 348 [M+H]⁺.

10 **Etapa 2:** ácido 3-(3-metoxiazetidín-1-il)-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico



15 Si disolvieron 80 mg (0,230 mmol) del compuesto del ejemplo 96A / etapa 1 en 3 ml de metanol y se mezcló con 691 μl (0,691 mmol) de soda cáustica 1 M. La mezcla de reacción se agitó primero aprox. 18 h a TA y después 10 h a 50 °C. A continuación la mezcla de reacción se tornó ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. Se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 10 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. Después de secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 78 mg (96 % d. t.) del

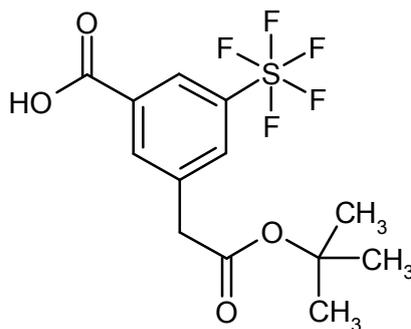
compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 13,49 (ancho, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,17 (dd, 2H), 3,77 (dd, 2H), 3,25 (s, 3H).

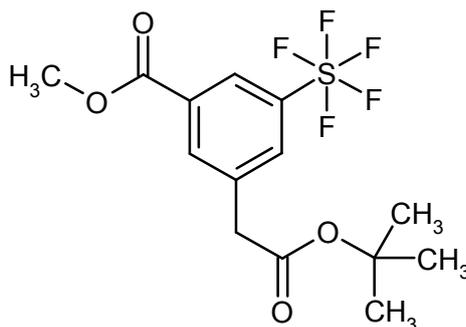
CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,02$ min, $m/z = 334$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 97A

Ácido 3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



Etapa 1: 3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoato de metilo



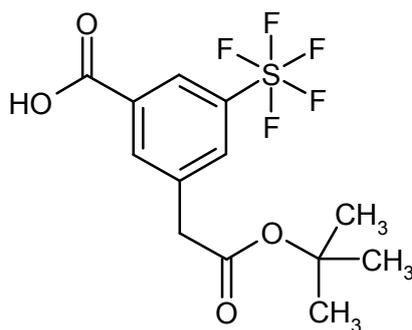
- 10 Bajo atmósfera de argón se presentaron 2,40 g (36,6 mmol) de polvo de zinc en 20 ml de dietiléter anhidro y se mezcló con 265 μl (2,09 mmol) de clorotrimetilsilano. Después de 15 min de agitación a TA se calentó la mezcla bajo reflujo. Después se retiró el baño de calentamiento, y se añadió gota a gota 5,4 ml (36,6 mmol) de *terc*-butilbromoacetato de manera tal que la mezcla se mantuvo en ebullición. Después de finalizada la adición gota a gota se continuó calentado 1 hora más bajo reflujo con ayuda del baño de calentamiento. Después se permitió enfriar a TA
- 15 la solución de cincorganilo así obtenida.

- Bajo atmósfera de argón se mezclaron 9 ml de la solución de cincorganilo preparada previamente [conforme aprox. 14,7 mmol de bromo(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)zinc] con una solución de 2,5 g (7,33 mmol) del compuesto del ejemplo 93A / etapa 1 en 15 ml de THF anhidro. Después se añadieron 104 mg (0,147 mmol) de 1,2,3,4,5-pentafluorfenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno (Q-Phos) y 84 mg (0,147 mmol) de bis(dibencilidenacetone)paladio y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. Dado que después de este tiempo aún no se había completado la reacción, se añadió la solución de cincorganilo y la mezcla resultante se calentó durante 20 h a 60 °C. Después de enfriar a TA se diluyó con 400 ml de acetato de etilo. Se lavó sucesivamente en cada caso con aprox. 200 ml de agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante filtración por aspiración sobre aprox. 120 g de gel de sílice con petroléter/diclorometano 2:1 \rightarrow 1:3 como eluyente. Después de concentrar por evaporación las fracciones del
- 25 producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 1,21 g (43 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8,33 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

CG/EM (Procedimiento 8, Elpos): $R_t = 5,37$ min, $m/z = 289$ $[\text{M}-87]^+$.

Etapa 2: ácido 3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



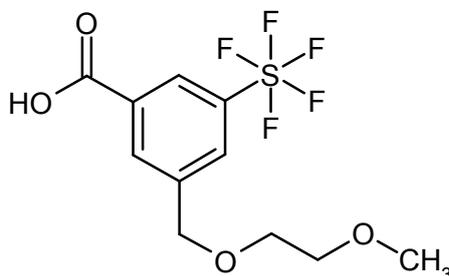
Una solución de 1,21 g (3,22 mmol) del compuesto del ejemplo 97A / etapa 1 se mezcló en 28 ml de THF a TA con 25,7 ml (6,43 mmol) de solución acuosa 0,25 M de hidróxido de litio. Después de 2 h a TA se vertió la mezcla de reacción en 250 ml de agua y se ajustó con ácido acético a un valor de pH levemente ácido. Se extrajo rápidamente tres veces respectivamente con aprox. 75 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El producto en bruto así obtenido se agitó durante 20 min a TA en 20 ml de pentano/diisopropiléter 20:1. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó con pentano y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 845 mg (72 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,68 (ancho, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 3,87 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESI $^-$): R_t = 1,12 min, m/z = 361 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

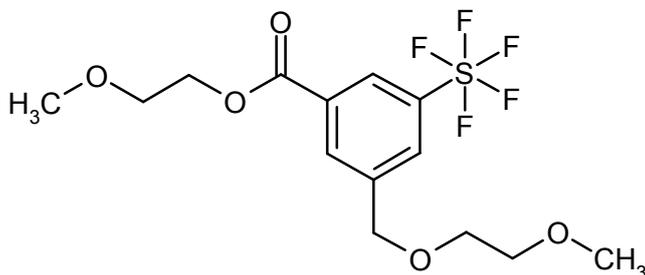
Ejemplo 98A

Ácido 3-[(2-metoxietoxi)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



15

Etapas 1: 3-[(2-metoxietoxi)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-benzoato de 2-metoxietilo



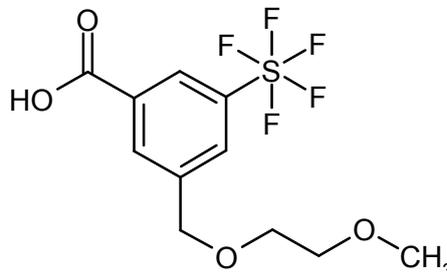
Una solución de 200 mg (0,719 mmol) del compuesto del ejemplo 37A en 5,7 ml de DMF anhidro se mezcló a 0 °C con 86 mg (2,16 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral) y a continuación se calentó a TA. Después se añadieron 300 mg (2,16 mmol) de 2-bromoetil-metiléter y la mezcla de reacción se agitó aprox. 16 h a 60 °C. Después de enfriar a TA se añadió 1 ml de metanol. La mezcla de reacción después se separó en dos porciones mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 33). Se combinaron las fracciones del producto, se concentró por evaporación en el evaporador rotativo y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron así 58 mg (20 % d. t.) del compuesto del título. Paralelamente se aislaron 138 mg (57 % d. t.) de 2-metoxietil-3-(hidroximetil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoato, que se hicieron reaccionar nuevamente de la manera antes descrita con 2-bromoetil-metiléter y brindaron otros 30 mg del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,34 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,74 (m,

2H), 3,69 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,12$ min, $m/z = 395$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: ácido 3-[(2-metoxietoxi)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



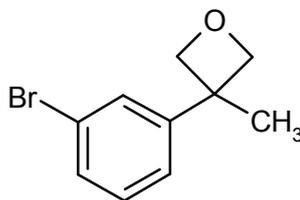
- 5 Se disolvieron 85 mg (0,194 mmol) del compuesto del ejemplo 98A / etapa 1 en 2 ml de THF y se mezclaron con 204 μ l (0,204 mmol) de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua. La mezcla de reacción se agitó primero 1 h a TA y después aprox. 16 h a 5-8 °C. Después de calentar a TA, se añadió a la mezcla de reacción 2 ml de agua y 14 μ l (0,242 mmol) de ácido acético glacial y a continuación se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 36). Se combinaron las fracciones del producto, se concentró por evaporación en el evaporador rotativo y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 60 mg (92 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,70 (ancho, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,26 (s, 3H).

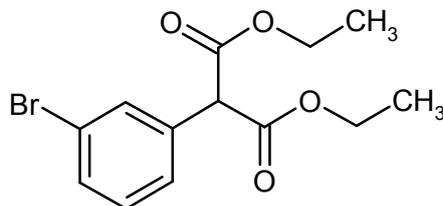
CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): $R_t = 0,96$ min, $m/z = 335$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 99A

- 15 3-(3-bromofenil)-3-metiloxetano



Etapa 1: dietil-(3-bromfenil)malonato



- 20 **Preparación de 3-bromfenilacetato de etilo:** A una solución de 25 g (116 mmol) de ácido 3-bromofenilacético en 170 ml de etanol se añadieron 2,5 ml de ácido sulfúrico conc. La mezcla se calentó durante 20 h bajo reflujo. Después de enfriarse se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 800 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó tres veces respectivamente con 50 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces respectivamente con 50 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y después de filtrar se concentró al vacío. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/ 0-20 % acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron de esta manera 27,8 g (98 % d. t.) etiléster del ácido 3-bromofenilacético.

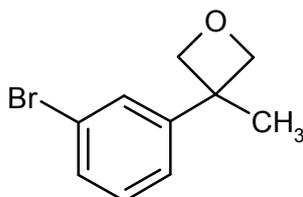
- 25 **Preparación del compuesto del título:** A una suspensión de 13,7 g (343 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral) en 299 ml de tolueno y 54 g (457 mmol) de dietilcarbonato se añadió gota a gota a 150 °C una solución de 27,8 g (114 mmol) de etiléster del ácido 3-bromofenilacético en 100 ml de tolueno en el intervalo de 30 minutos y la mezcla después se calentó bajo reflujo durante 3 h. Después de enfriarse se vertió la mezcla de reacción sobre agua helada y se extrajo tres veces respectivamente con 250 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre

sulfato de sodio y después de filtrar se concentraron al vacío. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/0-20 % acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron de esta manera 31,8 g (88 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,56 (t, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,06-4,18 (m, 4H), 1,14 (t, 6H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIneg): $R_t = 1,32$ min, $m/z = 315$ [M-H] $^-$.

Etapa 2: 3-(3-bromofenil)-3-metiloxetano



10 *Metilación:* A una solución de 31,8 g (101 mmol) del compuesto del ejemplo 99A / etapa 1 en 220 ml de etanol se añadieron a TA 6,55 g (121 mmol) de metilato de sodio. Después de la dilución completa, se añadieron gota a gota 7,54 ml (121 mmol) de yodometano y la mezcla se agitó durante 24 h a TA. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en 800 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces respectivamente con 50 ml de agua y una vez se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y después de filtrar se concentró al vacío. Dado que el producto en bruto así obtenido aún contenía material de partida, se hizo reaccionar el producto en bruto tres veces más de la manera antes descrita, donde respectivamente se usaron solo 1,5 g (24,1 mmol) de metilato de sodio y 1,5 g (27,8 mmol) de yodo metano. El producto en bruto finalmente obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/0-20 % acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron de esta manera 25,7 g de una mezcla de ésteres de metilo y etilo con dietil-(3-bromofenil)(metil)malonato como componente principal.

20 *Reducción:* A una solución de 171 mg (4,5 mmol) de hidruro de litio aluminio en 200 ml de THF se añadieron gota a gota a 0 °C 988 mg (3,0 mmol) del diéster antes preparado, disuelto en 100 ml de THF. La mezcla primero se agitó durante 30 min a TA y a continuación se agitó 4 h a 40 °C. Después se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente 20 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se filtró sobre Celite y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después de filtrar se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto se efectuó junto con la segunda preparación analógica con 21 g (44,8 mmol) del diéster antes preparado, por medio de cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo 8:1 \rightarrow 1:2 como eluyente. De este modo se obtuvieron 9,0 g (76 % d. t.) 2-(3-bromofenil)-2-metilpropan-1,3-diol.

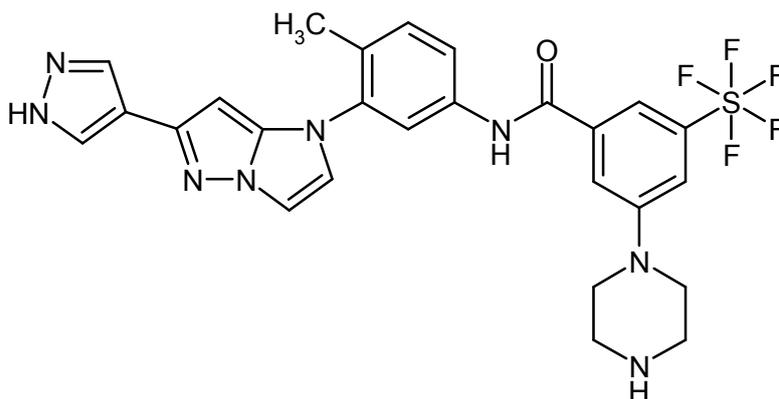
30 *Preparación del compuesto del título:* A una solución de 200 mg (0,82 mmol) del diol previamente preparado en 5,0 ml de tolueno se añadieron 428 mg (1,63 mmol) de trifetilfosfina. Después de 10 min de agitación a TA se añadieron 374 mg (1,22 mmol) de Ziram (dimetilditiocarbamato de zinc) y posteriormente se añadieron gota a gota 284 mg (1,63 mmol) de dietilazodicarboxilato como solución al 40 % en tolueno. la mezcla de reacción a continuación se agitó durante 18 h a TA. Después de filtrar sobre Celite, el filtrado se concentró al vacío. Este producto en bruto se combinó con las dos otras preparaciones (200 mg o bien 1,1 g de diol) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/0-10 % acetato de etilo como eluyente. Los 700 mg así obtenidos de material aún con impurezas se purificaron de la misma nuevamente junto con el material obtenido de cuatro otras preparaciones (una vez 1,1 g de diol y tres veces respectivamente 2,33 g de diol). Se obtuvieron así 5,0 g (69 % d. t.) del compuesto del título.

35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,37-7,43 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 4,74 (d, 2H), 4,48 (d, 2H), 1,57 (s, 3H).

40 Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

N-{4-metil-3-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-5-(piperazin-1-il)benzamida



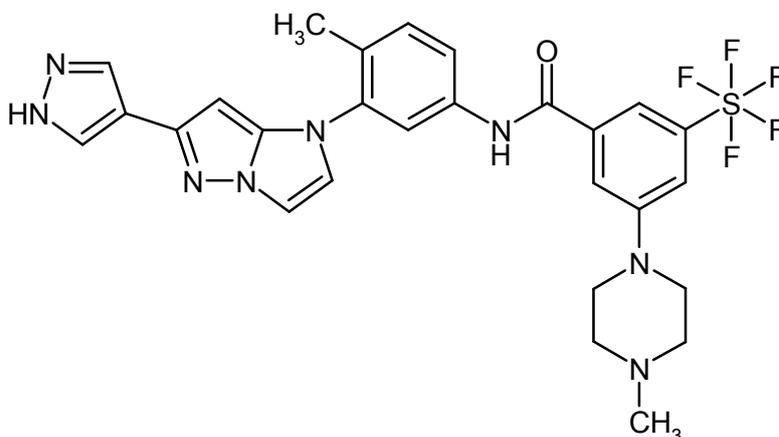
Se agitaron 210 mg (0,19 mmol, de pureza 61 %) del compuesto del ejemplo 47A en 4,4 ml de una solución al 25 % de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno durante 30 min a TA. Después se concentró la preparación al vacío El residuo se disolvió en poca cantidad de metanol y se vertió sobre una solución semiconcentrada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Después de 15 min de agitación a TA se añadieron 15 ml de acetato de etilo. El precipitado formado se separó por filtración, y la fase orgánica del filtrado se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Después de secar el residuo al vacío se obtuvieron 41 mg (37 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,85 (s ancho, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,75$ min, $m/z = 593$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2

3-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanyl)benzamida



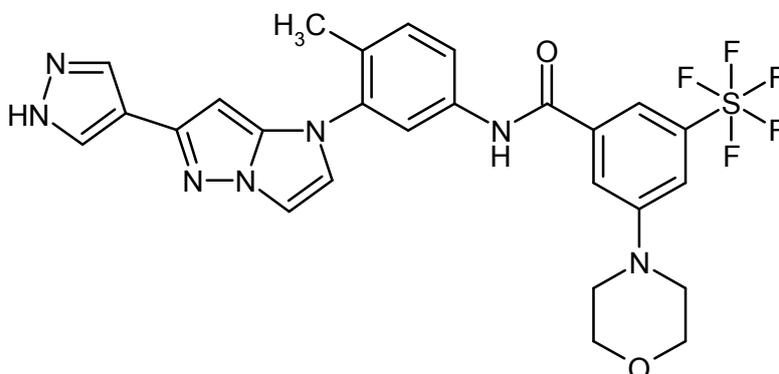
Se agitaron 90 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 48A en 0,61 ml de ácido trifluoroacético durante 3 h a 80 °C. La preparación posteriormente se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Las fracciones del producto se concentraron, el residuo se disolvió en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con solución saturada de carbonato de potasio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 40 mg (53 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,85 (a, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,01 (a, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81-7,71 (m, 5H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 2,27 (s, 3H) [otras señales ocultas debajo de los picos de disolventes].

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,75$ min, $m/z = 607$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3

N-{4-metil-3-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(morfolin-4-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



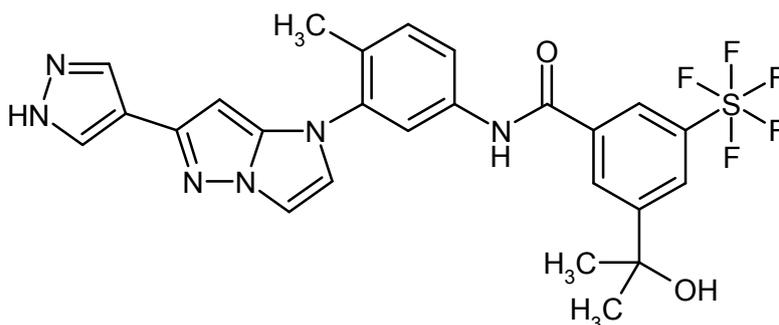
5 Se agitaron 98 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 49A en 0,56 ml de ácido trifluoroacético durante 3 h a 80 °C. La preparación posteriormente se concentró, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo al alto vacío, se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (Procedimiento 29). Se combinaron las fracciones del producto y se concentró, y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar al alto vacío se obtuvo una primera fracción de producto (39 mg). Una segunda fracción del producto de otros 19 mg se obtuvo de las fracciones de mezcla combinadas a partir de la separación por HPLC, al concentrar estas por evaporación y purificarlas nuevamente después con el mismo procedimiento mediante HPLC preparativa. En total se obtuvieron por lo tanto 58 mg (69 % d. t.) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,85 (s ancho, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81-7,75 (m, 4H), 7,71 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,76 (m, 4H), 2,27 (s, 3H) [otras señales ocultas debajo de los picos de disolventes].

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 1,04$ min, $m/z = 594$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

20 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



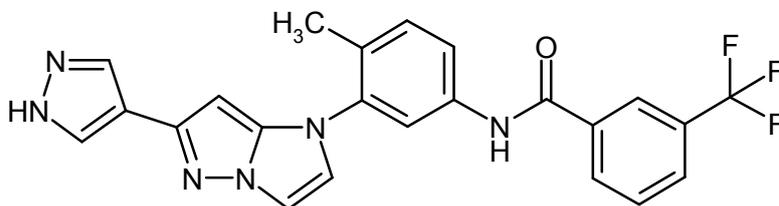
25 El compuesto del ejemplo 7A (2,63 g, 9,45 mmol) se disolvió en 55 ml de DMF. Se obtuvieron HATU (7,91 g, 20,8 mmol) y se añadió *N*-metilmorfolina (8,31 ml, 75,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. A continuación se enfrió la preparación a -5 °C y se añadió el compuesto del ejemplo 19A (5,79 g, 18,9 mmol). Se continuó agitando 45 min, después se mezcló con solución concentrada acuosa de amoníaco y se continuó agitando otros 15 min. Posteriormente se extrajo con acetato de etilo, y el extracto orgánico se lavó con solución conc. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa [Columna: Waters Sunfire C-18 5 μm , 250 mm x 20 mm; gradiente ternario agua/acetonitrilo/1 % TFA en agua: 0-6,7 min 45:50:5, rampa, 6,9-9,0 min 0:95:5]. Se obtuvieron así 3,86 g (72 % d. t.) del compuesto del título.

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,64 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 1,04$ min, $m/z = 594$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5

N-{4-metil-3-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(trifluorometil)benzamida



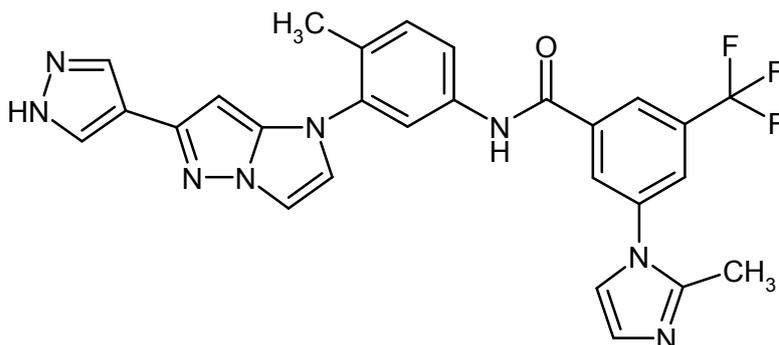
- 5 Se agitaron 25 mg (0,025 mmol, 57 % de pureza) del compuesto del ejemplo 50A en 0,5 ml de ácido trifluoroacético durante 6 h a 80 °C. Después de concentrar la preparación al vacío el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 11). Se obtuvieron 6,0 mg (53 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 10,62 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,82-7,77 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,94 min, m/z = 451 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 6

3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(trifluorometil)benzamida



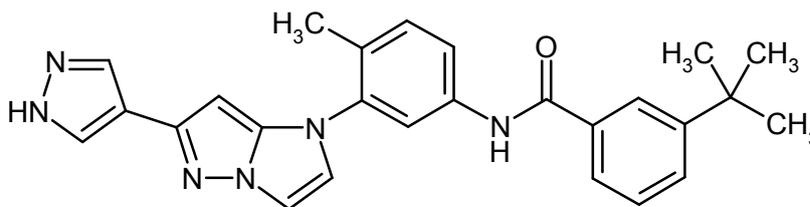
- 15 Se hicieron reaccionar 60 mg (0,09 mmol) del compuesto del ejemplo 51A en analogía con la instrucción del ejemplo 2 y se procesaron. Se obtuvieron 20 mg (40 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 12,85 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 1, ESIpos): R_t = 0,91 min, m/z = 531 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 7

3-*terc*-butil-*N*-{4-metil-3-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



- 25 Se hicieron reaccionar 140 mg (0,2 mmol) del compuesto del ejemplo 52A en analogía con la instrucción del ejemplo 2. La purificación del producto en bruto se efectuó aquí mediante HPLC preparativa después del procedimiento 11. Se obtuvieron 38 mg (44 % d. t.) del compuesto del título.

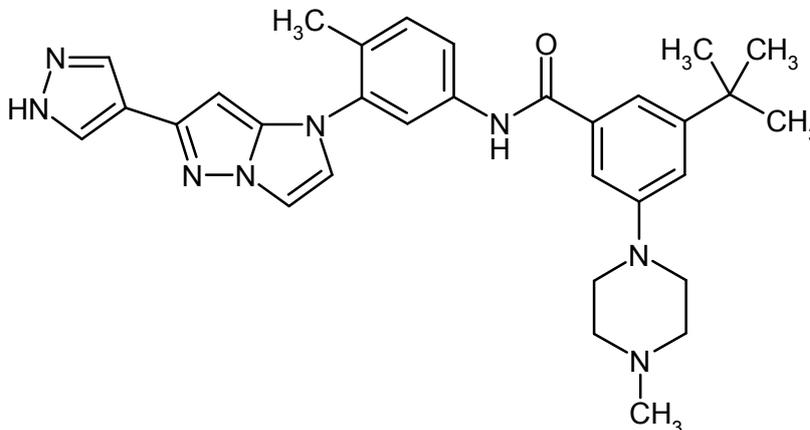
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 10,36 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,80-7,77 (m, 3H), 7,63 (d, 1H),

7,48-7,41 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,02$ min, $m/z = 439$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

3-*terc*-butil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



5

Se agitaron 68 mg (76 % de pureza, 79 μ mol) del compuesto del ejemplo 57A en 0,32 ml de ácido trifluoroacético y se agitaron 3 h a 80 °C. A continuación se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 29). Las fracciones del producto se concentraron al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvieron 41 mg (97 % d. t.) del compuesto del título.

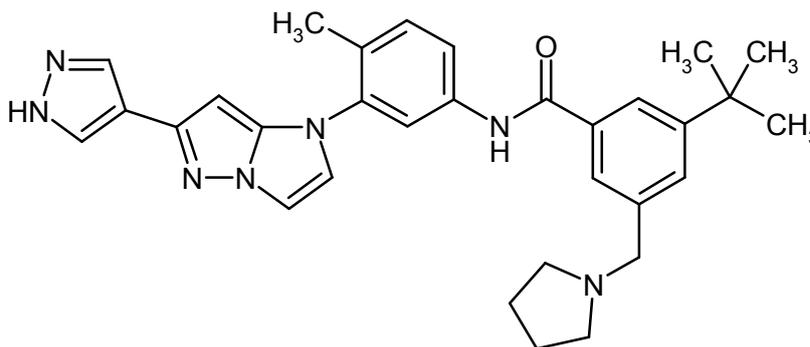
10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 12,84 (s ancho, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84-7,74 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,23 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,31 (s, 9H) [otras señales ocultas debajo de los picos de disolventes].

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,76$ min, $m/z = 537$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 9

3-*terc*-butil-*N*-{4-metil-3-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida



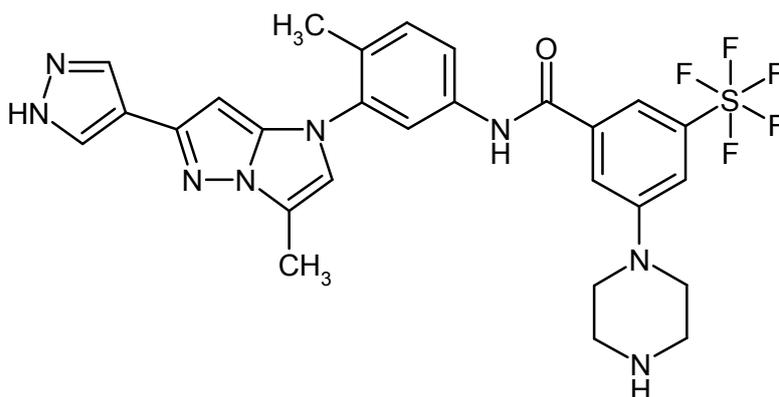
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,13 mmol) del compuesto del ejemplo 53A análogamente a la instrucción del ejemplo 2. Se obtuvieron 27 mg (39 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 12,84 (a, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,81-7,77 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 3,65 (a, 2H), 2,46 (a, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,71 (a, 4H), 1,33 (s, 9H) [otras señales ocultas debajo de los picos de disolventes].

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,76$ min, $m/z = 522$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

25 *N*-{4-metil-3-[3-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-5-(piperazin-1-il)benzamida



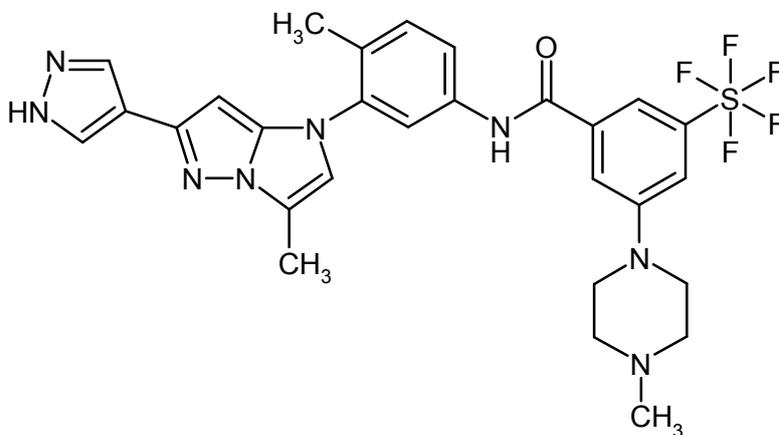
Se presentaron 65 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 9A, 68 mg (0,158 mmol) del compuesto del ejemplo 16A y 72 mg (0,19 mmol) de HATU en 0,9 ml de DMF, se mezcló con 0,033 ml (0,19 mmol) de *N,N*-diisopropiltilamina y se agitó durante 1 h a TA. La preparación se integró posteriormente en 10 ml de soda cáustica 0,1 M. Después de 10 min de agitación adicional a TA se separó por filtración el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó. El intermedio así obtenido se disolvió en 0,5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 6 h a 80 °C. Después, se concentró la preparación al vacío y el residuo se purificó mediante dos veces HPLC preparativa (Procedimiento 18). Se obtuvieron 18 mg (19 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,84 (a, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,10-7,80 (a, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,46 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,77 min, m/z = 607 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

N-{4-metil-3-[3-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzamida



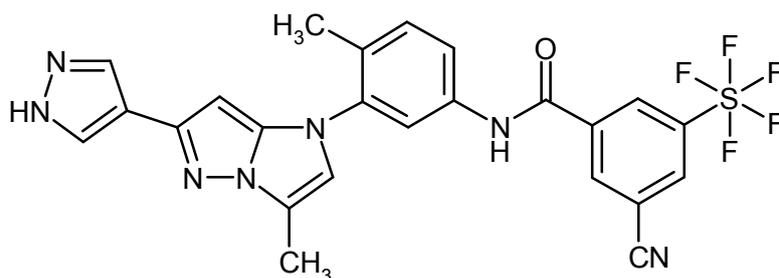
Se hicieron reaccionar 115 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 54A en analogía con la instrucción del ejemplo 2 y se procesaron. Se obtuvieron 64 mg (65 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,85 (a, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,05-7,78 (a, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,74-7,71 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) [otras señales ocultas debajo de los picos de disolventes].

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,82 min, m/z = 621 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

3-ciano-*N*-{4-metil-3-[3-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzamida



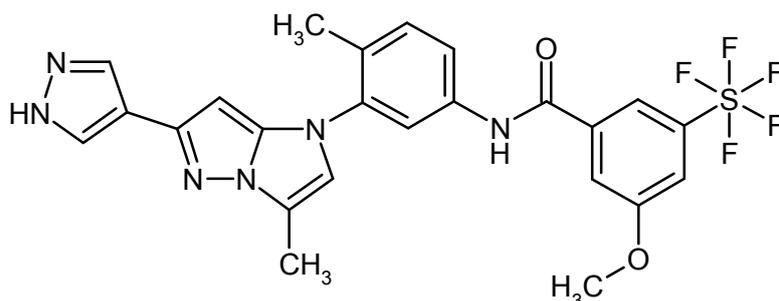
- 5 Se agitaron 115 mg (0,23 mmol) del compuesto del ejemplo 56^a en 1,5 ml de ácido trifluoroacético durante 60 min a 90 °C. La preparación después se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 21). Se combinaron las fracciones del producto, se concentraron casi por completo al vacío y con poca cantidad de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se tornó alcalina. Se separó por filtración el precipitado formado, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 60 mg (46 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,85 (a, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,05-7,78 (a, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

- 10 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 1,07 min, m/z = 548 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

3-metoxi-N-{4-metil-6-[3-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzamida



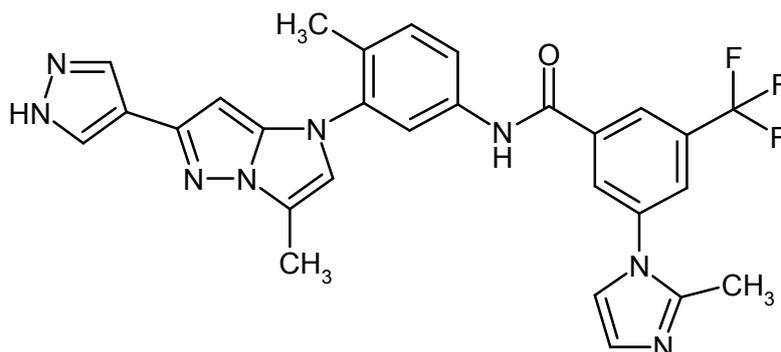
- 15 Se hicieron reaccionar 60 mg (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 9A y 40 mg (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 25A análogamente a la instrucción del ejemplo 10 con la diferencia que aquí solamente se agitó 3 h (en lugar de 6 h) con ácido trifluoroacético a 80 °C. Se obtuvieron 36 mg (43 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,84 (a, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

- 20 CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): R_t = 1,10 min, m/z = 553 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-N-{4-metil-3-[3-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenil}-5-(trifluorometil)benzamida



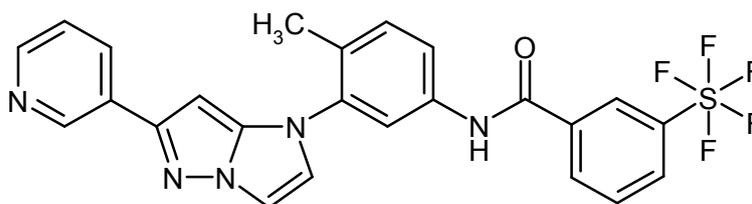
Se hicieron reaccionar 70 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 9A y 50 mg (0,19 mmol) de ácido 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico [Lit.: documento WO 2004/005281-A1, Ejemplo 91b] análogamente a la instrucción del ejemplo 13. Se obtuvieron 58 mg (71 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,84 (a, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,73$ min, $m/z = 545$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 15

- 10 *N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



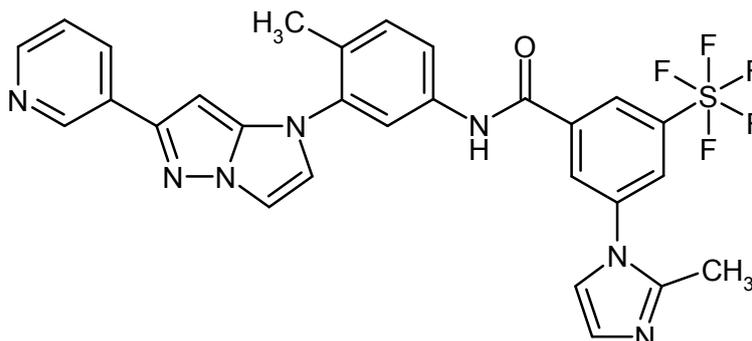
Se presentaron 150 mg (0,52 mmol) del compuesto del ejemplo 6A, 128 mg (0,52 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico y 237 mg (0,62 mmol) de HATU en 1,8 ml de DMF, se mezclaron con 0,11 ml (0,62 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó durante 1 h a TA. La preparación posteriormente se incorporó a 15 ml de soda cáustica 0,1 M. Después de 10 min de agitación adicional a TA se separó por filtración el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 235 mg (83 % d. t.) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,69 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

- 20 CL/EM (Procedimiento 2, ESIpos): $R_t = 2,24$ min, $m/z = 520$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 16

3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



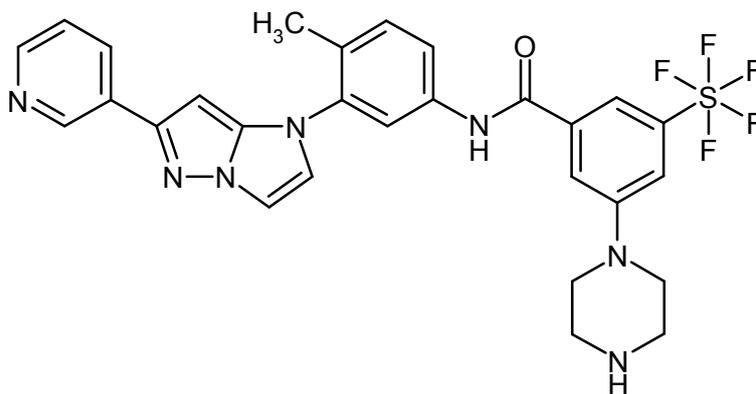
5 Se presentaron 50 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 6A, 57 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 26A y 79 mg (0,207 mmol) de HATU en 0,6 ml de DMF, se mezclaron con 36 μ l (0,207 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó 16 h a TA. La preparación después se integró en 10 ml de soda cáustica 0,1 M. Después de 10 min de agitación adicional a TA se separó por filtración el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 66 mg (62 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,70 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,36 (s, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 1, ESIpos): $R_t = 1,86$ min, $m/z = 600$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17

10 *N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-5-(piperazin-1-il)benzamida



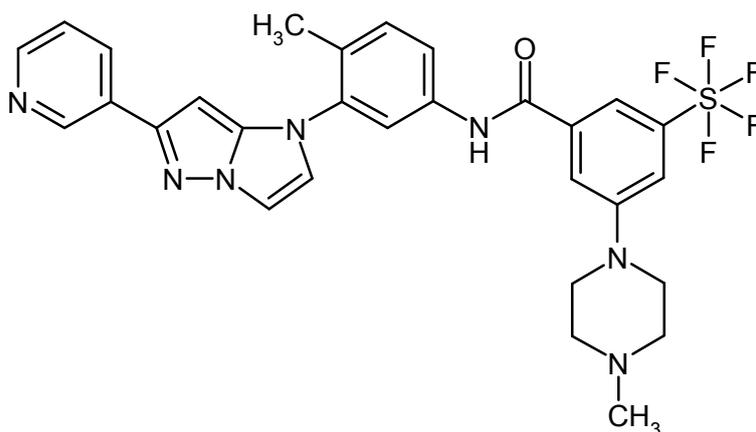
15 Se hicieron reaccionar 120 mg (0,42 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 179 mg (0,42 mmol) del compuesto del ejemplo 16A en analogía con la instrucción del ejemplo 16 y se procesaron. Se obtuvieron de esta manera 260 mg (89 % d. t.) del intermedio protegido con Boc *tert*-butil-4-[3-({4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}carbamoil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]piperazin-1-carboxilato. Este compuesto se disolvió en 3 ml de 1,4-dioxano y 1 ml de metanol, se mezcló con 0,31 ml (1,24 mmol) de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y se agitó durante 1 h a 80 °C. A continuación se concentró la preparación al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Las fracciones del producto se concentraron, el residuo se disolvió en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con solución saturada de carbonato de potasio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo se obtuvieron así 155 mg (62 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,54 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,85 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).

25 CL/EM (Procedimiento 1, ESIpos): $R_t = 0,96$ min, $m/z = 604$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18

3-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



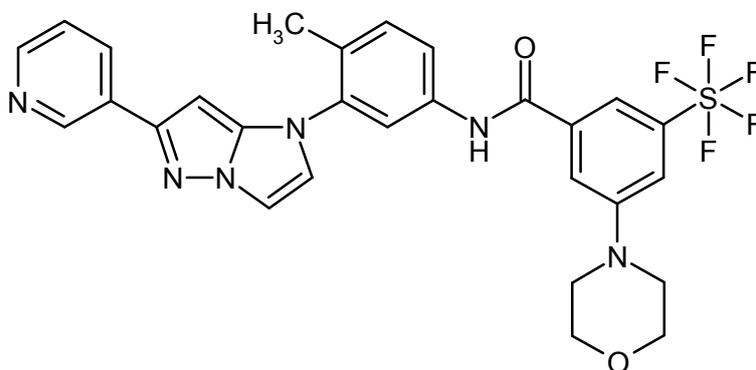
Se hicieron reaccionar 50 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 79,6 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 17A en analogía con la instrucción del ejemplo 16 y se procesaron. Se obtuvieron 82 mg (77 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,55 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,85 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) [otras señales ocultas debajo de los picos de disolventes].

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,76$ min, $m/z = 618$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 19

- 10 *N*-[4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil]-3-(morfolin-4-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



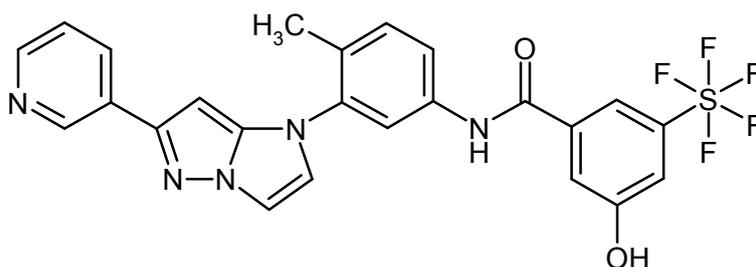
Se disolvieron 50 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 6A, 58 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 18A y 79 mg (0,21 mmol) de HATU en 1,0 ml de DMF, se mezcló con 38 μl (0,35 mmol) de 4-metilmorfolina y se agitó 16 h a TA. Después se mezcló con 10 ml de soda cáustica 0,1 M y se continuó agitando además 10 min a TA. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al alto vacío. Este producto en bruto se purificó a continuación mediante HPLC preparativa (Procedimiento 29). Las fracciones del producto se concentraron al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvieron 55 mg (53 % d. t.) del compuesto del título.

- 15 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,56 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,93 (t, 2H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,77 (t, 4H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,03$ min, $m/z = 605$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20

- 25 3-hidroxi-*N*-[4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



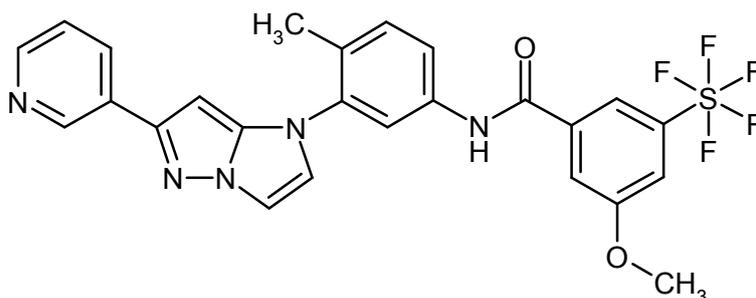
5 Se presentaron 300 mg (1,04 mmol) del compuesto del ejemplo 6A, 301 mg (1,14 mmol) del compuesto del ejemplo 24A y 473 mg (1,24 mmol) de HATU en 3,6 ml de DMF, se mezclaron con 0,36 ml (2,07 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó durante dos días a TA. La preparación después se separó en sus componentes directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Se obtuvieron 180 mg (31 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,73 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48-7,40 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

10 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,92$ min, $m/z = 536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21

3-metoxi-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



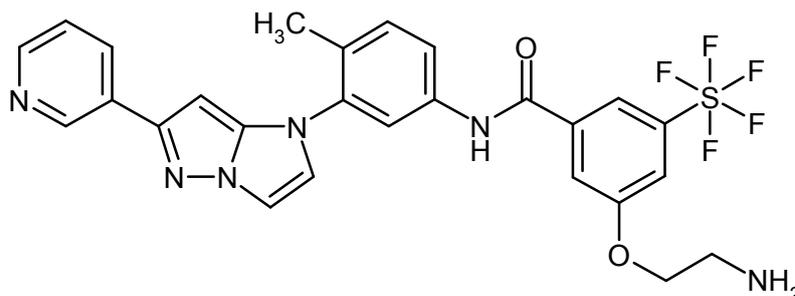
15 Se hicieron reaccionar 30 mg (0,10 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 29 mg (0,10 mmol) del compuesto del ejemplo 25A en analogía con la instrucción del ejemplo 16 y se procesaron. Se obtuvieron 32 mg (55 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,63 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

20 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,08$ min, $m/z = 550$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22

3-(2-aminoetoxi)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



25 Se hicieron reaccionar 40 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 62 mg (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 29A en analogía con la instrucción del ejemplo 16 y se procesaron. Se obtuvieron de esta manera 81 mg

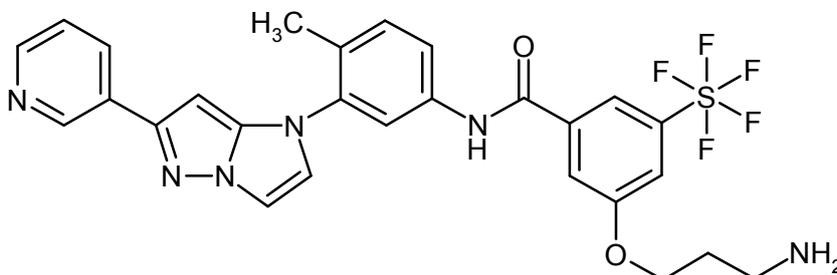
(86 % d. t.) del intermedio protegido con Boc *tert*-butil-{2-[3-({4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil]carbamoil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenoxi]etil]carbamato. Este compuesto se agitó en 1 ml de diclorometano y 0,5 ml de ácido trifluoroacético 2 h a TA. A continuación se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con solución saturada de carbonato de potasio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo se obtuvieron así 61 mg (76 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,63 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,11 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,71$ min, $m/z = 579$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 23

3-(3-aminopropoxi)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



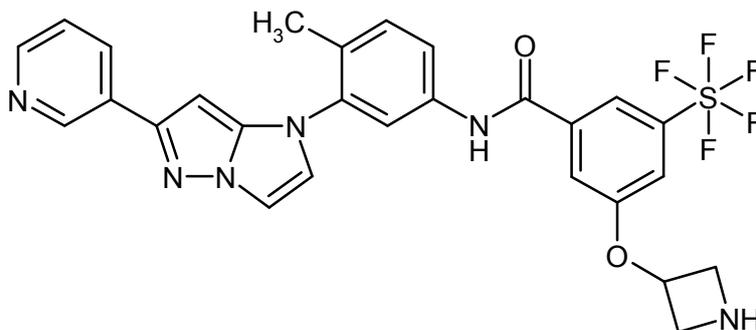
Se hicieron reaccionar 50 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 73 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 30A en analogía con la instrucción del ejemplo 16 y se procesaron. Se obtuvieron de esta manera 118 mg (98 % d. t.) del intermedio protegido con Boc *tert*-butil-{3-[3-({4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil]carbamoil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)propil]carbamato. Este compuesto se disolvió en 3 ml de 1,4-dioxano y 1 ml de metanol, se mezcló con 0,13 ml (0,52 mmol) de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y se agitó durante 1 h a 80 °C. A continuación se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con solución saturada de carbonato de potasio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo se obtuvieron así 41 mg (38 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,61 (a, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,83 (m, 2H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,76$ min, $m/z = 593$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 24

3-(azetidín-3-iloxi)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



Se hicieron reaccionar 37,6 mg (0,13 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 60 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 31A en analogía con la instrucción del ejemplo 16 con la diferencia que la aislación del producto intermedio,

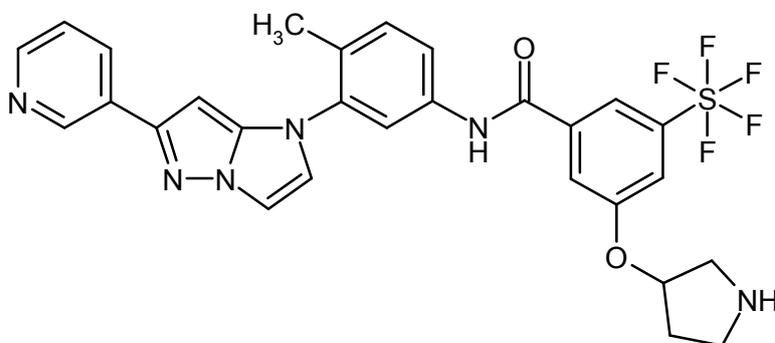
el compuesto protegido con Boc el *tert*-butil-3-[3-({4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}carbamoil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenoxi]azetidín-1-carboxilato, en este caso se efectuó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 11). Se obtuvieron de esta manera 42 mg (47 % d. t.) del intermedio protegido con Boc. Este compuesto se disolvió en 1 ml de cloruro de metileno, se mezclaron con 0,5 ml de ácido trifluoroacético y se agitaron 2 h a TA. A continuación se concentró la preparación al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Después de concentrar las fracciones que contenían el producto, el residuo se disolvió en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con solución saturada de carbonato de potasio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo se obtuvieron así 24 mg (90 % de pureza, 28 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,64 (a, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,22 (quint, 1H), 3,80 (t, 2H), 3,52 (t, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,83 (m, 1H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,73$ min, $m/z = 591$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 25

15 *N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-5-(pirrolidin-3-iloxi)benzamida



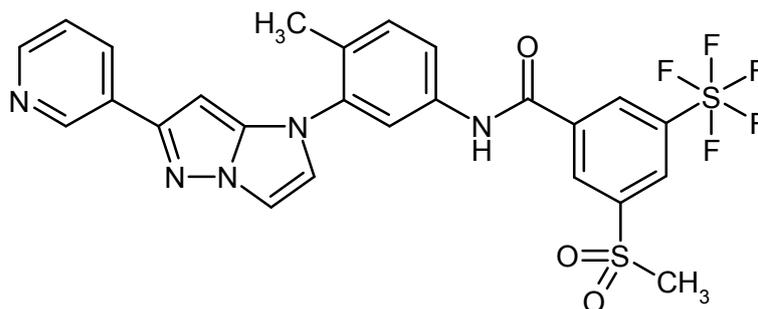
20 Se calentaron 150 mg (0,28 mmol) del compuesto del ejemplo 20, 89 mg (0,34 mmol) de *tert*-butil-3-[(metilsulfonil)oxi]pirrolidin-1-carboxilato [Lit. p. ej., : P. Kocalka *et al.*, *Tetrahedron* 2006, 62 (24), 5763-5774] y 201 mg (0,62 mmol) de carbonato de cesio en 3 ml de DMF durante 6 h a 90 °C. La preparación posteriormente se incorporó en 15 ml de soda cáustica 0,1 M y la mezcla se continuó agitando otros 10 min a TA. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El intermedio así obtenido se agitó en 3 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético 1 h a TA. A continuación se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Después de concentrar las fracciones que contenían el producto, el residuo se disolvió en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con solución saturada de carbonato de potasio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo se obtuvieron así 101 mg (90 % de pureza, 60 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,70 (a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,09 (a, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

30 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,76$ min, $m/z = 605$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26

N-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(metilsulfonil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



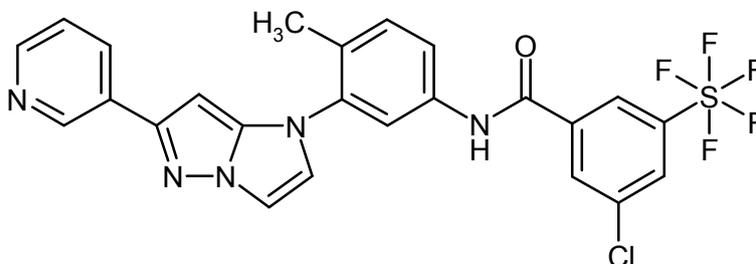
Se disolvieron 66 mg (0,228 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 74 mg (0,228 mmol) del compuesto del ejemplo 32A en 1,5 ml de DMF anhidro y sucesivamente se mezclaron con 104 mg (0,273 mmol) de HATU y 48 μ l (0,273 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 4 h a TA, se separó completamente en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 9). Se combinaron las fracciones del producto y se concentró a sequedad en el evaporador rotativo. De esa manera se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de ácido fórmico. Para la transformación en su forma libre de sal, se disolvió el formiato en aprox. 5 ml de metanol y se vertió sobre un cartucho de hidrogenocarbonato (empresa Polymerlabs, StratoSpheres SPE, PL-HCO₃ MP SPE, capacidad 0,9 mmol). Después de concentrar nuevamente por evaporación, se agitó el residuo con poca cantidad de diisopropiléter a TA. Después de aspirar y secar el sólido al alto vacío se obtuvieron 72,6 mg (53 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 9,73 (s ancho, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): R_t = 0,97 min, m/z = 598 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 27

3-cloro-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



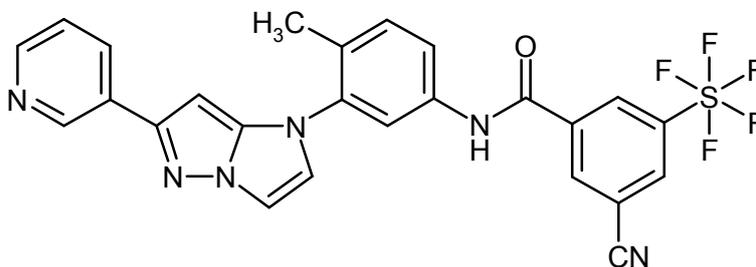
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 26 se obtuvieron de 80 mg (0,276 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 78 mg (0,276 mmol) del compuesto del ejemplo 33A 101 mg (66 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 9,00 (d, 1H), 8,85 (s ancho, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (dt, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): R_t = 1,15 min, m/z = 554/556 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 28

3-ciano-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



Se disolvieron 1,00 g (3,46 mmol) del compuesto del ejemplo 6A, 944 mg (3,46 mmol) del compuesto del ejemplo 23A y 1,58 g (4,15 mmol) de HATU en 12,1 ml de DMF anhidro y se mezclaron con 0,72 ml (4,15 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 1 h a TA, se integró en 120 ml de soda cáustica 0,1 M. Después de 10 min de agitación adicional a TA se separó por filtración el precipitado formado y se secó. Este producto en bruto se purificó a continuación mediante HPLC preparativa (Procedimiento 23) se separó en sus componentes. Se combinaron las fracciones del producto y se concentró a sequedad en el evaporador rotativo. El producto obtenido se suspendió en una mezcla de 10 ml de acetonitrilo y 10 ml de agua, con poca cantidad de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio se tornó alcalina y se agitó 10 min a TA. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 1,12 g (69 % d. t.) del compuesto del título.

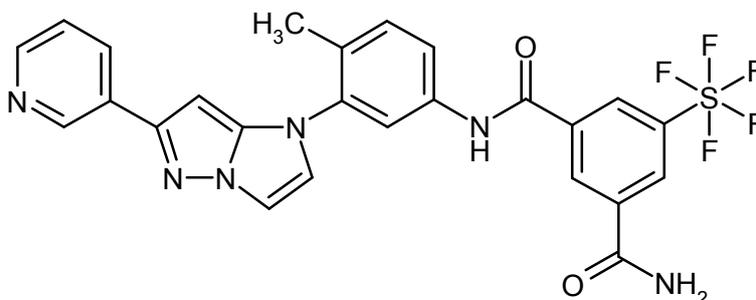
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 10,80 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49 (d,

1H), 8,19 (dt, 1H), 7,94 (dd, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,01$ min, $m/z = 545$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

N-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)isoftalamida



5

El compuesto del título se aisló como producto secundario durante la preparación y el procesamiento del ejemplo 28. Las correspondientes fracciones de la separación mediante HPLC (después del procedimiento 23) se combinaron y se concentró a sequedad en el evaporador rotativo. El producto obtenido a continuación se suspendió en una mezcla de 2 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua, con poca cantidad de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio se tornó alcalina y se agitó 10 min a TA. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron así 154 mg del compuesto del título.

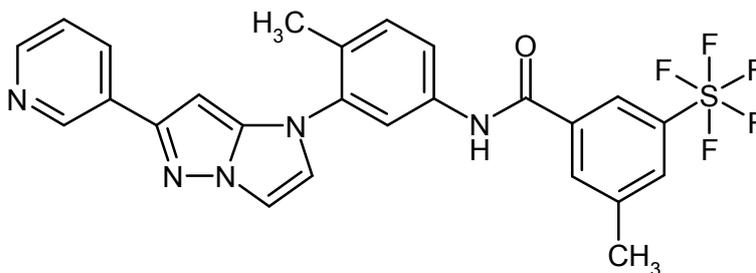
10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 10,80 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (d, 2H), 8,48 (dd, 1H), 8,46 (a, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,86 (a, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

15 CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,87$ min, $m/z = 563$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

3-metil-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



20

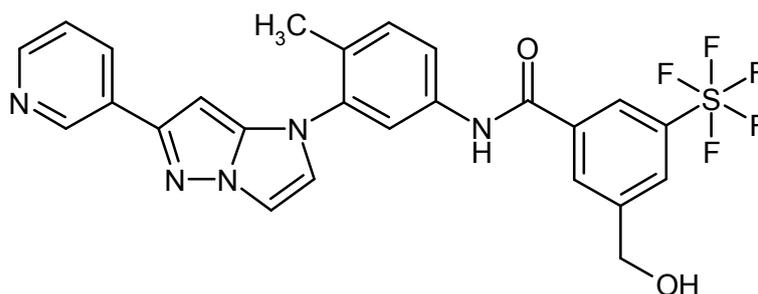
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 26 se obtuvieron de 80 mg (0,276 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 73 mg (0,276 mmol) del compuesto del ejemplo 34A 101 mg (61 % d. t., 90 % de pureza) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 9,02 (d, 1H), 8,51 (s ancho, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,13 (dt, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

25 CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 1,10$ min, $m/z = 534$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

3-(hidroximetil)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



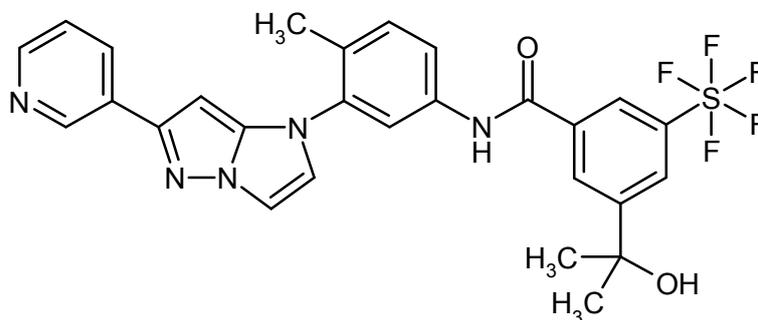
5 Se hicieron reaccionar 62 mg (0,21 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 60 mg (0,21 mmol) del compuesto del ejemplo 37A en analogía con la instrucción del ejemplo 16 y se procesaron. El producto así obtenido se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 15). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con solución saturada de carbonato de potasio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo se obtuvieron 40 mg (48 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,70 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (dt, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,65 (t, 1H), 4,69 (d, 2H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,95$ min, $m/z = 550$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32

15 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



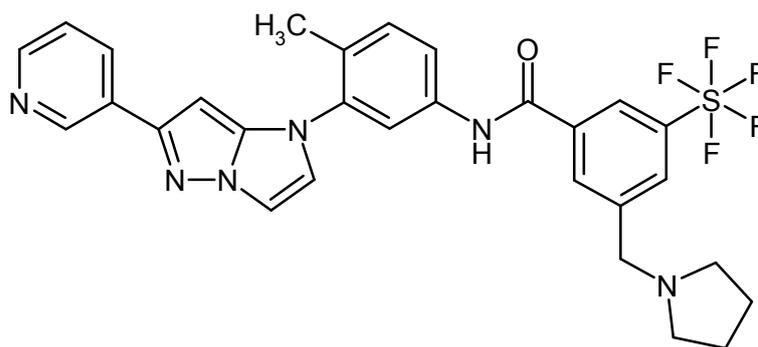
Se hicieron reaccionar 50 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 52,9 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 19A en analogía con la instrucción del ejemplo 19 y se procesaron. Se obtuvieron 49 mg (49 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,65 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21-8,14 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 578$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33

25 *N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida



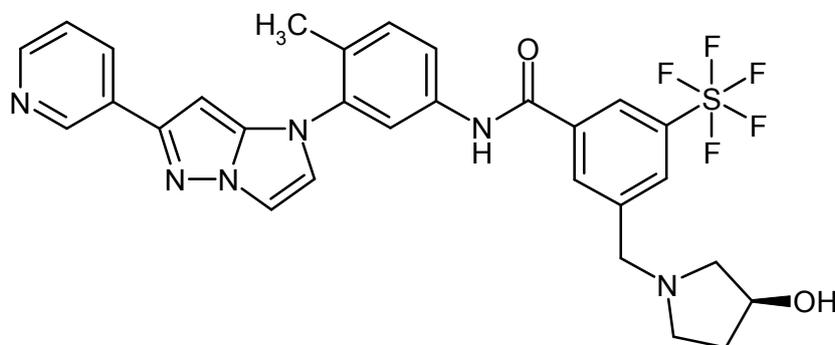
5 Se hicieron reaccionar 45 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 70 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 38A en analogía con la instrucción del ejemplo 16 con la diferencia que aquí la preparación después de finalizada la reacción se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 15). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con solución saturada de carbonato de potasio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo se obtuvieron 48 mg (51 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,68 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,79 (a, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,73 (a, 4H) [otras señales ocultas debajo de los picos de disolventes].

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): R_t = 0,80 min, m/z = 603 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 34

15 3-[[3S]-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]metil]-N-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



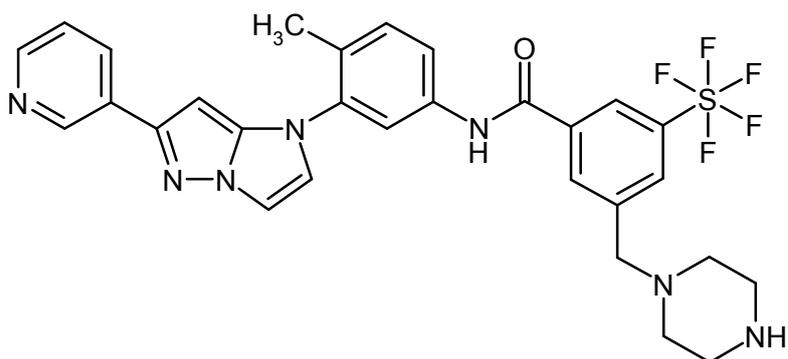
Análogamente a las instrucciones del ejemplo 33 se obtuvieron de 44 mg (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 70 mg (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 39A 38 mg (39 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,69 (a, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,75 (a, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,75 (quart, 2H), 2,70 (quart, 1H), 2,63 (quart, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (dd, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,57 (m, 1H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): R_t = 0,75 min, m/z = 619 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 35

25 N-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-5-(piperazin-1-ilmetil)benzamida



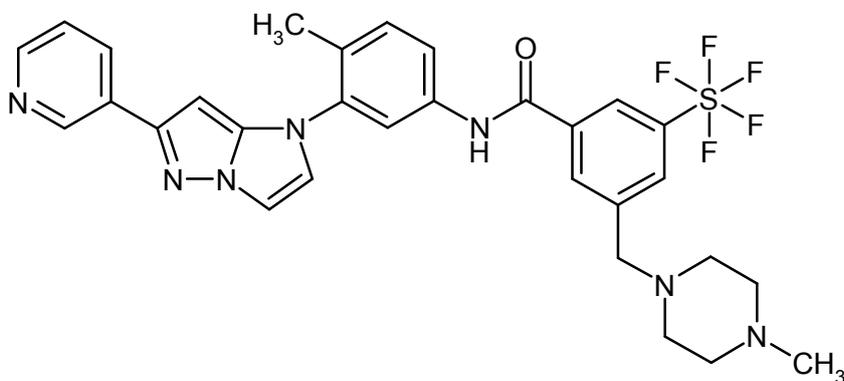
5 Se disolvieron 90 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 55A y 34 mg (0,18 mmol) de *tert*-butil-piperazin-1-carboxilato en 3,2 ml de diclorometano, se mezclaron con 52 mg (0,25 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó durante 3 h a TA. Después se mezcló con 3 ml de agua y se extrajo con 6 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se agitó a continuación en 2 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético durante 2 h a TA. La preparación después se concentró en el evaporador rotativo y el residuo se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 24). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentró al vacío y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 11 mg (11 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,67 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21-8,17 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,71 (a, 4H), 2,34 (a, 4H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): $R_t = 0,77$ min, $m/z = 616$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 36

15 3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



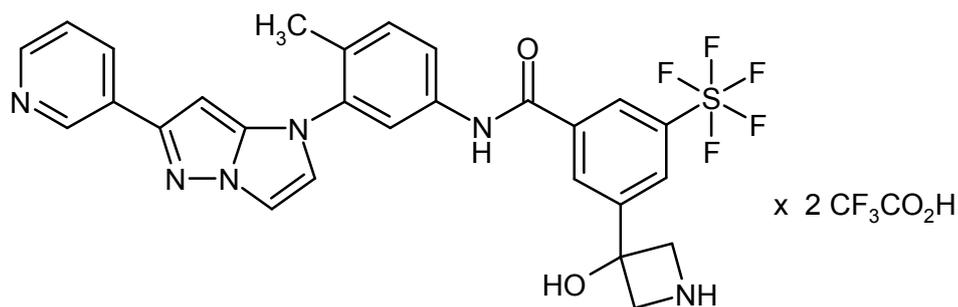
Análogamente a las instrucciones del ejemplo 33 se obtuvieron de 60 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 85 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 40A 73 mg (65 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,68 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,50-2,20 (a, 8H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): $R_t = 0,74$ min, $m/z = 632$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 37

25 3-(3-hidroxiacetidin-3-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida-bis(trifluoroacetato)



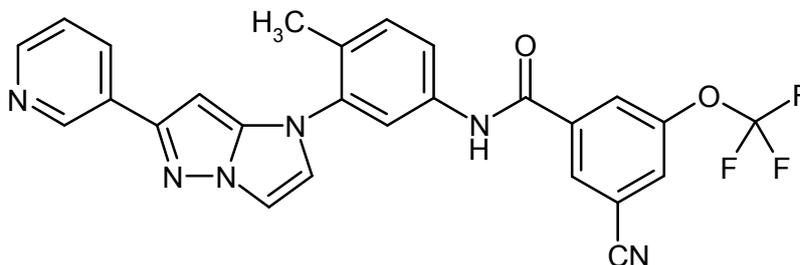
Se disolvieron 65 mg (0,09 mmol) del compuesto del ejemplo 58A en 0,5 ml de 1,4-dioxano, se mezclaron con 2,0 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó 30 min a TA. A continuación se concentró al vacío, el residuo se disolvió en poca cantidad de metanol, se integró en solución semiconcentrada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se continuó agitando durante 15 min a TA. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto así obtenido se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 30). Se obtuvieron así 33 mg (43 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10,77 (s, 1H), 9,29 (s ancho, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,82 (a, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,25 (t, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,74 min, m/z = 591 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

3-ciano-N-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenil}-5-(trifluorometoxi)benzamida



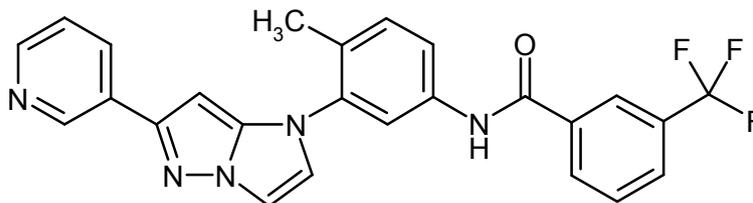
15 Análogamente a las instrucciones del ejemplo 33 se hicieron reaccionar 50 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 40 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 41A entre sí. Después de la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta un pequeño volumen restante y con poca cantidad de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se tornó alcalina. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 56 mg (65 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10,69 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,98 min, m/z = 503 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

25 N-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenil}-3-(trifluorometil)benzamida



Se presentaron 19 mg (0,1 mmol) de ácido 3-(trifluorometil)benzoico en una cavidad de la placa de multititulación de 96 cavidades. A ello se añadieron 27,1 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 41,7 mg (0,13 mmol) de

N-[(1*H*-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilen]-*N*-metilmetanaminaio-tetrafluoroborato (TBTU), disuelto en cada caso en 0,3 ml de DMF, así como 26 mg (0,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La placa de multititulación se cubrió y se agitó y 18 h a TA. Después se filtró y el filtrado se purificó directamente mediante CL/EM preparativa después de uno de los siguientes procedimientos:

5 **Procedimiento A:**

Instrumento EM: Waters, Instrumento HPLC: Waters; Columna: Phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 mm x 21,2 mm; eluyente A: agua + 0,05 % ácido fórmico, eluyente B: metanol + 0,05 % ácido fórmico, con gradiente; flujo: 40 ml/min; detección UV (DAD): 210-400 nm.

Procedimiento B:

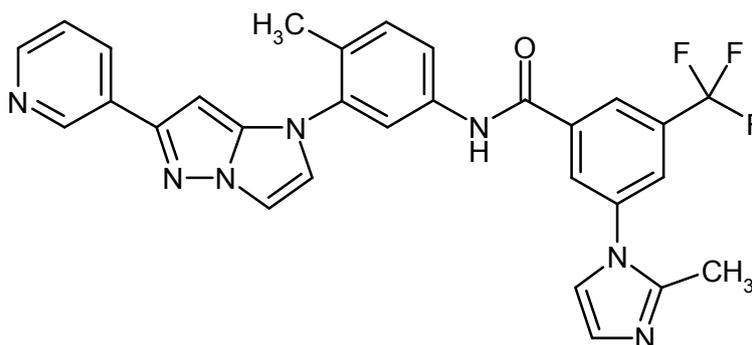
10 Instrumento EM: Waters, Instrumento HPLC: Waters; Columna: Phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 mm x 21,2 mm; eluyente A: agua + 0,05 % trietilamina, eluyente B: metanol + 0,05 % trietilamina, con gradiente; flujo: 40 ml/min; detección UV (DAD): 210-400 nm.

15 Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío mediante un secador centrífugo. El residuo de las distintas fracciones se disolvió respectivamente en 0,6 ml de DMSO y después se combinaron las soluciones. A continuación se eliminó por completo en el secador centrífugo el disolvente. Se obtuvieron así 28,5 mg (62 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIpos): $R_t = 1,25$ min, $m/z = 462$ [M+H]⁺, de pureza 100 %.

Ejemplo 40

3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(trifluorometil)benzamida



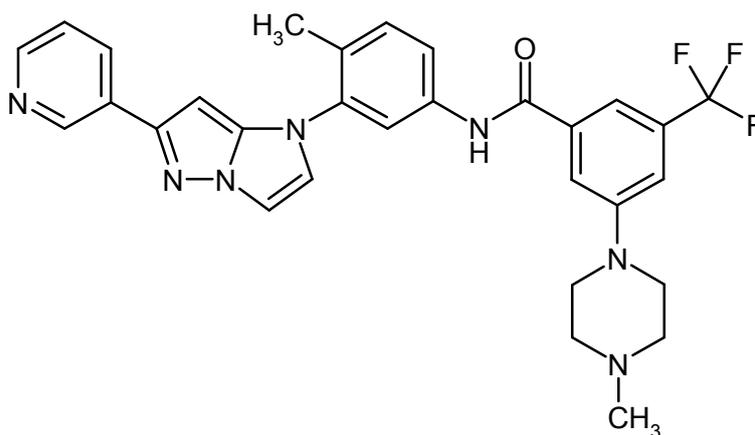
20 Se hicieron reaccionar 35 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 33 mg (0,12 mmol) de ácido 3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico [Lit.: documento WO 2004/005281-A1, Ejemplo 91b] en analogía con la instrucción del ejemplo 16 y se procesaron. Se obtuvieron 53 mg (81 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 10,67 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,69$ min, $m/z = 542$ [M+H]⁺.

Ejemplo 41

3-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(trifluorometil)benzamida



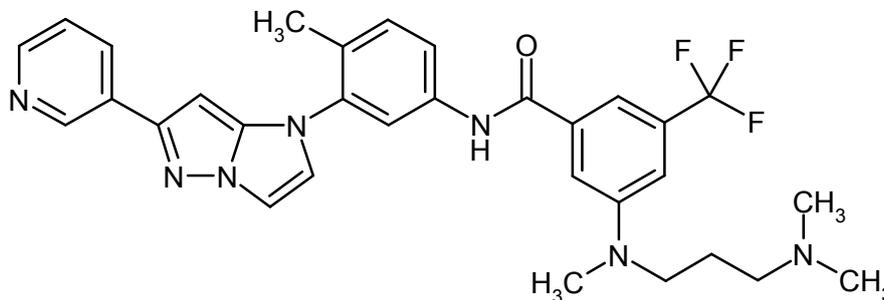
Se hicieron reaccionar 40 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 44 mg (0,14 mmol) de ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico [Lit.: documento WO 2004/029038-A1, Ejemplo 14,2] en analogía con la instrucción del ejemplo 33 y se procesaron. Se obtuvieron 43 mg (53 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,50 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,47 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) [otras señales ocultas debajo de los picos de disolventes].

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,70$ min, $m/z = 560$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 42

- 10 3-[[3-(Dimetilamino)propil](metil)amino]-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(trifluorometil)benzamida



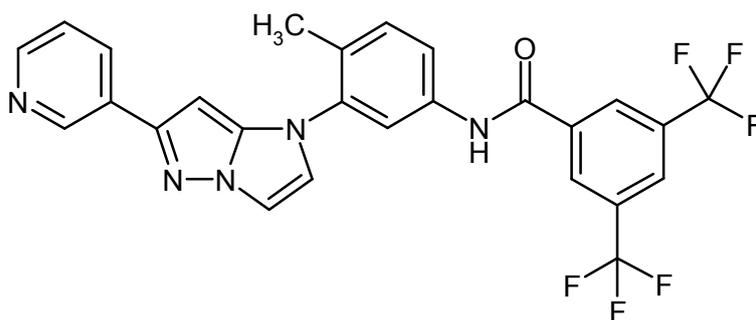
- 15 Se hicieron reaccionar 40 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 57 mg (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 35A en analogía con la instrucción del ejemplo 33 y se procesaron, con la diferencia que aquí se usaron 3 equivalentes de *N,N*-diisopropiletilamina en la reacción. Se obtuvieron 22 mg (90 % de pureza, 25 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,47 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47-7,40 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (t, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,65 (quint, 2H).

- 20 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,79$ min, $m/z = 576$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 43

N-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

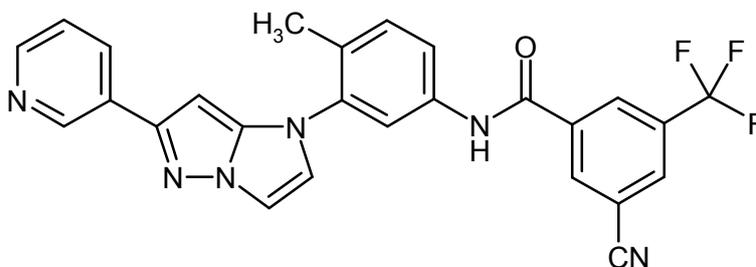


Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico 17,8 mg (34 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIspos): $R_t = 1,36$ min, $m/z = 530$ $[M+H]^+$, de pureza 100 %.

5 Ejemplo 44

3-ciano-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(trifluorometil)benzamida



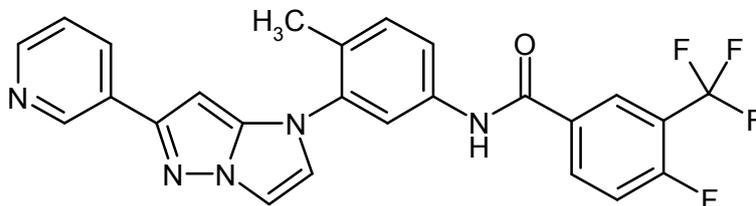
10 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 26 se obtuvieron de 80 mg (0,276 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 60 mg (0,276 mmol) del compuesto del ejemplo 42A 72 mg (54 % d. t.) del compuesto del título. El tiempo de reacción en este caso fue 18 h, y se pudo prescindir de un mezclado final del producto con diisopropiléter.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm): 9,38 (s ancho, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,50-8,46 (m, 3H), 8,11 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): $R_t = 0,99$ min, $m/z = 487$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 45

4-fluoro-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(trifluorometil)benzamida

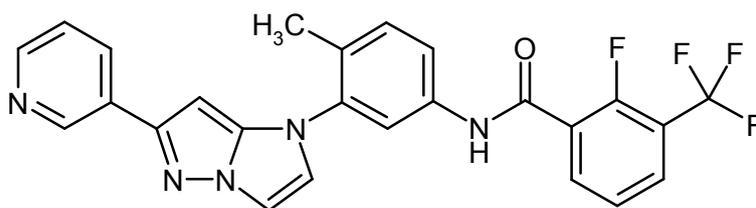


Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico 32,2 mg (67 % d. t.) del compuesto del título.

20 CL/EM (Procedimiento 31, ESIspos): $R_t = 1,27$ min, $m/z = 480$ $[M+H]^+$, de pureza 100 %.

Ejemplo 46

2-fluoro-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(trifluorometil)benzamida

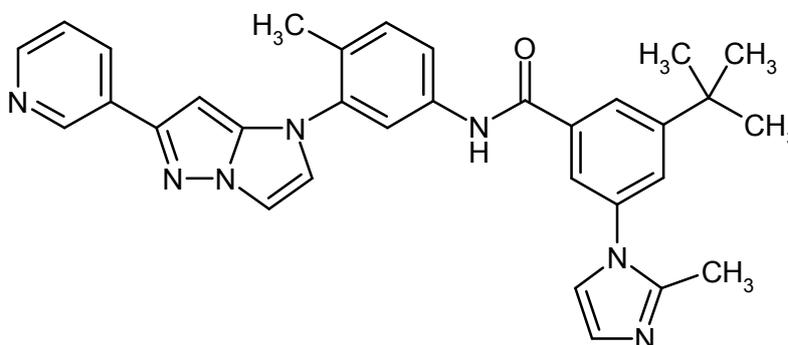


Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico 20,6 mg (43 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIpos): $R_t = 1,24$ min, $m/z = 480$ $[M+H]^+$, de pureza 100 %.

5 Ejemplo 47

3-*terc*-butil-5-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



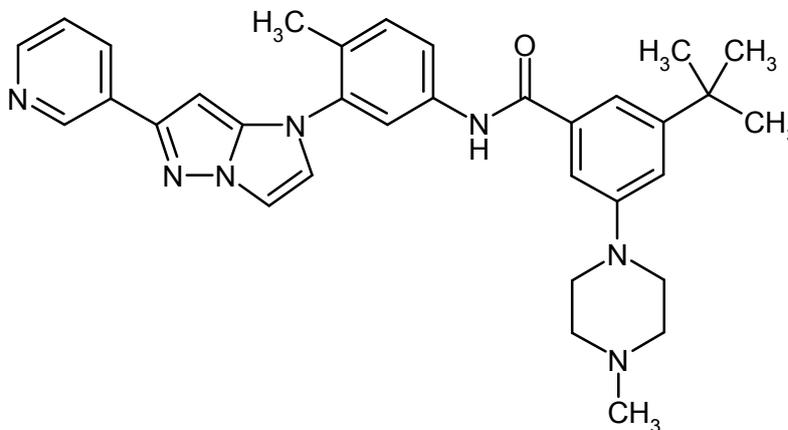
10 Se hicieron reaccionar 50 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 64 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 27A en analogía con la instrucción del ejemplo 16 y se procesaron. Se obtuvieron 65 mg (97 % de pureza, 69 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 10,48 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,84$ min, $m/z = 530$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 48

3-*terc*-butil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



20 Se hicieron reaccionar 35 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 47 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 21A en analogía con la instrucción del ejemplo 16 y se procesaron. Se obtuvieron 25 mg (95 % de pureza, 38 % d. t.) del compuesto del título.

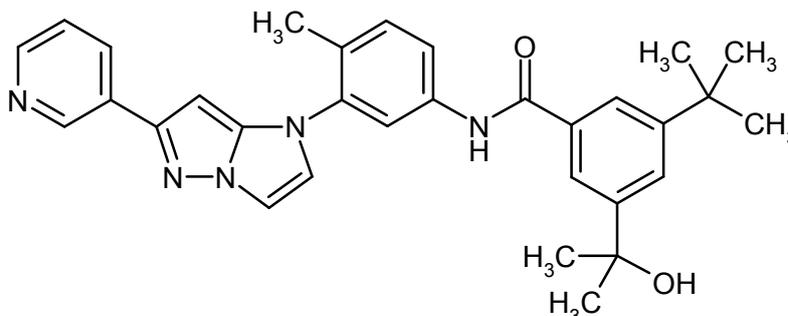
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 10,26 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,91

(d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,21 (t, 4H), 2,47 (t, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESI^{neg}): $R_t = 0,72$ min, $m/z = 546$ [M-H]⁻.

Ejemplo 49

- 5 3-*terc*-butil-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



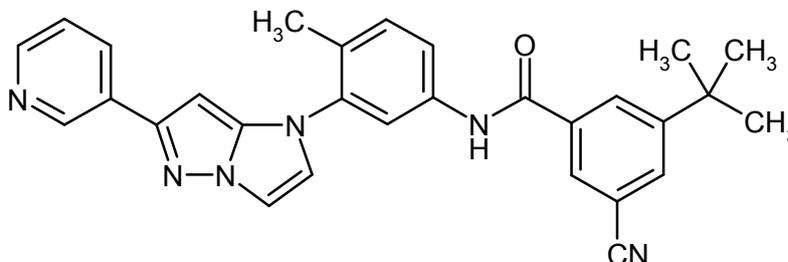
Se hicieron reaccionar 40 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 33 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 28A en analogía con la instrucción del ejemplo 33 y se procesaron. Se obtuvieron 31 mg (44 % d. t.) del compuesto del título.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 10,33 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,34 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESI^{pos}): $R_t = 0,95$ min, $m/z = 508$ [M+H]⁺.

Ejemplo 50

- 15 3-*terc*-butil-5-ciano-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



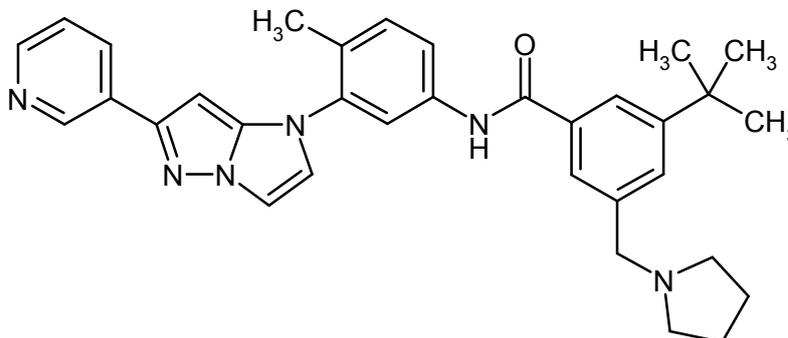
- 20 A una solución de 91 mg (0,31 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 173 mg (de pureza 37 %, 0,31 mmol) de ácido 3-*terc*-butil-5-cianobenzoico [Lit.: documento WO 2008/021388-A1, intermedio E, página 164] en 2,0 ml de DMSO se añadieron 144 mg (0,38 mmol) de HATU y 81 mg (0,63 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La preparación se agitó 16 h a 25 °C. La mezcla de reacción posteriormente se diluyó con acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó dos veces respectivamente con 50 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, se concentró al vacío y el residuo así obtenido se purificó mediante dos cromatografías en un sistema Biotage (1^a corrida: 25 g de columna Snap, eluyente gradiente acetato de etilo/hexano, comenzando con 20 % acetato de etilo, después aumentando rápidamente a 100 % acetato de etilo, posteriormente acetato de etilo/metanol, de 0 % metanol a 50 % metanol con aumento constante; 2^a corrida: 10 g de columna Snap, eluyente gradiente acetato de etilo/hexano, comenzando con 20 % acetato de etilo, después aumentando rápidamente a 100 % acetato de etilo, posteriormente acetato de etilo/metanol, de 0 % metanol a 50 % metanol con aumento constante). De este modo se obtuvieron 17,8 mg (11 % d. t.) del compuesto del título.

- 30 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 9,03 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,09-8,18 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 6, ESI^{pos}): $R_t = 1,23$ min, $m/z = 475$ [M+H]⁺.

Ejemplo 51

3-*terc*-butil-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida



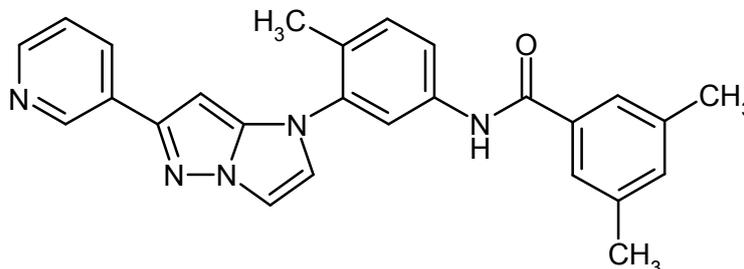
5 Se hicieron reaccionar 35 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 47 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 22A en analogía con la instrucción del ejemplo 16 y se procesaron. Se obtuvieron 55 mg (95 % de pureza, 81 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,36 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,45 (a, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,70 (a, 4H), 1,33 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): R_t = 0,76 min, m/z = 531 $[\text{M-H}]^-$.

10 Ejemplo 52

3,5-dimetil-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida

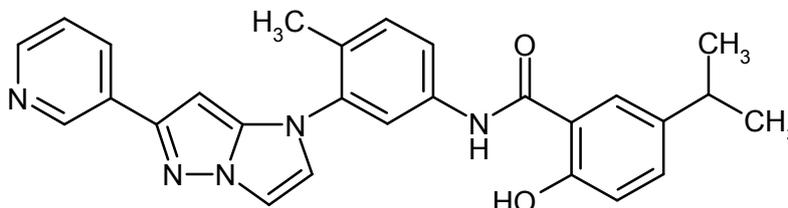


Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 3,5-dimetilbenzoico 9,6 mg (22 % d. t.) del compuesto del título.

15 CL/EM (Procedimiento 31, ESIpso): R_t = 1,23 min, m/z = 422 $[\text{M+H}]^+$, de pureza 95 %.

Ejemplo 53

2-hidroxi-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(propan-2-il)benzamida

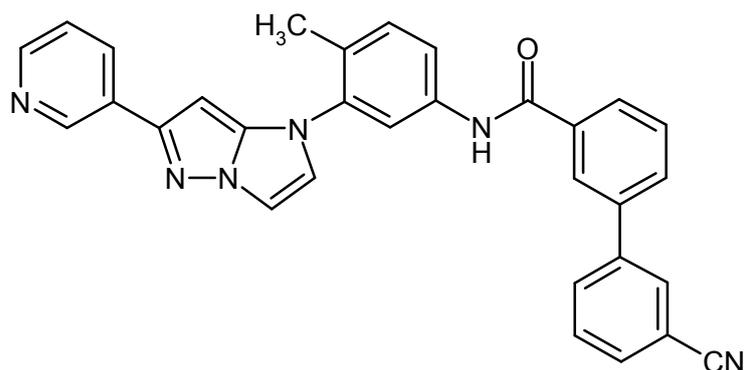


20 Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 2-hidroxi-5-isopropilbenzoico 9,2 mg (18 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIpso): R_t = 1,32 min, m/z = 452 $[\text{M+H}]^+$, de pureza 89 %.

Ejemplo 54

3'-ciano-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}bifenil-3-carboxamida

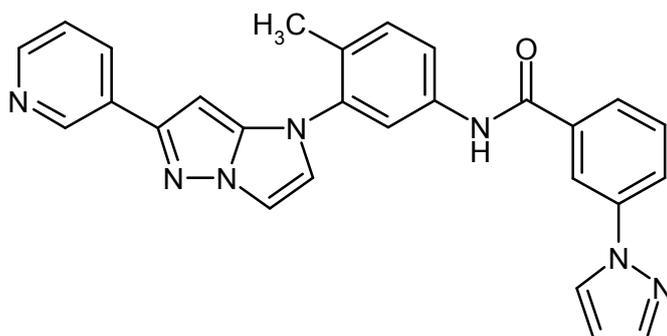


Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y 3'-cianobifenil-3-carboxílico 9,1 mg (18 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIpos): $R_t = 1,28$ min, $m/z = 495$ $[M+H]^+$, de pureza 100 %.

5 Ejemplo 55

N-(4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil)-3-(1*H*-pirazol-1-il)benzamida

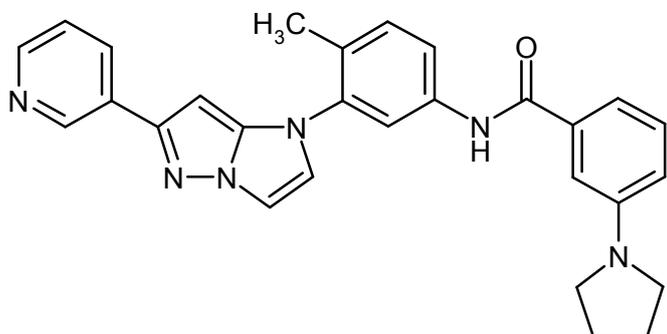


Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 3-(1*H*-pirazol-1-il)benzoico 31,7 mg (69 % d. t.) del compuesto del título.

10 CL/EM (Procedimiento 31, ESIpos): $R_t = 1,14$ min, $m/z = 460$ $[M+H]^+$, de pureza 100 %.

Ejemplo 56

N-(4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil)-3-(pirrolidin-1-il)benzamida

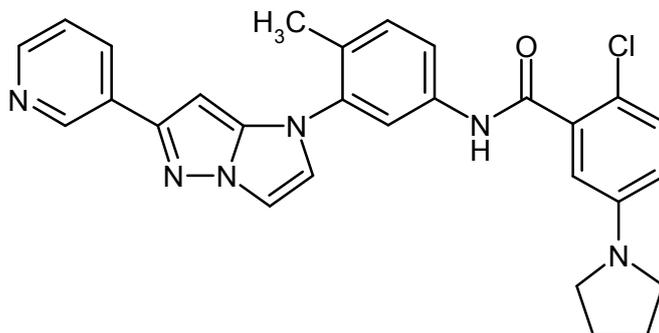


15 Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 3-(pirrolidin-1-il)benzoico 26,3 mg (57 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIpos): $R_t = 1,26$ min, $m/z = 463$ $[M+H]^+$, de pureza 100 %.

Ejemplo 57

2-cloro-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pirrolidin-1-il)benzamida

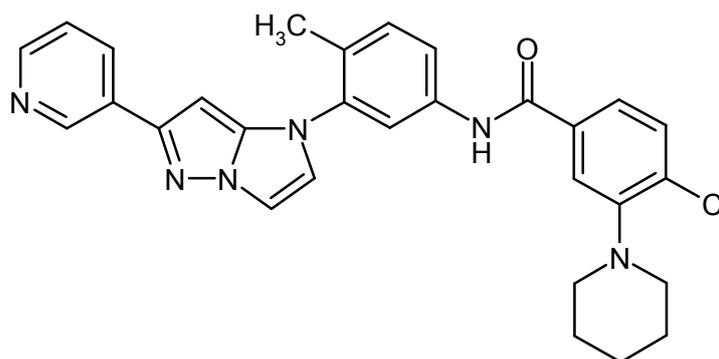


Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 2-cloro-5-(pirrolidin-1-il)benzoico 15,2 mg (31 % d. t.) del compuesto del título.

5 CL/EM (Procedimiento 31, ESIspos): $R_t = 1,28$ min, $m/z = 497$ $[M+H]^+$, de pureza 100 %.

Ejemplo 58

4-cloro-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(piperidin-1-il)benzamida

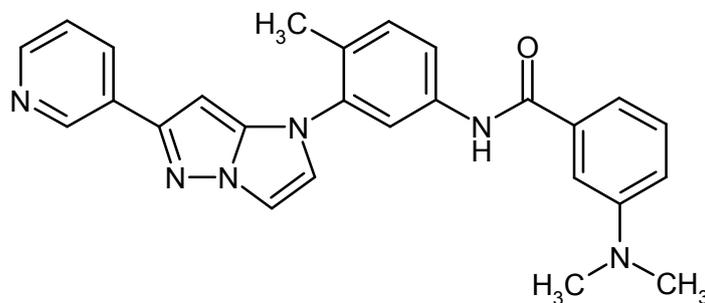


10 Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 4-cloro-3-(piperidin-1-il)benzoico 23,2 mg (45 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIspos): $R_t = 1,39$ min, $m/z = 511$ $[M+H]^+$, de pureza 100 %.

Ejemplo 59

3-(Dimetilamino)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida

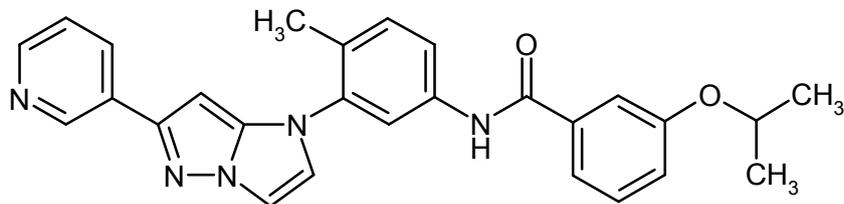


15 Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 3-(dimetilamino)benzoico 26,1 mg (60 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIspos): $R_t = 1,14$ min, $m/z = 437$ $[M+H]^+$, de pureza 100 %.

Ejemplo 60

N-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(propan-2-iloxi)benzamida

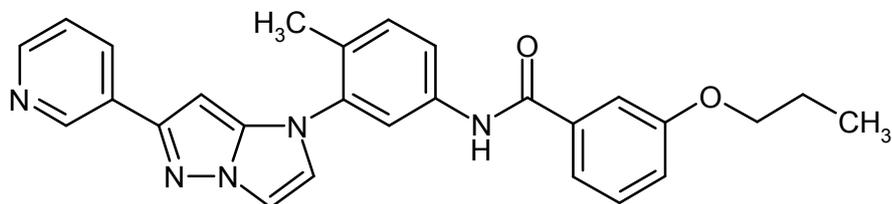


Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 3-isopropoxibenzoico 41,2 mg (69 % d. t.) del compuesto del título.

5 CL/EM (Procedimiento 31, ESIpos): $R_t = 1,23$ min, $m/z = 452$ $[M+H]^+$, de pureza 76 %.

Ejemplo 61

N-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-propoxibenzamida

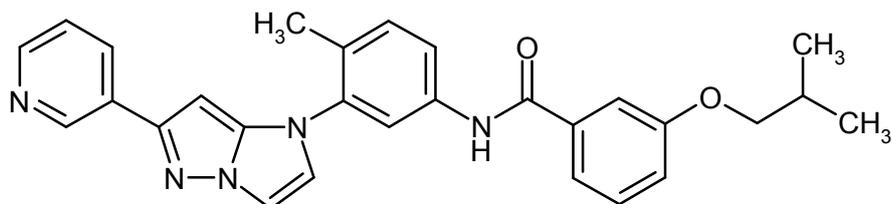


10 Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 3-propoxibenzoico 40,3 mg (67 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIpos): $R_t = 1,26$ min, $m/z = 452$ $[M+H]^+$, de pureza 75 %.

Ejemplo 62

3-(2-metilpropoxi)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida

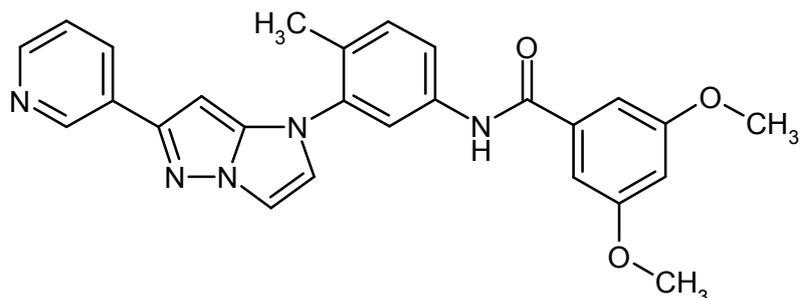


15 Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 3-isobutoxibenzoico 26,9 mg (58 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIpos): $R_t = 1,32$ min, $m/z = 466$ $[M+H]^+$, de pureza 100 %.

Ejemplo 63

3,5-dimetoxi-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida

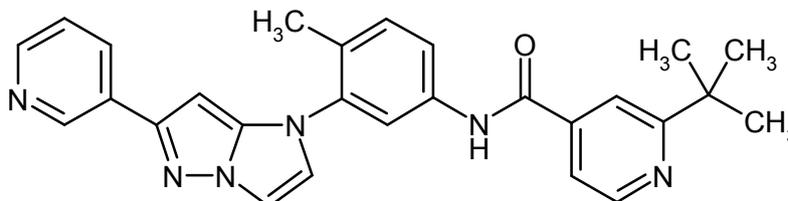


Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 3,5-dimetoxibenzoico 18,3 mg (40 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIpos): $R_t = 1,17$ min, $m/z = 454$ $[M+H]^+$, de pureza 100 %.

Ejemplo 64

- 5 2-*terc*-butil-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}isonicotinamida



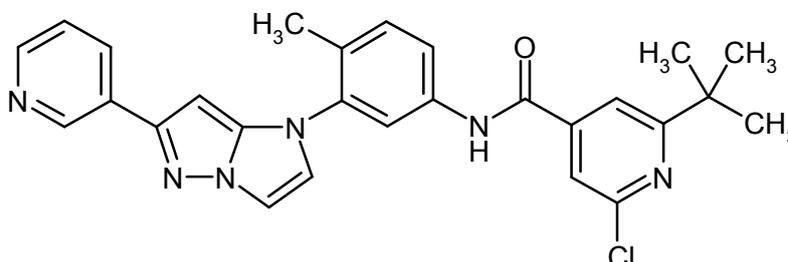
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,21 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 37 mg (0,21 mmol) de ácido 2-*terc*-butilisonicotínico en analogía con la instrucción del ejemplo 33 y se procesaron, con la diferencia, que el tiempo de reacción en este caso fue 16 h. Se obtuvieron 13 mg (96 % de pureza, 13 % d. t.) del compuesto del título.

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,63 (a, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIneg): $R_t = 0,92$ min, $m/z = 449$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 65

- 15 2-*terc*-butil-6-cloro-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}isonicotinamida



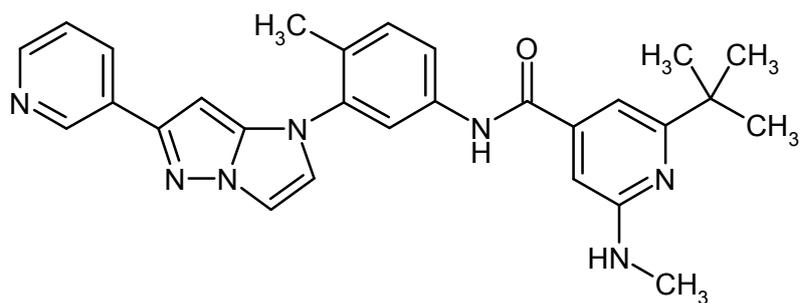
- 20 Se hicieron reaccionar 50 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 37 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 43A en analogía con la instrucción del ejemplo 15, con la diferencia que aquí para el procesamiento solamente se usaron 6 ml de soda cáustica 0,1 M (en lugar de 15 ml). El producto obtenido se purificó posteriormente otra vez mediante HPLC preparativa (Columna: Reprosil-Pur C18, 10 μm , 250 mm x 30 mm; eluyente: metanol/agua con 0,05 % TFA, con gradiente). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con solución saturada de carbonato de potasio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Después de secar el residuo se obtuvieron 44 mg (97 % de pureza, 51 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,68 (a, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 1,15$ min, $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 66

- 30 2-*terc*-butil-6-(metilamino)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}isonicotinamida



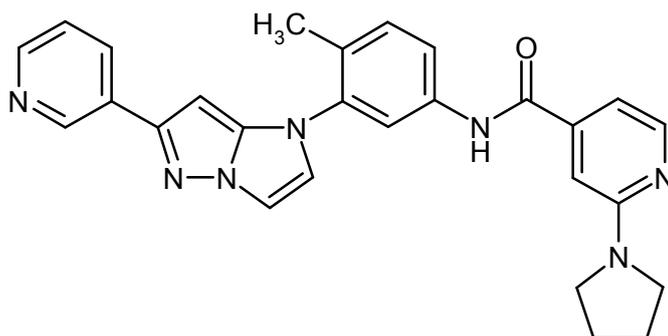
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,21 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 43 mg (0,21 mmol) del compuesto del ejemplo 44A en analogía con la instrucción del ejemplo 33 con la diferencia que el tiempo de reacción en este caso fue de 16 h. Se obtuvieron 31 mg (31 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,40 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (quart, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,82 (d, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIneg): $R_t = 0,78$ min, $m/z = 478$ $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 67

- 10 *N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-carboxamida

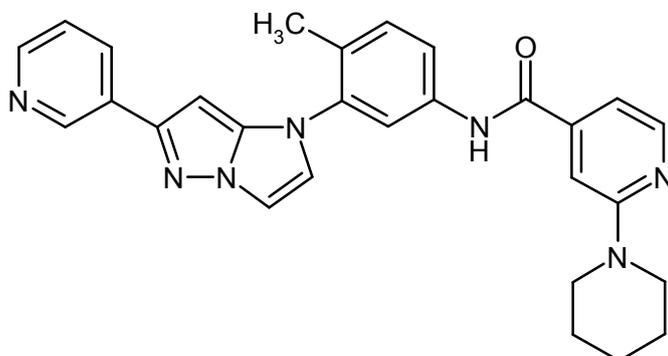


Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-carboxílico 8,6 mg (19 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIPos): $R_t = 0,82$ min, $m/z = 462$ $[\text{M+H}]^+$, de pureza 100 %.

15 Ejemplo 68

- N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-2-(piperidin-1-il)piridin-4-carboxamida

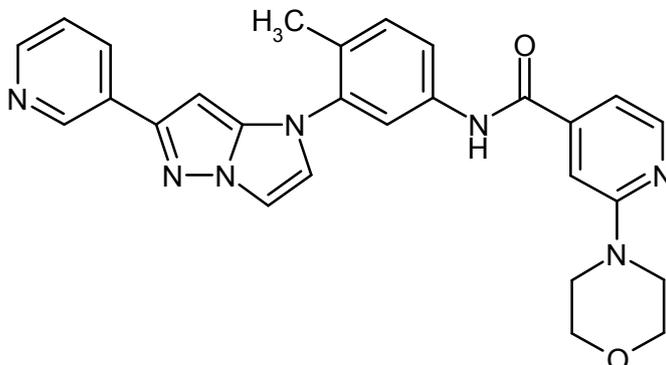


Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 2-(piperidin-1-il)piridin-4-carboxílico 30,0 mg (63 % d. t.) del compuesto del título.

- 20 CL/EM (Procedimiento 31, ESIPos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 478$ $[\text{M+H}]^+$, de pureza 100 %.

Ejemplo 69

N-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-2-(morfolin-4-il)piridin-4-carboxamida

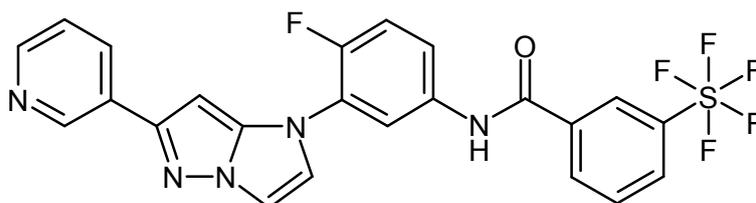


5 Según el procedimiento del ejemplo 39 se obtuvieron del compuesto del ejemplo 6A y ácido 2-(morfolin-4-il)piridin-4-carboxílico 10,9 mg (23 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 31, ESIneg): $R_t = 1,01$ min, $m/z = 478$ $[M-H]^-$, de pureza 100 %.

Ejemplo 70

N-{4-fluoro-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-benzamida



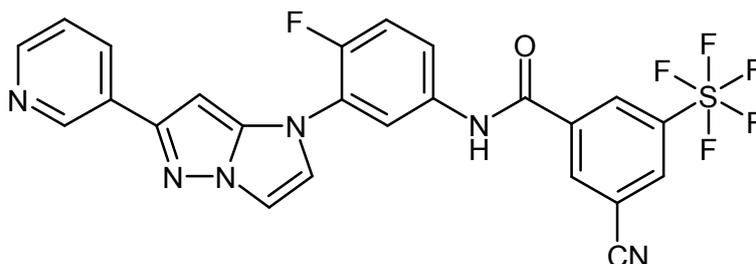
10 En analogía con la instrucción de Ejemplo 50 se obtuvo de 70 mg (0,24 mmol) del compuesto del ejemplo 13A y 59 mg (0,24 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico un producto en bruto, el que a diferencia del ejemplo 50, después de la primera corrida en un sistema Biotage se continuó purificando mediante cromatografía preparativa de capa gruesa (eluyente acetato de etilo/metanol 9:1). De este modo se obtuvieron 39 mg (27 % d. t.) del compuesto del título.

15 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 9,09 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,15 (dt, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,34 (s, 1H).

CL/EM (Procedimiento 5, ESInpos): $R_t = 1,17$ min, $m/z = 524$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 71

20 3-ciano-*N*-{4-fluoro-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



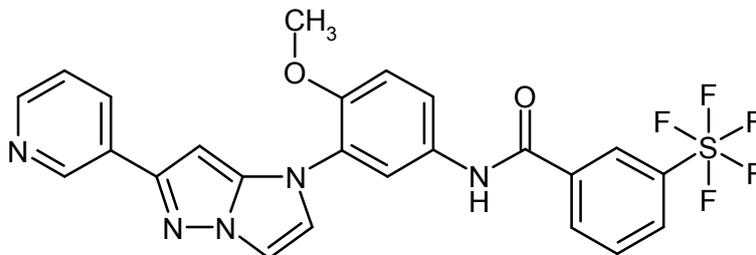
25 En analogía con la instrucción de Ejemplo 50 se obtuvo de 80 mg (0,27 mmol) del compuesto del ejemplo 13A y 74 mg (0,27 mmol) del compuesto del ejemplo 23A un producto en bruto, el que a diferencia del ejemplo 50, también en la segunda corrida en el sistema Biotage se purificó con una columna Snap de 25 g (en lugar de 10 g). De este modo se obtuvieron 38 mg (25 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,85 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,13-8,21 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H).

CL/EM (Procedimiento 5, ESIpos): $R_t = 1,17$ min, $m/z = 549$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 72

- 5 *N*-{4-metoxi-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



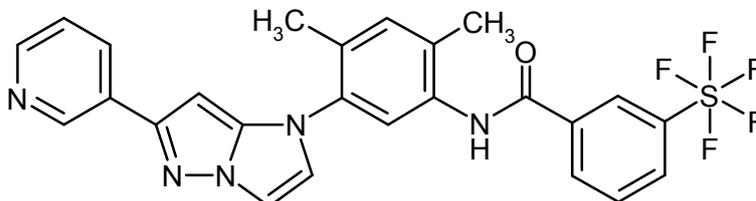
Se hicieron reaccionar 45 mg (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 10A y 37 mg (0,15 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico en analogía con la instrucción del ejemplo 16 y se procesaron. Se obtuvieron 72 mg (91 % d. t.) del compuesto del título.

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,63 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,21-8,14 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 73

- 15 *N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



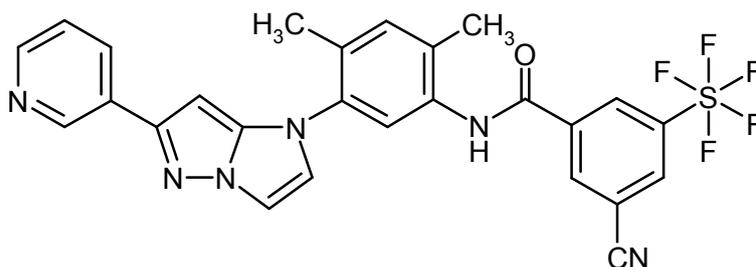
Se hicieron reaccionar 45 mg (87 % de pureza, 0,13 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 32 mg (0,153 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico en analogía con la instrucción del ejemplo 38 y se procesaron. Se obtuvieron 36 mg (96 % de pureza, 50 % d. t.) del compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,32 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,43-7,3 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,03$ min, $m/z = 534$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 74

- 3-ciano-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



25

Variante A:

Se hicieron reaccionar 60 mg (87 % de pureza, 0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 55 mg (85 % de pureza, 0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 23A en analogía con la instrucción del ejemplo 38 y se procesaron. Se obtuvieron 38 mg (40 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,42 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,17 (dt, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,00$ min, $m/z = 559$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Variante B:

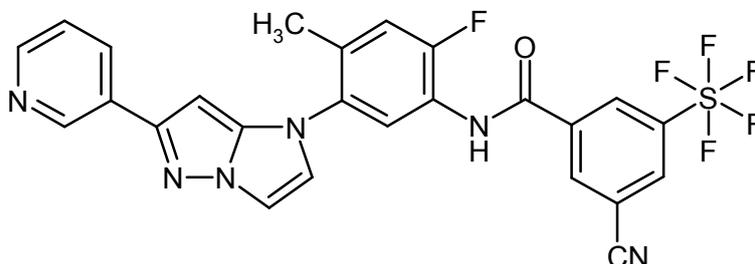
10 Se disolvieron 5,75 g (18,9 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 5,18 g (18,9 mmol) del compuesto del ejemplo 23A se disolvieron en 30 ml de DMF y sucesivamente se mezclaron con 8,65 g (22,7 mmol) de HATU y 6,6 ml (37,9 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de 4 h de agitación a TA la mezcla de reacción se integró en aprox. 120 ml de solución acuosa saturada fría de hidrogenocarbonato de sodio. Después se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante MPLC (350 g de gel de sílice, eluyente diclorometano/metanol 100:1 \rightarrow 50:1). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto, se obtuvo un producto de aprox. 95 % de pureza. Se logró una purificación ulterior mediante la recrystalización de una mezcla de disolvente que se compone de 100 ml de isopropanol y 80 ml de agua. Después de filtrar a TA y secar el sólido al alto vacío se obtuvieron así 9,01 g (84 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,42 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,17 (dt, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 559$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 75

3-ciano-*N*-{2-fluoro-4-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



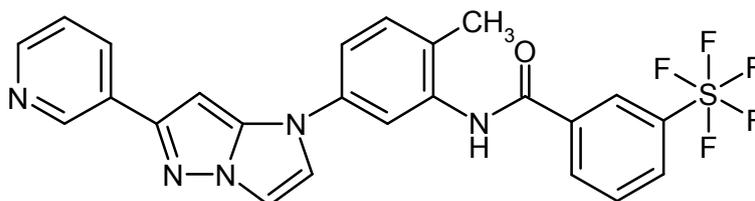
25 Se hicieron reaccionar 55 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 12A y 58 mg (85 % de pureza, 0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 23A en analogía con la instrucción del ejemplo 38 y se procesaron. Se obtuvieron 43 mg (42 % d. t.) del compuesto del título.

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,77 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,18 (dt, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 563$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 76

N-{2-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



35 En analogía con la instrucción de Ejemplo 50 se obtuvo de 100 mg (0,35 mmol) del compuesto del ejemplo 14A y 86 mg (0,35 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico un producto en bruto, el que a diferencia del ejemplo 50,

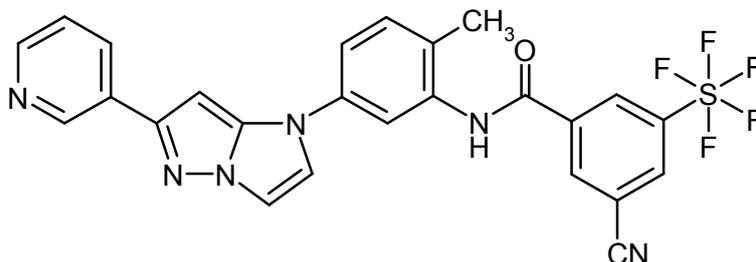
después de la primera corrida de purificación en el sistema Biotage primero se continuó purificando mediante cromatografía de capa gruesa preparativa (eluyente acetato de etilo/metanol 95:5) y a continuación mediante HPLC preparativa (Procedimiento 15). Los 7 mg de producto así obtenidos se disolvieron en poca cantidad de acetato de etilo y se lavaron sucesivamente con 15 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después de filtrar se concentró al vacío. De este modo se obtuvieron 5,6 mg (2,6 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,11 (s ancho, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30-7,43 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 5, ESIpos): $R_t = 1,15$ min, $m/z = 520$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 77

3-ciano-*N*-{2-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



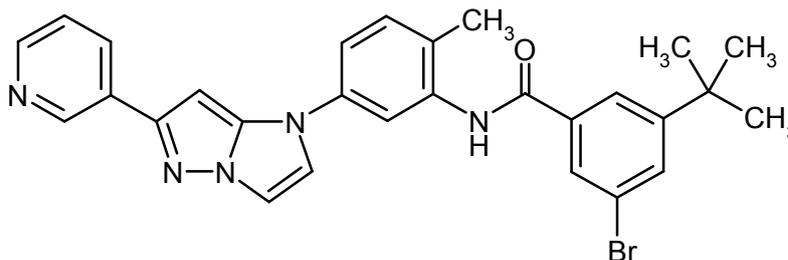
A una solución de 189 mg (0,69 mmol) del compuesto del ejemplo 14A y 200 mg (0,69 mmol) de ácido 3-ciano-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico del ejemplo 23A en 4,4 ml de DMSO se añadieron 315 mg (0,83 mmol) de HATU y 179 mg (1,38 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La preparación se agitó durante 16 h a 25 °C. Después se añadieron nuevamente 60 mg (0,22 mmol) de ácido 3-ciano-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico, 150 mg (0,41 mmol) de HATU así como 74 mg (0,57 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se calentó varias horas a 40 °C. Después se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces respectivamente con 50 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, se concentró al vacío y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/hexano, comenzando con 20 % acetato de etilo, después aumentando rápidamente a 100 % acetato de etilo, posteriormente acetato de etilo/ metanol, de 0 % metanol a 50 % metanol con aumento constante). El producto así obtenido se recogió en acetato de etilo y se lavó tres veces respectivamente con 25 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio y una vez se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar se concentró al vacío. De este modo se obtuvieron 60 mg (15 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 10,47 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 5, ESIpos): $R_t = 1,15$ min, $m/z = 545$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 78

3-bromo-5-*tert*-butil-*N*-{2-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



En analogía con la instrucción de Ejemplo 77 se obtuvieron de 200 mg (0,69 mmol) del compuesto del ejemplo 14A y 248 mg (0,96 mmol) de ácido 3-bromo-5-*tert*-butilbenzoico un producto en bruto, que primero se purificó por

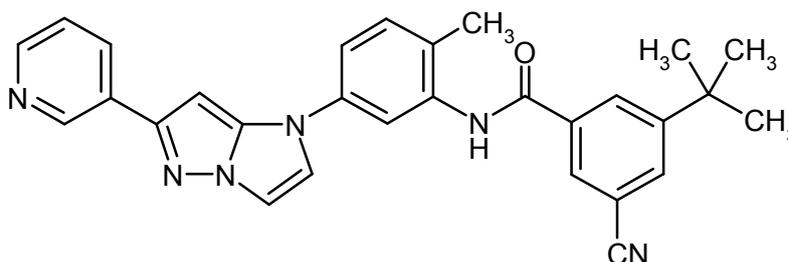
5 cromatografía en un sistema Biotage, como se ha descrito antes. Se obtuvieron así 145 mg (40 % d. t.) del compuesto del título, que se usaron sin otra purificación en la reacción siguiente, así como 60 mg de material aún con impurezas, que se purificó por medio de otra separación mediante HPLC preparativa (Procedimiento 16). De este modo se obtuvieron otros 14 mg (3,6 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,13 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,20 (dt, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (t, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 5, ESIpos): $R_t = 1,32$ min, $m/z = 528/530$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 79

10 3-ciano-5-*terc*-butil-*N*-{2-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



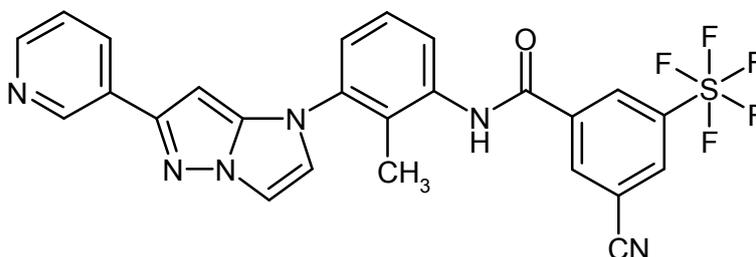
15 A una solución de 145 mg (0,28 mmol) del compuesto del ejemplo 78 en 5,0 ml de DMF (desgasificada bajo atmósfera de argón) se añadieron 35,5 mg (0,30 mmol) de cianuro de zinc y 19 mg (0,016 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y la mezcla se calentó 2 h bajo reflujo. La mezcla de reacción después de enfriarse se mezcló con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar se concentró al vacío. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en un sistema Biotage (10 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/hexano, comenzando con 20 % acetato de etilo, después aumentando rápidamente a 100 % acetato de etilo, posteriormente acetato de etilo/metanol, de 0 % metanol a 30 % metanol con aumento constante). De este modo se obtuvieron 44 mg (29 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,12 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,16-8,25 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30-7,41 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 5, ESIpos): $R_t = 1,18$ min, $m/z = 475$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 80

25 3-ciano-*N*-{2-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



30 Se disolvieron 100 mg (0,346 mmol) del compuesto del ejemplo 69A y 111 mg (0,346 mmol, 85 % de pureza) del compuesto del ejemplo 23A en 1,9 ml de DMF anhidro y sucesivamente se mezclaron con 158 mg (0,415 mmol) de HATU y 72 μl (0,415 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de que la mezcla de reacción se había agitado durante la noche (aprox. 15 h) a TA, se integró en aprox. 10 ml de agua. El precipitado formado se separó por filtración con succión, se disolvió en diclorometano y se lavó sucesivamente con solución semisaturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente en el evaporador rotativo, se purificó el residuo así obtenido mediante HPLC preparativa (Procedimiento 33). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto, el sólido se disolvió nuevamente en acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, para convertir al producto en su forma de base libre. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar por evaporación el producto finalmente se integró con 3 ml de pentano, al que se había

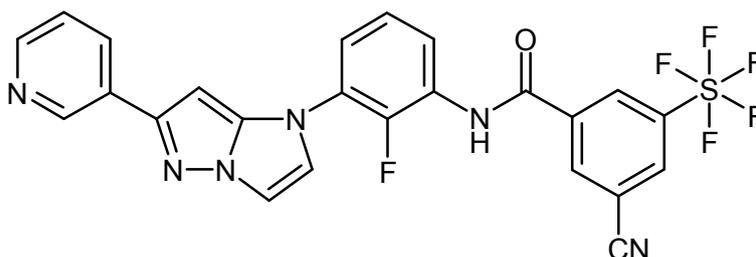
añadido algunas gotas de diisopropiléter. Después de aspirar y secar el sólido al alto vacío se obtuvieron así 66 mg (35 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,00 (s, 1H), 8,69 (s, ancho, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (dt, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 2,24 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 545$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 81

3-ciano-*N*-{2-fluoro-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



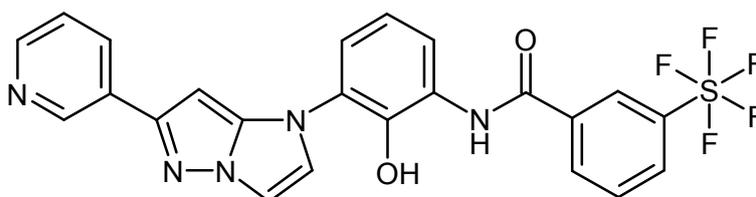
10 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 96 se obtuvieron de 100 mg (0,341 mmol) del compuesto del ejemplo 70A y 110 mg (0,341 mmol, 85 % de pureza) del compuesto del ejemplo 23A 52 mg (28 % d. t.) del compuesto del título. La purificación se efectuó aquí mediante HPLC preparativa después del procedimiento 33, y se pudo prescindir de una integración final del producto.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,05 (d, 1H), 8,59 (ancho, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27-8,23 (m, 2H), 8,17 (dt, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,25 (s, 1H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 1,00$ min, $m/z = 549$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 82

N-{2-hidroxi-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



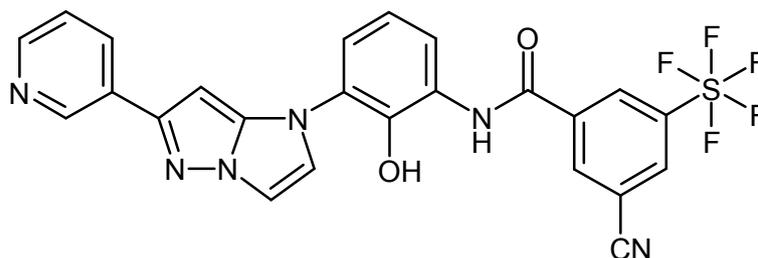
20 Se disolvieron 80 mg (0,192 mmol) del compuesto del ejemplo 71A y 48 mg (0,192 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico en 1,5 ml de DMF anhidro y se mezcló sucesivamente con 88 mg (0,231 mmol) de HATU y 40 μl (0,231 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 30 min a TA, se integró en aprox. 10 ml de agua. El precipitado formado se separó por filtración con succión, se disolvió en 3 ml de metanol y se mezcló con 385 μl (0,385 mmol) de soda cáustica 1 M. La mezcla se agitó durante 30 min a TA y después se separó completamente en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 33). Se combinaron las fracciones del producto y se eliminó el disolvente. El residuo se integró en una mezcla de 5 ml de pentano y 1 ml de diclorometano a TA. Después de aspirar y secar el sólido al alto vacío se obtuvieron 32 mg (32 % d. t.) del compuesto del título.

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 10,36 (s, ancho, 1H), 9,78 (s, ancho, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 6,40 (s, 1H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 83

3-ciano-*N*-{2-hidroxi-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



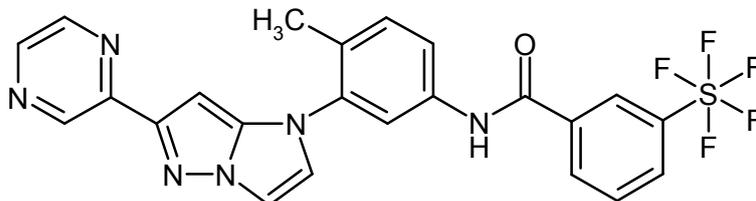
Se disolvieron 74 mg (0,178 mmol, 70 % de pureza) del compuesto del ejemplo 71A y 44 mg (0,160 mmol) del compuesto del ejemplo 23A en 1 ml de DMF anhidro y sucesivamente se mezclaron con 81 mg (0,213 mmol) de HATU y 37 μ l (0,213 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 30 min a TA, se integró en aprox. 10 ml de agua. El precipitado formado se separó por filtración con succión, se disolvió en aprox. 3 ml de metanol y se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 33). Se combinaron las fracciones del producto y se eliminó el disolvente. El residuo obtenido se agitó mezclando con poca cantidad de diclorometano a TA. Después de aspirar y secar el sólido al alto vacío se obtuvieron 36 mg (37 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,49 (s, ancho, 1H), 9,81 (s, ancho, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 6,41 (s, 1H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 547$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 84

15 *N*-{4-metil-3-[6-(pirazin-2-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



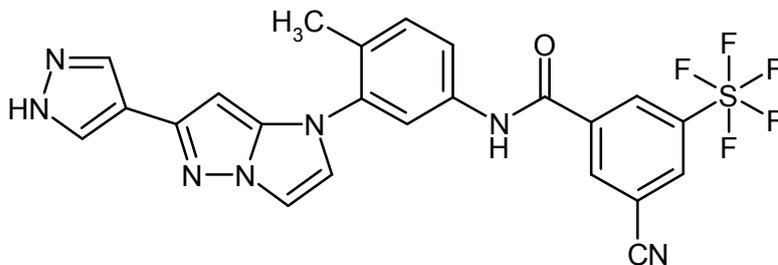
En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 80 mg (0,28 mmol) del compuesto del ejemplo 72A y 75 mg (0,30 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico 64 mg (45 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,65 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,94 (t, 2H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,29$ min, $m/z = 521$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 85

3-ciano-*N*-{4-metil-3-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



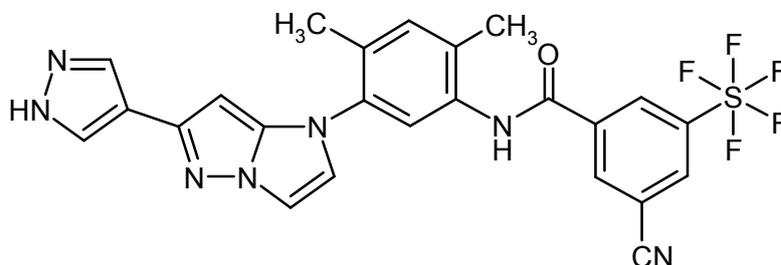
25 Se agitaron 80 mg (0,10 mmol) del compuesto del ejemplo 75A en 0,8 ml de ácido trifluoroacético durante 60 min a 90 °C. La preparación después se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 34). Se obtuvieron 49 mg (90 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,86 (ancho, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,82-7,74 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,03$ min, $m/z = 534$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 86

3-ciano-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



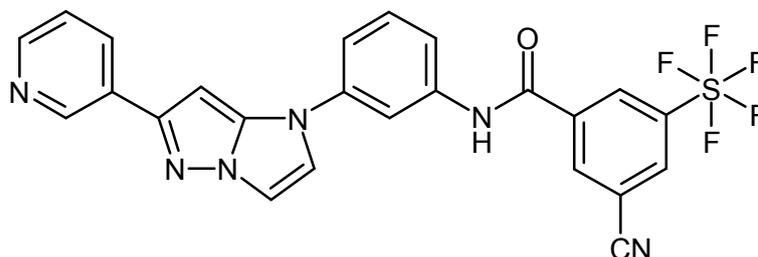
- 5 Se hicieron reaccionar 120 mg (0,19 mmol) del compuesto del ejemplo 76A en analogía con el ejemplo 12 y se procesaron. Se obtuvieron 61 mg (61 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,84 (ancho, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 5,86 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,03$ min, $m/z = 548$ $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 87

3-ciano-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-*N*-{3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



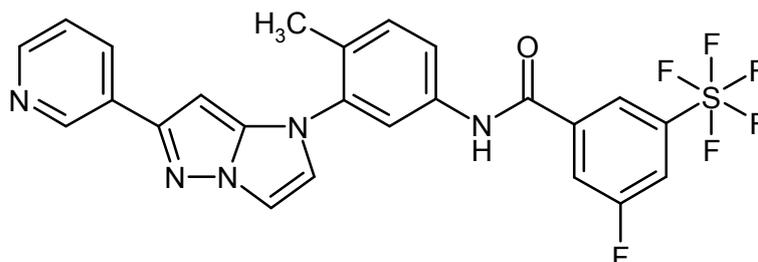
- 15 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 26 se obtuvieron de 100 mg (0,363 mmol) del compuesto del ejemplo 62A y 117 mg (0,363 mmol) del compuesto del ejemplo 23A 62 mg (32 % d. t.) del compuesto del título. El tiempo de reacción en este caso fue de aprox. 15 h.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,57 (s, ancho, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55-8,53 (m, 2H), 8,22-8,16 (m, 3H), 7,53-7,51 (m, 3H), 7,36 (dd, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,47 (s, 1H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 1,04$ min, $m/z = 531$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 88

- 20 3-fluoro-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



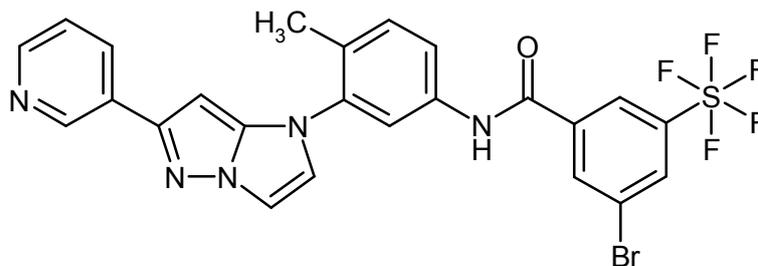
- 25 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 26 se obtuvieron de 100 mg (0,346 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 97 mg (0,363 mmol) de ácido 3-fluoro-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico (JRD Fluorochemicals Ltd., Gran Bretaña) 165 mg (89 % d. t.) del compuesto del título. El tiempo de reacción en este caso fue de aprox. 15 h.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,72 (s, ancho, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (dt, 1H), 8,21-8,17 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 4, ESIpos): $R_t = 1,08$ min, $m/z = 538$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 89

3-bromo-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



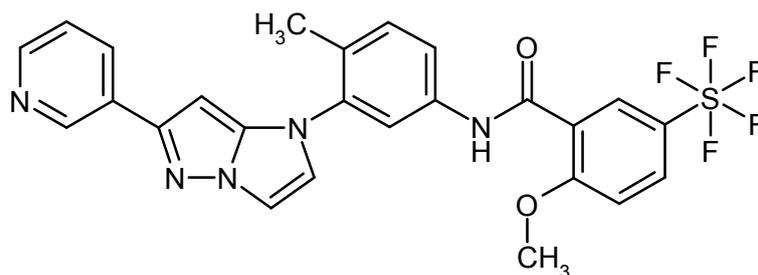
Se disolvieron 10,0 g (34,6 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 11,3 g (34,6 mmol) del compuesto del ejemplo 15A en 120 ml de DMF anhidro y se mezclaron sucesivamente con 15,8 g (41,5 mmol) de HATU y 7,2 ml (41,5 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de que la mezcla de reacción se había agitado durante la noche (aprox. 15 h) a TA, se integró en 1,6 litros de agua. Después de 40 minutos se separó por filtración con succión el precipitado formado, se lavó exhaustivamente con otros 0,5 litros de agua y finalmente se disolvió en 1,8 litros de acetato de etilo. La solución orgánica sucesivamente se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante filtración por aspiración (aprox. 330 g de gel de sílice, eluyente gradiente ciclohexano/acetato de etilo 1:1 \rightarrow 1:3). Se obtuvieron 11,95 g (57 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,73 (s, ancho, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,12$ min, $m/z = 598/600$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 90

2-metoxi-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



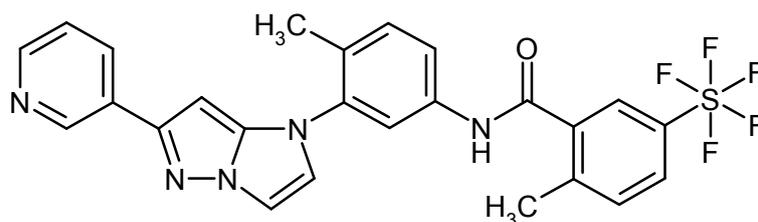
A una solución de 200 mg (0,69 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 288 mg (1,04 mmol) de ácido 2-metoxi-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico en 2,2 ml de DMF se añadieron 394 mg (1,04 mmol) de HATU y 127 mg (1,04 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). La preparación se agitó durante 16 h a 50 °C. A continuación la mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 16). Se obtuvieron 222 mg (53 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,40 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,15 (dt, 1H), 7,96-8,05 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,29-7,44 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,32$ min, $m/z = 550$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 91

2-metil-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



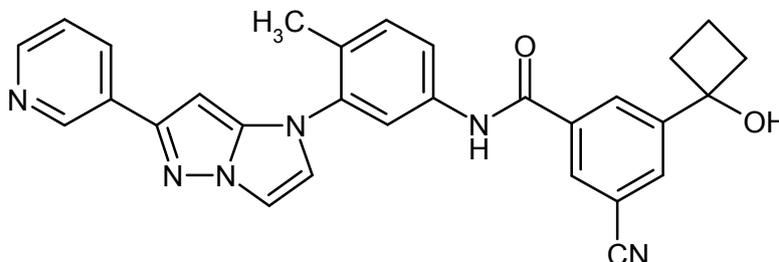
En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 200 mg (0,69 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 272 mg (1,04 mmol) de ácido 2-metil-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico 150 mg (39 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,65 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,14 (dt, 1H), 7,82-7,95 (m, 4H), 7,67 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,38 (ddd, 1H), 6,30 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,29$ min, $m/z = 534$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 92

3-ciano-5-(1-hidroxiciclobutil)-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



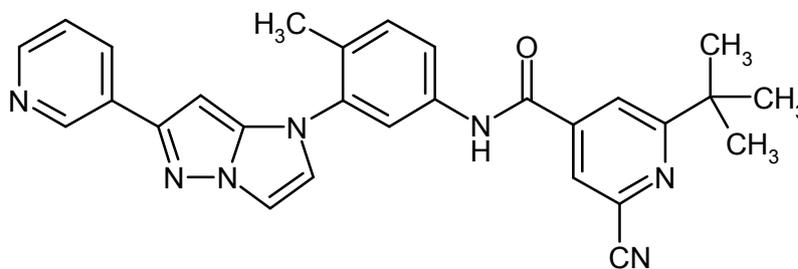
10 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 26 se obtuvieron de 80 mg (0,276 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 60 mg (0,276 mmol) del compuesto del ejemplo 73A 115 mg (82 % d. t., 96 % de pureza) del compuesto del título. El tiempo de reacción en este caso fue de 1 h. La agitación final del producto se efectuó en una mezcla de 10 ml de pentano y 2 ml de diisopropiléter.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,61 (s, ancho, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,19 (dt, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 2,51-2,43 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,88$ min, $m/z = 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 93

20 2-*tert*-butil-6-ciano-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}isonicotinamida



25 Una mezcla de 137 mg (0,28 mmol) del compuesto del ejemplo 65, 4,04 mg (0,012 mmol) de trifluoroacetato de paladio(II), 9,91 mg (0,025 mmol) de 2-di-*tert*-butilfosfino-1,1'-binaftilo racémico, 3,51 mg (0,054 mmol) de copos de zinc y 18,6 mg (0,16 mmol) de cianuro de zinc en 1,5 ml de *N,N*-dimetilacetamida se agitó bajo atmósfera de argón durante 20 horas a 95 °C. Después de enfriarse se diluyó con 80 ml de acetato de etilo y la mezcla se lavó una vez con 10 ml de agua y una vez con 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después de filtrar se concentró al vacío. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/ hexano, comenzando con 70 % acetato de etilo, después aumentando rápidamente a 100 % acetato de etilo). Una purificación ulterior se efectuó

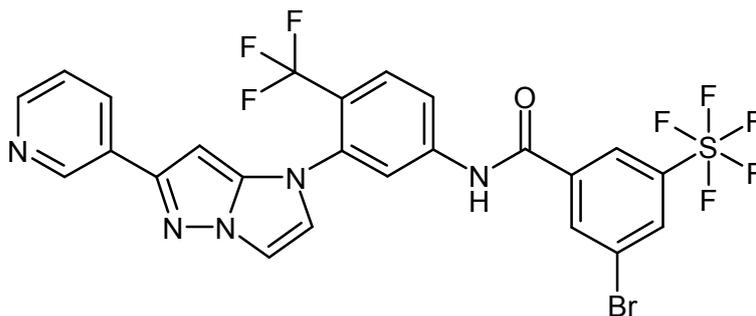
mediante cromatografía preparativa de capa gruesa (2 mm de espesor de capa con zona de concentración, eluyente acetato de etilo, elución cloruro de metileno/metanol 7:3). Se obtuvieron así 56 mg (38 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,75 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,11-8,19 (m, 2H), 7,90 (dd, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,21$ min, $m/z = 476$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 94

3-bromo-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-*N*-{3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-(trifluorometil)fenil}benzamida



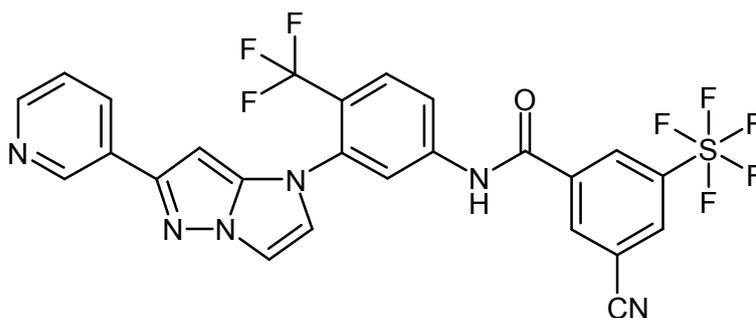
10 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 660 mg (1,92 mmol) del compuesto del ejemplo 63A y 692 mg (2,12 mmol) del compuesto del ejemplo 15A 253 mg (70 % de pureza, 14 % d. t.) del compuesto del título. El tiempo de reacción en este caso fue en total 80 h a una temperatura de 60 °C, donde entre tanto se añadió nuevamente HATU y DMAP. La purificación del producto en bruto se efectuó mediante cromatografía doble en un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente primero acetato de etilo/hexano con proporción de acetato de etilo en rápido aumento a 100 %, posteriormente acetato de etilo/metanol, de 0-20 % metanol aumentando lentamente).

15

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,36$ min, $m/z = 652/654$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 95

3-ciano-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-*N*-{3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-(trifluorometil)fenil}benzamida



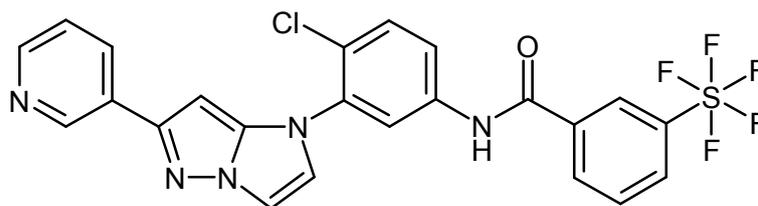
20 En analogía con el ejemplo 79 se obtuvieron de 253 mg (0,39 mmol) del compuesto del ejemplo 94 27 mg (11 % d. t.) del compuesto del título. La purificación del producto en bruto se efectuó aquí mediante HPLC preparativa (Procedimiento 16).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,83 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,50 (dd, 1H), 8,20 (dt, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,89-7,97 (m, 3H), 7,44 (ddd, 1H), 7,05 (s, 1H).

25 CL/EM (Procedimiento 6, ESIpos): $R_t = 1,23$ min, $m/z = 599$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 96

N-{4-cloro-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



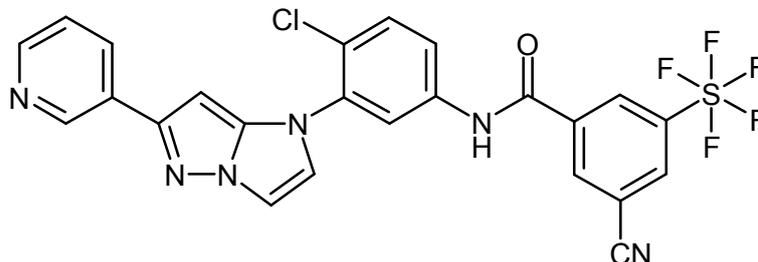
Se disolvieron 130 mg (0,420 mmol) del compuesto del ejemplo 64A y 104 mg (0,420 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanyl)benzoico en 2,5 ml de DMF anhidro y sucesivamente se mezcló con 191 mg (0,504 mmol) de HATU y 88 μ l (0,504 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 15 h a TA, se diluyó con algunos ml de metanol y a continuación se separó completamente en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 9). Se combinaron las fracciones del producto y se concentró a sequedad en el evaporador rotativo. De esta manera se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de ácido fórmico. Para transformar el producto en la forma sin sal, se añadió solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El residuo así obtenido se agitó finalmente con 3 ml de pentano, al que se había añadido algunas gotas de diisopropiléter. Después de aspirar y secar el sólido al alto vacío se obtuvieron 53 mg (22 % d. t., 95 % de pureza) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,10 (s, ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,09 (s, 1H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): $R_t = 1,07$ min, $m/z = 540/542$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 97

N-{4-cloro-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-ciano-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanyl)benzamida



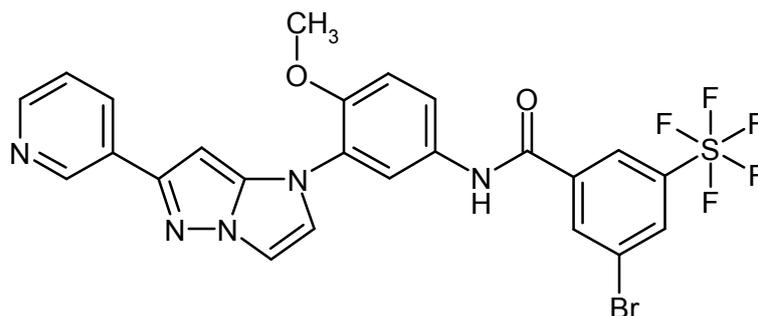
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 96 se obtuvieron de 130 mg (0,420 mmol) del compuesto del ejemplo 64A y 135 mg (0,420 mmol, 85 % de pureza) del compuesto del ejemplo 23A 49 mg (19 % d. t., 95 % de pureza) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,95 (s, ancho, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,11 (s, 1H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): $R_t = 1,07$ min, $m/z = 565/567$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 98

3-bromo-*N*-{4-metoxi-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanyl)benzamida



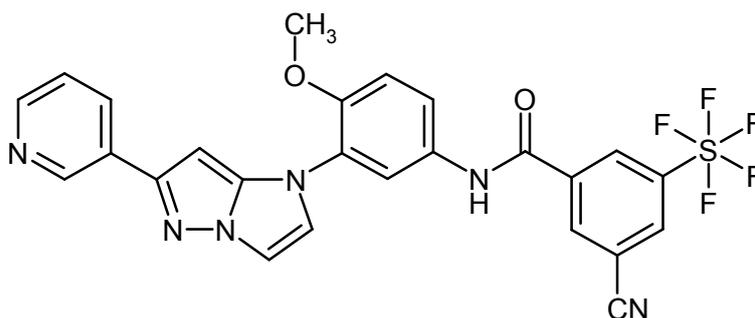
En analogía con el ejemplo 50 se obtuvieron de 400 mg (1,31 mmol) del compuesto del ejemplo 10A y 428 mg (1,31 mmol) del compuesto del ejemplo 15A después de una sola purificación por cromatografía en un sistema Biotage 701 mg (78 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,61 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,36-8,40 (m, 2H), 8,15 (dt, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,27$ min, $m/z = 614/616$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 99

3-ciano-*N*-{4-metoxi-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



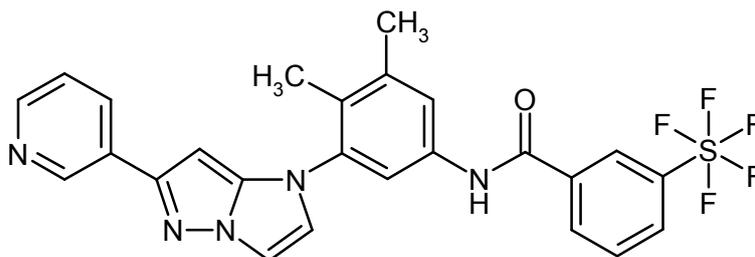
10 En analogía con el ejemplo 79 se obtuvieron de 700 mg (1,14 mmol) del compuesto del ejemplo 98 después de dos purificaciones por cromatografía en un sistema Biotage y HPLC preparativa final (Procedimiento 16) 75 mg (11 % d. t.) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,68 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61-8,66 (m, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,17 (dt, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,24$ min, $m/z = 561$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 100

N-{3,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



20 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 150 mg (0,49 mmol) del compuesto del ejemplo 65A y 134 mg (0,54 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico 178 mg (66 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,58 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,17 (dt, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,21$ min, $m/z = 534$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

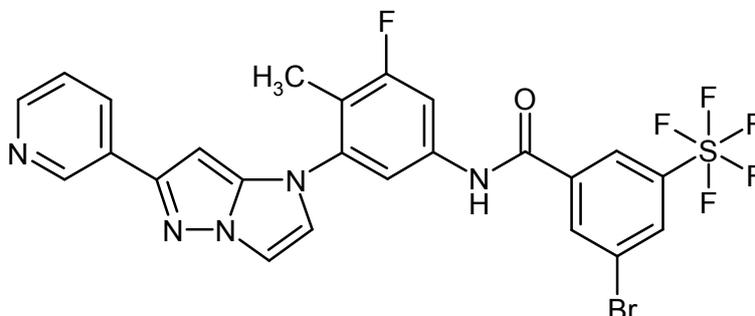
Ejemplo 101

3-bromo-*N*-{3,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,24$ min, $m/z = 538$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 104

3-bromo-*N*-{3-fluoro-4-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



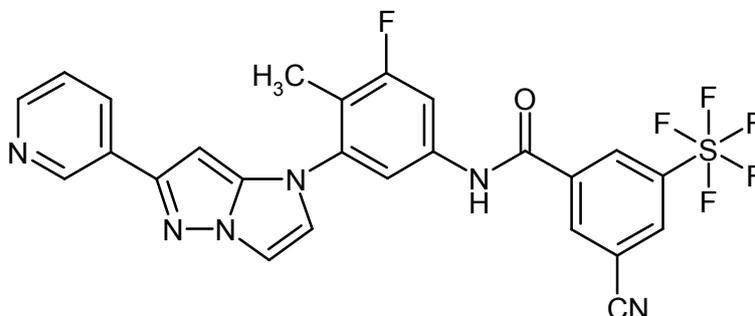
- 5 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvo de 400 mg (1,30 mmol) del compuesto del ejemplo 66A y 468 mg (1,43 mmol) del compuesto del ejemplo 15A un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente hexano/acetato de etilo, de 70 % acetato de etilo a 100 % acetato de etilo con aumento constante). Se obtuvieron 772 mg (94 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 10,80 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,43-8,48 (m, 2H), 8,40 (t, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,15 (dt, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 6,40 (d, 1H), 2,17 (d, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,38$ min, $m/z = 616/618$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 105

3-ciano-*N*-{3-fluoro-4-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



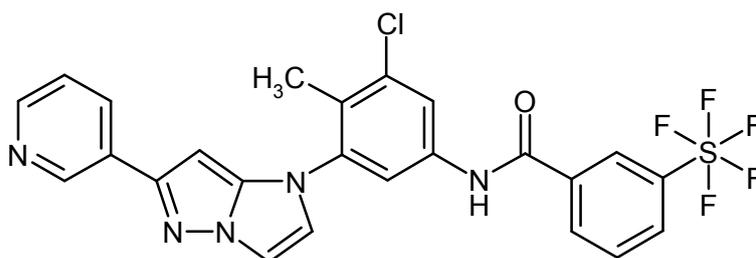
- 15 En analogía con el ejemplo 79 se obtuvieron de 755 mg (1,23 mmol) del compuesto del ejemplo 104 después de la purificación mediante HPLC (Procedimiento 16) 287 mg (41 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 10,87 (s, 1H), 9,02 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,15 (dt, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 6,39 (s, 1H), 2,17 (d, 3H).

- 20 CL/EM (Procedimiento 5, ESIpos): $R_t = 1,22$ min, $m/z = 563$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 106

N-{3-cloro-4-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



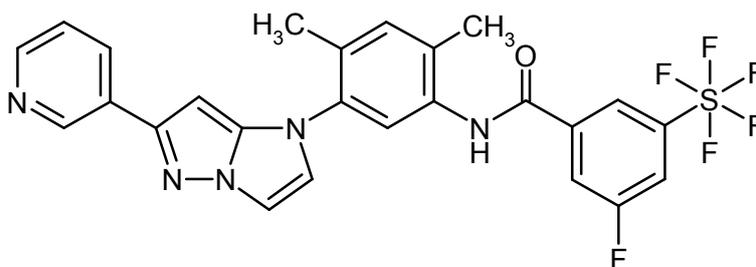
En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 240 mg (0,74 mmol) del compuesto del ejemplo 67A y 202 mg (0,82 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico 242 mg (59 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,75 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,11-8,18 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (ddd, 1H), 6,39 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,30$ min, $m/z = 554/556$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 107

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-fluoro-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



10

Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 26 se obtuvieron de 100 mg (0,330 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 88 mg (0,330 mmol) de ácido 3-fluoro-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico (JRD Fluorchemicals Ltd., Gran Bretaña) 103 mg (56 % d. t.) del compuesto del título. El tiempo de reacción en este caso fue 1 h. Pudo prescindirse en este caso de la neutralización final mediante un cartucho de hidrogenocarbonato, dado que el producto después de la purificación por HPLC ya había precipitado como base libre.

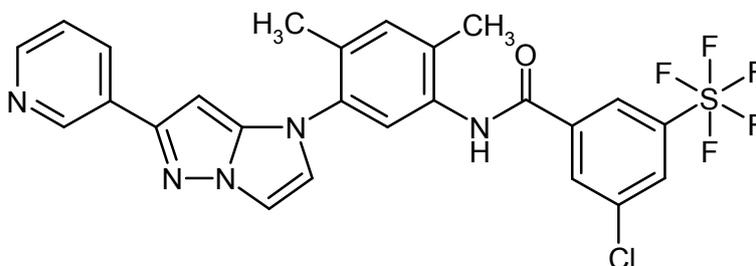
15

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,36 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (dt, 1H), 8,22-8,15 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,50-7,49 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 552$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 108

20 3-cloro-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



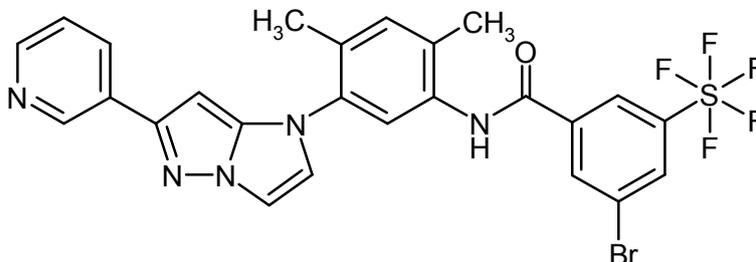
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 107 se obtuvieron de 90 mg (0,297 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 84 mg (0,297 mmol) del compuesto del ejemplo 33A 119 mg (70 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,38 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,38-8,35 (m, 3H), 8,19 (dt, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,10$ min, $m/z = 568/570$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 109

3-bromo-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



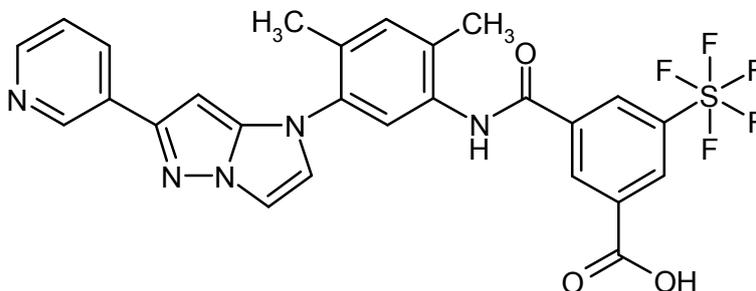
5 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 89 se obtuvieron de 1,75 g (5,77 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 1,89 g (5,77 mmol) del compuesto del ejemplo 15A 3,02 g (85 % d. t.) del compuesto del título. El producto obtenido después de la purificación cromatográfica, en este caso todavía se integró en pentano/diclorometano 10:1.

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,38 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,50-8,47 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,14$ min, $m/z = 612/614$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 110

Ácido 3-((2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil)-carbamoil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico



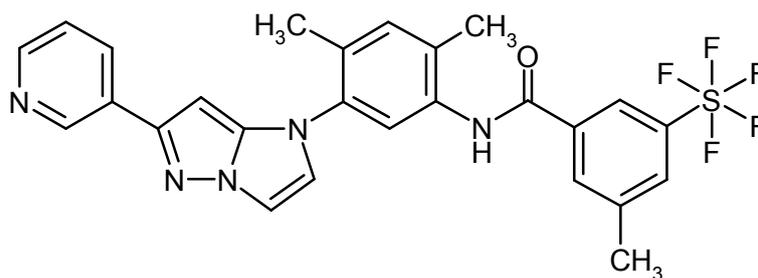
15 Se disolvieron 100 mg (0,142 mmol, 80 % de pureza) del compuesto del ejemplo 77A en 2 ml de DMSO y a TA se mezclaron con una solución de 48 mg (0,350 mmol) de dihidrogenofosfato de sodio-hidrato en 0,7 ml de agua. Después se añadió gota a gota una solución de 39 mg (0,342 mmol) de clorito de sodio en 0,3 ml de agua. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 24 h a TA, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 32). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto, el residuo se agitó en una mezcla de 2 ml de pentano, 0,5 ml de diclorometano y 0,5 ml de diisopropiléter durante 10 min. Después de aspirar y secar el sólido al alto vacío se obtuvieron 43 mg (52 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,04 (ancho, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49-8,46 (m, 2H), 8,18 (dt, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,50-7,49 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

25 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,01$ min, $m/z = 578$ $[M+H]^+$.

30 Ejemplo 111

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-metil-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



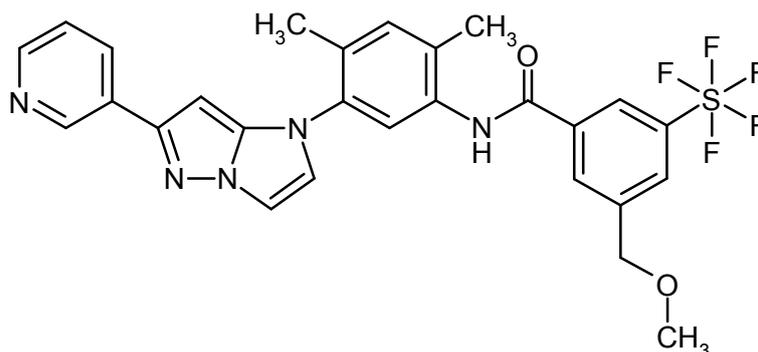
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 107 se obtuvieron de 100 mg (0,330 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 86 mg (0,330 mmol) del compuesto del ejemplo 34A 105 mg (58 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,27 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (dt, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ES/pos): $R_t = 1,17$ min, $m/z = 548$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 112

- 10 *N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(metoximetil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



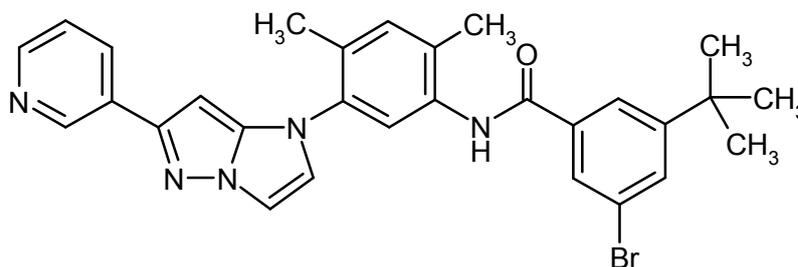
- 15 Una solución de 51 mg (0,173 mmol) del compuesto del ejemplo 74A en 1 ml de DMF anhidro se mezcló sucesivamente con 75 mg (0,198 mmol) de HATU, 24 mg (0,198 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) y 50 mg (0,165 mmol) del compuesto del ejemplo 11A. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 1 h a TA, se diluyó con aprox. 2 ml de metanol y después se separó en sus componentes directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 32). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 60 mg (63 % d. t.) del compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,36 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ES/pos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 578$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 113

- 3-bromo-5-*terc*-butil-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



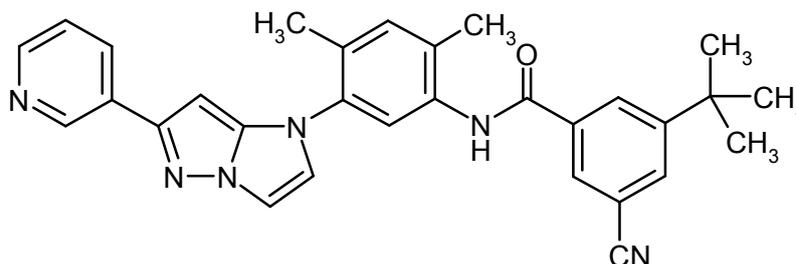
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,82 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 212 mg (0,82 mmol) de ácido 3-bromo-5-*tert*-butilbenzoico en analogía con el ejemplo 77 y se procesaron. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante una sola cromatografía en un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/hexano, comenzando con 70 % acetato de etilo, después aumentando rápidamente a 100 % acetato de etilo). De este modo se obtuvieron 352 mg (71 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,05 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,14 (dt, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,28-7,46 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,36$ min, $m/z = 542/544$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 114

10 3-*tert*-butil-5-ciano-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



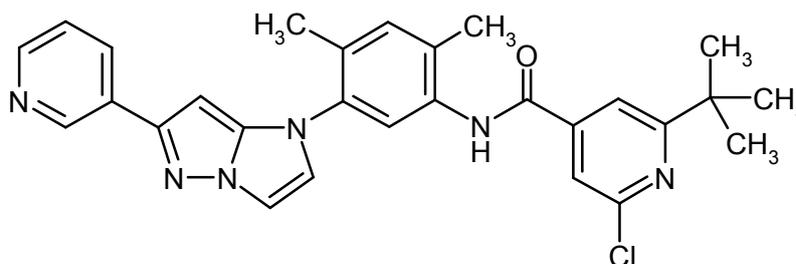
En analogía con el ejemplo 79 se obtuvo de 347 mg (0,64 mmol) del compuesto del ejemplo 113 un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 16). Se obtuvieron 82 mg (26 % d. t.) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,11 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,18-8,24 (m, 3H), 8,06 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,42-7,49 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,20$ min, $m/z = 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 115

2-*tert*-butil-6-cloro-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}isonicotinamida



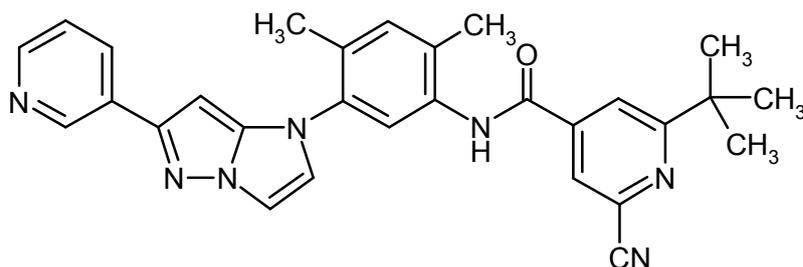
20 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,82 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 176 mg (0,82 mmol) de ácido 2-*tert*-butil-6-cloro-4-piridincarboxílico en analogía con el ejemplo 77 y se procesaron. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante una sola cromatografía en un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/hexano, comenzando con 70 % acetato de etilo, después aumentando rápidamente a 100 % acetato de etilo). De este modo se obtuvieron 341 mg (71 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,27 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,13 (dt, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,28$ min, $m/z = 499$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 116

30 2-*tert*-butil-6-ciano-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}isonicotinamida



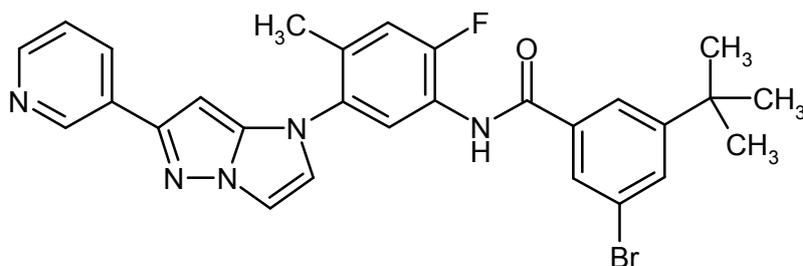
En analogía con el ejemplo 79 se obtuvo de 337 mg (0,68 mmol) del compuesto del ejemplo 115 un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 16). Se obtuvieron 105 mg (32 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,33 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,13-8,19 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,20$ min, $m/z = 490$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 117

- 10 3-bromo-5-*tert*-butil-*N*-{2-fluoro-4-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida

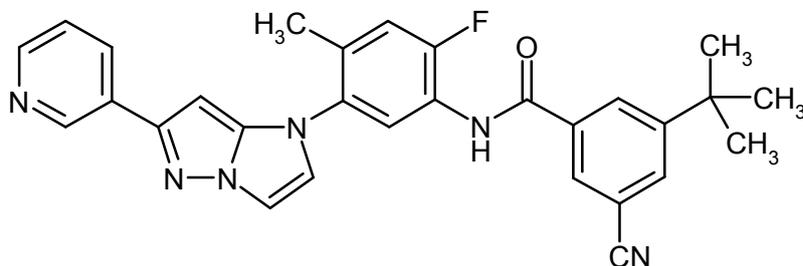


- 15 En analogía con el ejemplo 50 se obtuvieron de 235 mg (0,77 mmol) del compuesto del ejemplo 12A y 197 mg (0,77 mmol) de ácido 3-bromo-5-*tert*-butilbenzoico después de una sola cromatografía en un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente hexano/70-100 % acetato de etilo) 180 mg (66 % de pureza, 29 % d. t.) del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,37$ min, $m/z = 546/548$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 118

- 3-*tert*-butil-5-ciano-*N*-{2-fluoro-4-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



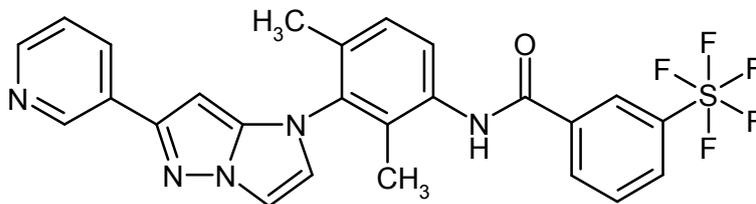
- 20 En analogía con el ejemplo 79 se obtuvieron de 180 mg (0,33 mmol) del compuesto del ejemplo 117 después de purificación mediante HPLC preparativa (Procedimiento 16) 35 mg (22 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,42 (s, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,20 (dt, 2H), 8,14 (dt, 1H), 8,07 (t, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,37 (ddd, 1H), 6,30 (d, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,17$ min, $m/z = 493$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 **Ejemplo 119**

N-{2,4-dimetil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



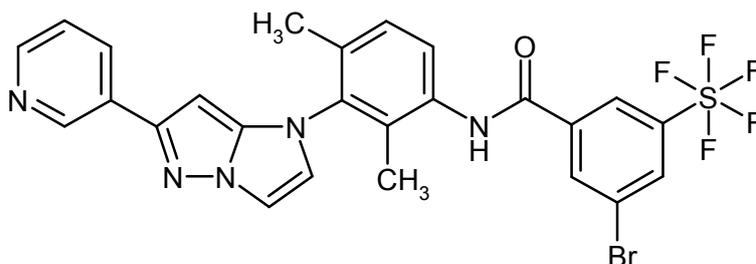
5 En analogía con el ejemplo 50 se obtuvo de 125 mg (0,41 mmol) del compuesto del ejemplo 68A y 102 mg (0,41 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico un producto en bruto, el que después de la primera corrida en el sistema Biotage, se continuó purificando mediante HPLC preparativa (Procedimiento 16). Se obtuvieron de esta manera 90 mg (41 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,37 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,09-8,19 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): R_t = 1,13 min, m/z = 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 120

3-bromo-*N*-{2,4-dimetil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



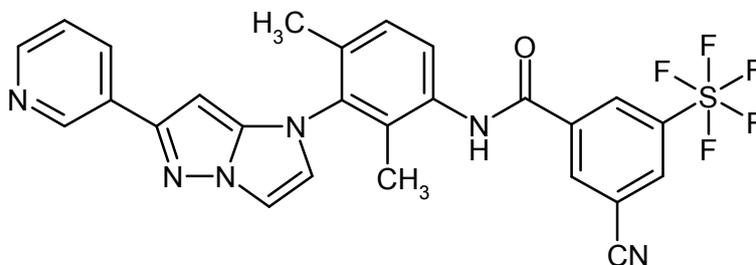
15 En analogía con el ejemplo 50 se obtuvo de 370 mg (1,22 mmol) del compuesto del ejemplo 68A y 398 mg (1,22 mmol) del compuesto del ejemplo 15A un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía en un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente hexano/ 70-100 % acetato de etilo). Se obtuvieron 573 mg (65 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,41 (s, 1H), 9,00 (dd, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,37-8,41 (m, 2H), 8,14 (dt, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 2,65 (s, 6H).

CL/EM (Procedimiento 6, ESIpos): R_t = 1,27 min, m/z = 612/614 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 121

3-ciano-*N*-{2,4-dimetil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



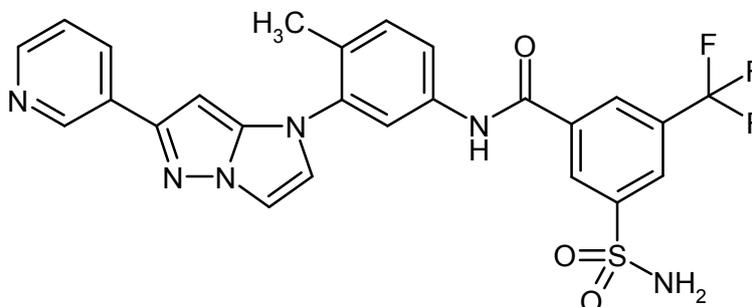
25 En analogía con el ejemplo 79 se obtuvieron de dos preparaciones separadas con 560 mg (0,91 mmol) o bien 535 mg (0,87 mmol) del compuesto del ejemplo 120 después de la purificación mediante HPLC preparativa (Procedimiento 16) 47 mg (4,8 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,48 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,14 (dt, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 6, ESIspos): $R_t = 1,14$ min, $m/z = 559$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 122

N-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-sulfamoil-5-(trifluorometil)benzamida



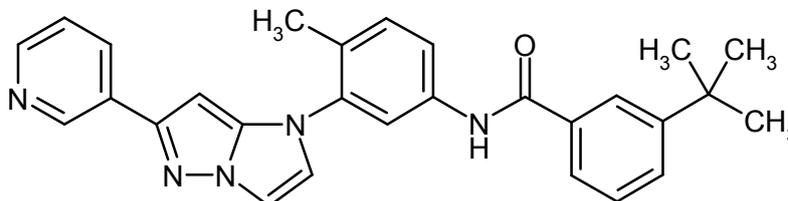
- 5 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 150 mg (0,52 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 129 mg (0,47 mmol) de ácido 3-sulfamoil-5-(trifluorometil)benzoico después de 3 h de agitación a 50 °C y purificación por HPLC (Procedimiento 16) 68,5 mg (23 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,83 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,51-8,55 (m, 2H), 8,35 (dt, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 2,25 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIspos): $R_t = 1,27$ min, $m/z = 451$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 123

3-*tert*-butil-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



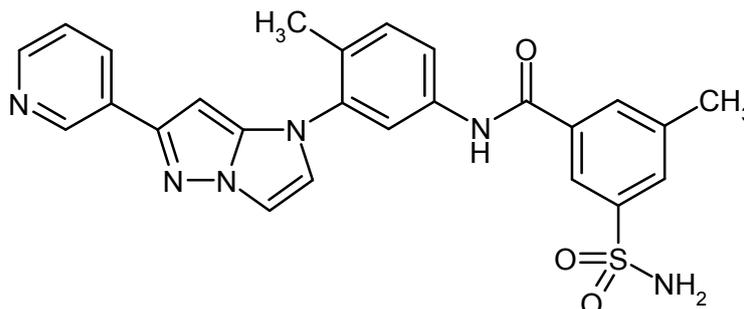
- 15 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 200 mg (0,69 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 136 mg (0,76 mmol) de ácido 3-*tert*-butilbenzoico después de 16 h de agitación a TA y purificación por HPLC (Procedimiento 16) 165 mg (52 % d. t.) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,32 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,15 (dt, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,72-7,79 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35-7,46 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIspos): $R_t = 1,22$ min, $m/z = 450$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 124

3-metil-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-sulfamoilbenzamida



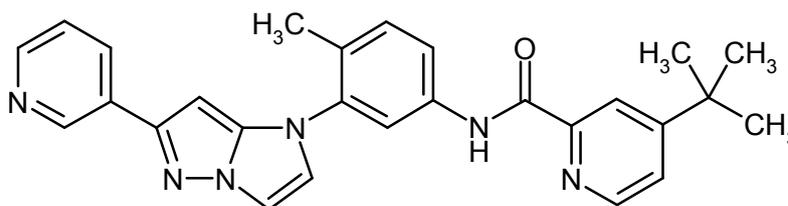
En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 150 mg (0,52 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 123 mg (0,57 mmol) de ácido 3-metil-5-sulfamoilbenzoico después de 3 h de agitación a TA y purificación por HPLC (Procedimiento 16) 92,7 mg (35 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,59 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,36 (dt, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 2,24 (s, 3H) [otra señal oculta en el pico del disolvente].

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): R_t = 0,85 min, m/z = 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 125

4-*terc*-butil-*N*-{4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}piridin-2-carboxamida



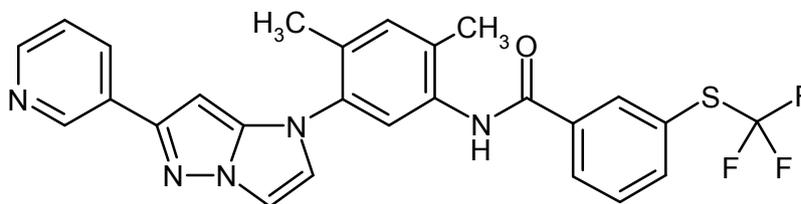
10 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 200 mg (0,691 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 119 mg (0,63 mmol) de ácido 4-*terc*-butilpiridin-2-carboxílico después de 3 h de agitación a 50 °C y purificación por HPLC (Procedimiento 16) 172 mg (54 % d. t.) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,82 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,16 (dt, 1H), 8,10 (t, 2H), 7,86-7,94 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): R_t = 1,22 min, m/z = 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 126

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-[(trifluorometil)sulfanil]benzamida



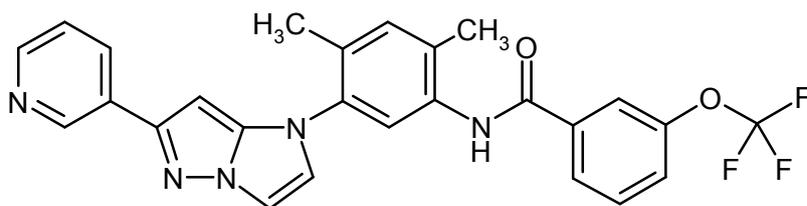
20 Se disolvieron 80 mg (0,264 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 62 mg (0,277 mmol) de ácido 3-[(trifluorometil)sulfanil]benzoico en 2 ml de DMF y sucesivamente se mezclaron con 120 mg (0,316 mmol) de HATU y 60 μl (0,343 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de aprox. 16 h de agitación a TA la mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 36).
25 Después de combinar las fracciones del producto, concentrar por evaporación y secar al alto vacío se obtuvieron 89 mg (95 % de pureza, 63 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,18 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 1,05 min, m/z = 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 127

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(trifluorometoxi)benzamida



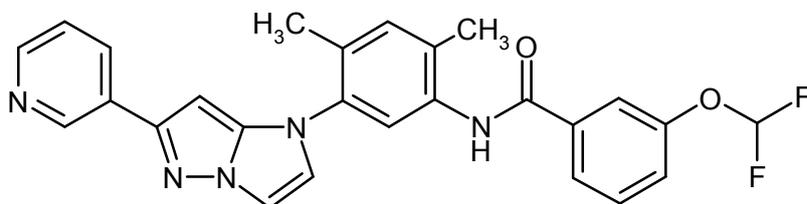
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 80 mg (0,264 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 57 mg (0,277 mmol) de ácido 3-(trifluorometoxi)benzoico 85 mg (65 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,14 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,20 (dt, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 1,02 min, m/z = 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 128

- 10 *N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(difluorometoxi)benzamida



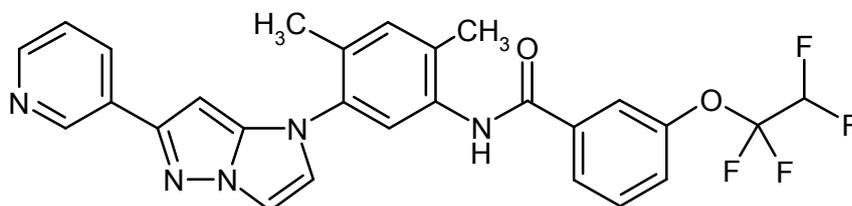
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 80 mg (0,264 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 52 mg (0,277 mmol) de ácido 3-(difluorometoxi)benzoico 106 mg (84 % d. t.) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,07 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,21 (dt, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,51-7,33 (m, 6H), 6,31 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,93 min, m/z = 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 129

- N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(1,1,2,2-tetrafluoretoxi)benzamida



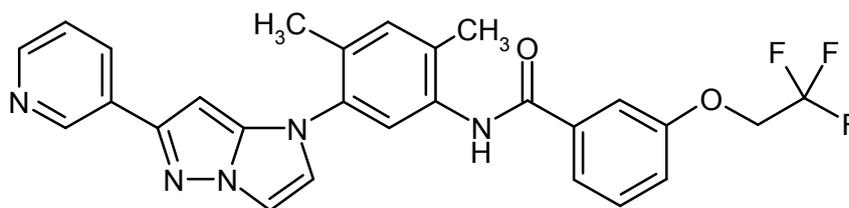
- 20 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 80 mg (0,264 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 66 mg (0,277 mmol) de ácido 3-(1,1,2,2-tetrafluoretoxi)benzoico 87 mg (63 % d. t.) del compuesto del título.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,14 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,33 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 1,01 min, m/z = 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 130

- N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoretoxi)benzamida



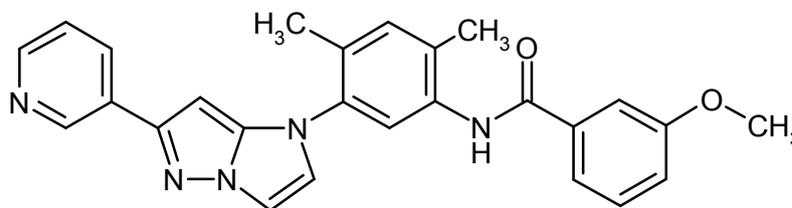
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 80 mg (0,264 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 61 mg (0,277 mmol) de ácido 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico 95 mg (71 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,96 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,23 (dt, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,85 (quart, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,99 min, m/z = 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 131

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-metoxibenzamida



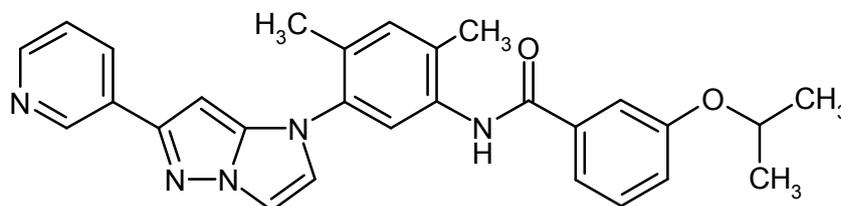
- 10 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 80 mg (0,264 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 42 mg (0,277 mmol) de ácido 3-metoxibenzoico 83 mg (71 % d. t.) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,93 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,88 min, m/z = 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 132

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-isopropoxibenzamida



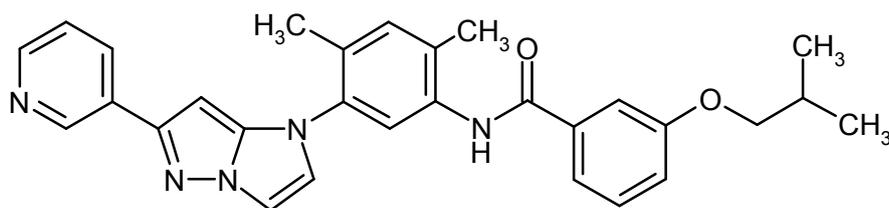
- 20 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 80 mg (0,264 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 50 mg (0,277 mmol) de ácido 3-isopropoxibenzoico 88 mg (71 % d. t.) del compuesto del título.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,90 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,53-7,43 (m, 5H), 7,42 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,70 (sept, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,29 (d, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,99 min, m/z = 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 133

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-isobutoxibenzamida



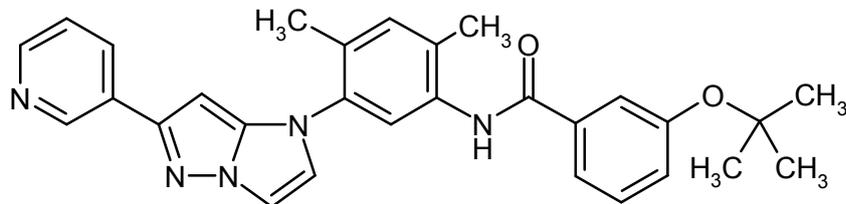
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 80 mg (0,264 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 54 mg (0,277 mmol) de ácido 3-isobutoxibenzoico 84 mg (66 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,93 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,55-7,41 (m, 6H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,82 (d, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,00 (d, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,10$ min, $m/z = 480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 134

- 10 3-*terc*-butoxi-N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenil}benzamida



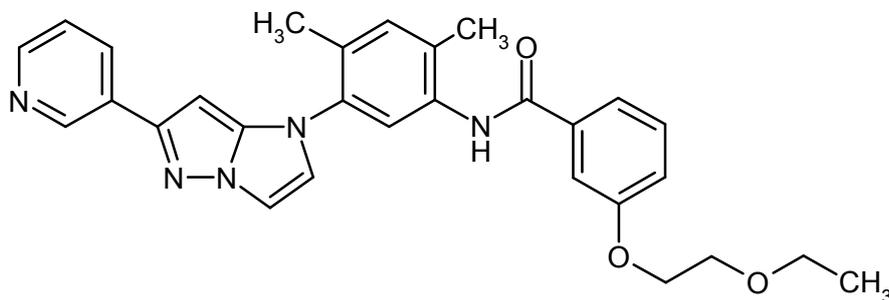
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 100 mg (0,330 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 74 mg (0,363 mmol, contenido 95 %) ácido 3-*terc*-butoxibenzoico 131 mg (83 % d. t.) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,93 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,54-7,36 (m, 6H), 7,21 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,02$ min, $m/z = 480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 135

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenil}-3-(2-etoxietoxi)benzamida



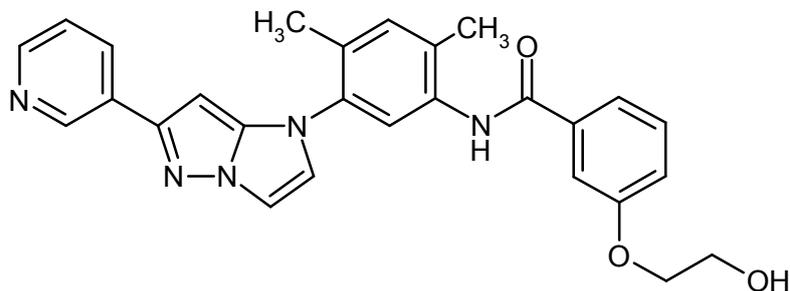
- 20 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 80 mg (0,264 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 58 mg (0,277 mmol) de ácido 3-(2-etoxietoxi)benzoico 103 mg (78 % d. t.) del compuesto del título.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,93 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,23 (dt, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,16 (dd, 2H), 3,72 (dd, 2H), 3,51 (quart, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,94$ min, $m/z = 496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 136

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(2-hidroxi-etoxi)benzamida



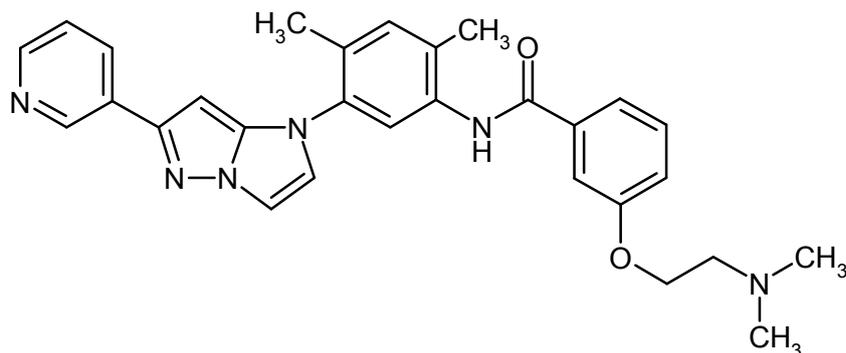
5 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 100 mg (0,330 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 63 mg (0,346 mmol) de ácido 3-(2-hidroxi-etoxi)benzoico 82 mg (51 % d. t., 97 % de pureza) del compuesto del título. Para la purificación por HPLC preparativa en este caso se usó el procedimiento 38.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,92 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,56-7,50 (m, 4H), 7,44 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,78 min, m/z = 486 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 137

3-[2-(Dimetilamino)etoxi]-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



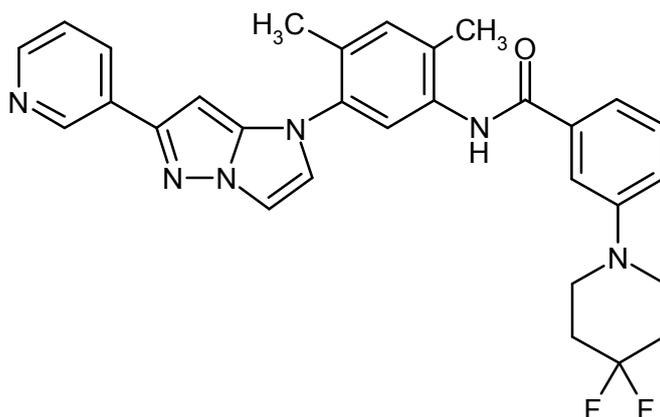
15 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 80 mg (0,264 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 68 mg (0,277 mmol) del clorhidrato de ácido 3-[2-(dimetilamino)etoxi]benzoico [Lit.: documento US 6 069 149, Production Example 8] 72 mg (55 % d. t.) del compuesto del título. A diferencia del ejemplo 126 se usaron aquí 2,5 equivalentes (115 μl, 0,659 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. El compuesto del título después de la purificación por HPLC preparativa, primero se aisló como sal de ácido fórmico. La liberación de la base se efectuó mediante la disolución del formiato en una pequeña cantidad de metanol y una posterior percolación mediante un cartucho de hidrogenocarbonato (empresa Polymerlabs, StratoSpheres SPE, PL-HCO₃ MP SPE, capacidad 0,9 mmol). Después de concentrar por evaporación el percolato y secar el residuo al alto vacío, se obtuvo el compuesto del título en la cantidad antes indicada.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,92 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56-7,39 (m, 6H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 6H).

25 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,69 min, m/z = 495 [M+H]⁺.

Ejemplo 138

3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}benzamida



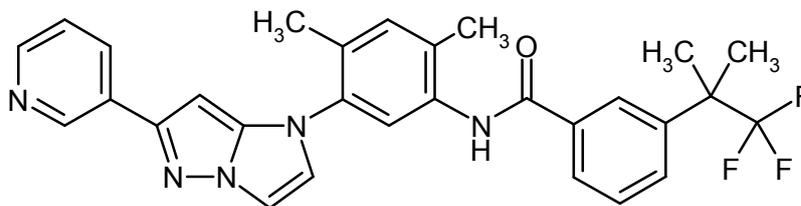
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 100 mg (0,330 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 87 mg (0,363 mmol) del compuesto del ejemplo 90A 110 mg (63 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,88 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,21 (dt, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48-7,35 (m, 6H), 7,23 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,41 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (m, 4H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,00$ min, $m/z = 527$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 139

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzamida



10

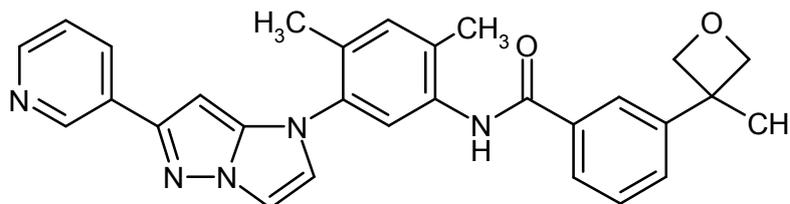
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 100 mg (0,330 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 80 mg (0,346 mmol) del compuesto del ejemplo 91A 115 mg (64 % d. t.) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,05 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,05$ min, $m/z = 518$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 140

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(3-metiloxetan-3-il)benzamida



20

- 25 En un recipiente de reacción para microondas, una mezcla de 200 mg (0,660 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 150 mg (0,660 mmol) del compuesto del ejemplo 99A, 209 mg (0,793 mmol) de molibdenohexacarbonilo, 19 mg (0,066 mmol) de tri-*tert*-butilfosfoniotetrafluoroborato y 62 mg (0,066 mmol) de *trans*-bis-(acetato)-bis-[*o*-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]-dipaladio(II) en 4,5 ml de THF se mezclaron con 302 mg (1,98 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). Después de la adición del DBU se cerró el recipiente de reacción rápidamente con un cierre a presión. Después se calentó la mezcla 30 min en un horno de microondas a 140 °C (Biotage Initiator,

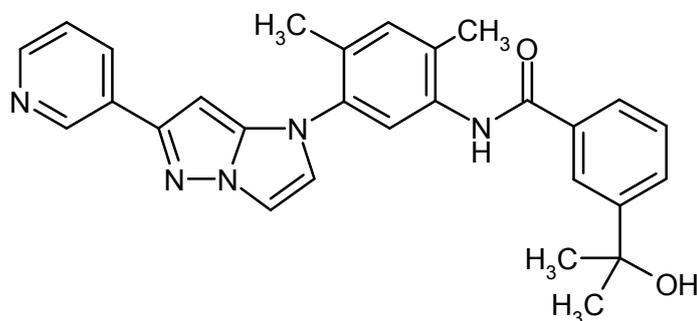
con mando dinámico de la potencia de irradiación). Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se mezcló con aprox. 15 ml de agua y se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 15 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar y eliminar por evaporación el disolvente, se separó en sus componentes el residuo restante mediante HPLC preparativa (Procedimiento 33). Dado que la fracción del producto aún no era pura, se repitió con esta fracción la purificación por HPLC preparativa después del mismo procedimiento. Se obtuvo así una fracción aún con impurezas de 15 mg, así como una fracción pura que se componía de 6 mg (2 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,99 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,54-7,46 (m, 4H), 7,41 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,87 (d, 2H), 4,58 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,87$ min, $m/z = 478$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 141

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



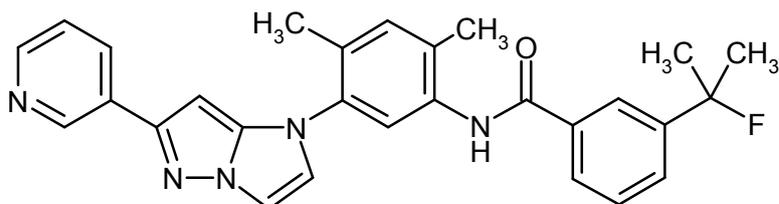
Se disolvieron 250 mg (0,824 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 156 mg (0,865 mmol) del compuesto del ejemplo 92A en 6,3 ml de DMF y sucesivamente se mezclaron con 376 mg (0,989 mmol) de HATU y 215 μl (1,24 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de aprox. 16 h de agitación a TA la mezcla de reacción se diluyó con aprox. 3 ml de acetonitrilo y a continuación en tres porciones se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 36). Después de combinar y concentrar por evaporación las fracciones del producto, el residuo obtenido se disolvió en pequeñas cantidades de metanol y se vertió sobre un cartucho de hidrogenocarbonato (empresa Polymerlabs, StratoSpheres SPE, PL- HCO_3 MP SPE, capacidad 0,9 mmol), para obtener la base libre de la purificación por HPLC de la sal de formiato. Dado que el producto así obtenido aún no estaba puro, se continuó purificando mediante MPLC (aprox. 15 g de gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo/ metanol 50:50:0 \rightarrow 0:100:0 \rightarrow 0:91:9). Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 238 mg (58 % d. t., 95 % de pureza) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,94 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,18 (dt, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50-7,39 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (s, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,83$ min, $m/z = 466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 142

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(2-fluoropropan-2-il)benzamida



Una solución de 100 mg (0,215 mmol) del compuesto del ejemplo 141 en 4,5 ml de diclorometano anhidro se mezcló gota a gota a -78 $^{\circ}\text{C}$ con una solución de 34 μl (0,258 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en 0,5 ml de diclorometano anhidro. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 1 h a -78 $^{\circ}\text{C}$, se mezcló con aprox. 5 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se calentó a TA. Se diluyó con aprox. 10 ml de

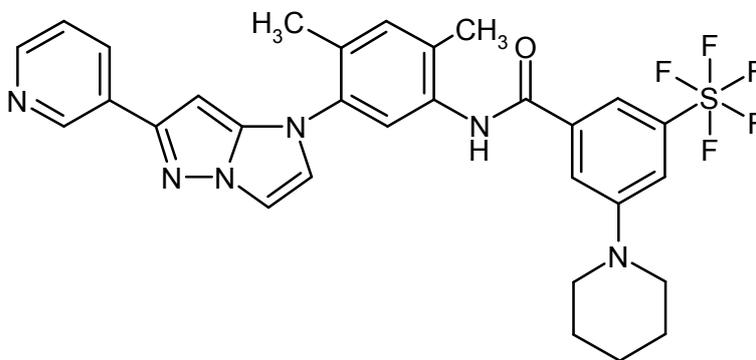
agua y se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 10 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con solución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar y concentrar por evaporación el residuo obtenido mediante HPLC preparativa (Procedimiento 9) se separó en sus componentes. Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 40 mg (39 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,02 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,17 (dt, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,70 (d, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,96$ min, $m/z = 468$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 143

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-5-(piperidin-1-il)benzamida



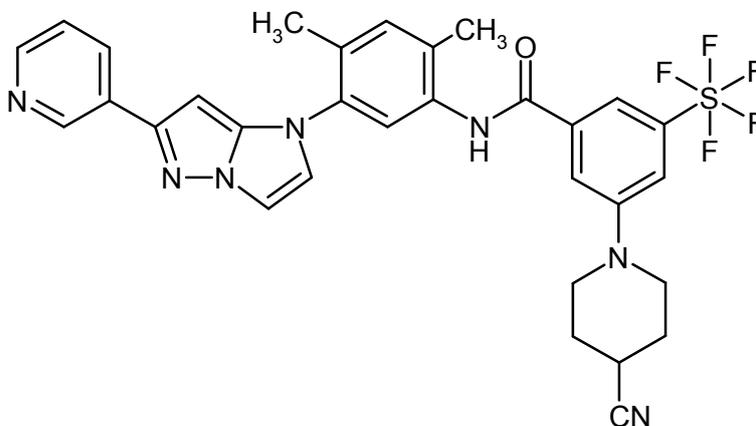
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 35 mg (0,115 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 40 mg (0,121 mmol) del compuesto del ejemplo 93A 53 mg (74 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,20 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 3,32 (m, 4H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,66-1,55 (m, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,27$ min, $m/z = 617$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 144

3-(4-cianopiperidin-1-il)-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



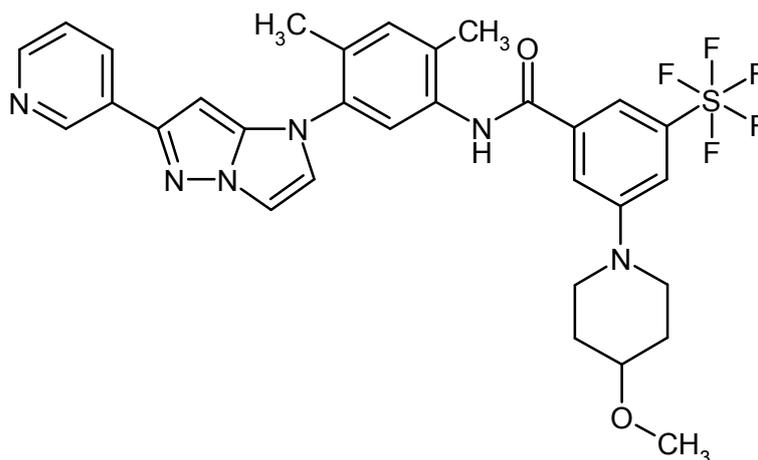
Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 122 mg (0,401 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 150 mg (0,421 mmol) del compuesto del ejemplo 94A 120 mg (44 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,21 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,18 (dt, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,08$ min, $m/z = 642$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 145

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(4-metoxipiperidin-1-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



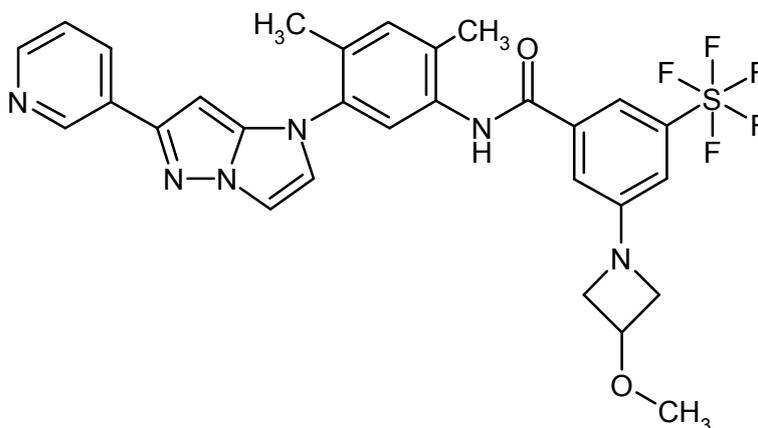
10 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 39 mg (0,127 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 48 mg (0,133 mmol) del compuesto del ejemplo 95A 54 mg (66 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,21 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,18 (dt, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H).

15 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,14$ min, $m/z = 647$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 146

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(3-metoxiazetidín-1-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



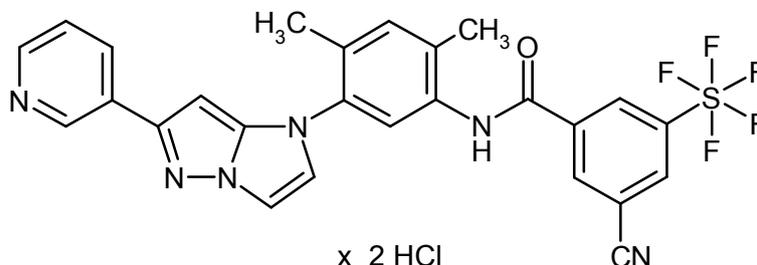
20 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 61 mg (0,200 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 70 mg (0,210 mmol) del compuesto del ejemplo 96A 75 mg (61 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,16 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,17 (dt, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,19 (dd, 2H), 3,78 (dd, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,09$ min, $m/z = 619$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 147

3-ciano-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida-dihidroclorid



5

Se disolvieron 1,0 g (1,79 mmol) del compuesto del ejemplo 74 en 9 ml de dioxano y se mezclaron con 4,5 ml (17,9 mmol) de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de que la mezcla se había agitado aprox. 16 h a TA, se concentró a sequedad en el evaporador rotativo por evaporación. El residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 1,14 g (100 % d. t.) del compuesto del título. 496 mg de este material se convirtieron en cristales mediante la recristalización a partir de 23 ml de etanol.

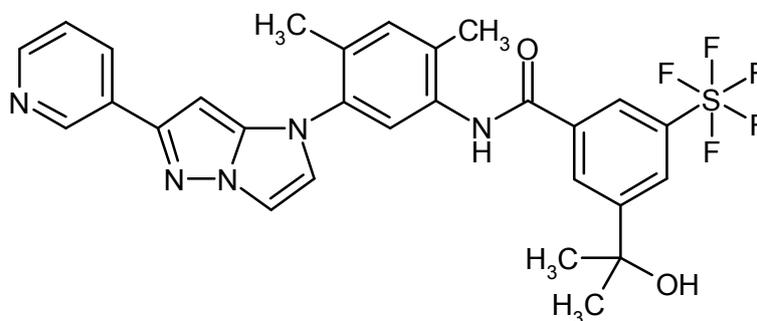
10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,58 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,04$ min, $m/z = 559$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 148

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



20

Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 250 mg (0,824 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 252 mg (0,824 mmol) del compuesto del ejemplo 19A 281 mg (57 % d. t.) del compuesto del título. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa se efectuó aquí en dos porciones. Se combinaron las fracciones del producto, se concentró por evaporación, se recogieron nuevamente en poca cantidad de metanol y a continuación se vertió sobre un cartucho de hidrogenocarbonato (empresa Polymerlabs, StratoSpheres SPE, PL-HCO₃ MP SPE, capacidad 0,9 mmol), para preparar la base libre con la sal de formiato después de la purificación por HPLC.

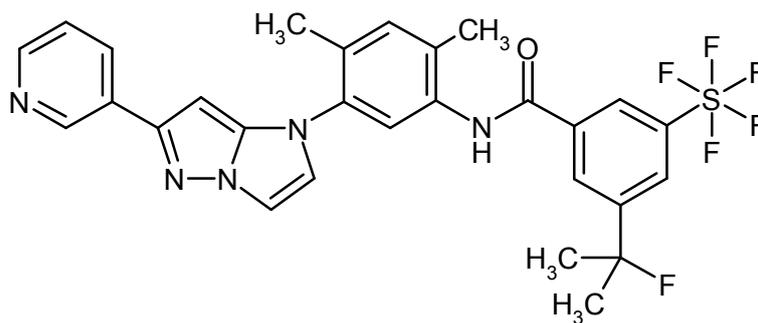
25

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,31 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19-8,16 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,03$ min, $m/z = 592$ $[M+H]^+$.

30 Ejemplo 149

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(2-fluoropropan-2-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



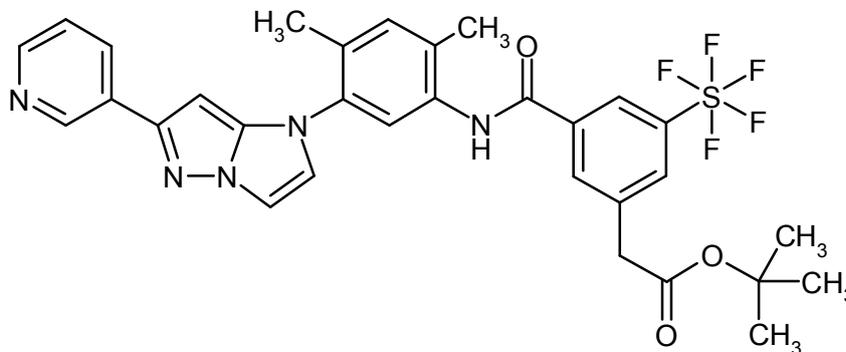
Una solución de 100 mg (0,169 mmol) del compuesto del ejemplo 148 en 3,5 ml de diclorometano anhidro se mezcló a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gota a gota con una solución de 27 μl (0,203 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en 0,5 ml de diclorometano anhidro. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se mezcló con 1 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se calentó a TA. Se eliminaron las sales y los componentes acuosos de la mezcla por medio de un cartucho Extrelut NT3 (empresa Merck, Darmstadt). Después de concentrar por evaporación el residuo obtenido mediante HPLC preparativa (Procedimiento 36) se separó en sus componentes. Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 50 mg (50 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,37 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (dt, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,75 (d, 6H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,15\text{ min}$, $m/z = 594\text{ [M+H]}^+$.

Ejemplo 150

[3-({2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenil}carbamoil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]acetato de *terc*-butilo



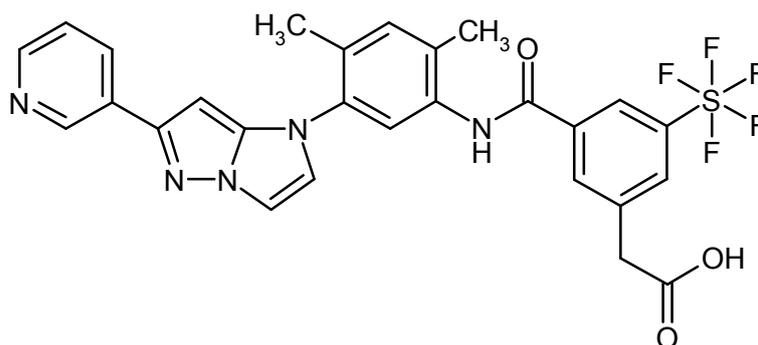
Se disolvieron 836 mg (2,31 mmol) del compuesto del ejemplo 97A y 1,05 g (2,77 mmol) de HATU en 14 ml de DMF y se mezcló lentamente con 338 mg (2,77 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Después se añadieron 700 mg (2,31 mmol) del compuesto del ejemplo 11A. La mezcla de reacción se agitó 3 h a TA. A continuación se mezcló con aprox. 200 ml de agua y se extrajo tres veces respectivamente con aprox. 200 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró a sequedad por evaporación. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante MPLC sobre aprox. 100 g de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 50:50 \rightarrow 0:100 como eluyente. Después de concentrar por evaporación las fracciones del producto y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 966 mg (64 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,04 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,46 (s, 9H) [otra señal oculta debajo del pico CHCl_3].

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,21\text{ min}$, $m/z = 648\text{ [M+H]}^+$.

Ejemplo 151

Ácido sulfanilfenil]acético [3-({2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenil}-carbamoil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]acético



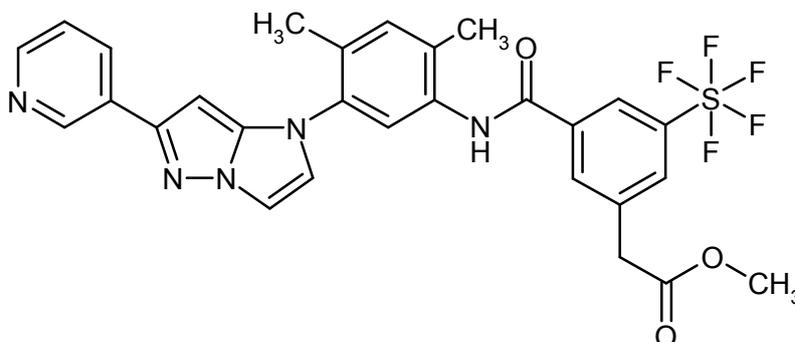
Se disolvieron 920 mg (1,42 mmol) del compuesto del ejemplo 150 en 18 ml (71 mmol) de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 2 h a TA, se añadieron aprox. 5 ml de metanol y a continuación se eliminó todos los volátiles en el evaporador rotativo. Se purificaron 85 mg del producto en bruto así obtenido mediante HPLC preparativa (Procedimiento 36). Después de combinar las fracciones del producto, concentrar por evaporación y secar al alto vacío se obtuvieron 31 mg del compuesto del título así como 34 mg del correspondiente metiléster (véase Ejemplo 152). El producto en bruto restante se purificó mediante MPLC sobre aprox. 30 g de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. Aquí, después de combinar las fracciones del producto, concentrar por evaporación y secar al alto vacío se obtuvieron 301 mg del compuesto del título así como 387 mg del correspondiente metiléster. En total se obtuvieron así 332 mg (39 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,62 (ancho, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18-8,16 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 0,95$ min, $m/z = 592$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 152

[3-({2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il]fenil}carbamoil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]acetato de metilo



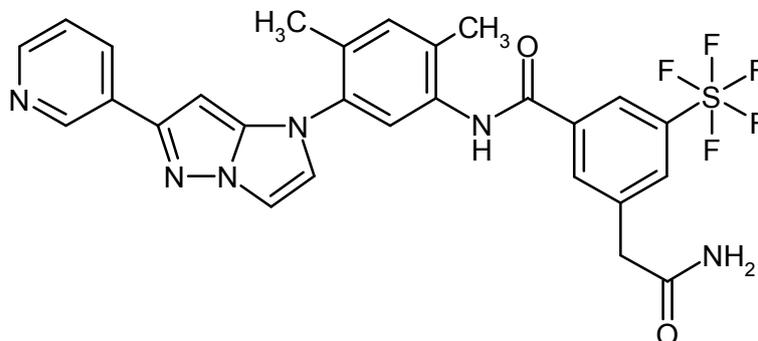
Se disolvieron 920 mg (1,42 mmol) del compuesto del ejemplo 150 en 18 ml (71 mmol) de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de que la mezcla de reacción se había agitado 2 h a TA, se añadieron aprox. 5 ml de metanol y a continuación se eliminaron los volátiles en el evaporador rotativo. Se purificaron 85 mg del producto en bruto así obtenido mediante HPLC preparativa (Procedimiento 36). Después de combinar las fracciones del producto, concentrar por evaporación y secar al alto vacío se obtuvieron 34 mg del compuesto del título así como 31 mg del correspondiente ácido carboxílico (véase Ejemplo 151). El producto en bruto restante se purificó mediante MPLC sobre aprox. 30 g de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. Aquí después de combinar las fracciones del producto, concentrar por evaporación y secar al alto vacío se obtuvieron 387 mg del compuesto del título así como 301 mg del correspondiente ácido carboxílico, En total se obtuvieron así 421 mg (48 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,03 (s, 1H), 9,52 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93-7,86 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,05$ min, $m/z = 606$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 153

3-(2-amino-2-oxoetil)-*N*-(2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



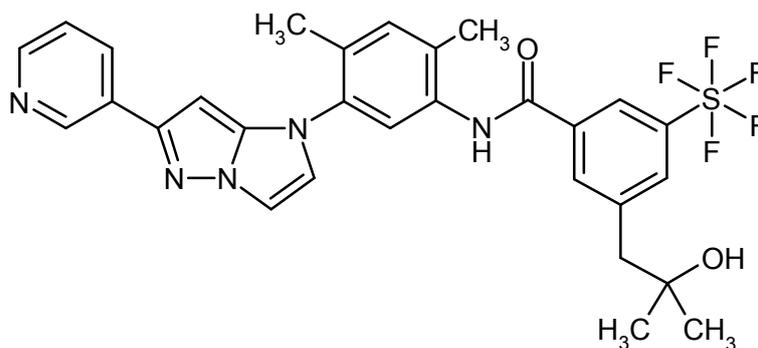
- 5 Se presentaron 85 mg (0,128 mmol) del compuesto del ejemplo 151 y 58 mg (0,154 mmol) de HATU en 2 ml de DMF y a continuación se mezclaron con 67 μ l (0,384 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 1,3 ml (0,640 mmol) de una solución 0,5 M de amoníaco en THF. Después de que la mezcla de reacción se había agitado aprox. 16 h a TA, la preparación completa se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 36). Se combinaron las fracciones del producto y se concentró a sequedad en el evaporador rotativo. Para la posterior
- 10 purificación se agitó el producto 10 min a TA con pocos ml de pentano/diisopropiléter 4:1. Se separó el sólido y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 9 mg (11 % d. t., 95 % de pureza) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,33 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

- 15 CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 0,88 min, m/z = 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 154

N-(2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



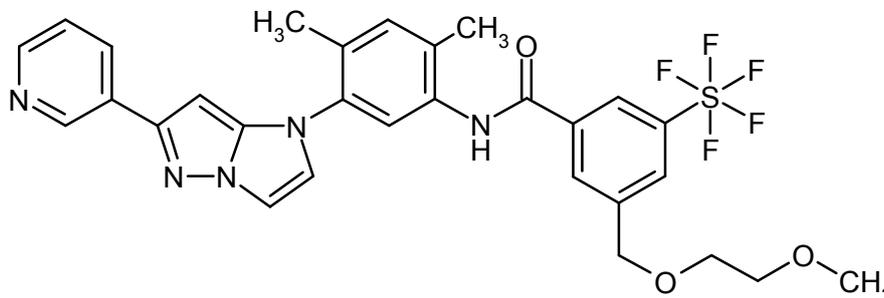
- 20 Bajo atmósfera de argón y a 0 °C se mezcló una solución de 100 mg (0,165 mmol) del compuesto del ejemplo 152 en 3 ml de THF anhidro con 661 μ l (0,661 mmol) de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en THF. Se retiró el baño de hielo/agua y se continuó agitando a TA. Después de aprox. 16 h se añadieron 0,5 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción. Se agitó durante algunos minutos más y después se diluyó con aprox. 20 ml de acetato de etilo. Bajo agitación se añadió sulfato de magnesio sólido. Después se filtró y
- 25 se concentró el filtrado a sequedad por evaporación. El residuo obtenido se recogió en 5 ml de pentano y se mezclaron con algunas gotas de diisopropiléter. El sólido se agitó en esta mezcla durante 10 min a TA. Después se separó por filtración con succión, se lavó nuevamente con pentano y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 60 mg (57 % d. t., 95 % de pureza) del compuesto del título.

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 9,00 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,14 (dt, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).

- CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 1,04 min, m/z = 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 155

N-{2,4-dimetil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-[(2-metoxietoxi)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



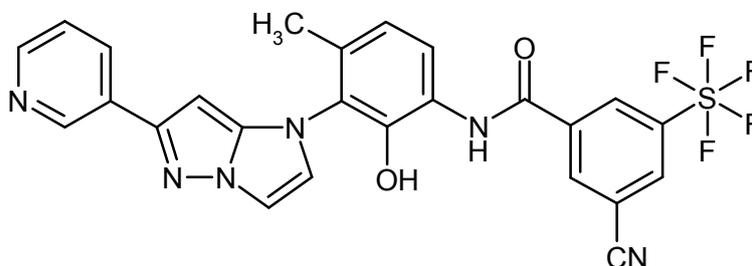
- 5 Si disolvieron 58 mg (0,173 mmol) del compuesto del ejemplo 98A y 75 mg (0,198 mmol) de HATU en 1 ml de DMF y se mezclaron lentamente con 24 mg (0,198 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Después se añadieron 50 mg (0,165 mmol) del compuesto del ejemplo 11A. La mezcla de reacción se agitó aprox. 16 h a TA y después se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 36). Después de combinar las fracciones del producto, concentrar por evaporación y secar el residuo al alto vacío se obtuvieron 76 mg (75 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,33 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,65 (dd, 2H), 3,52 (dd, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): $R_t = 1,07$ min, $m/z = 622$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 156

3-ciano-*N*-{2-hidroxi-4-metil-3-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



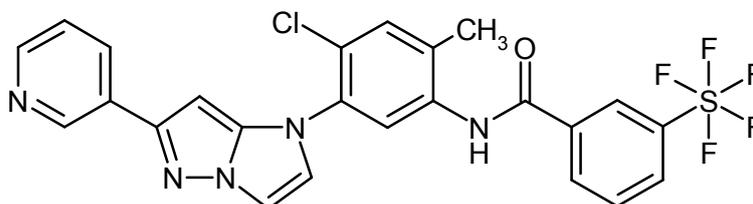
- 20 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 155 se hicieron reaccionar 37 mg (0,109 mmol) del compuesto del ejemplo 82A y 28 mg (0,104 mmol) del compuesto del ejemplo 23A dando 9 mg (15 % d. t.) del compuesto del título. La purificación por HPLC preparativa se efectuó aquí después del procedimiento 37.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,39 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,73-8,72 (m, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,10 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIspos): $R_t = 1,00$ min, $m/z = 561$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 157

N-{4-cloro-2-metil-5-[6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



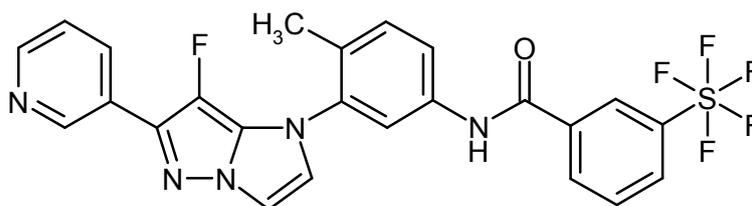
En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 330 mg (1,02 mmol) del compuesto del ejemplo 84A y 278 mg (0,63 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico después de 16 h de agitación a 50 °C y purificación por HPLC (Procedimiento 16) 57,2 mg (10 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,37 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,11-8,18 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,30$ min, $m/z = 554/556$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 158

N-{3-[7-fluoro-6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-metilfenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



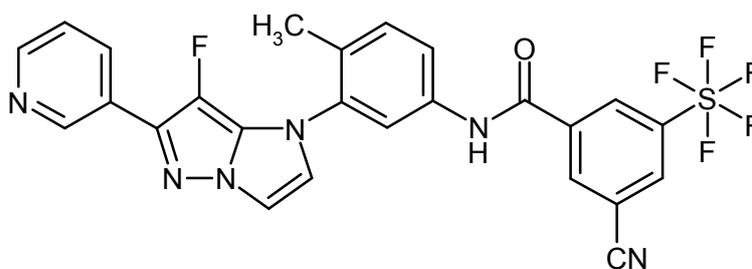
10 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 60 mg (0,195 mmol) del compuesto del ejemplo 83A y 48 mg (0,195 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico 35 mg (33 % d. t.) del compuesto del título. El producto obtenido de la purificación por HPLC preparativa se disolvió en poca cantidad de metanol y se vertió sobre un cartucho de hidrogenocarbonato (empresa Polymerlabs, StratoSpheres SPE, PL- HCO_3 MP SPE, capacidad 0,9 mmol). Después de concentrar por evaporación el eluato el residuo se secó al alto vacío.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,98 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,12$ min, $m/z = 538$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 159

20 3-ciano-*N*-{3-[7-fluoro-6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-metilfenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



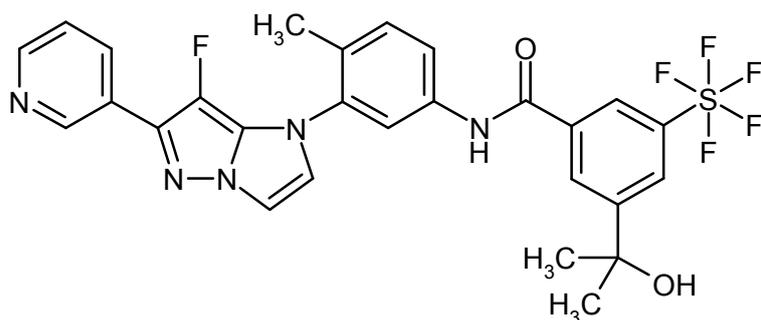
25 Análogamente al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 126 se obtuvieron de 60 mg (0,195 mmol) del compuesto del ejemplo 83A y 53 mg (0,195 mmol) del compuesto del ejemplo 23A 61 mg (55 % d. t.) del compuesto del título. El producto obtenido de la purificación por HPLC preparativa se disolvió en poca cantidad de metanol y se vertió sobre un cartucho de hidrogenocarbonato (empresa Polymerlabs, StratoSpheres SPE, PL- HCO_3 MP SPE, capacidad 0,9 mmol). Después de concentrar por evaporación el eluato el residuo se secó al alto vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,79 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,13 (dt, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): $R_t = 1,12$ min, $m/z = 563$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 160

N-{3-[7-fluoro-6-(piridin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]-4-metilfenil}-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



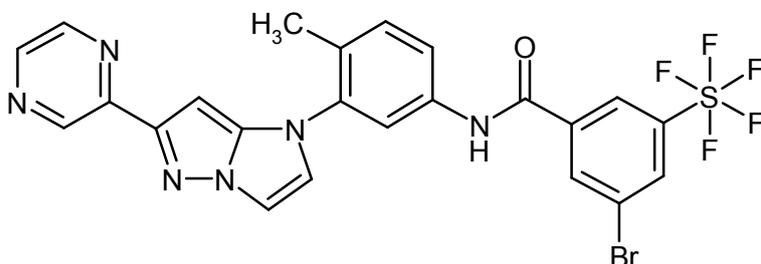
5 Se disolvieron 60 mg (0,195 mmol) del compuesto del ejemplo 83A y 60 mg (0,195 mmol) del compuesto del ejemplo 19A en 2 ml de DMF y sucesivamente se mezclaron con 89 mg (0,234 mmol) de HATU y 41 μ l (0,234 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de aprox. 16 h de agitación a TA la mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Procedimiento 36). Se combinaron las fracciones del producto y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en poca cantidad de metanol y la solución se vertió sobre un cartucho de hidrogenocarbonato (empresa Polymerlabs, StratoSpheres SPE, PL-HCO₃ MP SPE, capacidad 0,9 mmol), para convertir la sal de formiato obtenida después de la HPLC preparativa en la base libre. Después de concentrar por evaporación y secar al alto vacío se obtuvieron 42 mg (35 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 10,66 (s, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,13 (dt, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 3, ESIpos): R_t = 1,09 min, m/z = 596 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 161

3-bromo-*N*-{4-metil-3-[6-(pirazin-2-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



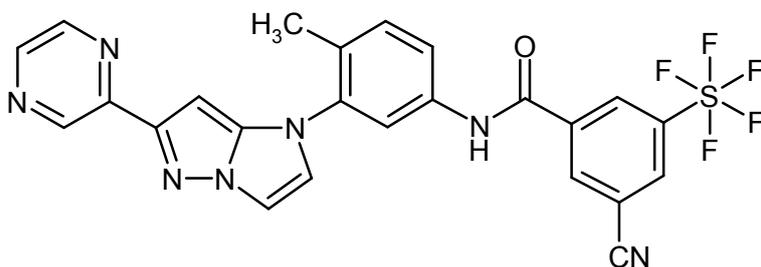
20 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvo de 170 mg (0,59 mmol) del compuesto del ejemplo 72A y 211 mg (0,64 mmol) del compuesto del ejemplo 15A después de 20 h a TA un producto en bruto, el que después de la cromatografía mediante un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/metanol aumentando hasta 8 % metanol) dio 261 mg (65 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 10,71 (s, 1H), 9,19 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37-8,44 (m, 2H), 7,96 (dd, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): R_t = 1,42 min, m/z = 599/601 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 162

3-ciano-*N*-{4-metil-3-[6-(pirazin-2-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



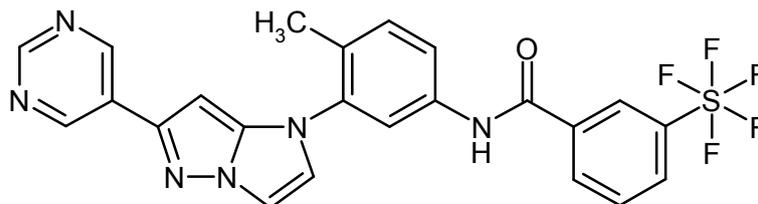
En analogía con el ejemplo 79 se obtuvieron de 241 mg (0,40 mmol) del compuesto del ejemplo 161 después de purificar mediante HPLC (Procedimiento 16) 58,4 mg (25 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,75 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61-8,63 (m, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

5 CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,27$ min, $m/z = 546$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 163

N-{4-metil-3-[6-(pirimidin-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



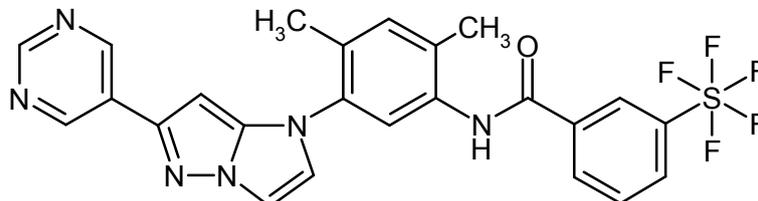
10 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvo de 107 mg (0,37 mmol) del compuesto del ejemplo 85A y 101 mg (0,41 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico después de 20 h a TA un producto en bruto, el que después de la purificación por HPLC (Procedimiento 16) dio 108 mg (54 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,65 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,90-7,94 (m, 2H), 7,74-7,81 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,26$ min, $m/z = 521$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 164

N-{2,4-dimetil-5-[6-(pirimidin-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



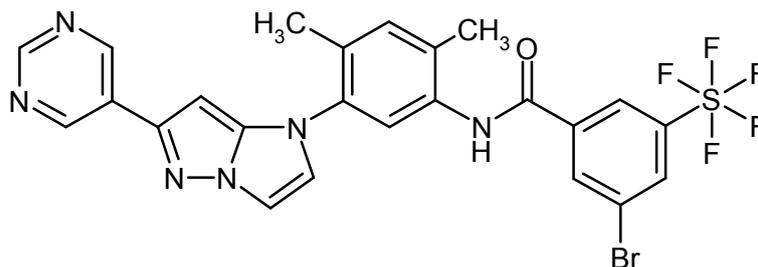
20 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 80 mg (0,26 mmol) del compuesto del ejemplo 86A y 72 mg (0,29 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico después de 20 h de agitación a TA y purificación por HPLC (Procedimiento 16) 75,8 mg (54 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,29 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,26$ min, $m/z = 535$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 165

25 3-bromo-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(pirimidin-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



En analogía con el ejemplo 90 se obtuvo de 210 mg (0,69 mmol) del compuesto del ejemplo 86A y 248 mg (0,76

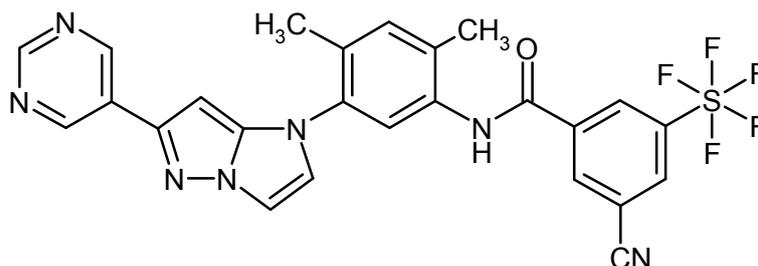
mmol) del compuesto del ejemplo 15A después de 20 h a TA un producto en bruto, el que después de la cromatografía mediante un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/metanol aumentando hasta 8 % metanol) dio 356 mg (72 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,33 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35-8,40 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,38$ min, $m/z = 613/615$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$).

Ejemplo 166

3-ciano-*N*-{2,4-dimetil-5-[6-(pirimidin-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



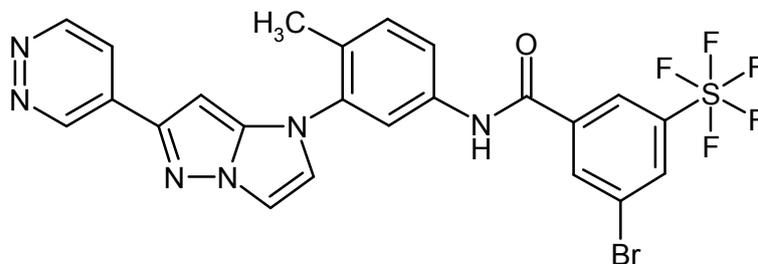
10 En analogía con el ejemplo 79 se obtuvieron de 340 mg (0,55 mmol) del compuesto del ejemplo 165 después de purificar mediante HPLC (Procedimiento 16) 117 mg (36 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,40 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 6, ESIpos): $R_t = 1,25$ min, $m/z = 560$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 167

3-bromo-*N*-{4-metil-3-[6-(piridazin-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



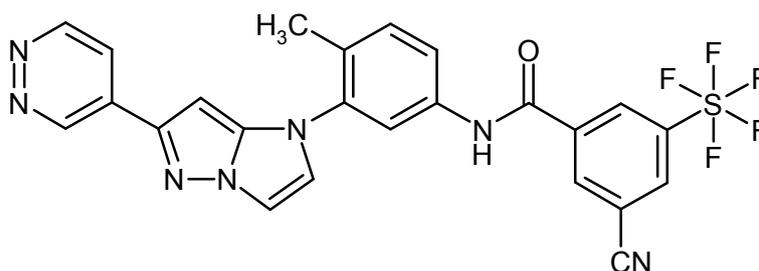
20 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvo de 250 mg (0,86 mmol) del compuesto del ejemplo 87A y 310 mg (0,95 mmol) del compuesto del ejemplo 15A después de 20 h a TA un producto en bruto, el que después de la cromatografía mediante un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/metanol aumentando hasta 8 % metanol) dio 429 mg (79 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,69 (s, 1H), 9,63 (dd, 1H), 9,16 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (dt, 2H), 7,94-7,99 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,58-6,62 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,34$ min, $m/z = 599/601$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$).

25 Ejemplo 168

3-ciano-*N*-{4-metil-3-[6-(piridazin-4-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



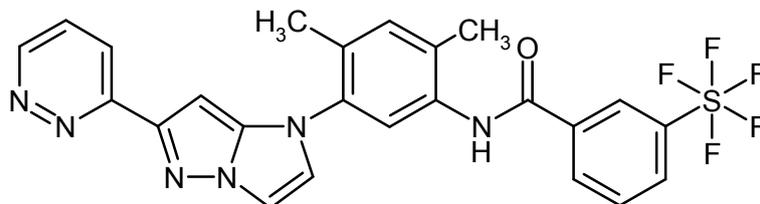
En analogía con el ejemplo 79 se obtuvieron de 413 mg (0,69 mmol) del compuesto del ejemplo 167 después de purificar mediante HPLC (Procedimiento 16) 39 mg (10 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,77 (s, 1H), 9,63 (dd, 1H), 9,16 (dd, 1H), 8,82 (t, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,24 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIspos): R_t = 1,26 min, m/z = 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 169

N-(2,4-dimetil-5-[6-(piridazin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil)-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



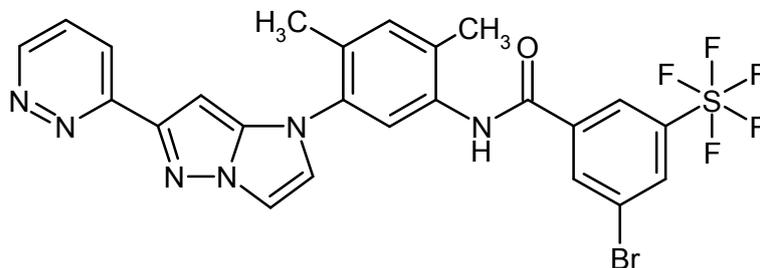
10 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 50 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 88A y 45 mg (0,18 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico después de 20 h de agitación a TA y purificación por HPLC (Procedimiento 16) 61,3 mg (70 % d. t.) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,29 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,10-8,18 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIspos): R_t = 1,24 min, m/z = 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 170

3-bromo-*N*-(2,4-dimetil-5-[6-(piridazin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



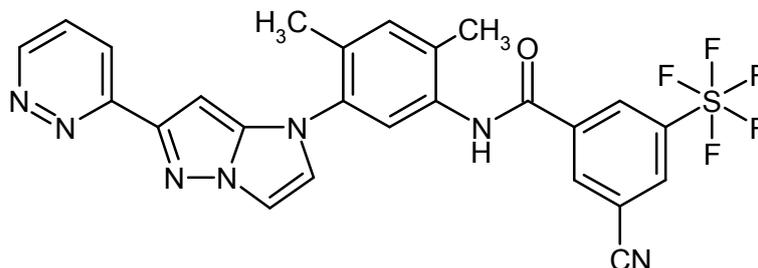
20 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvo de 115 mg (0,38 mmol) del compuesto del ejemplo 88A y 136 mg (0,42 mmol) del compuesto del ejemplo 15A después de 20 h a TA se obtuvo un producto en bruto, el que después de la cromatografía mediante un sistema Biotage (10 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/metanol aumentando hasta 8 % metanol) dio 226 mg (78 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,33 (s, 1H), 9,10 (dd, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,12 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIspos): R_t = 1,36 min, m/z = 613/615 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$).

Ejemplo 171

3-ciano-*N*-(2,4-dimetil-5-[6-(piridazin-3-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



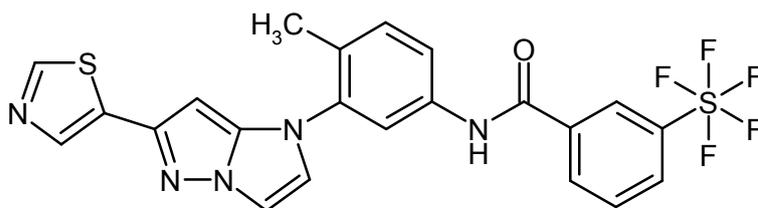
En analogía con el ejemplo 79 se obtuvieron de 215 mg (0,35 mmol) del compuesto del ejemplo 170 después de purificar mediante HPLC (Procedimiento 16) 76 mg (39 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 10,40 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,23$ min, $m/z = 560$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 172

N-(4-metil-3-[6-(1,3-tiazol-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil)-3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



10

A una solución de 100 mg (0,34 mmol) del compuesto del ejemplo 89A y 92 mg (0,37 mmol) de ácido 3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico en 2 ml de DMF se añadieron 193 mg (0,51 mmol) de HATU y 62 mg (0,51 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). La preparación se agitó durante 20 h a TA. A continuación la mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 16). Se obtuvieron 50,2 mg (27 % d. t.) del compuesto del título.

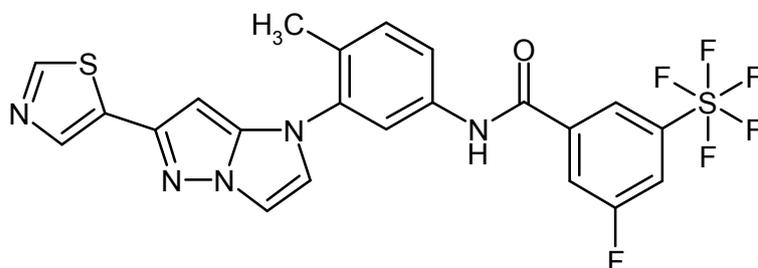
15

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 10,66 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,30$ min, $m/z = 526$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 173

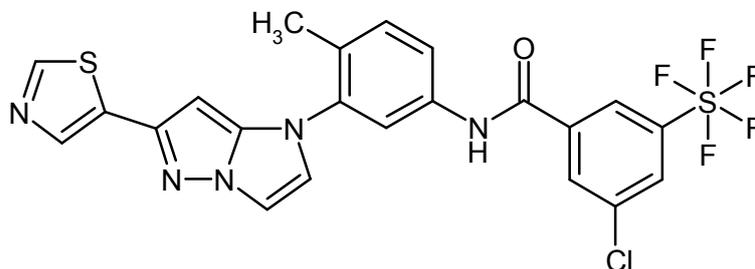
20 3-fluoro-*N*-(4-metil-3-[6-(1,3-tiazol-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 100 mg (0,34 mmol) del compuesto del ejemplo 89A y 99 mg (0,37 mmol) de ácido 3-fluoro-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico después de 20 h de agitación a TA y purificación por HPLC (Procedimiento 16) 27,8 mg (15 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 10,68 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19-8,24 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

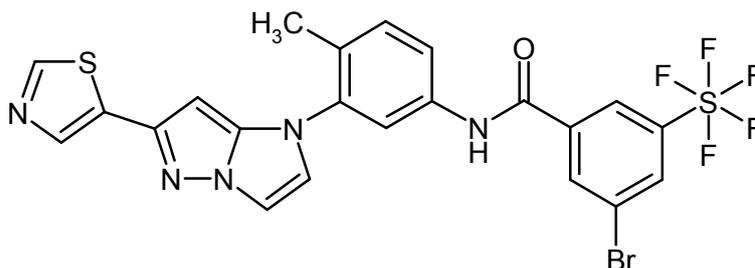
CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,34$ min, $m/z = 544$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1743-cloro-*N*-{4-metil-3-[6-(1,3-tiazol-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida

5 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 100 mg (0,34 mmol) del compuesto del ejemplo 89A y 105 mg (0,37 mmol) del compuesto del ejemplo 33A después de 20 h de agitación a TA y purificación por HPLC (Procedimiento 16) 47,2 mg (25 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 10,71 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,35-8,38 (m, 2H), 8,32-8,34 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

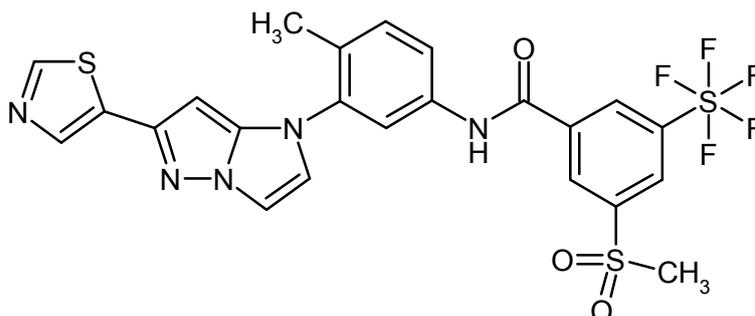
CL/EM (Procedimiento 7, ESIspos): $R_t = 1,41$ min, $m/z = 560/562$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$).

10 Ejemplo 1753-bromo-*N*-{4-metil-3-[6-(1,3-tiazol-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida

15 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvo de 250 mg (0,85 mmol) del compuesto del ejemplo 89A y 305 mg (0,93 mmol) del compuesto del ejemplo 15A después de 20 h a TA un producto en bruto, el que después de la cromatografía mediante un sistema Biotage (25 g de columna Snap; eluyente gradiente acetato de etilo/metanol aumentando hasta 8 % metanol) dio 264 mg (49 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 10,69 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38-8,41 (m, 1H), 8,35-8,38 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIspos): $R_t = 1,42$ min, $m/z = 604/606$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$).

20 Ejemplo 1763-(metilsulfonil)-*N*-{4-metil-3-[6-(1,3-tiazol-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida

A una solución de 100 mg (0,34 mmol) del compuesto del ejemplo 89A y 122 mg (0,37 mmol) del compuesto del

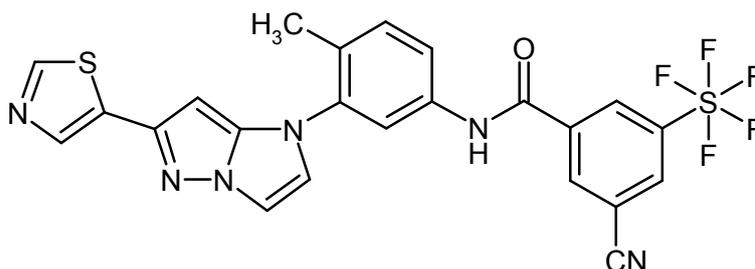
ejemplo 32A en 2 ml de DMF se añadieron 193 mg (0,51 mmol) de HATU y 62 mg (0,51 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). La preparación se agitó durante 20 h a TA. A continuación la mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 16). Se obtuvieron 86,4 mg (42 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,91 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,74 (t, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,23$ min, $m/z = 604$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 177

3-ciano-*N*-{4-metil-3-[6-(1,3-tiazol-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



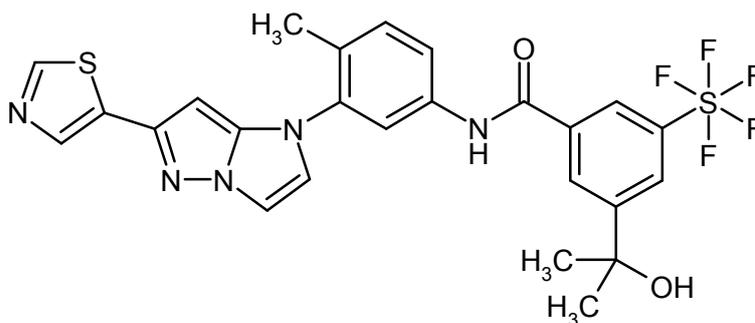
- 10 En analogía con el ejemplo 79 se obtuvieron de 260 mg (0,43 mmol) del compuesto del ejemplo 175 después de purificar mediante HPLC (Procedimiento 16) 57,2 mg (23 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,77 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,81-8,85 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,63-8,68 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

- 15 CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,29$ min, $m/z = 551$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 178

3-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-{4-metil-3-[6-(1,3-tiazol-5-il)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il]fenil}-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzamida



- 20 En analogía con el ejemplo 90 se obtuvieron de 100 mg (0,34 mmol) del compuesto del ejemplo 89A y 114 mg (0,37 mmol) del compuesto del ejemplo 19A después de 20 h de agitación a TA y purificación por HPLC (Procedimiento 16) 76,2 mg (35 % d. t.) del compuesto del título.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,63 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,25-8,30 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,49-5,52 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

CL/EM (Procedimiento 7, ESIpos): $R_t = 1,27$ min, $m/z = 584$ [M+H] $^+$.

B. Evaluación de la efectividad farmacológica

- 30 La actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser comprobada mediante estudios *in vitro* e *in vivo*, como son conocidos por los expertos. Los ejemplos de aplicación enunciados a continuación describen el efecto biológico de los compuestos de acuerdo con la invención, sin limitar la invención a estos ejemplos.

Abreviaturas y acrónimos:

Ahx	ácido 6-aminohexanoico
ATP	adenosintrifosfato
BSA	albúmina de suero bovino
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilendiamina- <i>N,N,N',N'</i> -tetraacético
EGTA	etilenglicol-bis(aminoetiléter) de ácido <i>N,N,N',N'</i> -tetraacético
ELISA	ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
FCS	suero fetal de ternero
GST	glutación- <i>S</i> -transferasa
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-etanosulfónico
HRP	peroxidasa de rábano picante
HUVEC	células endoteliales de la vena umbilical humana
PAGE	electroforesis de gel de poliacrilamida
PBS	solución salina con tampón de fosfato
PEG	polietilenglicol
PMSF	fluoruro de fenilmetilsulfonilo
pTyr	fosfotirosina
SDS	dodecilsulfato de sodio
tris	tris(hidroximetil)aminometano
VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular
v/v	relación volumen con respecto a volumen (de una solución)
p/v	relación de peso con respecto a volumen (de una solución)

B-1. Ensayo de Tie2 quinasa:

5 La actividad inhibitoria de Tie2 de las sustancias de acuerdo con la invención se determinó por medio del ensayo Tie2-TR-FRET descrito en los siguientes párrafos con una concentración de ATP de 1 mM (TR-FRET = *Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer*):

10 Como enzima se usó una proteína de fusión recombinante de la glutación-*S*-transferasa (GST) y del dominio intracelular de Tie2 humano (aminoácidos 776-1124) que se expresó en células de insectos infectadas con baculovirus (Hi5) y se purificó mediante cromatografía de afinidad en glutación-sefarosa. Alternativamente también puede usarse una proteína de fusión GST-His6-Tie2 disponible en el mercado (ProQinase GmbH, Friburgo de Brisgovia). Como sustrato para la reacción de quinasa se usó el péptido biotinilado Biotin-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG (extremo terminal C en forma de amida) que puede obtenerse comercialmente (p. ej. empresa Biosyntan, Berlín).

15 Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces de la sustancia de ensayo respectiva en DMSO en una placa de microtitulación negra *low-volume 384-cavidades* (Greiner Bio-One, Frickenhausen). Se añadieron 2 µl de una solución de la proteína de fusión Tie2 en tampón de ensayo [HEPES 50 mM / HCl pH 7, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2,5 mM, ditiotreitól 1 mM, 0,01 % (v/v) Nonidet P-40, 0,1 % (p/v) albúmina sérica bovina (BSA), mezcla de inhibidores de proteasa 1 x completamente libre de EDTA (Roche)], y la mezcla se incubó durante 15 min, a los efectos de posibilitar un enlace previo de la sustancia a la enzima antes de la reacción de la quinasa. Después
20 se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosintrifosfato (ATP, 1,67 mM → concentración final en 5 µl de volumen de ensayo = 1 mM) y sustrato (1,67 µM → concentración final en 5 µl de volumen de ensayo = 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. La concentración de la proteína de fusión Tie2 se adecuó a la respectiva actividad de la enzima y se ajustó de manera tal que el ensayo se llevó a cabo en el intervalo lineal. Las concentraciones típicas se
25 encontraron en el intervalo de 30 ng/ml.

Se detuvo la reacción mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET [estreptavidina-XL665 200 nM y PT66-Eu-quelato 2 nM, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con quelato de europio (Perkin-Elmer); alternativamente también se puede usar un criptato PT66-Tb (Cisbio Bioassays, Codolet, Francia)] en solución de EDTA acuosa [EDTA 90 mM, 0,28 % (p/v) albúmina sérica bovina (BSA) en HEPES 50 mM
30 pH 7,5]. La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo a partir del sustrato fosforilado biotinilado y los reactivos de detección. A continuación se determinó la cantidad del sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de la energía de resonancia desde el quelato PT66-Eu hacia la estreptavidina-XL665. Para ello se midieron en un sistema de medición TR-FRET (p. ej. Viewlux, Perkin-Elmer) las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm. La relación de las emisiones a
35 665 nm y a 620 nm se tomó como medida para la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos así obtenidos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición; todos los demás componentes de ensayo, pero sin enzima = 100 % de inhibición).

Habitualmente se analizó la respectiva sustancia de ensayo en la misma placa de microtitulación con diez diferentes

5 concentraciones en el intervalo de 20 μM a 0,073 nM (p. ej. a 20 μM , 5,7 μM , 1,6 μM , 0,47 μM , 0,13 μM , 38 nM, 11 nM, 3,1 nM, 0,89 nM, 0,25 nM y 0,073 nM) en valores dobles para cada concentración. Las series de dilución se prepararon antes del ensayo en el plano de la solución concentrada 100 veces, mediante diluciones en serie (las concentraciones exactas pueden variar en relación con las pipetas usadas en cada caso. Los valores CI_{50} se calcularon con un ajuste de 4-parámetros, para lo cual se usó un software interno.

En la siguiente Tabla 1 se indicaron para ejemplos de realización individuales los valores CI_{50} de este ensayo (en parte como valores medios de varias determinaciones individuales independientes):

Tabla 1

Ejemplo N°	CI ₅₀ [nmol/L]
1	0,3
2	6,0
3	1,2
4	0,6
5	380
6	5,0
7	105
8	1,9
9	6,7
10	0,3
11	0,3
12	0,7
13	1,3
14	0,4
15	24
16	0,7
17	0,3
18	0,7
19	0,9
20	3,1
21	2,1
22	0,6
23	0,3
24	0,8
25	1,9
26	0,8
27	3,1
28	2,1
29	2,0
30	2,0
31	1,1

Ejemplo N°	CI ₅₀ [nmol/L]
32	0,4
33	2,5
34	2,1
35	0,5
36	0,3
37	0,4
38	15
39	320
40	0,5
41	35
42	1,5
43	56
44	130
45	740
46	980
47	0,3
48	0,3
49	0,3
50	1,2
51	0,7
52	230
53	340
54	670
55	275
56	52
57	995
58	330
59	600
60	125
61	260
62	500

(continuación)

Ejemplo N°	Cl ₅₀ [nmol/L]
63	770
64	41
65	57
66	7,9
67	57
68	71
69	580
70	105
71	34
72	350
73	0,3
74	0,5
75	0,5
76	82
77	13
78	115
79	26
80	725
81	435
82	250
83	110
84	220
85	20
86	1,1
87	980
88	23
89	2,3
90	91
91	215
92	29
93	19

Ejemplo N°	Cl ₅₀ [nmol/L]
95	350
96	47
97	9,2
98	595
99	240
100	175
102	19
103	130
105	39
106	110
107	0,6
108	0,7
109	0,5
110	5,0
111	0,7
112	0,7
113	0,6
114	0,3
115	0,8
116	0,5
118	0,4
119	110
120	37
121	18
122	3,9
123	56
124	297
125	280
126	1,2
127	1,4
128	43

(continuación)

Ejemplo N°	CI ₅₀ [nmol/L]
129	3,2
130	24
131	252
132	4,6
133	53
134	55
135	607
136	687
137	409
138	65
139	0,5
140	0,5
141	62
142	0,9
143	1,3
144	0,6
145	0,9
146	0,7
147	0,2
148	0,4
149	2,3
150	2,4
151	6,1
152	0,4
153	0,3
154	0,4
155	0,7
156	5,9
157	0,5
158	58
159	10

Ejemplo N°	CI ₅₀ [nmol/L]
160	1,0
162	28
163	8,9
164	0,4
165	1,7
166	0,3
168	726
169	1,0
170	1,2
171	0,3
172	7,8
173	9,3
174	2,8
175	3,2
176	0,8
177	1,8
178	0,8

B-2. ELISA de Tie2-pTyr:

La actividad celular de los compuestos de acuerdo con la invención como inhibidores de quinasa Tie2 se determinó en células endoteliales humanas (HUVEC) mediante la medición de la inhibición de la autofosforilación aumentada mediante el tratamiento con ortovanadato de sodio, del receptor Tie2 endógeno mediante ELISA de tipo sándwich de Tie2 / fosfotirosina.

Cultivo celular:

Se adquirieron células endoteliales humanas (*human umbilical vein endothelial cells*, HUVEC) de la empresa Cellsystems (FC-0003), se cultivaron en medio completo VEGF Vasculife (Cellsystems, LL-1020) con suero fetal de ternero al 2 % (FCS) a 37 °C / 5 % CO₂ y se usaron para mediciones de Tie2 con ELISA hasta el pasaje 8.

Tratamiento de células:

Se colocaron las HUVEC en un volumen de cultivo de 100 µl de medio puro VEGF Vasculife con una densidad celular de 30 000 células por cavidad en placas de cultivo transparentes de 96 cavidades recubiertas con colágeno (Falcon, n.º 353075) y se incubaron durante la noche en la incubadora a 37 °C / 5 % CO₂. De las sustancias de ensayo disueltas en DMSO se prepararon respectivamente una serie de diluciones en medio diluido VEGF Vasculife [medio basal con factores de crecimiento (Cellsystems, LM-0002), sin FCS, con 0,1 % de BSA] sin ortovanadato de sodio y una serie de diluciones en medio diluido VEGF Vasculife con ortovanadato de sodio 8 mM en las concentraciones deseadas en el intervalo de 10 pM a 10 µM, aumentando a 1 % la concentración final de DMSO. Después de desechar el medio puro se pipetearon en cada cavidad de la respectivamente 100 µl de las sustancias diluidas en medio diluido sin ortovanadato de sodio sobre las células y se incubaron durante 10 min en la incubadora a 37 °C / 5 % CO₂. Después se añadieron con pipeta otros 100 µl de la misma sustancia diluida en medio diluido con ortovanadato de sodio 8 mM en la respectiva cavidad de placa y se incubaron las células en un volumen de ahora 200 µl en presencia de ortovanadato de sodio 4 mM con la concentración deseada de la sustancia otros 20 min en la incubadora a 37 °C / 5 % CO₂. Después se desechó el sobrenadante del cultivo celular de las placas y las células se lavaron una vez con 250 µl de PBS frío que contenía el ortovanadato de sodio 4 mM. Después se añadieron por cavidad 120 µl de tampón de lisis Duschl [HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 150 mM, MgCl₂ 1 mM, 10 % glicerina, 1,5 % de tritón X-100, ortovanadato de sodio 4 mM, 250 µl de cóctel de inhibidor de S-PIC fosfatasa 2 (Sigma, P5726) y 1 comprimido de mezcla de inhibidores de proteinasa completa (Roche, n.º 1836145) por cada 10 ml] sobre las células. Se agitó brevemente, después se incubó durante 20 min sobre hielo y a continuación se congelaron los lisatos en las placas de cultivo celular a -80 °C durante al menos 30 min.

ELISA de tipo sándwich:

Para la medición de la autofosforilación del receptor Tie2 endógeno en los lisatos celulares preparaciones se usó un anticuerpo anti-Tie2 producido en el lugar, dirigido contra el extremo terminal N del receptor Tie2 (1,09 mg/ml) y un anticuerpo anti-fosfotirosina acoplado con HRP (Sigma, A4595, clon pY-20). Se incubaron placas ELISA blancas con 96 cavidades (Lumitrac600, Greiner, n.º 655074) con 100 µl en cada cavidad de una dilución 1:1000 del anticuerpo anti-Tie2 de un tampón de recubrimiento [Na₂CO₃ 15 mM, NaHCO₃ 35 mM, pH 9,6] bajo agitación a 4 °C durante la noche. Las placas ELISA recubiertas se lavaron tres veces con 250 µl de tampón PBST [0,1 % Tween-20 en PBS], se bloquearon las cavidades con 250 µl de 3 % de BSA en tampón PBST durante 1-6 h bajo agitación a TA y se lavaron nuevamente tres veces con 250 µl de tampón PBST. De las placas de lisato celular descongeladas en el refrigerador se transfirieron respectivamente 100 µl de lisato a las cavidades recubiertas de las placas ELISA y se incubaron durante la noche a 4 °C bajo agitación. Después de lavar tres veces las placas con respectivamente 250 µl de tampón PBST se pipetearon 100 µl de una dilución 1:5000 del anticuerpo HRP anti-fosfotirosina en 3 % de Prionex (Calbiochem, n.º 529600) en PBST en cada cavidad y se incubó durante la noche protegido de la luz a 4 °C bajo agitación. Después de lavar las placas tres veces con respectivamente 250 µl de PBST se pipetearon 100 µl de sustrato de quimioluminiscencia [BM Chemiluminescence ELISA Substrate (POD) reactivo A y B 1:100, Roche, n.º 1582950] en cada cavidad, y después de 3 min se midió con un sistema de medición de luminiscencia. Los valores medios y las desviaciones estándar de mediciones individuales se calcularon con determinaciones triples con Microsoft Excel. El paquete de 5-software GraphPad Prism se usó para el análisis de datos y la determinación de los valores CI₅₀.

En la siguiente Tabla 2 se indican para ejemplos de realización representativos los valores CI₅₀ determinados de 2-7 mediciones independientes de este ensayo:

Tabla 2

Ejemplo N°	CI ₅₀ [nmol/L]
2	7,6
3	3,4

(continuación)

Ejemplo N°	CI50 [nmol/L]
4	4,7
6	17
12	4,7
16	3,2
18	11
26	3,0
28	3,6
32	2,1
40	2,3
48	6,4
51	8,8
66	46
73	0,8
74	0,6
75	1,7
77	8,8
85	44
88	41
102	18
107	0,9
112	1,4
116	2,9
157	1,0
162	8,9

B-3. Inhibición *in vivo* de la fosforilación de Tie2 mediada por Ang1:

5 Para determinar el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención seleccionados sobre la proteína blanco *in vivo* se estudió en análisis *ex vivo* la inhibición de la fosforilación de Tie2 en los pulmones de ratones inmunodeficientes.

10 Para ello en el momento 0 se aplicó por vía p.o. a tres animales por grupo 50 o 100 mg/kg de la respectiva sustancia de ensayo y se indujo la fosforilación Tie2 después de 2 h 45 min mediante la aplicación i.v. de 12,5 µg de angiopoyetina 1 (R&D Systems, N° de pedido 923-AN/CF) a cada animal. Después de 15 min se sacrificó a los animales, se extrajeron los pulmones y se congelaron de inmediato en nitrógeno líquido. Los pulmones se trituraron bajo enfriamiento con hielo seco y se dispersaron mediante el equipo Ultra-Turrax (T10 basic, valores IKA) en tampón de lisis que contenía ortovanadato e inhibidor de proteasa [tris-Cl 50 mM pH ~ 8, NaCl 150 mM, 10 % de glicerina, 1,5 % tritón X-100, EGTA 1 mM, NaF 50 mM, Na₄P₂O₇ 10 mM, Na₃VO₄ 4 mM, 1 % de cóctel de inhibidor de fosfatasa 2 (Sigma, P5726), PMSF 1 mM, minicomprimido de mezcla de inhibidores de proteinasa completamente libre de EDTA (Roche, N° de pedido 1836170)]. Después de una incubación de 20 minutos sobre hielo, se centrifugaron los homogeneizados de pulmón a 4 °C y 13 000 rpm durante 10 min y se determinó la concentración

15

de proteína de los sobrenadantes (lisatos de pulmón) mediante el ensayo BCA (Pierce Thermo Scientific, N° de pedido 23225).

5 Para la precipitación inmune se mezclaron 5-8 mg de proteína de lisato con 5 µg de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor Tie2 humano (Anti-human Tie2 mouse monoclonal Ab, USBiological, n.º T5498-72) y se incubó durante 1 h a 4 °C en un rotador con rotación superior. Después se añadió a la solución de lisato-anticuerpo 30 µl de bolitas de proteína G-sefarosa empaquetadas y lavadas con tampón de lisis (Protein G Sepharose 4 Fast Flow, GE Healthcare, N° de pedido 17-0618-01) y se continuó incubando en las mismas condiciones durante la noche. Las bolitas de proteína G-sefarosa se sedimentaron mediante centrifugación (30 s), se desechó el sobrenadante y se lavaron las bolitas tres veces con tampón de lisis frío. Las bolitas se calentaron en cada caso en 10 40-70 µl de tampón de muestra SDS-PAGE reductor [NuPAGE LDS Sample Buffer (4), Invitrogen, n.º NP0007, NuPAGE Sample Reducing Agent, Invitrogen, n.º NP0004] durante 7 min a 95 °C, y se escindieron 15-25 µl de cada muestra por huella de gel en un gel Criterion de 4-12 % (Criterion XT Precast Gel, BIO-RAD). Las proteínas se transfirieron del gel de poli(acrilamida) mediante un equipo Trans-Blot Semi-Dry (BIO-RAD Trans-Blot SD Semi-Dry Electrophoretic Transfer Cell, N° de catálogo 170-3940) a una membrana de nitrocelulosa (BIO-RAD Trans-Blot Transfer Medium Pure Nitrocellulose Membrane, N° de catálogo 162-0114). Para bloquear sitios de enlace no 15 específicos se incubó la membrana durante 1 h bajo agitación a TA en tampón TBST [tris-Cl 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, 0,05 % Tween-20] con 3 % de BSA.

20 Para la comprobación de Tie2 fosforilado se incubó la membrana durante la noche a 4 °C con una solución de 0,5 µg/ml de un anticuerpo anti-fosfo(Y992)-Tie2 (R&D Systems, N° de pedido AF2720) en el mismo tampón que contenía BSA, se lavó tres veces con TBST y se incubó durante 1 h a TA con un segundo anticuerpo acoplado correspondiente con HRP (Dianova, N° de pedido 711-035-152). Después de otros tres pasos de lavado se detectaron las bandas que corresponden a la proteína Tie2 fosforilada en tirosina-992 mediante quimioluminiscencia (SuperSignal® West Dura Extended Duration Substrate, Pierce Thermo Scientific, n.º 34075) con el equipo BIO-RAD Molecular Imager ChemiDoc XRS. Para la comprobación de la proteína total de Tie2 en la membrana del blot, en 25 primer lugar se eliminaron los anticuerpos enlazados en la membrana mediante calentamiento durante 30 minutos en un baño de agua a 50 °C en un tampón tris-HCl (tris-Cl 62,5 mM pH 6,5) con 2 % de SDS y 100 mM de β-mercaptoetanol y posterior lavado triple. Las membranas después se incubaron durante la noche a 4 °C con un anticuerpo que detecta la proteína Tie2 total (Anti-mouse Tie2 goat policlonal Ab, R&D Systems, n.º AF762, 0,2 µg/ml). Después de lavar e incubar con el correspondiente segundo anticuerpo (Dianova, n.º 705-035-147) se pudo 30 detectar las bandas de proteína Tie2 tal como se ha descrito antes. Las bandas de proteína se evaluaron densitométricamente con el software del equipo BIO-RAD-Imager y se determinó la relación de la proteína fosforilada respecto de la proteína Tie2 total.

B-4. Inhibición del crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto humanos:

35 Se usaron modelos de tumores humanos de xenoinjerto en ratones inmunodeficientes para evaluar la sustancia. Para ello se cultivaron células tumorales *in vitro* y se implantaron subcutáneamente en ratones nu/nu. El tratamiento de los animales se efectuó por tratamiento peroral después de establecido el tumor. Se controló diariamente el estado de salud de los animales, y los tratamientos se efectuaron respetando las disposiciones de protección animal. La superficie tumoral se midió con calibres (longitud L, ancho B = extensión más pequeña). Se calculó el volumen tumoral con la fórmula $(L \times B^2)/2$. La inhibición del crecimiento tumoral se determinó al final del ensayo como relación 40 T/C de las superficies tumorales o bien el peso de los tumores y valor TGI ("tumor growth inhibition", calculado con la fórmula $[1-(T/C)] \times 100$) (T = tamaño del tumor del grupo tratado; C = tamaño del tumor del grupo de control sin tratamiento).

B-5. Determinación de magnitudes farmacocinéticas después de la administración intravenosa y peroral:

45 La sustancia a analizar se aplicó por vía intravenosa a los animales (p.ej., ratones o ratas) en forma de solución (p.ej. en el correspondiente plasma con escasa adición de DMSO a una mezcla de PEG/etanol/agua), la administración peroral se efectuó en forma de solución (p.ej. en mezclas de solutol/etanol/agua o PEG/etanol/agua) o como suspensión (p.ej. en tilosa) respectivamente mediante una sonda gástrica. Después de la administración de la sustancia se extrajo sangre de los animales en momentos predeterminados. Esta se heparinizó, a continuación se obtuvo plasma mediante centrifugación. La sustancia se cuantificó analíticamente en el plasma mediante CL-EM/EM. De las secuencias temporales de concentraciones plasmáticas así determinadas, se calcularon, mediante la 50 administración de un patrón interno y mediante un programa de cálculo validado, las magnitudes farmacocinéticas, como AUC (superficie debajo de la curva concentración-tiempo), C_{max} (concentración máxima en plasma), $t_{1/2}$ (semivida), V_{SS} (volumen de distribución) y CL (clearance) así como la biodisponibilidad absoluta y relativa F o bien F_{rel} (comparación i.v./p.o. o bien comparación de suspensión respecto de solución después de administración p.o.).

55 C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

5 Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

10 La mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla después se comprime con una prensa usual para comprimidos (formato del comprimido, véase arriba). Como valor patrón para la compresión se usa una fuerza de presión de 15 kN.

Suspensión de administración oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

15 Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención equivale a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol, se añade el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. Bajo agitación se efectúa la adición del agua. Hasta finalizar el hinchamiento del Rhodigel se agita aprox. 6 h.

Solución de administración oral:

20 Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención equivale a 20 g de solución oral.

Preparación:

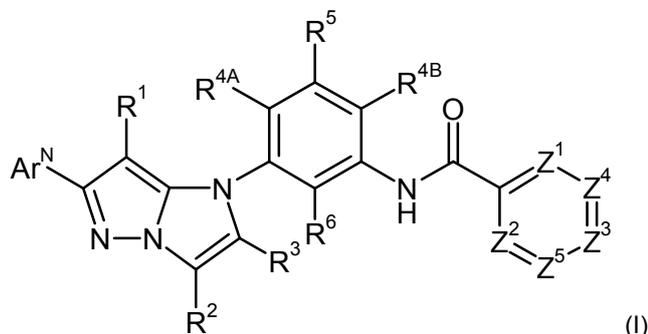
25 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato bajo agitación. Se continúa agitando hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

30 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente de fisiológicamente aceptable (p.ej. solución salina isotónica, solución de glucosa 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en viales para inyectables estériles y libres de pirógenos.

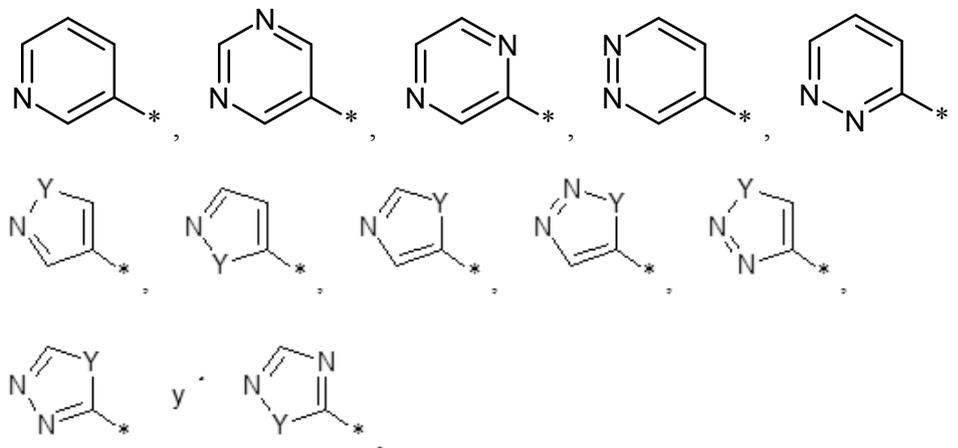
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en la que

5 Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está seleccionado del grupo que se compone de



en donde * marca el enlace con el grupo imidazopirazol
e

10 Y significa O, S o NH,

R^1 representa hidrógeno o flúor,

R^2 representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^3 representa hidrógeno,

15 R^{4A} y R^{4B} independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etilo, hidroxilo, metoxi o trifluorometoxi,

R^5 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R^6 representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

Z^1 representa C- R^{7A} o N,

20 Z^2 representa C- R^{7B} o N,

Z^3 representa C- R^8 o N,

Z^4 representa C- R^9 o N

y

Z^5 representa C- R^{10} o N,

25 donde en total como máximo uno de los miembros de anillo Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 representa N
y en donde

R^{7A} y R^{7B} independientemente entre sí significan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, hidroxilo o metoxi,

R^8 significa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R^9 significa hidrógeno, pentafluorosulfanilo, (trifluorometil)sulfanilo, trimetilsililo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), oxetanilo o tetrahidropirano,

30 donde alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆) pueden estar sustituidos hasta seis veces con flúor

y
cicloalquilo (C₃-C₆), oxetanilo y tetrahidropiraniolo pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados de la serie de flúor, metilo, trifluorometilo e hidroxilo,

y

5 R¹⁰ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o un grupo de la fórmula -L¹-C(=O)-OR¹¹,
10 -L¹-NR^{12A}R^{12B}, -L¹-C(=O)-NR^{13A}R^{13B}, -L²-S(=O)₂-NR^{13A}R^{13B} o -L³-R¹⁴,
donde alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆) pueden estar sustituidos con un resto seleccionado de la serie de hidroxilo, metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, amino, metilamino y dimetilamino o pueden estar sustituidos hasta seis veces con flúor

y
cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados de la serie de metilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino y dimetilamino

y
15 fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados de la serie de flúor, cloro, ciano, metilo y trifluorometilo,
y en donde

L¹ representa un enlace o -CH₂-,

L² representa un enlace o -CH₂-,

20 L³ representa un enlace u -O-,

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{12A}, R^{12B}, R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido en cada caso con un resto seleccionado de la serie de hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino y dimetilamino,

25 o

R^{12A} y R^{12B} o bien R^{13A} y R^{13B} están enlazados entre sí y, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, en cada caso forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo del anillo de la serie de N, O o S y que puede estar sustituido hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados de la serie de flúor, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y oxo,

30 y

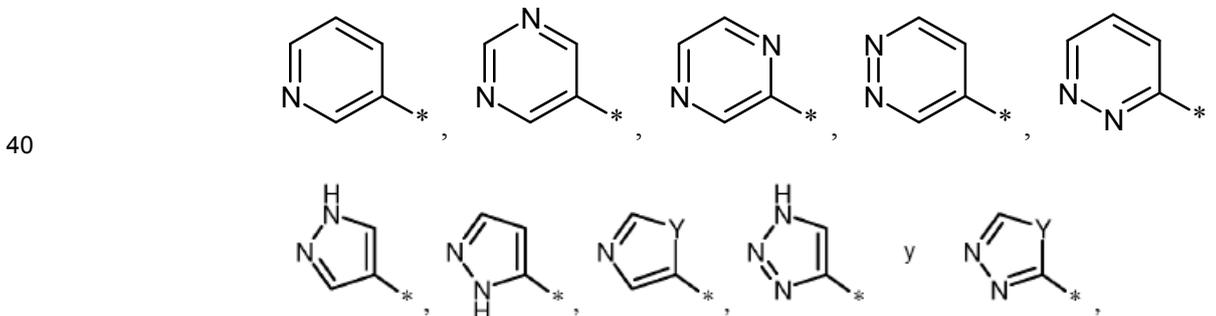
R¹⁴ representa un heterociclo de 4 a 6 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, que contiene un heteroátomo del anillo de la serie de N, O o S y que puede estar sustituido hasta dos veces con restos iguales o diferentes, seleccionados de la serie de flúor, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y oxo,

35 donde R¹⁰ no significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo, cuando Z⁴ representa CH o N y Z⁵ no representa N, cuando Z⁴ representa CH,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la que

Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está seleccionado del grupo que se compone de



en donde * marca el enlace con el grupo imidazopirazol
e

Y representa S o NH,

R^1 representa hidrógeno o flúor,
 R^2 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
 R^3 representa hidrógeno,
 R^{4A} y R^{4B} independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo,
 5 trifluorometilo, etilo o metoxi,
 R^5 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
 R^6 representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,
 Z^1 representa $C-R^{7A}$ o N,
 Z^2 representa $C-R^{7B}$ o N,
 10 Z^3 representa $C-R^8$ o N,
 Z^4 representa $C-R^9$

y

Z^5 representa $C-R^{10}$ o N,
 donde en total como máximo uno de los miembros de anillo Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^5 representa N
 15 y en donde

R^{7A} y R^{7B} independientemente entre sí significan hidrógeno o flúor,
 R^8 significa hidrógeno o flúor,
 R^9 significa hidrógeno, pentafluorosulfanilo, (trifluorometil)sulfanilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), ciclopropilo,
 20 ciclobutilo u oxetanilo,
 donde alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4) pueden estar sustituidos hasta seis veces con flúor
 y
 ciclopropilo, ciclobutilo y oxetanilo pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales o diferentes
 seleccionados de la serie de flúor, metilo, trifluorometilo e hidroxilo,

y

R^{10} significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), alquilsulfonilo (C_1-C_4),
 aza-heteroarilo de 5 miembros o un grupo de la fórmula $-L^1-C(=O)-OR^{11}$, $-L^1-NR^{12A}R^{12B}$, $-L^1-C(=O)-$
 $NR^{13A}R^{13B}$, $-L^2-S(=O)_2-NR^{13A}R^{13B}$ o $-L^3-R^{14}$,
 donde alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4) pueden estar sustituidos con un resto seleccionado de la serie de
 30 hidroxilo, metoxi, etoxi y amino o pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor

y

aza-heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido hasta dos veces con metilo,
 y en donde

L^1 representa un enlace o $-CH_2-$,
 L^2 representa un enlace,
 L^3 representa un enlace u $-O-$,
 R^{11} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
 R^{12A} , R^{12B} , R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C_1-C_4)

o

R^{12A} y R^{12B} o bien R^{13A} y R^{13B} están enlazados entre sí y, junto con el átomo de nitrógeno al que están
 40 unidos, en cada caso forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo del
 anillo del grupo que se compone de N u O y que puede estar sustituido hasta dos veces con restos
 iguales o diferentes, seleccionados de la serie de flúor, ciano, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi y etoxi,

y

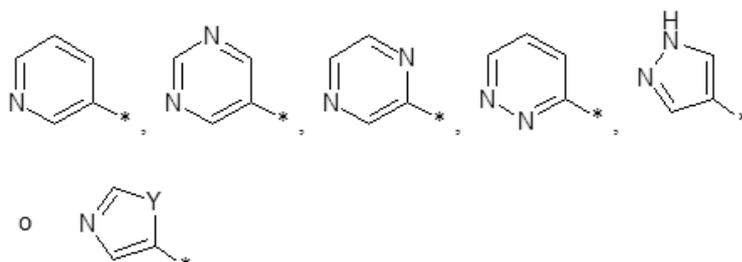
R^{14} representa un heterociclo de 4 a 6 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, que
 45 contiene un heteroátomo del anillo de la serie de N u O y que puede estar sustituido hasta dos veces con
 restos iguales o diferentes, seleccionados del grupo que se compone de flúor, ciano, metilo, etilo, hidroxilo,
 metoxi y etoxi,

donde R^{10} no significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo cuando Z^4 representa CH, y Z^5 no representa N cuando
 Z^4 representa CH,

50 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en la que

Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros de la fórmula



en donde * marca el enlace con el grupo imidazopirazol
e

Y representa S o NH,

- 5 R¹ representa hidrógeno o flúor,
R² representa hidrógeno o metilo,
R³ representa hidrógeno,
R^{4A} representa cloro, metilo o trifluorometilo,
R^{4B} representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
10 R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
R⁶ representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,
Z¹ representa CH,
Z² representa CH,
Z³ representa CH o N,
15 Z⁴ representa C-R⁹, en donde

R⁹ significa pentafluorosulfanilo, (trifluorometil)sulfanilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₂-C₄), alcoxi (C₂-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo u oxetan-3-ilo, donde alquilo (C₂-C₄) y alcoxi (C₂-C₄) pueden estar sustituidos hasta cinco veces con flúor

- 20 y
ciclopropilo, ciclobutilo y oxetan-3-ilo pueden estar sustituidos con un resto seleccionado de la serie de flúor, metilo, trifluorometilo e hidroxilo,

y

Z⁵ representa C-R¹⁰ en donde

- 25 R¹⁰ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), metilsulfonilo, 1H-imidazol-1-ilo o un grupo de la fórmula -L¹-C(=O)-OR¹¹, -L¹-NR^{12A}R^{12B}, -L¹-C(=O)-NR^{13A}R^{13B}, -L²-S(=O)₂-NR^{13A}R^{13B} o -L³-R¹⁴,

donde alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos con un resto seleccionado de la serie de hidroxilo, metoxi, etoxi y amino o pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor

- 30 y
1H-imidazol-1-ilo puede estar sustituido hasta dos veces con metilo,
y en donde

L¹ representa un enlace o -CH₂-,

L² representa un enlace,

L³ representa un enlace u -O-,

- 35 R¹¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{12A} y R^{12B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄)

o

- 40 R^{12A} y R^{12B} están enlazados entre sí y, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener otro heteroátomo del anillo de la serie de N u O y que puede estar sustituido con un resto seleccionado de la serie de ciano, metilo, hidroxilo y metoxi o puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,
R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

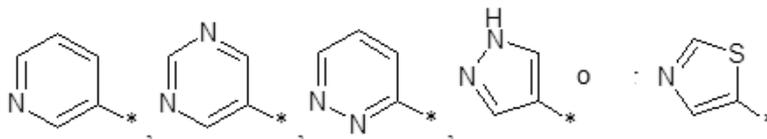
y

- 45 R¹⁴ representa un heterociclo de 4 a 6 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, que como heteroátomo del anillo contiene un átomo de nitrógeno y que puede estar sustituido con un resto seleccionado de la serie de ciano, metilo, hidroxilo y metoxi o puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que

Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros de la fórmula



5 en donde * marca el enlace con el grupo imidazopirazol,

R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno o metilo,

R³ representa hidrógeno,

R^{4A} representa cloro o metilo,

10 R^{4B} representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa hidrógeno,

Z¹ representa CH,

Z² representa CH,

15 Z³ representa CH o N,

Z⁴ representa C-R⁹, en donde

R⁹ significa pentafluorosulfanilo, (trifluorometil)sulfanilo, trifluorometilo, 2-fluoropropan-2-ilo, *terc*-butilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoretoxi o 3-metiloxetan-3-ilo,

20 y Z⁵ representa C-R¹⁰, en donde

R¹⁰ significa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), metilsulfonilo, 2-metil-1*H*-imidazol-1-ilo o un grupo de la fórmula -L¹-C(=O)-OR¹¹, -L¹-NR^{12A}R^{12B}, -L¹-C(=O)-NR^{13A}R^{13B}, -L²-S(=O)₂-NR^{13A}R^{13B} o -L³-R¹⁴,

25 donde alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos con un resto seleccionado de la serie de hidroxilo, metoxi, etoxi y amino o pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor, y en donde

L¹ representa un enlace o -CH₂-,

L² representa un enlace,

L³ representa un enlace u -O-,

30 R¹¹ representa hidrógeno,

R^{12A} y R^{12B} independientemente entre sí representan hidrógeno o metilo

o

R^{12A} y R^{12B} están enlazados entre sí y, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo o piperidín-1-ilo, que puede estar sustituido en cada caso con un resto seleccionado de la serie de ciano, hidroxilo y metoxi o forman un anillo piperazín-1-ilo, 4-metilpiperazín-1-ilo o morfolin-4-ilo,

35 R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o metilo,

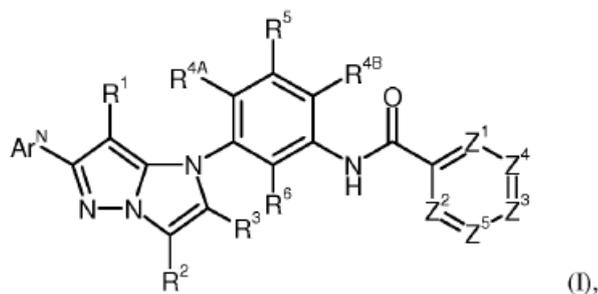
y

R¹⁴ representa un anillo azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo, piperidín-3-ilo o piperidín-4-ilo, que en cada caso puede estar sustituido con hidroxilo,

40

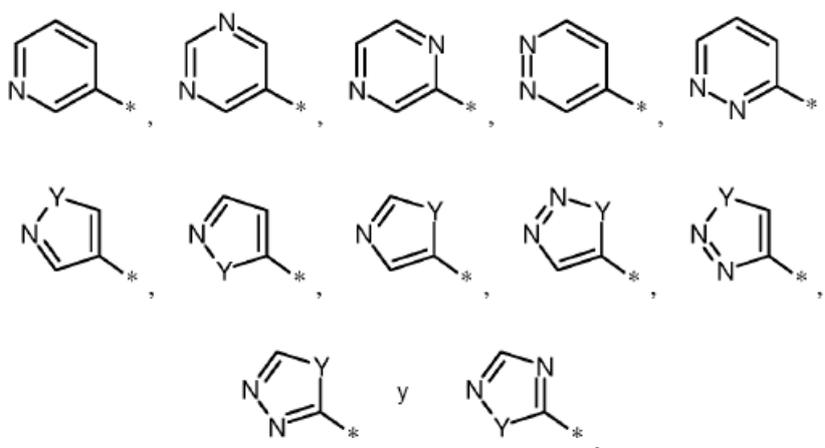
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I)



en la que

Ar^N representa aza-heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está seleccionado del grupo que se compone de



5 en donde * marca el enlace con el grupo imidazopirazol
e

Y significa S o NH,

10 R¹ representa hidrógeno o flúor,
R² representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
R³ representa hidrógeno,
R^{4A} y R^{4B} independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo,
trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etilo, hidroxi, metoxi o trifluorometoxi,
R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
R⁶ representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxi,
15 Z¹ representa C-R^{7A} o N,
Z² representa C-R^{7B} o N,
Z³ representa C-R⁸ o N,
Z⁴ representa C-R⁹ o N y
Z⁵ representa C-R¹⁰ o N,
20 donde en total como máximo uno de los miembros de anillo Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ representa N
y en donde

R^{7A} y R^{7B} independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, hidroxi o metoxi,
R⁸ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
R⁹ representa hidrógeno, pentafluorosulfanilo, (trifluorometil)sulfanilo, trimetilsililo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-
25 C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), oxetanilo o tetrahidropiranilo,
donde alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆) pueden estar sustituidos hasta seis veces con flúor
y
cicloalquilo (C₃-C₆), oxetanilo y tetrahidropiranilo pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales
o diferentes seleccionados de la serie de flúor, metilo, trifluorometilo e hidroxi,

30 y

R¹⁰ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₆), hidroxi, alcoxi (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₄),
cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o un grupo de la fórmula -L¹-C(=O)-OR¹¹,

$-L^1-NR^{12A}R^{12B}$, $-L^1-C(=O)-NR^{13A}R^{13B}$, $-L^2-S(=O)_2-NR^{13A}R^{13B}$ o $-L^3-R^{14}$,
 donde alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆) pueden estar sustituidos con un resto seleccionado de la serie de hidroxí,
 metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, amino, metilamino y dimetilamino o pueden estar
 sustituidos hasta seis veces con flúor

5 y
 cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido hasta dos veces con restos iguales o diferentes seleccionados de la
 serie de metilo, hidroxí, metoxi, etoxi, amino, metilamino y dimetilamino,

10 y
 fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales o diferentes
 seleccionados de la serie de flúor, cloro, ciano, metilo y trifluorometilo,
 y en donde

15 L^1 representa un enlace o -CH₂-,
 L^2 representa un enlace o -CH₂-,
 L^3 representa un enlace u -O-,
 R^{11} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R^{12A} , R^{12B} , R^{13A} y R^{13B} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido en cada caso con un resto seleccionado de la serie de hidroxí,
 metoxi, etoxi, amino, metilamino y dimetilamino,

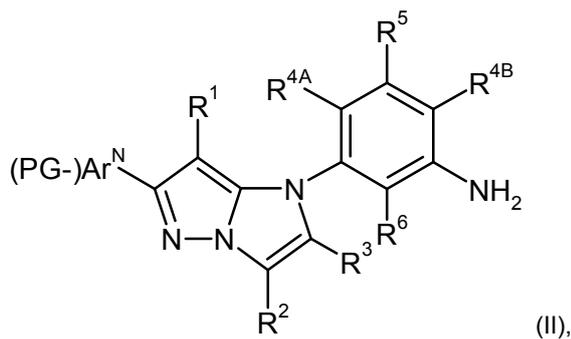
20 o
 R^{12A} y R^{12B} o bien R^{13A} y R^{13B} están enlazados entre sí y, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,
 en cada caso forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo del anillo de la
 serie de N, O o S y que pueden estar sustituidos hasta dos veces con restos iguales o diferentes,
 seleccionados de la serie de flúor, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxí, alcoxi (C₁-C₄) y oxo,

25 y
 R^{14} representa un heterociclo de 4 a 6 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, que
 contiene un heteroátomo del anillo de la serie de N, O o S y que puede estar sustituido hasta dos veces con
 restos iguales o diferentes, seleccionados de la serie de flúor, ciano, alquilo (C₁-C₄), hidroxí, alcoxi (C₁-C₄) y
 oxo,

30 donde R^{10} no significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo cuando Z^4 representa CH, y Z^5 no representa N cuando Z^4
 representa CH,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales, **caracterizado porque**

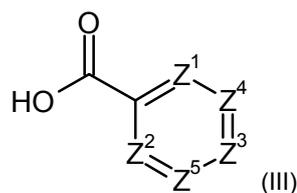
[A] un derivado de anilina de la fórmula (II)



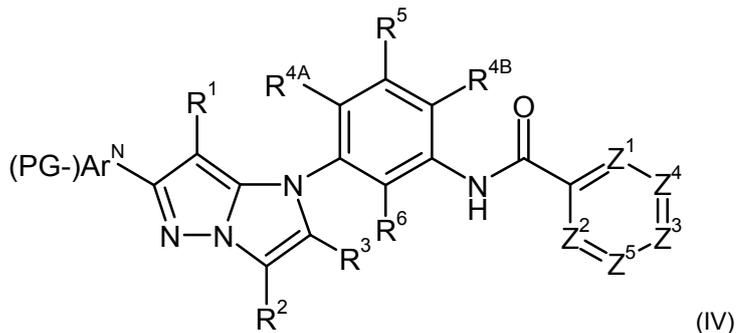
35 en la que Ar^N, R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4
 y

(PG-) significa un grupo protector de nitrógeno opcional en el caso de que Y en Ar^N representa NH,

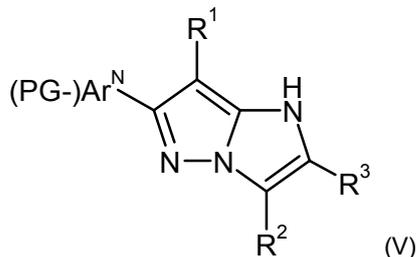
se acopla en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación con un ácido carboxílico de la
 fórmula (III)



en la que Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, dando la amida del ácido carboxílico de la fórmula (IV)

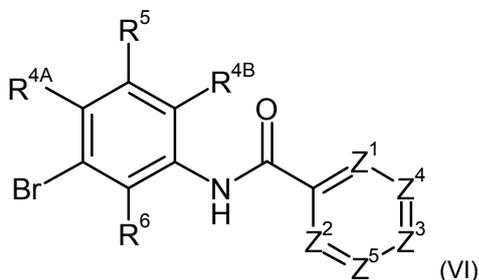


- 5 en la que Ar^N , (PG-), R^1 , R^2 , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 tienen los significados antes indicados, y a continuación se escinde el grupo protector PG, en caso de que exista, o
[B] un derivado de 1H-imidazo[1,2-b]pirazol de la fórmula (V)

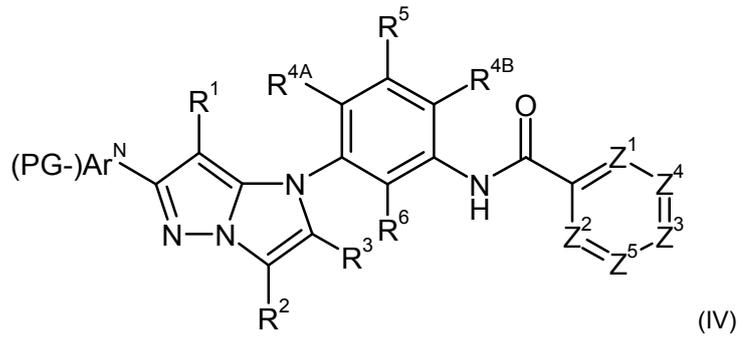


- 10 en la que Ar^N , R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4 y

(PG-) significativa un grupo protector de nitrógeno opcional en caso de que Y en Ar^N representa NH, se acopla en un disolvente inerte bajo catálisis de cobre (I) con un bromuro de fenilo de la fórmula (VI)

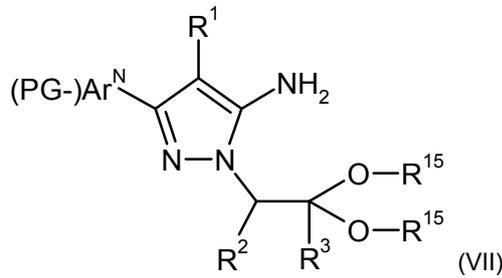


- 15 en la que R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, dando el derivado de 1-fenil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol de la fórmula (IV)



en la que Ar^N , (PG-), R^1 , R^2 , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 tienen los significados antes indicados, y a continuación se escinde el grupo protector PG, en caso de que exista,

5 [C] un derivado de aminopirazol de la fórmula (VII)

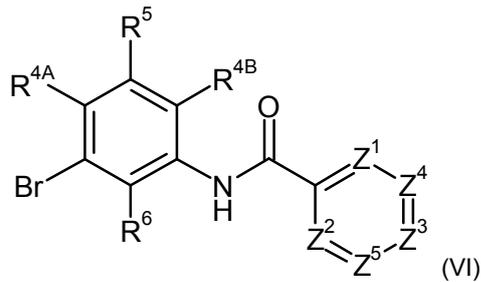


en la que Ar^N , R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,

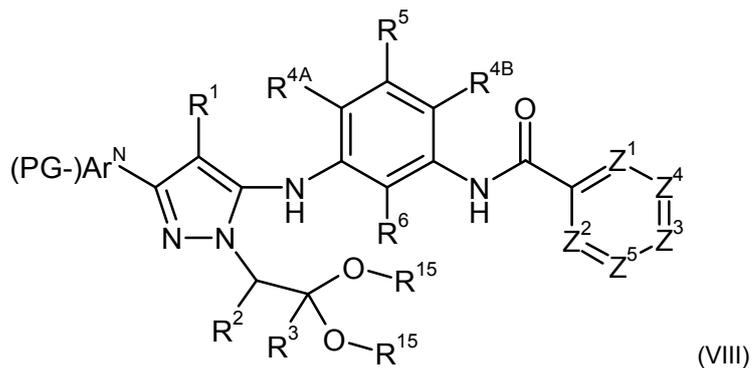
R^{15} representa metilo o etilo,

y

10 (PG-) significa un grupo protector de nitrógeno opcional en caso de que Y en Ar^N representa NH, se acopla en un disolvente inerte bajo catálisis de paladio con un bromuro de fenilo de la fórmula (VI)



en la que R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, dando un compuesto de la fórmula (VIII)



15

