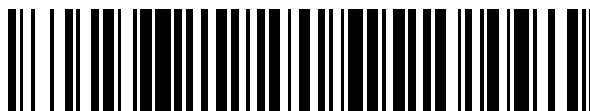


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 280**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**A61K 31/422** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2015 PCT/EP2015/081124**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16146220**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2015 E 15825936 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3271348**

54 Título: **Nuevos inhibidores de la FYN quinasa**

30 Prioridad:

**18.03.2015 EP 15159604**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.07.2019**

73 Titular/es:

**ROTTAPHARM BIOTECH S.R.L (100.0%)  
Via Valosa di Sopra 9  
20900 Monza, IT**

72 Inventor/es:

**ARTUSI, ROBERTO;  
CASELLI, GIANFRANCO y  
ROVATI, LUCIO**

74 Agente/Representante:

**RUO , Alessandro**

ES 2 721 280 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

Nuevos inhibidores de la FYN quinasa

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos que inhiben la proteína quinasa y a procedimientos para fabricar y usar los mismos. Específicamente, la presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos como inhibidores de la FYN quinasa.

10

**Antecedentes de la invención**

[0002] La artrosis (OA) es un grupo distintas enfermedades solapantes, que pueden tener diferentes etiologías pero similares resultados biológicos, morfológicos y clínicos. El proceso de la enfermedad no solo afecta al cartílago articular, sino que afecta a toda la articulación, incluyendo el hueso subcondral, los ligamentos, la cápsula, la membrana sinovial y los músculos periarticulares. En última instancia, el cartílago articular degenera con fibrilación, fisuras, ulceración y pérdida de espesor total de la superficie articular. Esta afección se caracteriza por áreas focales de pérdida de cartílago articular dentro de las articulaciones sinoviales, asociado a hipertrofia ósea (osteofitos y esclerosis ósea subcondral) y engrosamiento de la cápsula. Puede interpretarse como la reacción de las articulaciones sinoviales a las lesiones. Este fenómeno se puede producir en cualquier articulación, pero es más habitual en articulaciones concretas de la mano, la columna vertebral, rodilla, pie y cadera. Este cambio patológico, cuando es grave, da como resultado cambios radiológicos (pérdida de espacio articular y osteofitos), que se han utilizado en estudios epidemiológicos para estimar la prevalencia de la OA en diferentes sitios articulares. Los mecanismos moleculares y celulares en la base del inicio de la OA son, actualmente, desconocidos; se plantea la hipótesis de que la carga anormal y el traumatismo pueden tener un papel, pero parece cierto que también están involucrados factores genéticos y hereditarios. La inflamación, cuando está presente, es solo secundaria a un evento primario. La OA es la forma de artritis más habitual. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, a nivel mundial, el 9,6 % de los varones y el 18 % de las mujeres mayores de 60 años tienen OA sintomática, clasifican la OA como la cuarta causa de discapacidad en las mujeres y la octava causa en los varones. Se considera que el riesgo de discapacidad es el mismo para la OA de rodilla que para la enfermedad cardíaca. En última instancia, la OA, debido al proceso subyacente, que consiste en un desequilibrio en la síntesis y descomposición de la matriz del cartílago, que conduce a la destrucción del cartílago articular, da como resultado movimiento articular restringido, inestabilidad articular, dolor y discapacidad crónica.

15

20

25

30

35

40

[0003] Mientras que los síntomas, en particular el dolor, puede controlarse mediante una serie de compuestos analgésicos (desde paracetamol a AINE, desde opiáceos a antagonistas de FCN), se sabe que ninguno de estos medicamentos puede retardar la progresión de la enfermedad. Por el contrario, los compuestos analgésicos fuertes podrían incluso empeorar la enfermedad subyacente (Caso del FCN). Lo que se necesita en la técnica son terapias alternativas o suplementarias, que puede modificar la destrucción progresiva del cartílago que, al final, conducirá a la sustitución quirúrgica de la articulación.

[0004] La FYN es una tirosina quinasa acitoplasmática perteneciente a la familia de quinasas Src que consiste en 11 miembros en seres humanos, incluyendo Blk, Brk, Fgr, Frk, Hck, Lck, Lyn, c-Src, Srm y c-Yes (Manning, G. *et al.*, *Science*, 2002, 298, 1912). La FYN se ha identificado y caracterizado en 1988 tanto en células normales como en células transformadas (Kypta, R.M. *et al.*, *EMBO J.*, 1988, 7, 3837-3844). Se localiza principalmente en el lado citoplasmático de la membrana plasmática, donde fosforila los restos de tirosina de las enzimas involucradas en diferentes vías de señalización y trabaja corriente abajo de varios receptores de la superficie celular.

45

[0005] Se ha informado de una serie de funciones biológicas en las que está involucrada la actividad de FYN e incluye el factor de crecimiento y la señalización del receptor de citocinas, función del canal iónico, activación plaquetaria, señalización del receptor de linfocitos T y linfocitos B, guía de axones, entrada en la mitosis, diferenciación de las células asesinas naturales, como se ha indicado ampliamente en una revisión reciente y completa (Saito, Y. *Et al.*, *Cancer*, 2010, 116, 1629).

50

[0006] La FYN está involucrada principalmente en varias vías de transducción en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema inmunitario periférico, desempeñando en este último papeles importantes en la regulación y en las funciones del desarrollo y activación de los linfocitos T.

55

[0007] La sobreexpresión de FYN induce transformación morfogénica, alteración de señales mitogénicas y estimulación del crecimiento y proliferación celular. También se sabe que la FYN media la adhesión de integrinas y las interacciones célula-célula. Por todos estos motivos, La FYN está involucrada en la aparición del cáncer (Kawakami T, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 3870).

60

[0008] Para un resumen de la actividad de FYN y el estado de los inhibidores específicos de FYN, Schenone S. ha publicado una revisión en *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18, 2921.

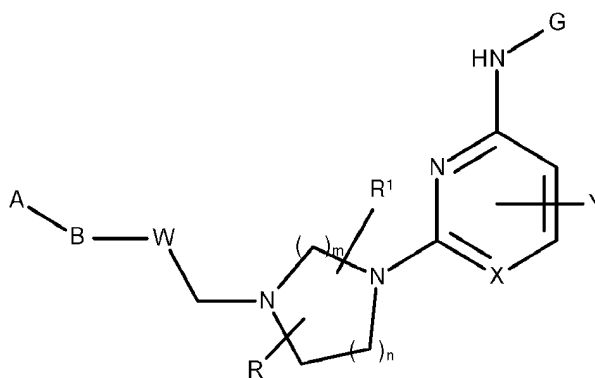
65

[0009] En la publicación Erin F. Dimaro *et al*: "Structure-Guided Design of Aminopyrimidine Amides as Potent, Selective Inhibitors of Lymphocyte Specific Kinase: Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Inhibition of *in Vivo* T Cell Activation" Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, vol 51, n.º 6, 1 de marzo de 2008, páginas 1681-1694, Se describen inhibidores de fyn-quinasa que tienen estructura de aminopirimidina amidas.

[0010] Por lo tanto, es un objeto de la presente invención, proporcionar inhibidores de la FYN quinasa.

### Sumario de la invención

[0011] Los objetos indicados anteriormente se han logrado con un compuesto de Fórmula (I):



(I)

15 en la que:

A se selecciona entre fenilo, anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>),

donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquiloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, amino, hidroxilo, ciano, carboxamida, sulfonamida, metanosulfonilo,

dicho anillo heterocíclico de 5-6 miembros es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre los seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquiloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, amino, hidroxilo, ciano, carboxamida, sulfonamida, metanosulfonilo, o un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); dicho cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

B se selecciona independientemente de -CONH-, -NHCO-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHCONH-;

W es un grupo fenilo o heteroarilo que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo dicho fenilo o dicho heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquiloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

R y R<sup>1</sup> se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

X es N o C;

Y se selecciona independientemente entre H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-OH, CN;

G es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.

[0012] La presente invención se refiere además a un compuesto o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo o al uso en la inhibición de una FYN quinasa. Los compuestos de la invención son inhibidores de la FYN quinasa y pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la FYN quinasa. Por tanto, en otro aspecto, la invención se refiere además al compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la FYN quinasa, en concreto artritis, incluyendo artrosis, artritis reumatoide y artritis psoriásica, dolor agudo y crónico, tales como: dolor por artrosis y artritis reumatoide, dolor postoperatorio, dolor visceral, dolor asociado con el cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, dolor agudo y crónico, dolor postoperatorio, migraja.

[0013] Por consiguiente, la invención se refiere además a un método para tratar una enfermedad o afección mediada por FYN quinasa en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente

eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0014] Con "tratar" o "tratamiento" se entiende al menos la mitigación de una enfermedad o trastorno en un paciente. Los procedimientos de tratamiento para la mitigación de una enfermedad incluyen el uso de los compuestos en la presente invención de cualquier manera convencionalmente aceptable, por ejemplo para la prevención, retraso, profilaxis, terapia o cura de una enfermedad mediada.

[0015] La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o su sal y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0016] Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo involucrado en dar forma o consistencia a la composición.

### Descripción de las figuras

[0017]

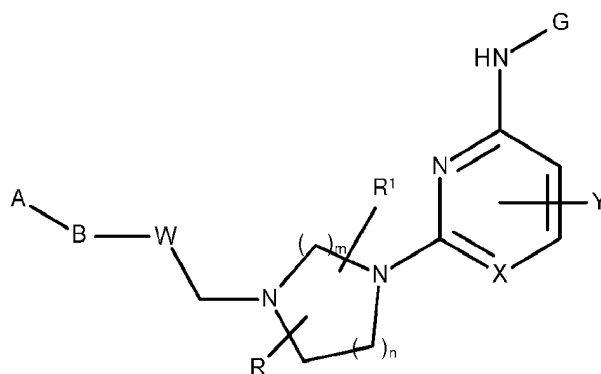
La Figura 1 indica las realizaciones primera y segunda del proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I)

La Figura 2 indica las realizaciones tercera y cuarta del proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I)

La Figura 3 indica el esquema de preparación de algunos intermedios de Fórmula (XII) de la figura 2.

### Descripción detallada de la invención

[0018] La invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



(I)

en la que:

A se selecciona entre fenilo, anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>),

donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquiloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, amino, hidroxilo, ciano, carboxamida, sulfonamida, metanosulfonilo,

dicho anillo heterocíclico de 5-6 miembros es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre los seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquiloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, amino, hidroxilo, ciano, carboxamida, sulfonamida, metanosulfonilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); dicho cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

B se selecciona independientemente de -CONH-, -NHCO-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHCONH-;

W es un grupo fenilo o heteroarilo que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo dicho fenilo o dicho heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquiloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

R y R<sup>1</sup> se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

X es N o C;

Y se selecciona independientemente entre H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-OH, CN;

G es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.

**[0019]** Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de Fórmula (I) proporcionadas a lo largo de la especificación pretenden describir particularmente cada especie de compuesto desvelada en el presente documento, individualmente, así como grupos de una o más especies de compuestos. El alcance de la presente invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupos y grupos sustituyentes.

**[0020]** Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominado centro quiral) y pueden, por lo tanto, existir como enantiómeros individuales, diastereómeros, u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de los mismos. También puede haber presentes centros quirales, tal como un carbono quiral, en los compuestos de la presente invención. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de presente invención, o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura pretende abarcar todos los estereoisómeros individuales y todas sus mezclas. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas enriquecidas enantioméricamente o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

**[0021]** Debe entenderse que una forma sólida de un compuesto de la invención puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de ellas. Dichas formas cristalinas también pueden exhibir un polimorfismo (es decir, la capacidad de ocurrir en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas normalmente se conocen como "polimorfos". Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, puede tener diferentes propiedades físicas como forma, densidad, la dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Normalmente los polimorfos exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción en polvo de rayos X, que pueden usarse para la identificación. Un experto en la técnica apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones utilizadas en la cristalización/recristalización del compuesto.

**[0022]** Además, los compuestos de la presente invención, dependiendo de la sustitución adicional, puede existir en otras formas tautoméricas. Se pretende que todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto mencionado de la presente invención pretende abarcar todos los tautómeros del compuesto mencionado y cualquier mezcla de tautómeros del compuesto mencionado.

**[0023]** Como se usa en el presente documento, las expresiones "compuesto(s) de la invención" o "compuesto(s) de la presente invención" significan un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, de cualquier manera, es decir, cualquier forma de sal o no sal (por ejemplo, como una forma de ácido o base libre, o como una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cualquier forma física del mismo (por ejemplo, incluyendo formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semisólidas) y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas del solvato, incluyendo formas de hidratos (por ejemplo, mono-, di y hemihidratos) y mezclas de varias formas. Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa grupos o anillos no sustituidos (por ejemplo, anillos cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo) y grupos o anillos sustituidos con uno o más sustituyentes especificados.

**[0024]** Por consiguiente, un compuesto de la invención incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0025]** Preferentemente, A es fenilo. Cuando A es fenilo, puede ser sustituido con, preferentemente, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo.

**[0026]** Cuando A es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros, es, preferentemente oxazol, piridilo, imidazol, pirazol y está opcionalmente sustituido con, preferentemente, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), trifluorometoxi, más preferentemente, con trifluorometoxi.

**[0027]** Cuando A es un anillo heterocíclico de 5 miembros, es pirrolidina, opcionalmente sustituido, preferentemente con metoxi.

**[0028]** Cuando A es cicloalquilo(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), es, preferentemente, ciclopentilo, opcionalmente sustituido con arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

**[0029]** R y R<sup>1</sup> pueden seleccionarse, preferentemente e independientemente, de H y CH<sub>3</sub>.

**[0030]** m es, preferentemente, 2 y n es, preferentemente, 1.

**[0031]** X es, preferentemente, N.

**[0032]** De acuerdo con la presente invención, G es, preferentemente, 1-H-pirazol, más preferentemente, sustituido con un grupo ciclopropilo.

**[0033]** Más preferentemente, el compuesto de la invención se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-(trifluorometil)  
benzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-fluorobenzamida,  
10 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metilbenzamida,  
2-cloro-N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-isopropilbenzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metoxibenzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-  
15 (trifluorometoxi)benzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-  
(trifluorometil)benzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-4-  
(trifluorometil)benzamida,  
20 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2,4- difluorobenzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-fluoro-2-  
(trifluorometil)benzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-flúor-6-  
(trifluorometil)benzamida,  
25 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-4-fluoro-2-  
(trifluorometil)benzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metoxi-4-  
metilbenzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(metilsulfonyl)benzamida,  
30 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)-2-metilfenil)-2-fluorobenzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) -6-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-2-etilfenil)-2-  
fluorobenzamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) 6-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)-3-etilfenil)-2-  
fluorobenzamida,  
35 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metiloxazol-4-  
carboxamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metil-5-  
(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida,  
N-(6-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)piridin-3-il)-2-metil-5-  
40 (trifluorometil)oxazol-4-carboxamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-metilisoxazol-4-  
carboxamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)picolinamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-metilpicolinamida,  
45 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-  
(trifluorometil)picolinamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-  
(trifluorometil)nicotinamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metoxinicotinamida,  
50 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-4-  
(trifluorometil)nicotinamida,  
(R)-N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)-2-metil-piperazin-1-il)metil)fenil)-2-  
(trifluorometil)nicotinamida,  
(S)-N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)-2-metil-piperazin-1-il)metil)fenil)-2-  
55 (trifluorometil)nicotinamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-  
(trifluorometil)isonicotinamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-1-metil- 3-(trifluorometil)-  
1H-pirazol-4-carboxamida,  
60 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-1-metil- 1H-imidazol-2-  
carboxamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil) pirazin-2-carboxamida,  
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)pirazina-2-  
carboxamida,  
65 4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-N-(4-  
(trifluorometoxi)fenil)benzamida,

4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida,  
 4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida,  
 5 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-fluorobenzenosulfonamida,  
 N-(5-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)benzamida,  
 10 N-(6-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)piridazin-3-il)-2-(trifluorometil)benzamida,  
 N-(6-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)piridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzamida,  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,  
 15 N-(4-((4-(4-((4-metoxipiridin-2-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,  
 N-(4-((4-(4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino) -6-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,  
 N-(4-((4-(4-((3-metil-1H-pirazol-5-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,  
 20 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metilpirrolidin-1-carboxamida,  
 1-ciclopentil-3-(4-((4-(4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino) pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)metil)fenil)urea.

**[0034]** Aún más preferentemente, el compuesto de la invención se selecciona de

25 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida, y  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)picolinamida.

30 **[0035]** Debido a que los compuestos de la invención contienen restos básicos, una forma de sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico.

**[0036]** Debido a su posible uso en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas en la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de presente invención.

40 **[0037]** La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o su sal y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 **[0038]** La invención también se refiere a un compuesto farmacéutico de Fórmula (I) o su sal para uso como un medicamento.

50 **[0039]** Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación.

55 **[0040]** Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o según un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos variables de tiempo durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se alcanza el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tal como absorción, distribución y semivida, que puede determinar el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración de administración de tales regímenes, para un compuesto de la invención depende de la afección que se va a tratar, de la gravedad de la afección que se está tratando, la edad y la condición física del paciente tratado, la historia clínica del paciente a tratar, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la técnica.

65 **[0041]** Los compuestos de la invención serán, normalmente, pero no necesariamente, formulados en una composición farmacéutica antes de la administración a un paciente. Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

5 **[0042]** Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar a granel, de modo que se puede extraer una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y luego se le puede administrar al paciente tal como con polvos, jarabes, y soluciones para inyección. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma de dosificación unitaria. Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (es decir, un compuesto de Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de la misma). Cuando se prepara en forma de dosis unitaria, las composiciones farmacéuticas pueden contener de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la presente invención.

10 **[0043]** Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada.

15 **[0044]** Las formas de dosificación convencionales incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral, tal como comprimidos, cápsulas, pastillas, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral, tal como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica, tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal, tal como supositorios; (5) inhalación, tal como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica, tal como cremas, pomadas, lociones, pastas, pulverizadores y geles.

25 **[0045]** Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes de anti-apelmazamiento, humectantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa, sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede además comprender un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, alginato de sodio, ácido algínico, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede además comprender un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede además comprender un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco. Los vehículos adecuados para las formas de dosificación oral incluyen, pero no se limitan a los mismos, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, pectina, dextrina, almidón, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares. Las técnicas utilizadas para preparar formulaciones orales son la mezcla convencional, granulación y compresión o llenado de cápsulas.

40 **[0046]** Los compuestos de la presente invención también pueden formularse para administración parenteral con vehículos adecuados que incluyen soluciones de vehículos acuosos (es decir: solución salina, dextrosa) y/o emulsiones oleosas.

45 **[0047]** En todavía otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, para el uso en la inhibición de una FYN quinasa.

**[0048]** Los compuestos de la invención son inhibidores de la FYN quinasa y pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la FYN quinasa.

50 **[0049]** Por tanto, en otro aspecto, la invención se refiere además al compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la FYN quinasa, en concreto artritis, incluyendo artrosis, artritis reumatoide y artritis psoriásica, dolor agudo y crónico, tales como: dolor por artrosis y artritis reumatoide, dolor postoperatorio, dolor visceral, dolor asociado con el cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, dolor agudo y crónico, dolor postoperatorio, mialgia.

55 **[0050]** Por consiguiente, la invención se refiere además un método para tratar una enfermedad o afección mediada por FYN quinasa en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 **[0051]** Una "cantidad efectiva terapéuticamente" pretende significar la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesite tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en el presente documento. Por lo tanto, por ejemplo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un ser humano que lo necesita, es suficiente para modular o inhibir la actividad de la FYN quinasa de manera tal que dicho estado de enfermedad que está mediado por esa actividad se reduzca, alivie o prevenga. La cantidad de un compuesto dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular (por ejemplo, la potencia (CI<sub>50</sub>), la eficacia (CE<sub>50</sub>), y la semivida biológica del compuesto



particular), el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, la edad, el tamaño y peso) del paciente que necesita tratamiento, pero no obstante se puede determinar de forma habitual por un experto en la técnica. Asimismo, la duración del tratamiento y el período de tiempo de administración (período de tiempo entre las dosis y el momento de las dosis, por ejemplo, antes/con/después de las comidas) del compuesto variará de acuerdo con la identidad del ser humano que necesita tratamiento (por ejemplo, el peso), el compuesto particular y sus propiedades (por ejemplo, las características farmacéuticas), la enfermedad o afección y su gravedad y la composición específica y el procedimiento utilizado, pero, sin embargo, puede determinar un experto en la técnica.

**[0052]** Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral o parenteral, En una cantidad farmacológica eficaz. Para todos los métodos de tratamiento tratados en el presente documento para los compuestos de fórmula (I), el régimen de dosificación oral diaria será, preferentemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal total. Asimismo, un experto en la materia reconocerá que la cantidad óptima y el espaciamento de las dosificaciones individuales de un compuesto de fórmula (I) se determinarán mediante la naturaleza y la extensión de la afección que se está tratando.

**[0053]** Por consiguiente, la composición farmacéutica apropiada de los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con los vehículos farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que implican la destrucción del cartílago articular, tales como lesiones traumáticas de la articulación, artritis, incluyendo artrosis, artritis reumatoide y artritis psoriásica. Adicionalmente, la composición farmacéutica adecuada de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento de diferentes formas de cáncer, en particular cáncer de colon, de próstata y de pulmón.

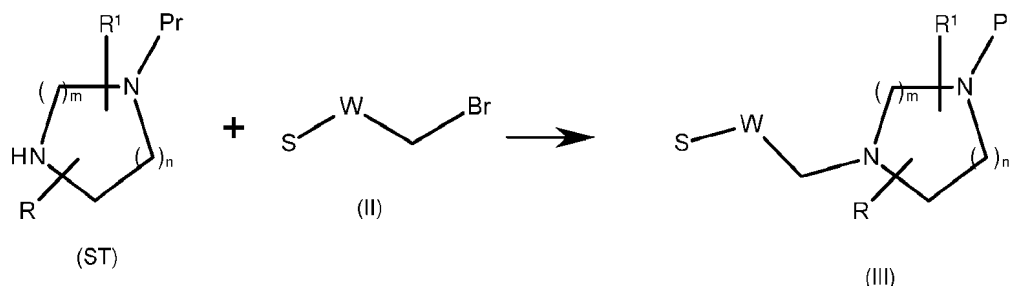
**[0054]** Además, la composición farmacéutica apropiada de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento del dolor agudo y crónico, incluyendo, pero sin limitaciones, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor por artrosis, dolor postoperatorio, dolor visceral, dolor asociado con el cáncer, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética aguda y postherpética, dolor neuropático, neuropatía diabética.

**[0055]** Los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener usando procedimientos sintéticos.

**[0056]** En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I).

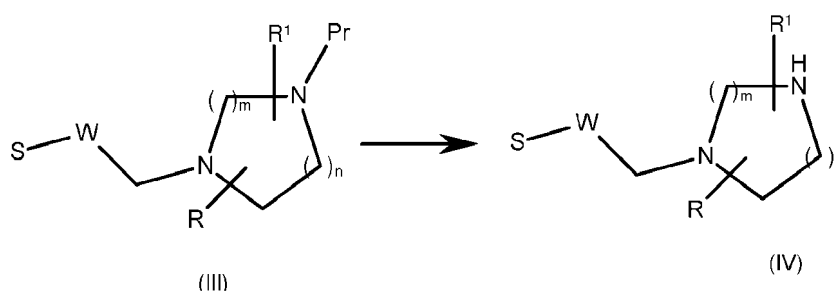
**[0057]** El proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) comprende las etapas siguientes:

a) añadir un compuesto (ST) a un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (III).



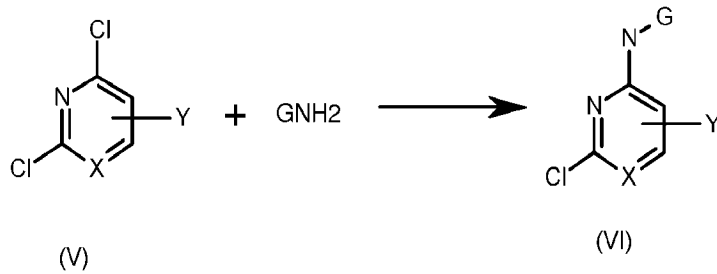
En la que S es NO<sub>2</sub> o COOR<sup>2</sup>, siendo dicho R<sup>2</sup> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)

b) eliminar el grupo protector del compuesto de Fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula. (IV);

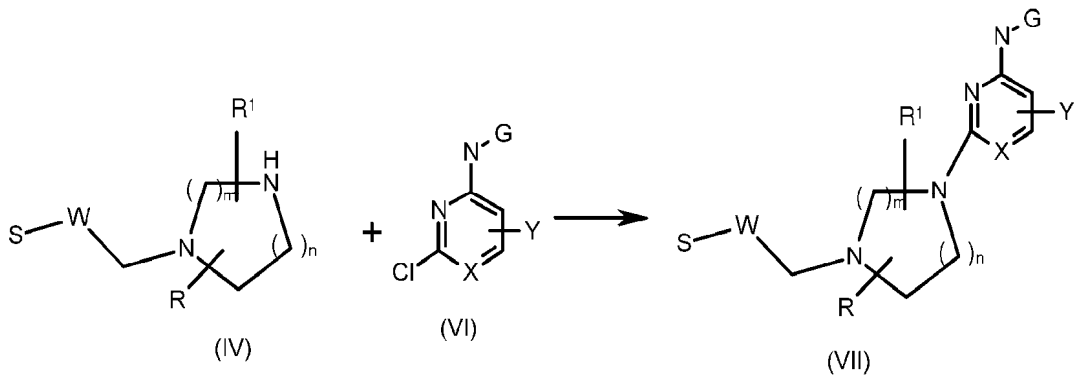


c) añadir un compuesto de fórmula G-NH<sub>2</sub> a un compuesto de fórmula (V) en presencia de una base para obtener

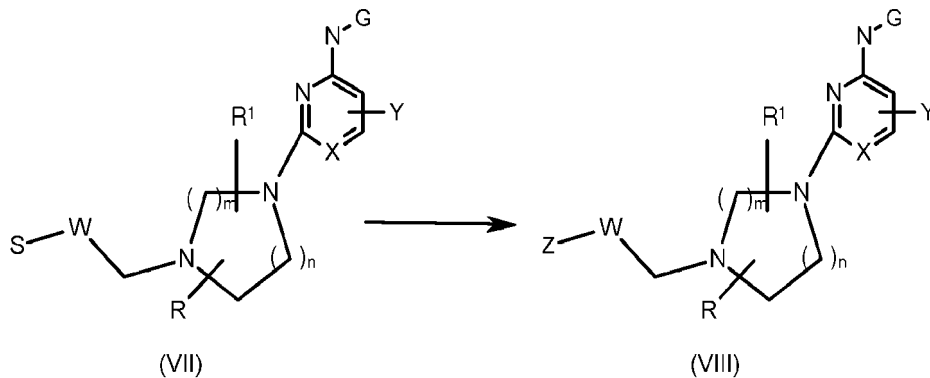
un compuesto de fórmula (VI);



5 d) añadir el compuesto (IV) al compuesto de fórmula (VI) en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (VII)



10 e) convertir el compuesto (VII) en un compuesto de fórmula (VIII).

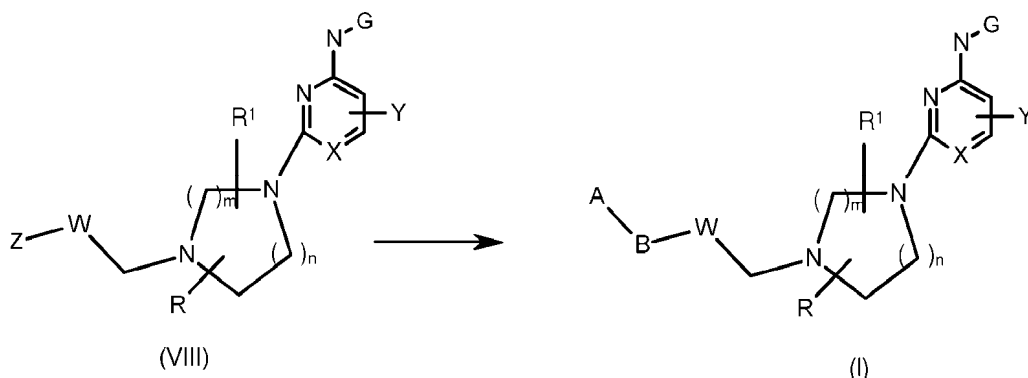


En la que Z es NH<sub>2</sub> o COOH

15 g) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)

- con un compuesto seleccionado de A-COCl, A-COOH, A-SO<sub>2</sub>Cl, A-NHCOX, donde X es un grupo saliente adecuado, donde Z es NH<sub>2</sub> o
- con A-NH<sub>2</sub> cuando S es COOR<sup>2</sup> cuando Z es COOH, opcionalmente en presencia de un agente de condensación, para obtener un compuesto de fórmula (I)

20

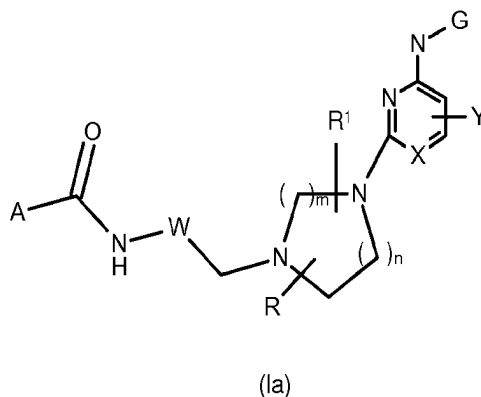


en la que R, R<sup>1</sup>, X, Y, W, G y A tienen el mismo significado que en la Fórmula (I) y Pr es un Grupo protector.

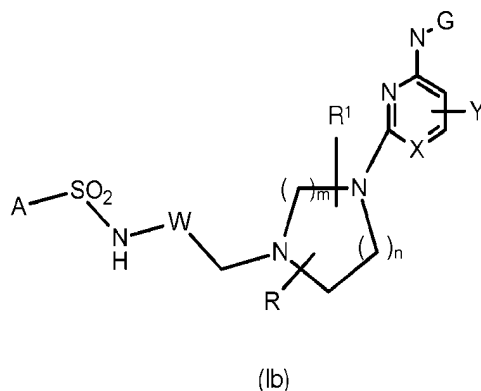
5 **[0058]** En una primera realización, cuando S en la Fórmula (VII) es NO<sub>2</sub>, la etapa e) es una reducción al grupo NH<sub>2</sub>, preferentemente, con un reactivo adecuado como hierro, obteniendo de este modo un compuesto (VIII) en el que Z es NH<sub>2</sub>.

10 **[0059]** En esta primera realización, la etapa g) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) en la que Z es NH<sub>2</sub>, con

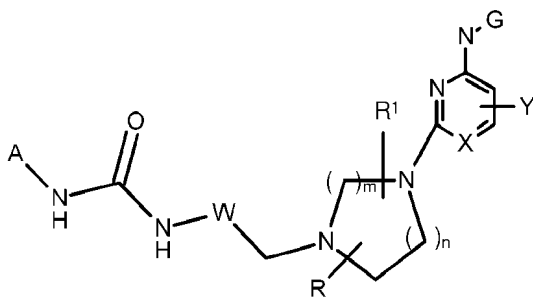
- A-COCl o A-COOH, preferentemente, en presencia de un agente de condensación, para obtener un compuesto de fórmula (Ia)



- 15
- A-SO<sub>2</sub>Cl, preferentemente, en presencia de un agente de condensación, para obtener un compuesto de fórmula (Ib)

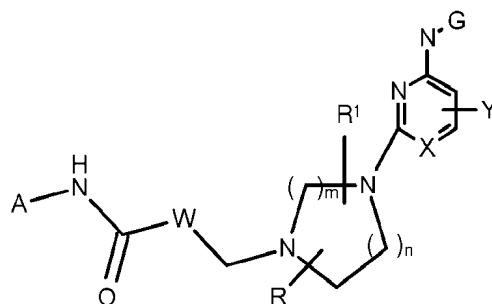


- 20
- A-NHCOX, donde X es un grupo saliente adecuado, preferentemente en presencia de un agente de condensación para obtener un compuesto de fórmula (Ic)



(lc)

5 **[0060]** En una segunda realización, cuando S en la fórmula (VII) es COOR<sup>2</sup>, la etapa e) es una hidrólisis de un compuesto de fórmula (VII) para obtener un compuesto (VIII) en el que Z es COOH. En esta segunda realización, la etapa g) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) en la que Z es COOH con A-NH<sub>2</sub> en presencia de un agente de condensación para obtener un compuesto de fórmula (ld)

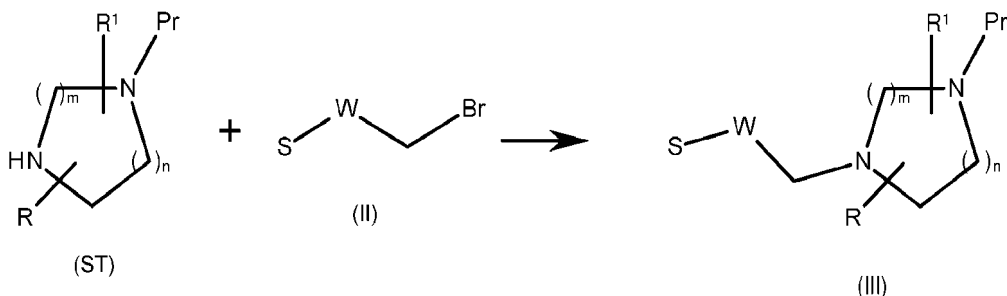


(ld)

10 **[0061]** En la Figura 1 se presenta un esquema general completo para la primera realización y la segunda realización del proceso de la invención.

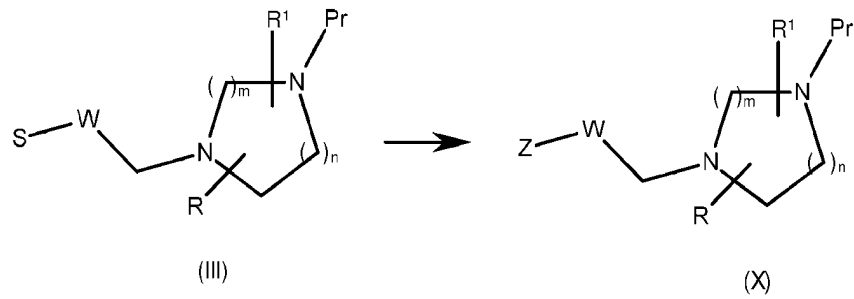
**[0062]** Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un proceso adicional para la preparación de un compuesto de fórmula general, que comprende las siguientes etapas:

15 a) añadir un compuesto (ST) a un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (III).

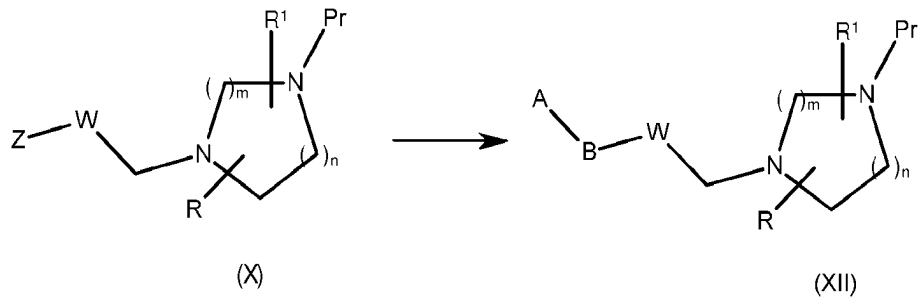


20

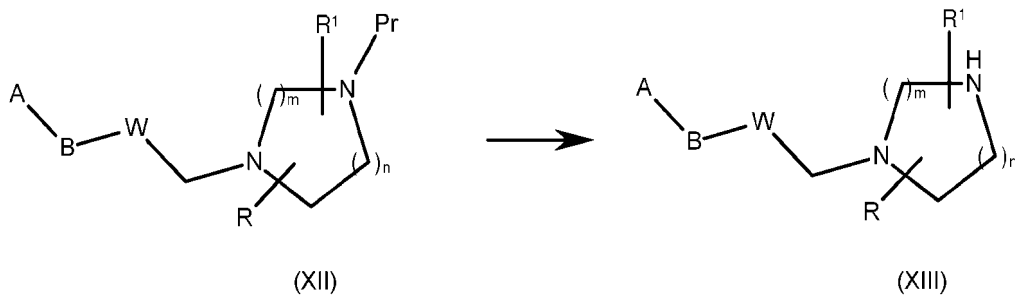
en la que S es NO<sub>2</sub> o COOR<sup>2</sup>, COOR<sup>2</sup>, siendo dicho R<sup>2</sup> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)  
 l) convertir el compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (X).



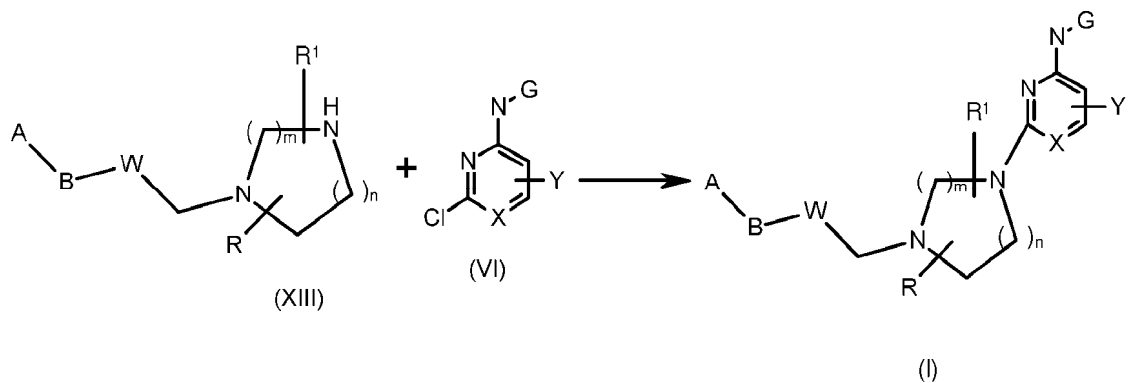
- 5 En la que Z es NH<sub>2</sub> o COOH  
 m) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) con un compuesto seleccionado de A-COCl, A-COOH, A-SO<sub>2</sub>Cl, A-NHCOX, donde X es un grupo saliente adecuado, cuando Z es NH<sub>2</sub> o con A-NH<sub>2</sub> cuando Z es COOH para obtener un compuesto de fórmula (XII).



- 10 n) eliminar el grupo protector para obtener un compuesto de fórmula (XIII).



- 15 r) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (VI) en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (I)



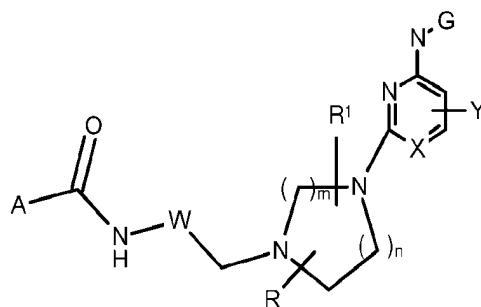
- 20 en la que R, R<sup>1</sup>, X, Y, W, G y A tienen el mismo significado que en la Fórmula (I) y Pr es un Grupo protector.

**[0063]** En una tercera realización, cuando S en la fórmula (III) es NO<sub>2</sub>, la etapa I) es una reducción al grupo NH<sub>2</sub>, preferentemente, con un reactivo adecuado como hierro, obteniendo de este modo un compuesto (X) en el que Z es NH<sub>2</sub>.

5 **[0064]** En esta tercera realización, la etapa m) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) en la que Z es NH<sub>2</sub> con

- A-COCl o A-COOH, preferentemente, en presencia de un agente de condensación, para obtener un compuesto de fórmula (Ia)

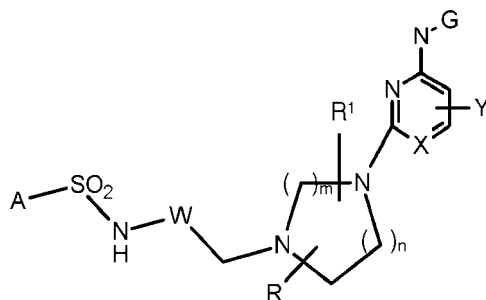
10



(Ia)

- A-SO<sub>2</sub>Cl, preferentemente en presencia de un agente de condensación para obtener un compuesto de fórmula (Ib)

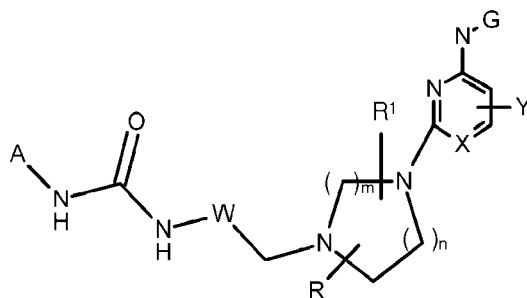
15



(Ib)

- A-NHCOX, donde X es un grupo saliente adecuado, preferentemente en presencia de un agente de condensación para obtener un compuesto de fórmula (Ic)

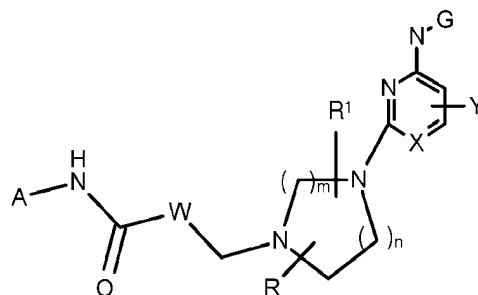
20



(Ic)

**[0065]** En una cuarta realización, cuando S en la fórmula (III) es COOR<sup>2</sup>, la etapa I) es una hidrólisis de un compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto (X) en el que Z es COOH. En esta cuarta realización, la etapa m) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) en la que Z es COOH con A-NH<sub>2</sub>, preferentemente en presencia de un agente de condensación para obtener un compuesto de fórmula (Id)

25



(ld)

5 **[0066]** La primera y la segunda realizaciones del proceso de la presente invención se informan en la Figura 1 y la tercera y cuarta realizaciones se informan en la Figura 2. La invención se describirá a continuación con referencia a ejemplos de preparación de los compuestos de la invención y ejemplos de absorción.

### Parte experimental

10 **[0067]** Los reactivos utilizados en los siguientes ejemplos estaban disponibles comercialmente de varios proveedores y se utilizaron sin purificaciones adicionales. Los disolventes se utilizaron en forma seca. Las reacciones en medio anhidro se realizaron bajo una presión positiva de N<sub>2</sub> seco. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN <sup>1</sup>H) se registraron en el instrumento Bruker Avance de 400 MHz. Los cambios químicos se indican en ppm (δ) utilizando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de división se designan como: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; b, señal amplia.

15 **[0068]** Los espectros de masas (MS) se ejecutaron en un espectrómetro clásico Ion Trap Thermo LCQ, funcionando en modo de ionización ES(+) positiva y ES (-) negativa.

20 **[0069]** Los espectros de UPLC se realizaron en un instrumento Waters Acquity UPLC-SQD utilizando una columna Acquity UPLC-BEH C18 (1,7 μM, 50 x 2,1 mm).

25 **[0070]** Los espectros de HPLC se realizaron utilizando un aparato Waters Alliance 2965 y un detector UV-Vis Waters 2996. El método cromatográfico (utilizando Phenomenex Luna C18, 150 \* 4,6, 5 μ) fue el siguiente: 35 minutos de elución a 30 °C, fase móvil compuesta por diferentes mezclas de acetonitrilo/metanol/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (20 mM pH 2,5), caudal de 0,6 ml/min.

30 **[0071]** La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice se realizó en sistemas de cromatografía ultrarrápida automática Biotage (sistemas Sp1 e Isolera) utilizando cartuchos de sílice Biotage SNAP HP o cartuchos Biotage SNAP KP-NH.

**[0072]** La cromatografía de fase inversa se realizó en sistemas de cromatografía ultrarrápida automática Biotage (sistemas Isolera) utilizando cartuchos RediSep Gold C-18Aq. Las purificaciones de algunos compuestos básicos se realizaron con cartuchos Phenomenex Strata SCX (55 μm, 70A).

35 **[0073]** La cromatografía en capa fina se llevó a cabo utilizando placas de TLC Merck Kieselgel 60F-254, visualizado con luz UV, solución acuosa de permanganato, vapores de yodo.

40 **[0074]** En el presente documento se utilizan las siguientes abreviaturas: DEAD: dietilazodicarboxilato; Boc: tertbutiloxycarbonilo; DCM: diclorometano; TFA: ácido trifluoroacético; DMF: dimetilformamida; THF: tetrahidrofurano; TA: temperatura ambiente; DMAP: dimetilamino piridina; AcOEt: acetato de etilo; NaOH: hidróxido de sodio; KOH: hidróxido de potasio; DIPEA: N,N-diisopropiletilamina; TEA: trietilamina; NaHCO<sub>3</sub>: bicarbonato sódico; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato de sodio; Boc: tertbutiloxycarbonilo; Et<sub>2</sub>O: éter dietílico; CCl<sub>4</sub>: tetracloruro de carbono; DCE: dicloroetano MeOH: metanol; EDC HCl: Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; CDI: di-(1H-imidazol-1-il)metanona; HOBt: 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno; Xantphos: Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0); AIBN: Azobisisobutironitrilo; Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P).

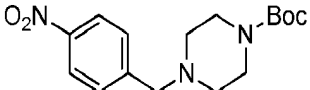
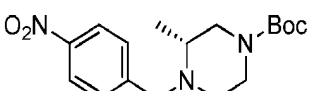
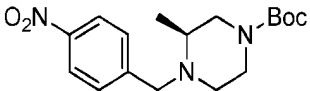
### Procedimiento general 1

### 50 Ejemplos 1-3

**Preparación del intermedio de fórmula (III) de acuerdo con el procedimiento de la Figura 1**

**[0075]** Se añadió 1-(bromometil)-4-nitrobenzato (1 mmol) a una solución de derivado de terc-butilpiperazin-1-carboxilato (1,2 mmol) (Compuesto (ST) con sustitución adecuada) y trietilamina (2 mmol) en DCM. La reacción es ligeramente exotérmica. La mezcla resultante se dejó agitando 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y ácido cítrico diluido, se secó y se evaporó para dar los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3.

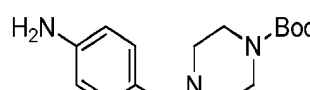
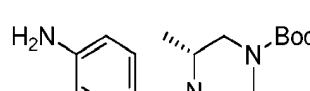
**Tabla 1**

Ejemplo	Estructura del intermedio (III)	HNMR/MS	% de rendimiento
1		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,21 (2 H, d), 7,54 (2 H, d), 3,62 (2 H, s), 3,38 - 3,55 (4 H, m), 2,32 - 2,52 (4 H, m), 1,48 (10 H, s); ESI+ m/z 322 [M+H] <sup>+</sup>	71
2		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,16 - 8,23 (m, 2 H) 7,51 - 7,58 (m, 2 H), 4,06 (d, 1 H) 3,67 (dt, 1 H) 3,33 (d, 1 H) 3,15 (t, 1 H) 3,03 (d, 2 H) 2,62 (d, 1 H) 2,46 - 2,57 (m, 1 H) 2,15 (t, 1 H) 1,49 (s, 3 H) 1,48 (s, 9 H) 1,12 (d, 3 H). ESI+ m/z 336 [M+H] <sup>+</sup>	85
3		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,15 - 8,22 (m, 2 H) 7,54 (m, 2 H) 4,06 (d, 1 H) 3,60 - 3,70 (m, 1 H) 3,33 (d, 1 H) 3,14 (t, 1 H) 2,89 - 3,03 (m, 1 H) 2,71 - 2,89 (m, 1 H) 2,57 - 2,67 (m, 1 H) 2,51 (dtt, 1 H) 2,15 (t, 1 H) 1,48 (s, 9 H) 1,12 (d, 3 H). ESI+ m/z 336 [M+H] <sup>+</sup>	74

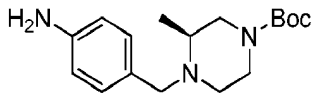
Procedimiento general 2**Ejemplos 4-6****Preparación del intermedio de fórmula (X) de acuerdo con el procedimiento de la Figura 2**

**[0076]** A una solución de derivados de 4-(4-nitrobenzyl)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 mmol) (compuesto (ST) con sustitución adecuada) en acetato de etilo (0,12 M ml), se añadió cloruro de estaño (ii) dihidrato (5 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se agitó enérgicamente durante 1 hora. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de una almohadilla de celite y la capa orgánica del filtrado se separó y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para dar los siguientes compuestos de Fórmula (X).

**Tabla 2**

Ejemplo	Estructura del intermedio (X)	HNMR/MS	% de rendimiento
4		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,11 (2 H, m), 6,66 (2 H, m), 3,65 (2 H, s a), 3,43 (6H, s a), 2,38 (4 H, s a), 1,47 (10 H, s); ESI+ m/z 292 [M+H] <sup>+</sup>	81
5		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 6,92 (m, 2 H) 6,50 (m, 2 H) 4,91 (s a, 2 H) 3,71 (d, 1 H) 3,42 - 3,58 (m, 2 H) 2,95 - 3,07 (m, 2 H) 2,83 (m, 1 H) 2,53 - 2,59 (m, 1 H) 2,24 - 2,36 (m, 1 H) 1,90 - 1,99 (m, 1 H) 1,39 (s, 9 H) 1,04 (d, 3 H); ESI+ m/z 306 [M+H] <sup>+</sup>	100



Ejemplo	Estructura del intermedio (X)	HNMR/MS	% de rendimiento
6		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm 6,92 (m, 2 H) 6,50 (m, 2 H) 4,91 (s a, 2 H) 3,71 (d, 1 H) 3,42 - 3,58 (m, 2 H) 2,95 - 3,07 (m, 2 H) 2,83 (m, 1 H) 2,53 - 2,59 (m, 1 H) 2,24-2,36 (m, 1 H) 1,90-1,99 (m, 1 H) 1,39 (s, 9 H) 1,04 (d, 3 H); ESI+ m/z 306 [M+H] <sup>+</sup>	45

Procedimiento general 3Ejemplos 7-14

5

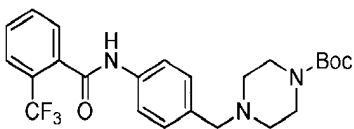
Preparación del intermedio de fórmula (XII) de acuerdo con el procedimiento de la Figura 2[0077]

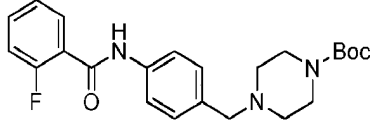
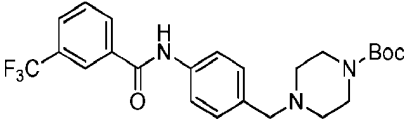
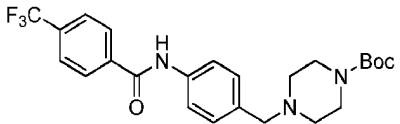
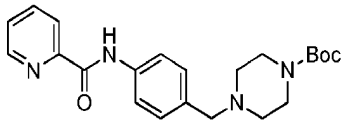
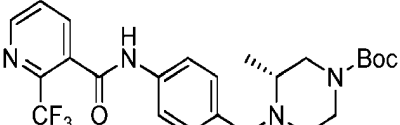
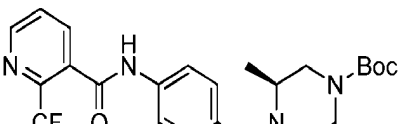
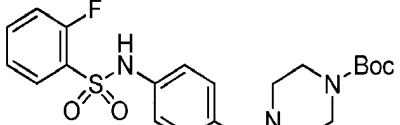
10 **3a:** En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de nitrógeno, se suspendió ácido benzoico (1,1 mmol) disponible comercialmente o cloruro de sulfonilo en 75 ml de DCM anhidro. A continuación, se añadieron HOBT (1,4 mmol) y EDC HCl (1,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A  
15 continuación, se añadió una solución de compuestos intermedios (X) (compuestos de los ejemplos 4-6 de la Tabla 2) (1,1 mmol) en 75 ml de DCM seco y la mezcla se agitó a 40 °C una vez completada. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, a continuación, HCl acuoso 0,5M, NaOH acuoso 1M y finalmente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/AcOEt 1/1 a 100 % de AcOEt. Las fracciones recogidas se evaporaron para dar los compuestos de  
20 los ejemplos 7-10, 14.

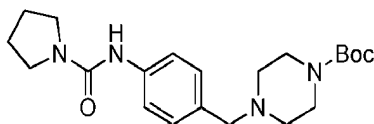
25 **3b:** El ácido benzoico disponible en el mercado (1,3 mmol) se suspendió en tolueno (0,01 M), se añadió cloruro de tionilo (12 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron y el residuo se añadió a una solución del intermedio de fórmula (X) (compuestos de los ejemplos 4-6 de la Tabla 2) (1 mmol) en piridina (40 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La piridina se evaporó, luego se añadieron NaOMe (2 mmol) y MeOH. Después de 30 minutos, el disolvente se evaporó y se añadieron DCM y agua. La fase orgánica separada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH para dar los compuestos de los ejemplos 11, 12, 13.

30 **3c:** Los compuestos intermedios de fórmula (X) (compuestos de los ejemplos 4-6 de la Tabla 2) (1 mmol) y CDI (1 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (relación: 1,000, 0,04M) y DCM (Relación: 0,5, 0,04 M). Después de 2 horas a temperatura ambiente se evaporaron los disolventes, el residuo se disolvió en DMF (Relación: 0,5, 0,04 M) y se añadió la amina correspondiente (1 mmol) y la mezcla se dejó a 60 °C una vez completada. La reacción se vertió luego en agua y se extrajo con AcOEt (3x); las fases orgánicas se recogieron, se lavaron con agua, se  
35 secaron y se evaporaron para dar la urea del título (compuesto del ejemplo 15).

**Tabla 3**

Ejemplo	Estructura del intermedio (XII)	HNMR/MS	% de rendimiento del procedimiento
7		RMN 1H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 7,78 (1 H, s), 7,70 (2 H, s), 7,56 (2 H, s), 7,43 (1 H, s), 7,37 (2 H, s), 7,09 (1 H, s), 6,68 (1 H, s), 3,52 (2 H, s), 3,44 (6 H, s a), 2,41 (6 H, s a), 1,48 (13 H, s) ESI+ m/z 464[M+H] <sup>+</sup>	3a cuantitativo

Ejemplo	Estructura del intermedio (XII)	HNMR/MS	% de rendimiento del procedimiento
8		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,39 (1 H, s), 10,08 (1 H, s), 9,05-9,21 (1 H, m), 8,30 (1 H, dd), 8,18 (1 H, d), 8,10 (1 H, d), 7,63 - 7,76 (3 H, m), 7,54 - 7,63 (1 H, m), 7,26 - 7,41 (4 H, m), 6,76 (1 H, d), 3,67 - 3,84 (4 H, m), 3,50 (2 H, s), 2,45 (4 H, t) ESI+ m/z 485[M+H] <sup>+</sup>	3a 53
9		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,15 (1 H, s), 8,09 (1 H, d), 7,80 - 7,90 (2 H, m), 7,58 - 7,71 (3 H, m), 7,37 (2 H, d), 3,53 (2 H, s), 3,40 - 3,50 (4 H, m), 2,37 - 2,46 (5 H, m), 1,48 (9 H, s); ESI+ m/z 464[M+H] <sup>+</sup>	3a cuantitativo
10		Falta ESI+ m/z 464[M+H] <sup>+</sup>	3a 88
11		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,58 (1 H, s), 8,75 (1 H, s), 8,16 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 7,83 (2H, d), 7,68 (1 H, s), 7,27 (2 H, d), 3,38 - 3,44 (2 H, m), 2,68 (4 H, s), 2,28 (4 H, s a), 1,49 (9H, s) ESI + m/z 396 [M+H] +	3b 80
12		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,65 (s, 1 H) 8,86 (d, 1 H) 8,20 (d, 1 H) 7,86 (dd, 1 H) 7,61 (d, 2 H) 7,30 (d, 2 H) 3,87 (d, 1 H) 3,42 - 3,62 (m, 2 H) 3,21 (d, 1 H) 3,00 - 3,11 (m, 1 H) 2,87 (s a, 1 H) 2,53 - 2,61 (m, 1 H) 2,39 (s a, 1 H) 1,98 - 2,08 (m, 1 H) 1,35-1,41 (m, 9 H) 1,06 (d, 3 H). ESI+ m/z 479[M+H] <sup>+</sup>	3b 90
13		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,65 (s, 1 H) 8,86 (d, 1 H) 8,20 (d, 1 H) 7,86 (dd, 1 H) 7,61 (d, 2 H) 7,30 (d, 2 H) 3,87 (d, 1 H) 3,42 - 3,62 (m, 2 H) 3,21 (d, 1 H) 3,00 - 3,11 (m, 1 H) 2,87 (s a, 1 H) 2,53-2,61 (m, 1 H) 2,39 (s a, 1 H) 1,98 - 2,08 (m, 1 H) 1,35-1,41 (m, 9 H) 1,06 (d, 3 H). ESI+ m/z 479[M+H] <sup>+</sup>	3b 81
14		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,53 (1 H, s a), 7,82 (1 H, t), 7,68 (1 H, d), 7,29 - 7,47 (2 H, m), 7,15 (2 H, d), 7,05 (2 H, d), 3,35 (2 H, s), 3,27 (4 H, d), 2,22 (4 H, t), 1,38 (9 H, s); ESI+ m/z 450[M+H] <sup>+</sup>	3a 59

Ejemplo	Estructura del intermedio (XII)	HNMR/MS	% de rendimiento del procedimiento
15		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,20 (1 H, s), 7,31 (2 H, d), 7,12 (2 H, d), 6,10 (1 H, d), 3,93 (1H, d), 3,37 (2 H, s), 3,30 (4 H, d), 2,24 -2,31 (4 H, m), 1,83 (2 H, dd), 1,48 - 1,69 (4 H, m), 1,30 -1,39 (11 H, m); ESI+ m/z 403[M+H] <sup>+</sup>	3c 16

#### Procedimiento general 4

5 **[0078]** Algunos de los compuestos intermedios de Fórmula (XII) de la figura 2 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Figura 3

#### Ejemplos 16-22

#### Preparación del intermedio de fórmula (1) de acuerdo con el procedimiento de la Figura 3

10

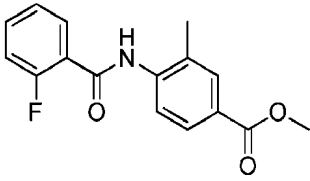
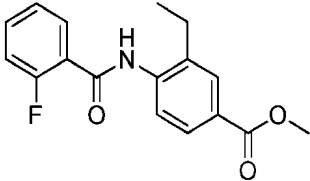
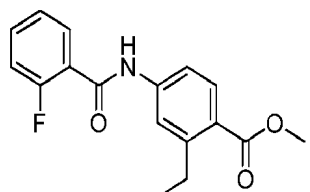
#### [0079]

15 **4a:** Se añadieron TEA (1,2 mmol) y el cloruro de benzoilo disponible en el mercado (1,1 mmol) a 0 °C a una solución de la anilina correspondiente (1 mmol) en DCM (0,16 M). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (500 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/EtOAc para obtener los compuestos de los ejemplos 16-18, 20, 21 descritos en la Tabla 4.

20 **4b:** Una mezcla de la anilina correspondiente (1 mmol), el ácido carboxílico disponible en el mercado (1 mmol), (T<sub>3</sub>P) en DMF (1,2 mmol) y DIPEA (2 mmol) en DMF (0,5 M) se agitó a 45 °C una vez completado. Después de ello, la mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó y se evaporó y el residuo se trituró en éter dietílico para proporcionar los compuestos de los ejemplos 19, 22 descritos en la Tabla 4.

25

Tabla 4

Ejemplo	Estructura del intermedio (1)	HNMR/MS	% de rendimiento del procedimiento
16		RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,95 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,87 - 7,74 (m, 3 H), 7,66 - 7,58 (m, 1 H), 7,42 - 7,33 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H). ESI+ m/z 288[M+H] <sup>+</sup>	4a 95
17		ESI+ m/z 302[M+H] <sup>+</sup>	4a 79
18		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,63 (1 H, s), 7,84 (1 H, d), 7,66 - 7,74 (3 H, m), 7,57 - 7,64 (1H, m), 7,32 - 7,41 (2 H, m), 3,82 (3 H, s), 2,93 (2 H, c), 1,18 (3 H, t); ESI+ m/z 302[M+H] <sup>+</sup>	4a 74

Ejemplo	Estructura del intermedio (1)	HNMR/MS	% de rendimiento del procedimiento
19		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,13 (1 H, s), 9,11 (1 H, d), 8,44 - 8,49 (1 H, m), 8,09 (1 H, d), 3,85-3,91 (3 H, m), 2,64 (3 H, s); ESI+ m/z 330[M+H] <sup>+</sup>	4b 69
20		RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,29 (s, 1 H), 9,25 (s a, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,88 - 7,82 (m, 1 H), 7,82 - 7,76 (m, 1 H), 7,73 (d, J = 3,9 Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H); ESI+ m/z 282[M+H] <sup>+</sup>	4a 66
21		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,24 (1 H, d), 7,74 (1 H, d), 7,67 - 7,71 (1 H, m), 7,61 - 7,64 (1 H, m), 7,51 - 7,59 (2 H, m), 4,07 (3 H, s); ESI+ m/z 326[M+H] <sup>+</sup>	4a 47
22		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,54 (1 H, s), 8,89 (1 H, d), 8,23 - 8,45 (2 H, m), 7,81 - 7,90 (1H, m), 7,62 - 7,81 (3 H, m), 3,89 (3 H, s) ESI+ m/z 325[M+H] <sup>+</sup>	4b 77

#### Procedimiento general 5

#### Ejemplos 23-28

5

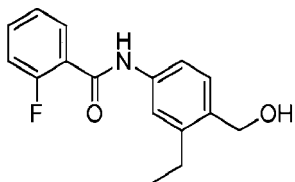
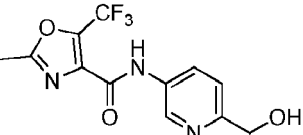
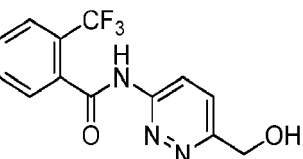
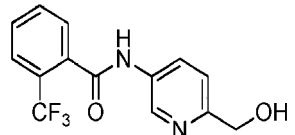
#### Preparación del Intermedio de Fórmula (2) de acuerdo con el procedimiento de la Figura 3

[0080] A una solución de los ésteres mostrados en la tabla 4 (1 mmol) en THF (volumen: 0,5 M), se añadió gota a gota borohidruro de litio 4M en THF (2,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 50 °C una vez completada. Después de ello, se añadió HCl 2N y la mezcla se dejó en agitación a 80 °C durante una hora adicional. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta que el pH alcanzó el valor de 8. Las fases orgánicas se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron para obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH, obteniendo de este modo los compuestos de los ejemplos 23-28.

15

Tabla 5

Ejemplo	Estructura del intermedio (2)	HNMR/MS	% de rendimiento
23		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,76 (s, 1 H), 7,73 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,63 - 7,55 (m, 1 H), 7,43 - 7,32 (m, 3 H), 7,21 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,14 (s a, 1 H), 4,47 (s a, 2 H), 2,27 (s, 3 H) ESI+ m/z 260[M+H] <sup>+</sup>	52
24		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,76 (1 H, s), 7,67 - 7,76 (1 H, m), 7,58 (1 H, d), 7,29 - 7,43 (3 H, m), 7,24 (1 H, s), 7,17 (1 H, d), 5,15 (1 H, t), 4,49 (2 H, d), 2,65 (2 H, c), 1,17 (3 H, t) ESI+ m/z 274[M+H] <sup>+</sup>	87

Ejemplo	Estructura del intermedio (2)	HNMR/MS	% de rendimiento
25		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,28 (1 H, s), 7,66 (1 H, t), 7,51 - 7,61 (3 H, m), 7,29 - 7,38 (3H, m), 5,00 (1 H, t), 4,50 (2 H, d), 2,62 (2 H, c), 1,18 (3 H, t) ESI+ m/z 274[M+H] <sup>+</sup>	78
26		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,10 (s, 1H), 9,09 - 9,01 (m, 1H), 8,49 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,64 (s, 3H) ESI+ m/z 302[M+H] <sup>+</sup>	6
27		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,24 (1 H, d), 7,74 (1 H, d), 7,67 - 7,71 (1 H, m), 7,61 - 7,64 (1 H, m), 7,51 - 7,59 (2 H, m), 4,07 (3 H, s); ESI+ m/z 326[M+H] <sup>+</sup>	44
28		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,05 (1 H, s), 8,29 (1 H, s), 8,12 (1 H, d), 7,57 - 7,85 (5 H, m), 5,26 (1 H, t), 4,51 (2 H, d) ESI+ m/z 297[M+H] <sup>+</sup>	94

Procedimiento general 6

**Ejemplos 29-35**

5

**Preparación del Intermedio de Fórmula (XII) de acuerdo con el procedimiento de la Figura 2**

[0081]

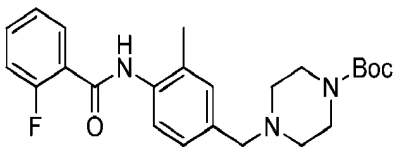
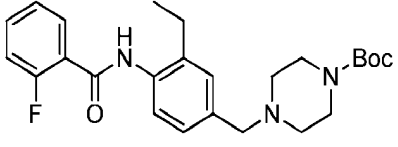
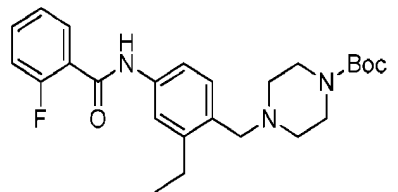
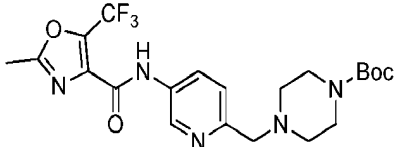
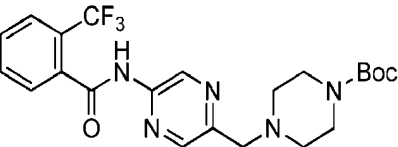
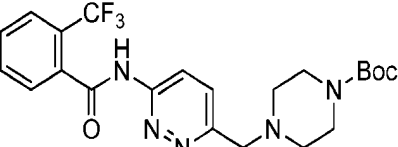
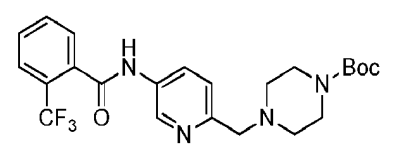
10 6a: Los alcoholes (1 mmol) representados en la tabla 5 se disolvieron en DCM (0,1 M) y la solución se enfrió a °C antes de la adición de tri-bromo-fosfina (1,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C una vez completada. Después de que el disolvente se evaporara el residuo se disolvió en poco volumen de DMF y se añadió a una solución agitada y enfriada de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo disponible en el mercado (1 mmol) y DIPEA (2 mmol) en DMF (0,1 M). Esta mezcla se agitó luego a 0 °C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente una vez completada. La reacción se repartió entre agua y EtOAc, la fase orgánica se separó y se lavó con agua (3 veces), se secó y se concentró hasta obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/AcOEt).

15 6b: Se añadió AIBN (0,3 mmol) a una suspensión del ejemplo 20 (1 mmol) y N-bromosuccinimida (1,1 mmol) en CCl<sub>4</sub> (0,7 M). La mezcla de reacción se dejó agitando a 80 °C una vez completada. La mezcla de reacción se suspendió en una mezcla de DCM/agua. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron para obtener un aceite que se disolvió en un pequeño volumen de DMF y se añadió a una solución agitada y enfriada de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 mmol) disponible comercialmente y DIPEA (2 mmol) en DMF (0,1M). Esta mezcla se agitó luego a 0 °C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente una vez completada. La reacción se repartió entre agua y EtOAc, la fase orgánica se separó y se lavó con agua (3 veces), se secó y se concentró hasta obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/AcOEt).

25 [0082] De acuerdo con los procedimientos anteriores 6a y 6b, se obtuvieron los compuestos indicados en la Tabla 6.

30

Tabla 6

Ejemplo	Estructura	HNMR/MS	% de rendimiento del procedimiento
29		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,91 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,63 - 7,55 (m, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,41 - 7,31 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 3,70 (2 H, s), 3,48 (2 H, s), 2,43 (4 H, s a), 2,28 (3 H, s a), 1,40 (9 H, s) ESI+ m/z 430[M+H]+	6a  57
30		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,87 (1 H, s), 7,72 (1 H, t), 7,54 -7,66 (1 H, m), 7,30-7,47 (3 H, m), 7,14-7,30 (2 H, m), 3,71 (2 H, s a); 3,50 (2 H, s), 2,69 (2 H, c), 2,43 (4 H, s), 1,40 (9 H, s), 1,18 (3 H, t); ESI+ m/z 442[M+H]+	6a  67
31		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,31 (1 H, s), 7,66 (1 H, t), 7,54 - 7,61 (2H, m), 7,52 (1 H, d), 7,30 - 7,38 (2 H, m), 7,20 (1 H, d), 3,43 (2 H, s), 3,29 (2 H, d), 2,69 (2 H, c), 2,51 (4 H, s), 1,40 (9 H, s), 1,18 (3 H, t); ESI+ m/z 442[M+H]+	6a  56
32		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,91 (1 H, s a), 8,88 (1 H, d), 8,21 (1 H, dd), 7,88 (1 H, d), 7,49 (1 H, d), 3,71 (4 H, s a), 3,62 (2 H, s), 2,63 (3H, s), 2), 1,40 (9 H, s); ESI+ m/z 402[M+H]+	6a  16
33		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,43 (1 H, s a), 8,44 (1 H, s), 7,83-7,88 (1 H, m), 7,77 - 7,82 (1 H, m), 7,69 - 7,76 (2 H, m), 3,61 (2 H, s), 2,70 (4 H, t), 2,62 (1 H, s), 2,36 (4 H, s a); 1,40 (9 H, s); ESI+ m/z 465[M+H]+	6b  92
34		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,92 (1 H, s a), 8,40 (1 H, d), 7,69-7,99 (6 H, m), 6,33 (1 H, s a), 6,06 (1 H, s a), 3,61 (2 H, s), 2,70 (4 H, t), 2,62 (1 H, s), 2,36 (4 H, s a); 1,40 (9H; s) ESI+ m/z 464[M+H]+	6a  27
35		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,06 (1 H, s a), 8,24 (1 H, s a), 8,12 (1 H, d), 7,83 (1 H, d), 7,76 (2 H, d), 7,61 - 7,72 (2 H, m), 3,44 (2 H, s), 2,69 (4 H, s a), 2,30 (4 H, s a); ESI+ m/z 465[M+H]+	6a  16

Procedimiento general 7

5

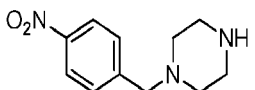
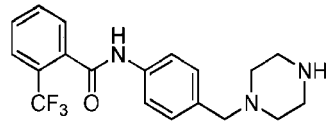
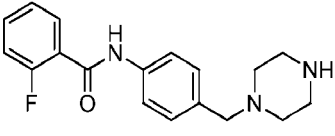
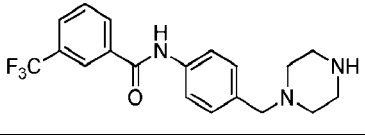
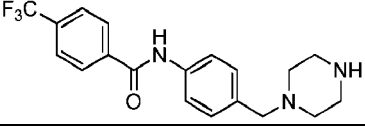
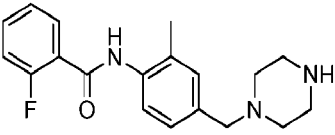
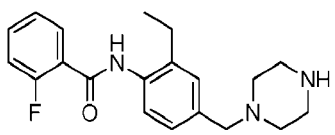
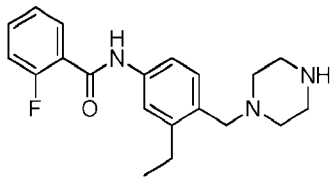
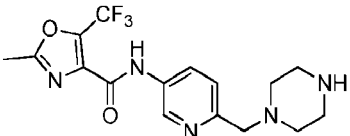
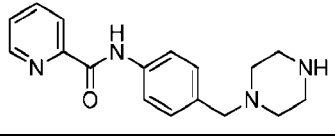
Ejemplos 36-52

**Preparación del intermedio de Fórmula (IV) de acuerdo con el procedimiento de la Figura 1 y preparación del intermedio de Fórmula (XIII) de acuerdo con el procedimiento de la Figura 2**

**[0083]** A una solución de Intermedios (XII) (figura 2) e Intermedios (III) (figura 1) (1 mmol) en DCM (2M), se añadió ácido trifluoroacético (10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente una vez completada. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante SPE-SCX para dar los compuestos indicados en la Tabla 7.

5

Tabla 7

Ejemplo	Estructura de los intermedios (IV) y (XIII)	HNMR/MS	% de rendimiento
36		RMN 1H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) $\delta$ ppm 8,19 (2 H, m), 7,59 (2 H, m), 3,56 (2 H, s), 2,70 (4 H, t), 2,30 (4H, s a); ESI+ m/z 222 [M+H] <sup>+</sup>	92
37		RMN 1H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) $\delta$ ppm 10,50 (1 H, s), 7,76 - 7,89 (2 H, m), 7,65 - 7,76 (2 H, m), 7,61 (2H, s), 7,26 (2 H, d), 2,60 -2,72 (6 H, m), 2,27 (7 H, s a); ESI+ m/z 364 [M+H] <sup>+</sup>	95
38		RMN 1H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) $\delta$ ppm 10,36 (1 H, s), 7,62 - 7,73 (3 H, m), 7,53 - 7,62 (1 H, m), 7,30 - 7,40 (2 H, m), 7,26 (2 H, d), 3,39 (2 H, s), 2,68 (4 H, t), 2,27 (4 H, s a) ESI+ m/z 314 [M+H] <sup>+</sup>	69
39		RMN 1H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) $\delta$ ppm 10,43 (1 H, s), 8,22 - 8,35 (2 H, m), 7,97 (1 H, d), 7,79 (1 H, t), 7,71 (2 H, m), 7,29 (2 H, m), 3,40 (2 H, s), 2,68 (4 H, t), 2,28 (4 H, s a); ESI+ m/z 364 [M+H] <sup>+</sup>	83
40		RMN 1H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) $\delta$ ppm 8,14 (2 H, m), 7,91 (2 H, m), 7,71 (2 H, m), 7,28 (2 H, m), 2,69 (9H, s a), 2,28 (9 H, s a); ESI+ m/z 364 [M+H] <sup>+</sup>	95
41		RMN 1H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) $\delta$ ppm 11,91 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,63 - 7,55 (m, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,41 - 7,31 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 3,70 (2 H, s), 3,48 (2 H, s), 2,43 (4 H, s a), 2,28 (3 H, s a) ESI+ m/z 330[M+H] <sup>+</sup>	95
42		RMN 1H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) $\delta$ ppm 11,87 (1 H, s), 7,72 (1 H, t), 7,54 - 7,66 (1 H, m), 7,30-7,47 (3 H, m), 7,14-7,30 (2 H, m), 3,71 (2 H, s a); 3,50 (2 H, s), 2,69 (2 H, c), 2,43 (4 H, s), 1,18 (3 H, t); ESI+ m/z 342[M+H] <sup>+</sup>	90
43		RMN 1H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) $\delta$ ppm 10,31 (1 H, s), 7,66 (1 H, t), 7,54 - 7,61 (2 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,30 - 7,38 (2 H, m), 7,20 (1 H, d), 3,43 (2 H, s), 3,29 (2H, d), 2,69 (2H, c), 2,51 (4 H, s) ESI+ m/z 342[M+H] <sup>+</sup>	89
44		RMN 1H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) $\delta$ ppm 11,91 (1 H, s a), 8,88 (1 H, d), 8,21 (1 H, dd), 7,88 (1 H, d), 7,49 (1 H, d), 3,71 (4 H, s a), 3,62 (2 H, s), 2,63 (3H, s), 2), ESI+ m/z 372[M+H] <sup>+</sup>	85
45		RMN 1H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) $\delta$ ppm 10,58 (1 H, s), 8,75 (1 H, s), 8,16 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 7,83 (2H, d), 7,68 (1 H, s), 7,27 (2 H, d), 3,38 - 3,44 (2 H, m), 2,68 (4 H, s), 2,28 (4 H, s a) ESI+ m/z 297[M+H] <sup>+</sup>	88

Ejemplo	Estructura de los intermedios (IV) y (XIII)	HNMR/MS	% de rendimiento
46		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10,63 (s, 1 H) 8,86 (d, 1 H) 8,20 (d, 1 H) 7,86 (dd, 1 H) 7,60 (d, 2 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H) 3,90 (d, 1 H) 3,11 (d, 1 H) 2,75 (dd, 1 H) 2,63 -2,71 (m, 1 H) 2,57 (dd, 1 H) 2,49 (s a, 1 H) 2,31 -2,39 (m, 1 H) 2,21 - 2,31 (m, 1 H) 1,91-2,00 (m, 1 H) 1,04 (d, 3 H) ESI+ m/z 379[M+H] <sup>+</sup>	90
47		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10,63 (s, 1 H) 8,86 (d, 1 H) 8,20 (d, 1 H) 7,86 (dd, 1 H) 7,60 (d, 2 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H) 3,90 (d, 1 H) 3,11 (d, 1 H) 2,75 (dd, 1 H) 2,63 -2,71 (m, 1 H) 2,57 (dd, 1 H) 2,49 (s a, 1 H) 2,31 -2,39 (m, 1 H) 2,21 - 2,31 (m, 1 H) 1,91-2,00 (m, 1 H) 1,04 (d, 3 H) ESI+ m/z 379[M+H] <sup>+</sup>	58
48		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7,80 (1 H, td), 7,57 - 7,67 (1 H, m), 7,27 - 7,41 (2 H, m), 7,09 (2H, m), 6,99 (2 H, m), 3,29 (3 H, s), 2,69 (4 H, t), 2,23 (4 H, s a) ESI+ m/z 350[M+H] <sup>+</sup>	99
49		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,43 (1 H, s a), 9,30 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 7,83 - 7,88 (1 H, m), 7,77 - 7,82 (1 H, m), 7,69 - 7,76 (2 H, m), 3,61 (2 H, s), 2,70 (4 H, t), 2,62 (1 H, s), 2,36 (4 H, s a) ESI+ m/z 366[M+H] <sup>+</sup>	93
50		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,92 (1 H, s a), 8,40 (1 H, d), 7,69-7,99 (6 H, m), 3,82 (2 H, s a), 2,70 (4 H, t), 2,36 (4 H, s a) ESI+ m/z 366[M+H] <sup>+</sup>	85
51		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,06 (1 H, s a), 8,24 (1 H, s a), 8,12 (1 H, d), 7,83 (1 H, d), 7,76 (2 H, d), 7,61 - 7,72 (2 H, m), 3,44 (2 H, s), 2,69 (4 H, s a), 2,30 (4 H, s a) ESI+ m/z 365[M+H] <sup>+</sup>	75
52		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8,20 (1 H, s), 7,29 (2 H, d), 7,11 (2 H, d), 6,11 (1 H, d), 3,86 -3,99 (1 H, m), 3,32 (2 H, s), 2,69 (4 H, t), 2,26 (4 H, s a), 1,82 (2 H, dt), 1,47 - 1,69 (4 H, m), 1,36 (2H, dt) ESI+ m/z 303[M+H] <sup>+</sup>	84

**Ejemplos 53-57****Preparación de intermedios de fórmula (VI) de las figuras 1 y 2**

5

Procedimiento general 8

10 **[0084]** El derivado de GNH2 (figura 1) (1 mmol) se disolvió en DMSO (1 ml/mmol) y DIPEA (2 mmol); la reacción se enfrió a 0 °C, después se añadió en porciones el derivado de 2,4-dicloropirimidina (0,98 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua fría y el sólido fue:

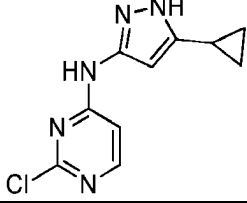
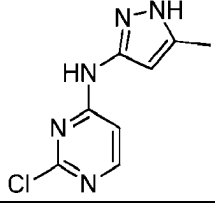
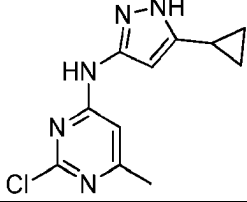
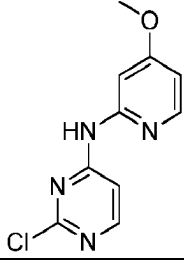
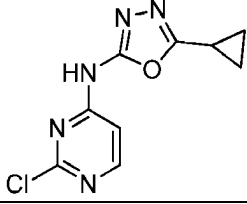
**8a:** filtrado, lavado con agua (3 x 100 ml) y secado a 70 °C al vacío para dar el compuesto deseado.

15 **8b:** disuelto en EtOAc; la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/AcOEt

Procedimiento general 9



**[0085]** Derivado de 2,4-dicloropirimidina (1 mmol), GNH<sub>2</sub> (1 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> disponible comercialmente (0,02 mmol) se suspendieron en DME (0,4M) en nitrógeno en un tubo de microondas. Se añadió Xantphos (0,04 mmol), el tubo se tapó y se sometió a 3 ciclos de retrolenado por evacuación con nitrógeno. La reacción se calentó a 105 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con AcOEt y DCM. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con ciclohexano/AcOEt.

Ejemplos	Intermedio de Fórmula (VI)	HNMR/MS	Procedimiento	% de rendimiento
53		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,17 (1 H, s a), 10,25 (1 H, s a), 8,16 (1 H, d), 7,19 (1 H, s a), 5,96 (1 H, s a), 1,72 -2,04 (1 H, m), 0,88 - 0,99 (2 H, m), 0,65-0,73 (2 H, m) ESI+ m/z 236 [M+H] <sup>+</sup>	8a	64
54		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,12 (1 H, s a), 10,27 (1 H, s a), 8,16 (1 H, s a), 6,85 (1 H, s a), 5,74 - 6,50 (1 H, m), 2,22 (3 H, s) ESI+ m/z 210 [M+H] <sup>+</sup>	8b	64
55		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,13 (1 H, s a), 10,11 (1 H, s a), 7,10 (1 H, s a), 5,70 - 6,21 (1 H, m), 2,27 (3 H, s), 1,83 - 1,93 (1 H, m), 0,89 - 0,96 (2 H, m), 0,64-0,72 (2 H, m) ESI+ m/z 250 [M+H] <sup>+</sup>	8b	36
56		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,57 (1 H, s), 8,34 (1 H, d), 8,17 (1 H, d), 7,83 (1 H, d), 7,17 (1 H, s a), 6,72 (1 H, dd), 3,83 (3 H, s) ESI+ m/z 237 [M+H] <sup>+</sup>	9	21
57		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,03 (s a, 1H), 8,56 (d, 1 H), 7,81 (d, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,16-1,08 (m, 2H), 1,01 - 0,94 (m, 2H) ESI+ m/z 237 [M+H] <sup>+</sup>	9	24

### Ejemplo 58

#### Intermedio de Fórmula (III) de la Figura 1

Preparación de 4-(4-(metoxicarbonil) bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (intermedio (III) cuando W = fenilo, S = COOCH<sub>3</sub>, m = 2 n = 1 Pr = carboxilato de terc-butilo R = H, R<sup>1</sup>=H).

**[0086]** En un matraz de fondo redondo de dos bocas, seco, a una solución de N-(t-Boc)piperazina (1,561 g, 8,38 mmol) y el 4-(bromometil)benzoato de metilo disponible comercialmente (1,6 g, 6,98 mmol) en DCM (Volumen: 20 ml), se añadió N,N-dietil-etanamina (2,92 ml, 20,95 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla se lavó con agua y NaCl saturado después y la capa acuosa resultante se extrajo una vez con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para dar un aceite incoloro que se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de ciclohexano \ EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,3 g; rendimiento del 55,7 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,00 (1 H, s), 7,96 (1 H, d), 7,56 (1 H, d), 7,42 (1 H, t), 3,94 (3 H, s), 3,57 (2 H, s), 3,40 - 3,49 (4 H, m), 2,41 (4 H, t), 1,48 (9 H, s); ESI+ m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>

### **Ejemplo 59**

5

#### **Intermedio de Fórmula (IV) de la Figura 1**

Preparación de 4-(piperazin-1-ilmetil)benzoato de metilo (intermedio (IV) cuando S es COOCH<sub>3</sub>, R=H, R<sup>1</sup>=H, W = fenilo, m = 2 n = 1)

10

**[0087]** En un matraz de fondo redondo de una boca, a una solución de 4-(4-(metoxicarbonil) bencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 3,89 mmol) en DCM (Volumen: 5 ml) enfriados a -15 °C se añadió ácido perfluoroacético (5 ml, 65,3 mmol) y después de 15 minutos de agitación a -15 °C, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se cargó en una columna SPE-SCX (10 g). Después de lavar con 2 volúmenes de la columna con MeOH, el compuesto deseado (847 mg; rendimiento del 93 %) se eluyó con solución de NH<sub>3</sub> 2M en MeOH.

15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,00 (1 H, s), 7,95 (1 H, d), 7,57 (1 H, d), 7,41 (1 H, t), 3,94 (3 H, s), 3,55 (2 H, s), 2,91 (4 H, t), 2,43 (4 H, s a); ESI+ m/z 236 [M+H]<sup>+</sup>.

20

### **Ejemplo 60**

#### **Intermedio de Fórmula (VII) de la Figura 1**

Preparación de 4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il) metil)benzoato de metilo (intermedio (VII) cuando S es COOCH<sub>3</sub>, R=H, R<sup>1</sup>=H, W = fenilo, m = 2 n = 1, X es N, G es 5-ciclopropil-1H-pirazol, Y es H)

25

**[0088]** A una solución de 2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (1,26 g; 5,37 mmol) y 4-(piperazin-1-ilmetil)benzoato de metilo (1,9 g; 8,59 mmol) en DMSO (15 ml), se añadió DIPEA (2,81 ml; 16,1 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después de este tiempo, la DIPEA se evaporó y la mezcla resultante se acidificó con AcOH (1 ml) y se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con agua + AcOH al 0,1 % solo a acetonitrilo + AcOH al 0,1 % solo. Las fracciones relevantes se recogieron y se evaporaron bien. El residuo se cargó en seco en una columna de fase normal y se eluyó con un gradiente de ciclohexano \ EtOAc para dar el compuesto del título (VII) (2,1 g; rendimiento del 93 %).

30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,91 (1 H, s a), 9,32 (1 H, s a), 7,95 (1 H, s), 7,82-7,91 (2H, m), 7,63 (1 H, d), 7,51 (1 H, t), 6,30 (1 H, s a), 6,03 (1 H, s a), 3,87 (3 H, s), 3,66 - 3,73 (4 H, m), 3,59 (2 H, s), 2,43 (3 H, t), 1,82 - 1,91 (1 H, m), 0,86 - 0,93 (2 H, m), 0,61 - 0,67 (2 H, m); ESI+ m/z 434 [M+H]<sup>+</sup>

35

### **Ejemplo 61**

#### **Intermedio de Fórmula (VIII) de la Figura 1**

Preparación del ácido 4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)benzoico (intermedio (VIII) cuando Z es COOH, R=H, R<sup>1</sup>=H, W = fenilo, m = 2 n = 1, X es N, G es 5-ciclopropil-1H-pirazol, Y es H)

45

**[0089]** A una solución del compuesto del ejemplo 60 (331 mg; 0,761 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml), se añadió hidrato de litio (80 mg; 1,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación, los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (2 ml), se acidificó con AcOH (1 ml) y se purificó por cromatografía en fase inversa, eluyendo con agua \ acetonitrilo. Las fracciones relevantes se recogieron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título. (44 mg; rendimiento del 76 %).

50

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,34 (1 H, s a.), 9,31 (1 H, s a), 7,92 (2 H, d), 7,88 (1 H, d), 7,48 (2 H, d), 6,30 (1 H, s a), 6,03 (1 H, s a), 3,70 (4 H, s a), 3,59 (2 H, s), 2,43 (4 H, t), 1,81 -1,90 (1 H, m), 0,86 - 0,93 (2 H, m), 0,61 - 0,67 (2 H, m); ESI+ m/z 420 [M+H]<sup>+</sup>

55

### **Ejemplo 62**

#### **Intermedio de Fórmula (VII) de la Figura 1**

60

Preparación de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(4-nitrobencil)piperazin-1-il) pirimidin-4-amina (intermedio (VII) cuando S es NO<sub>2</sub>, R=H, R<sup>1</sup>=H, W = fenilo, m = 2 n = 1, X es N, G es 5-ciclopropil-1H-pirazol, Y es H)

65

**[0090]** Una solución de 2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il) pirimidin-4-amina (7,5 g, 31,8 mmol), 1-(4-nitrobencil)-piperazina (ejemplo 36) (10,56 g, 47,7 mmol) y DIPEA (16,7 ml, 95 mmol) en DMSO se calentó a 100 °C durante la noche.

**[0091]** La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se filtró. El sólido se lavó dos veces con MeOH/agua 1/1 y se secó al vacío a 60 °C para dar 14 g (pureza del 91 %, sólido marrón, rendimiento del 95 %) del compuesto del título.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,90 (1 H, s), 8,21 (2 H, s), 8,10 (1 H, s), 7,64 (2 H, d), 6,69 (1 H, s a), 5,83 (1 H, s a), 3,67 (2 H, s), 3,51 (4 H, s a), 2,47 (4 H, s a), 1,85 (1 H, s), 0,91 (3 H, s a), 0,67 (2 H, s a); ESI+ m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

### **Ejemplo 63**

10

#### **Intermedio de Fórmula (VIII) de la Figura 1**

Preparación de 2-(4-(4-aminobencil)piperazin-1-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il) pirimidin-4-amina (intermedio (VIII) cuando Z es NH<sub>2</sub>, R=H, R<sup>1</sup>=H, W = fenilo, m = 2 n = 1, X es N, G es 5-ciclopropil-1H-pirazol, Y es H)

15

**[0092]** A una solución de cloruro de amonio (15,8 g, 295 mmol) en agua y metanol, se añadió hierro (9,16 g, 164 mmol), seguido del ejemplo 62 (13,8 g, 32,8 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. La suspensión caliente se filtró a través de una capa de celite y se concentró. Se añadieron agua y Et<sub>2</sub>O, la fase acuosa separada se basificó con NaOH al 32 % y el producto se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 9,64 g (pureza del 96 %, sólido marrón, rendimiento del 75 %) del compuesto del título.

20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,91 (1 H, s a), 9,11 (1 H, s a), 8,10 (1 H, s), 6,86 - 7,00 (2 H, m), 6,59-6,77 (1 H, m), 6,52 (2 H, d), 5,83 (1 H, s a), 4,94 (2 H, s), 3,46 (4 H, s a), 2,25 -2,45 (4 H, m), 1,78-1,91 (1 H, m), 0,90 (2 H, d), 0,66 (2 H, c); ESI+ m/z 391 [M+H]<sup>+</sup>

25

### **Ejemplo 64**

#### **Preparación del compuesto 2 de la tabla 8**

**[0093]** El ácido 2-(trifluorometil)benzoico (0,974 g, 5,12 mmol) se suspendió en tolueno (proporción: 1,000, Volumen: 20 ml), se añadió cloruro de tionilo (1,869 ml, 25,6 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se añadió a una solución de 2-(4-(4-aminobencil)piperazin-1-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il) pirimidin-4-amina (1 g, 2,56 mmol) en piridina (15 ml, 185 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La piridina se evaporó, a continuación se añadieron metóxido de sodio (2 g, 37,0 mmol) y metanol (relación: 1.500, Volumen: 30 ml). Después de 2 horas, el disolvente se evaporó y se añadieron DCM y agua. La fase orgánica separada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía FISH (DCM a DCM/MeOH 9/1) para dar el compuesto del título. (0,9 g, 62,5 % de rendimiento).

30

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,91 (1 H, s), 10,53 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,87 (2 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,54 - 7,76 (4 H, m), 7,32 (2 H, d), 6,31 (1 H, s a), 6,04 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,48 (2H, s), 2,42 (4 H, s a), 1,87 (1 H, s), 0,91 (2 H, d), 0,65 (2 H, d); ESI+ m/z 563 [M+H]<sup>+</sup>

40

### **Ejemplo 65**

#### **Preparación de sal HCl del compuesto 2**

**[0094]** N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida del compuesto 2 (10 g) se suspendió en MeOH (200 ml) y se añadió HCl/MeOH 3N (70 ml). Se agitó durante 15 minutos (se disolvió el precipitado), luego se concentró y el residuo (50 ml) se añadió gota a gota a acetona (500 ml). El precipitado se filtró, se lavó con acetona (2 x 100 ml) y finalmente se secó a alto vacío a 60 °C durante 2 h.

45

50

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,59 (1 H, s a), 11,12 (1 H, s a), 10,76 (1 H, s), 7,93 (1 H, s a), 7,77- 7,90 (4 H, m), 7,72 (2 H, t), 7,61 (2 H, d), 6,47 (1 H, s a), 6,23 (1 H, s a), 4,60 (2 H, d), 4,33 (2 H, s a), 3,59- 3,76 (2 H, m), 3,51 (2 H, d), 3,08- 3,27 (2 H, m), 1,95 (1 H, t), 0,92 - 0,99 (2 H, m), 0,69 - 0,76 (2 H, m); ESI+ m/z 563 [M+H]<sup>+</sup>

### **Ejemplo 66**

55

Procedimientos generales utilizados para preparar compuestos de invenciones (fórmula Ia, Ib, Ic, Id): Procedimiento general 10 (Figura 1)

### **[0095]**

60

**10a:** El ácido benzoico disponible en el mercado (1,3 mmol) se suspendió en tolueno (0,01 M), se añadió cloruro de tionilo (10 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron y el residuo se añadió a una solución del intermedio (VIII) del ejemplo 63 (1 mmol) en piridina (40 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La piridina se evaporó, luego se añadieron NaOMe (2 mmol) y MeOH. Después de 30 minutos, el disolvente se evaporó y se añadieron DCM y agua. La fase orgánica separada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH

65

para dar el compuesto de Fórmula (Ia) indicado en la Tabla 8.

10b: El intermedio VIII del ejemplo 63 (1 mmol), HOBt (1,1 mmol) y EDCI (1,1 mmol) se disolvieron en DMF (0,1 M) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, se añadió el correspondiente ácido benzoico (disponible comercialmente) (1,1 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de la noche, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc varias veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de DCM:MeOH para proporcionar el compuesto de Fórmula (Ib) indicado en la Tabla 8.

10c: El intermedio VIII del ejemplo 63 (1 mmol) y CDI (1 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (relación: 1,000, 0,04M) y DCM (Relación: 0,5, 0,04 M). Después de 2 horas a temperatura ambiente se evaporaron los disolventes, el residuo se disolvió en DMF (Relación: 0,5, 0,04 M) y se añadió la amina correspondiente (1 mmol) y la mezcla se dejó a 60 °C una vez completada. La reacción se vertió luego en agua y se extrajo con AcOEt (3x); las fases orgánicas se recogieron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto de urea de Fórmula (Ic) descrito en la Tabla 8.

10d: El intermedio (VIII) del ejemplo 61 (1 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (1,1 mmol) y clorhidrato de N<sup>1</sup>-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (1,1 mmol) se disolvieron en DMF (0,1 M) y se agitaron a temperatura ambiente hasta su finalización (aproximadamente 30 minutos). Después de este tiempo, se añadió la anilina correspondiente (1,1 mmol) y las mezclas se dejaron en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de la noche, las mezclas se vertieron en agua y se extrajeron con EtOAc varias veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con a gradiente DCM:MeOH para proporcionar el compuesto de Fórmula (Id) indicado en la Tabla 8.

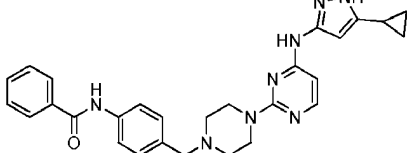
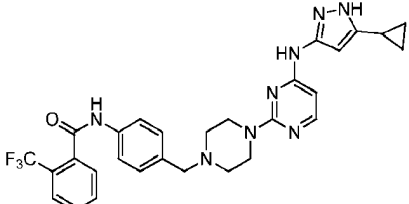
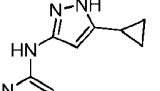
## Ejemplo 67

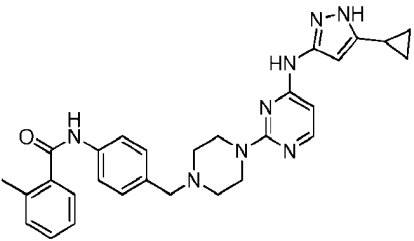
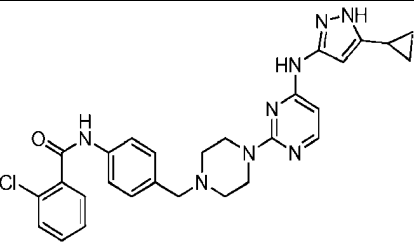
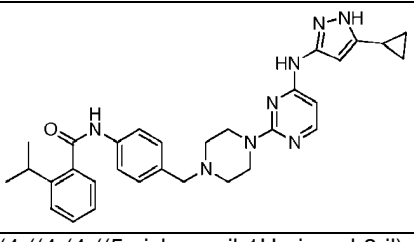
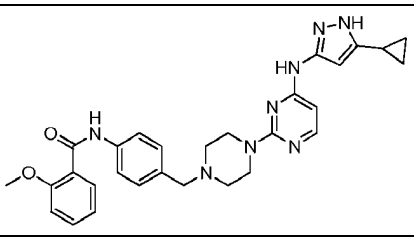
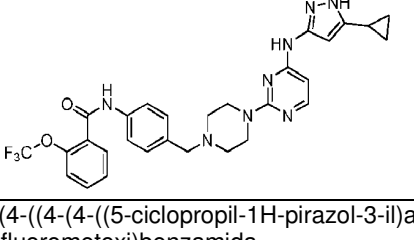
### Procedimiento general 11 (Figura 2)

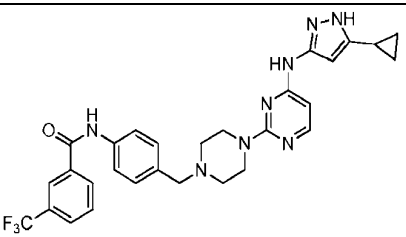
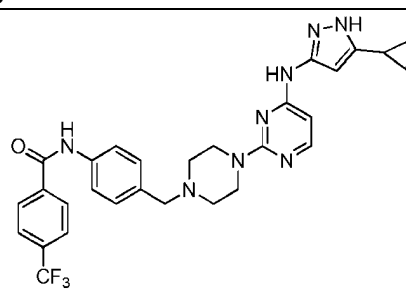
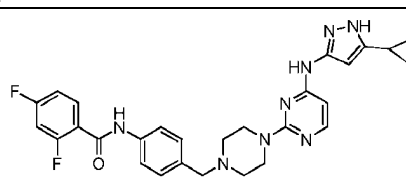
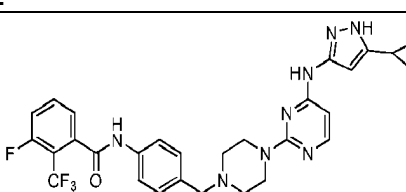
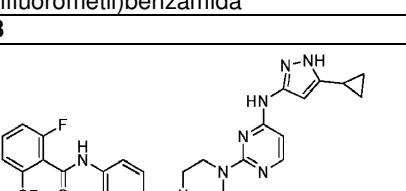
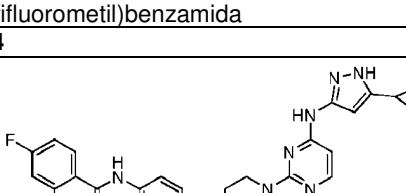
[0096] Una solución del intermedio (VI), (1 mmol), el intermedio (XIII) (1,5 mmol) y DIPEA (3 mmol) en DMSO (0,2M) se calentó a 100 °C durante 6 horas. DIPEA se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con agua + AcOH al 0,1 % solo a acetonitrilo + AcOH al 0,1 % solo. Se recogieron las fracciones relevantes y los disolventes orgánicos se evaporaron bien; se añadió NaOH 1 N y el producto se extrajo con DCM, se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar el compuesto de fórmula indicado en la Tabla 8.

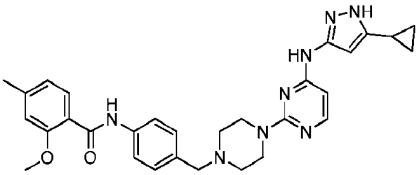
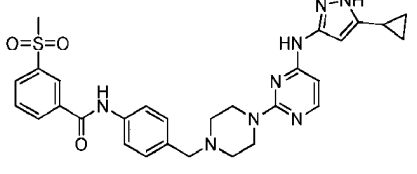
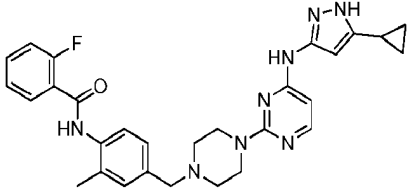
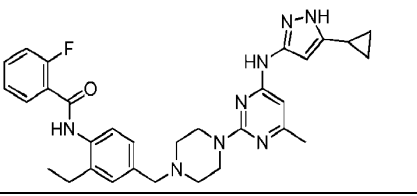
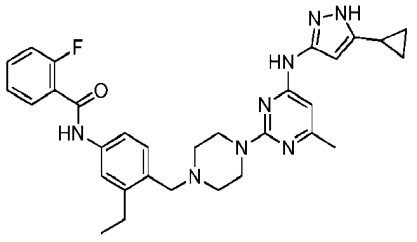
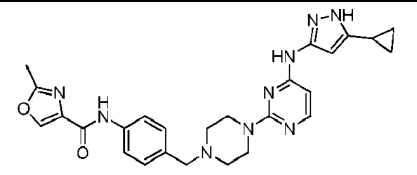
[0097] La tabla muestra, por lo tanto, todos los compuestos preparados de la invención con datos de RMN.

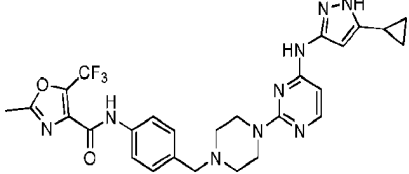
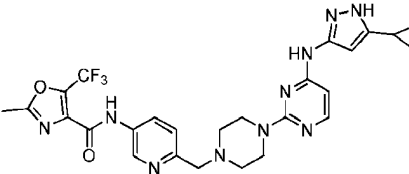
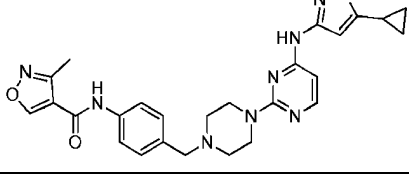
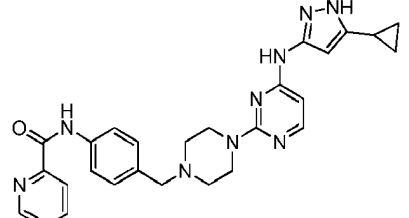
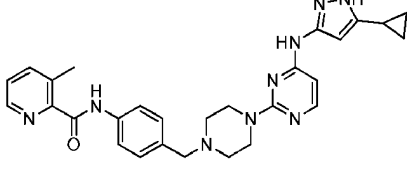
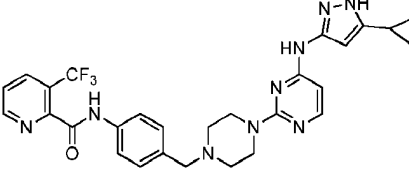
Tabla 8

Compuesto	Ejemplos	Procedimiento	% de rendimiento
<b>1</b>	<b>63</b>	10a	71
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,23 (1H, s), 9,30 (1 H, s a), 7,96 (2 H, d), 7,88 (1 H, d), 7,75 (2 H, m), 7,50- 7,64 (3 H, m), 7,32 (2 H, m), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,42 (4 H, s a), 1,87 (1 H, t), 0,91 (2 H, d), 0,65 (2 H, d)		
ESI+ m/z 495 [M+H] <sup>+</sup>			
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida			
<b>2</b>	<b>53-37;63</b>	11 y 10a	61-28
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,91 (1 H, s), 10,53 (1 H, s), 9,30 (1 H, s a), 7,78- 7,90 (3 H, m), 7,68- 7,75 (2 H, m), 7,66 (2 H, m), 7,32 (2 H, m), 6,32 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,48 (2 H, s), 2,42 (4 H, t), 1,81 -1,92 (1 H, m), 0,86- 0,95 (2 H, m), 0,62 - 0,69 (2 H, m)		
ESI+ m/z 563 [M+H] <sup>+</sup>			
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida			
<b>3</b>	<b>53-38</b>	11	53
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,91 (1 H, s), 10,38 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,87 (1 H, d), 7,68 (3 H, s), 7,57 (1 H, s a), 7,25- 7,42 (4 H, m), 6,34 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,41 (4 H, s a), 1,87 (1 H, s), 0,91 (2 H, d), 0,65 (2 H, d)		

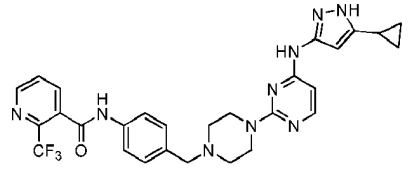
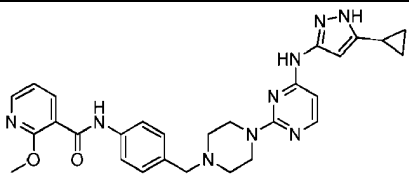
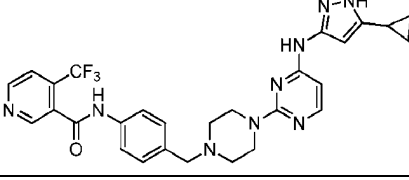
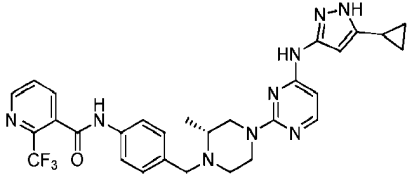
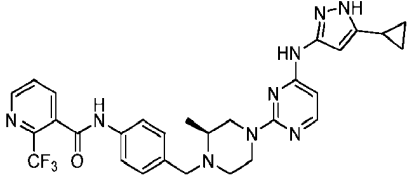
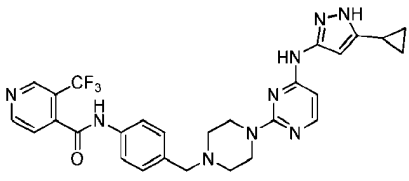
Compuesto	Ejemplos	Procedimiento	% de rendimiento
	ESI+ m/z 513 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-fluorobenzamida			
<b>4</b>	<b>63</b>	10a	63
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,91 (1 H, s), 10,26 (1 H, s), 9,30 (1 H, s a), 7,87 (1 H, s), 7,70 (2 H, s), 7,44 (1 H, s), 7,39 (1 H, s), 7,29 (2 H, s), 7,32 (2 H, s), 6,32 (1 H, s a), 6,04 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,48 (2 H, s), 2,36-2,46 (7 H, m), 1,87 (1 H, s a), 0,91 (2 H, d), 0,65 (2 H, d)		
	ESI+ m/z 509 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metilbenzamida			
<b>5</b>	<b>63</b>	10a	61
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,91 (1 H, s), 10,47 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,88 (1 H, d), 7,69 (2 H, m), 7,55-7,62 (2 H, m), 7,52 (1 H, s), 7,46 (1 H, s), 7,32 (2 H, m), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,48 (2 H, s), 2,41 (4 H, s a), 1,87 (1 H, t), 0,91 (2 H, d), 0,65 (2 H, d)		
	ESI+ m/z 530 [M+H] <sup>+</sup>		
2-cloro-N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)benzamida			
<b>6</b>	<b>63</b>	10a	62
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,92 (1 H, s a), 10,34 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,88 (1 H, d), 7,71 (2 H, d), 7,45 (2 H, d), 7,34-7,40 (1 H, m), 7,20-7,34 (3 H, m), 6,30 (1 H, s a), 6,04 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,48 (2 H, s), 3,17-3,27 (1 H, m), 2,41 (4 H, s a), 1,78-1,96 (1 H, m), 1,15-1,30 (6 H, m), 0,85-0,95 (2 H, m), 0,59-0,71 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 537 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-isopropilbenzamida			
<b>7</b>	<b>63</b>	10a	67
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,91 (1 H, s a), 10,09 (1 H, s), 9,30 (1 H, s a), 7,88 (1 H, d), 7,59-7,76 (3 H, m), 7,51 (1 H, t), 7,30 (2 H, d), 7,20 (1 H, s), 7,07 (1 H, t), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,91 (3 H, s), 3,69 (4 H, s a), 3,48 (2 H, s), 2,41 (4 H, s a), 1,86 (1 H, s), 0,90 (2 H, d), 0,66 (2 H, s a)		
	ESI+ m/z 525 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metoxibenzamida			
<b>8</b>	<b>63</b>	10a	39
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,91 (1 H, s), 10,46 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,88 (1 H, d), 7,61-7,76 (4 H, m), 7,47-7,59 (2 H, m), 7,32 (2 H, d), 6,32 (1 H, s a), 6,06 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,48 (2 H, s), 2,42 (4 H, s a), 1,87 (1 H, t), 0,91 (2 H, d), 0,65 (2 H, d)		
	ESI+ m/z 579 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-(trifluorometoxi)benzamida			

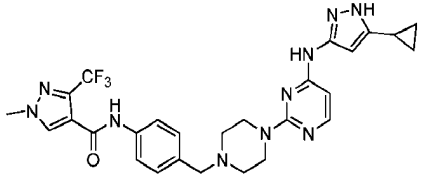
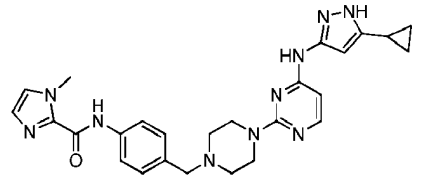
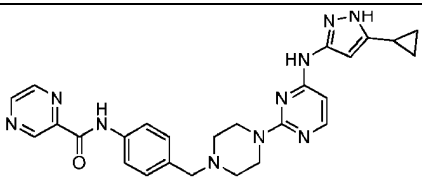
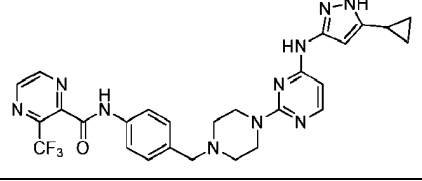
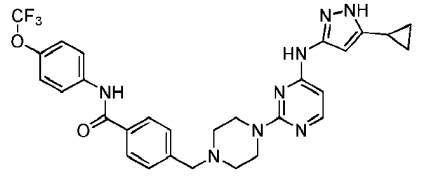
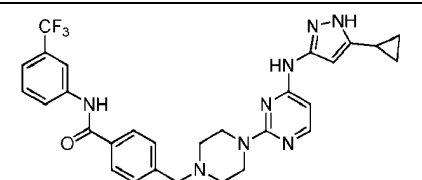
Compuesto	Ejemplos	Procedimiento	% de rendimiento
<b>9</b>	<b>53-39</b>	11	55
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,46 (1H, s), 9,31 (1 H, s a), 8,23 - 8,36 (2H, m), 7,97 (1 H, d), 7,88 (1 H, d), 7,70-7,84 (3 H, m), 7,35 (1 H, t), 7,11 (1 H, d), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,71 (4 H, s a), 3,53 (2 H, s), 2,45 (4 H, t), 1,78 -1,94 (1 H, m), 0,90 (2H, d), 0,64 (2 H, d)	ESI+ m/z 563 [M+H] <sup>+</sup>	
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida			
<b>10</b>	<b>53-40</b>	11	43
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,92 (1H, s a), 10,45 (1H, s), 9,31 (1 H, s a), 8,15 (2 H, m), 7,93 (2 H, m), 7,88 (1 H, d), 7,75 (2 H, m), 7,34 (2 H, m), 6,30 (1 H, s a), 6,06 (1 H, s a), 3,70 (4 H, s a), 3,50 (2 H, s), 2,42 (3 H, s a), 1,87 (1 H, t), 0,91 (2 H, d), 0,65 (2 H, d)	ESI+ m/z 563 [M+H] <sup>+</sup>	
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida			
<b>11</b>	<b>63</b>	10a	42
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1 H, s), 10,38 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,87 (1 H, d), 7,71- 7,81 (1 H, m), 7,68 (2 H, d), 7,37-7,48 (1 H, m), 7,32 (2 H, d), 7,23 (1 H, t), 6,32 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,41 (4 H, t), 1,79 -1,92 (1 H, m), 0,91 (2 H, d), 0,65 (2 H, d)	ESI+ m/z 531 [M+H] <sup>+</sup>	
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2,4-difluoro -benzamida			
<b>12</b>	<b>63</b>	10a	54
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1 H, s), 10,63 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,87 (2 H, d), 7,57- 7,70 (3 H, m), 7,51 (1 H, d), 7,33 (2 H, d), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,42 (4 H, s a), 1,87 (1 H, t), 0,91 (2 H, d), 0,65 (2 H, d)	ESI+ m/z 581 [M+H] <sup>+</sup>	
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida			
<b>13</b>	<b>63</b>	10a	19
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1 H, s), 10,77 (1 H, s), 9,30 (1 H, s a), 7,88 (1 H, d), 7,69- 7,81 (3 H, m), 7,62 (2 H, m), 7,34 (2 H, m), 6,32 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,42 (4 H, s a), 1,87 (1 H, t), 0,91 (2 H, d), 0,65 (2 H, d)	ESI+ m/z 581 [M+H] <sup>+</sup>	
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida			
<b>14</b>	<b>63</b>	10a	60
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1 H, s), 10,55 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,88 (1 H, d), 7,79 (2 H, d), 7,57 - 7,74 (3 H, m), 7,32 (2 H, d), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,42 (4 H, s a), 1,77- 1,93 (1 H, m), 0,91 (2 H, d), 0,65 (2 H, d)	ESI+ m/z 581 [M+H] <sup>+</sup>	
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida			
<b>15</b>	<b>63</b>	10a	33cv

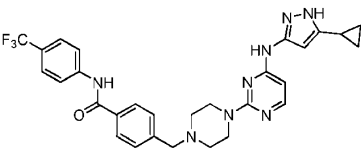
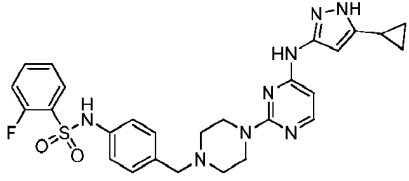
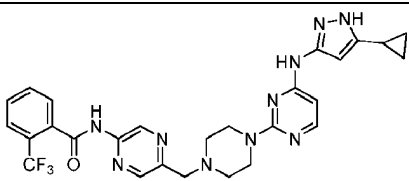
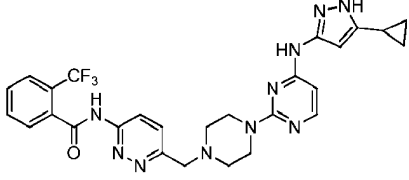
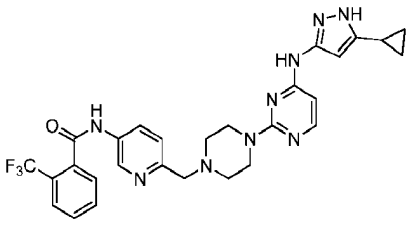
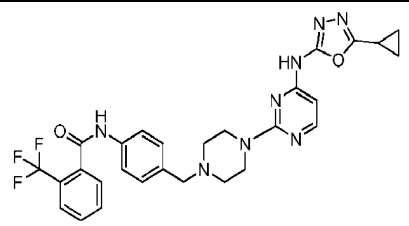
Compuesto	Ejemplos	Procedimiento	% de rendimiento
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1 H, s), 10,00 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,87 (1 H, d), 7,69 (2 H, m), 7,62 (1 H, d), 7,30 (2H, m), 7,03 (1 H, s), 6,90 (1 H, d), 6,32 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,93 (3 H, s), 3,69 (4 H, s a), 3,48 (2 H, s), 2,35 -2,46 (7 H, m), 1,79- 1,93 (1 H, m), 0,90 (2 H, d), 0,59 - 0,70 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 539 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metoxi-4 -metilbenzamida	<b>16</b>	<b>63</b>	<b>37</b>
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,51 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 8,48 (1 H, t), 8,30 (1 H, dt), 8,15 (1 H, dt), 7,81-7,90 (2 H, m), 7,75 (2 H, d), 7,35 (2 H, d), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1H, s a), 3,70 (4 H, s a), 3,50 (2 H, s), 2,43 (4 H, t), 1,79-1,93 (1 H, m), 0,86- 0,95 (2 H, m), 0,64 (2H, m)		
	ESI+ m/z 573 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida	<b>17</b>	<b>53-41</b>	<b>11</b>
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1 H, s), 9,76 (1 H, s), 9,30 (1 H, s a), 7,88 (1 H, d), 7,74 (1 H, t), 7,55- 7,63 (1 H, m), 7,45 (1 H, d), 7,31- 7,41 (2 H, m), 7,24 (1 H, s), 7,19 (1 H, d), 6,32 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,70 (4 H, s a), 3,48 (2 H, s), 2,37-2,48 (4 H, m), 2,28 (3 H, s), 1,82 - 1,93 (1 H, m), 0,91 (2 H, d), 0,60 - 0,68 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 527 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2- fluorobenzamida	<b>18</b>	<b>55-42</b>	<b>11</b>
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,87 (1 H, s), 9,76 (1 H, s), 9,17 (1 H, s a), 7,72 (1 H, t), 7,54 -7,66 (1 H, m), 7,30-7,47 (3 H, m), 7,14-7,30 (2 H, m), 6,22 (1 H, s a), 6,03 (1 H, s a), 3,71 (4 H, s a), 3,50 (2 H, s), 2,67 (2 H, c), 2,43 (4 H, s a), 1,79 -1,91 (1 H, m), 1,18 (3 H, t), 0,90 (2 H, d), 0,58 - 0,70 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 555 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) -6-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-2-etilfenil)-2- fluorobenzamida	<b>19</b>	<b>55-43</b>	<b>11</b>
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,87 (1H, s a), 10,32 (1 H, s), 9,18 (1 H, s a), 7,67 (1H, td), 7,50- 7,62 (3 H, m), 7,30- 7,39 (2 H, m), 7,24 (1 H, d), 6,21 (1 H, s a), 6,03 (1 H, s a), 3,68 (4 H, s a), 3,46 (2 H, s), 2,73 (2 H, c), 2,42 (4 H, d), 2,12 (3 H, s), 1,81- 1,91 (1 H, m), 1,21 (3 H, t), 0,90 (2H, d), 0,59 - 0,68 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 555 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) -6-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)-3-etilfenil)-2- fluorobenzamida	<b>20</b>	<b>63</b>	<b>10a</b>
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,04 (1 H, s), 9,30 (1 H, s a), 8,62 (1 H, s), 7,87 (1 H, d), 7,77 (2 H, m), 7,29 (2 H, m), 6,31 (1 H, s a), 6,04 (1 H, s a), 3,65- 3,73 (4 H, m), 3,47 (2 H, s), 2,41 (4 H, t), 1,82- 1,90 (1 H, m), 0,86- 0,94 (2 H, m), 0,61 -0,67 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 500[M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metiloxazol-4 -carboxamida	<b>21</b>	<b>63</b>	<b>10a</b>
			<b>35</b>

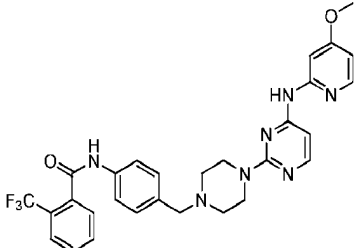
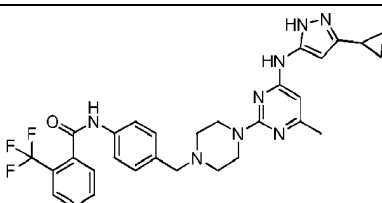
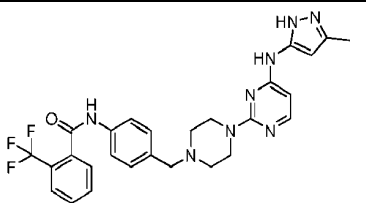
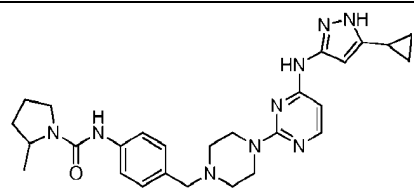
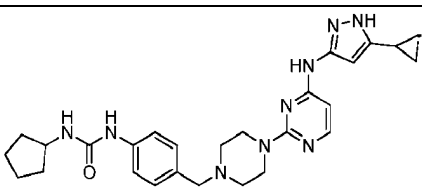
Compuesto	Ejemplos	Procedimiento	% de rendimiento
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,51 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,87 (1 H, d), 7,76 (2 H, m), 7,32 (2 H, m), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,62 (3H, s), 2,41 (4 H, t), 1,81 -1,91 (1 H, m), 0,85- 0,95 (2 H, m), 0,61-0,68 (2H, m)		
	ESI+ m/z 568[M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida	<b>53-44</b>	11	16
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,79 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 8,88 (1 H, d), 8,21 (1 H, dd), 7,88 (1 H, d), 7,49 (1 H, d), 6,30 (1 H, s a), 6,04 (1 H, s a), 3,71 (4 H, s a), 3,62 (2H, s), 2,63 (3 H, s), 2,47 (3 H, s a), 1,81- 1,92 (1 H, m), 0,86- 0,94 (2 H, m), 0,61 -0,67 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 569[M+H] <sup>+</sup>		
N-(6-((4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida	<b>63</b>	10a	26
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,17 (1 H, s), 9,43 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,87 (1 H, d), 7,64 (2 H, d), 7,32 (2 H, d), 6,31 (1 H, s a), 6,04 (1 H, s a), 3,64- 3,73 (4 H, m), 3,48 (2 H, s), 2,44 (3 H, s), 2,37-2,43 (4 H, m), 1,81 -1,91 (1 H, m), 0,90 (2 H, dd), 0,61 -0,68 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 500 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida	<b>53-45</b>	11	58
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,61 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 8,75 (1 H, d), 8,17 (1 H, d), 8,08 (1 H, t), 7,87 (3 H, d), 7,62- 7,75 (1 H, m), 7,33 (2 H, d), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,70 (4 H, s a), 3,50 (2 H, s), 2,43 (4 H, s a), 1,87 (1 H, s a), 0,90 (2 H, d), 0,65 (2 H, d)		
	ESI+ m/z 496 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)picolinamida	<b>63</b>	10a	38
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,51 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 8,51 - 8,56 (1H, m), 7,84- 7,91 (1 H, m), 7,76- 7,84 (3 H, m), 7,52 (1 H, dd), 7,32 (2 H, d), 6,32 (1 H, s a), 6,05 (1H, s a), 3,70 (4 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,58 (3 H, s), 2,37 -2,46 (4 H, m), 1,81 -1,91 (1 H, m), 0,85 -0,95 (2 H, m), 0,61 - 0,68 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 510 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-metil-picolinamida	<b>63</b>	10a	12
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,69 (1 H, s), 8,94 (1 H, d), 8,35 - 8,42 (1 H, m), 7,88 (1 H, d), 7,81 (1 H, dd), 7,69 (2 H, m), 7,34 (2 H, m), 6,31 (1 H, s a), 6,04 (1 H, s a), 3,70 (4H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,43 (4 H, s a), 1,81 -1,92 (1 H, m), 0,85 - 0,95 (2 H, m), 0,61 -0,69 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 564 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)3-(trifluorometil)-picolinamida	<b>63</b>	10a	12



Compuesto	Ejemplos	Procedimiento	% de rendimiento
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,66 (1H, s), 9,31 (1 H, s a), 8,87 (1 H, d), 8,22 (1 H, d), 7,83- 7,90 (2 H, m), 7,64 (2 H, m), 7,34 (2 H, m), 6,32 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,42 (4 H, s a), 1,82 -1,91 (1 H, m), 0,91 (2 H, d), 0,62 - 0,69 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 564 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-(trifluorometil)-nicotinamida			
<b>28</b>	<b>63</b>	10a	63
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,18 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 8,34 (1 H, dd), 8,06 (1 H, dd), 7,88 (1 H, d), 7,69 (2 H, m), 7,32 (2 H, m), 7,16 (1 H, dd), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 4,00 (3 H, s), 3,69 (4 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,41 (4 H, s a), 1,81 - 1,92 (1 H, m), 0,91 (2 H, d), 0,60 - 0,69 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 525 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil) fenil)-2-metoxi-nicotinamida			
<b>29</b>	<b>63</b>	10a	51
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1 H, s a.), 10,74 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 8,96 - 9,03 (2H, m), 7,88 (1 H, d), 7,91 (1 H, d), 7,65 (2 H, m), 7,34 (2 H, m), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,70 (4 H, s a), 3,50 (2 H, s), 2,42 (4 H, s a), 1,82 -1,91 (1 H, m), 0,86 -0,96 (2 H, m), 0,60 - -0,69 (2H, m)		
	ESI+ m/z 564 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-4-(trifluorometil)-nicotinamida			
<b>30</b>	<b>53-46</b>	11	53
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,94 (1H, s a), 10,66 (1H, s a), 9,35 (1 H, s a), 8,87 (1 H, d), 8,21 (1 H, d), 7,82- 7,90 (2 H, m), 7,63 (2 H, d), 7,34 (2 H, d), 6,27 (1 H, s a), 6,06 (1 H, s a), 4,05-4,30 (2 H, m), 3,98 (1 H, d), 3,06- 3,26 (2 H, m), 2,90- 3,06 (1 H, m), 2,68 (1 H, s a), 2,43 (1H, s a), 2,09 (1 H, s a), 1,81- 1,93 (1 H, m), 1,16 (3 H, d), 0,87- 0,97 (2 H, m), 0,58 - 0,69 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 578 [M+H] <sup>+</sup>		
(R)-N-(4-((4-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)nicotinamida			
<b>31</b>	<b>53-47</b>	11	46
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,93 (1H, s a), 10,65 (1H, s), 9,33 (1 H, s a), 8,87 (1 H, d), 8,21 (1 H, d), 7,82- 7,90 (2 H, m), 7,63 (2 H, m), 7,34 (2 H, m), 6,27 (1 H, s a), 6,06 (1 H, s a), 4,07-4,26 (2 H, m), 3,98 (1 H, d), 3,09- 3,23 (2 H, m), 2,98 (1 H, dd), 2,67 (1 H, d), 2,44 (1 H, d), 2,09 (1H, t), 1,82- 1,93 (1 H, m), 1,15 (3 H, d), 0,87- 0,97 (2 H, m), 0,61 - 0,68 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 578 [M+H] <sup>+</sup>		
(S)-N-(4-((4-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)nicotinamida			
<b>32</b>	<b>63</b>	10a	23
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,72 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 9,10 (1 H, s), 9,03 (1 H, d), 7,88 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,63 (2 H, m), 7,34 (2 H, m), 6,31 (1 H, s a), 6,03 (1 H, s a), 3,69 (4 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,42 (4 H, s a), 1,81 -1,92 (1 H, m), 0,84- 0,96 (2 H, m), 0,57 -0,72 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 564 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-isonicotinamida			
<b>33</b>	<b>63</b>	10a	21

Compuesto	Ejemplos	Procedimiento	% de rendimiento
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,84 - 12,02 (1 H, m), 10,01 - 10,18 (1 H, m), 9,19-9,38 (1 H, m), 8,43- 8,61 (1 H, m), 7,81 -7,97 (1 H, m), 7,55- 7,74 (2 H, m), 7,25- 7,38 (2 H, m), 6,21 - 6,41 (1H, m), 5,95- 6,19 (1 H, m), 3,99 (3 H, s), 3,60- 3,75 (4 H, m), 3,42- 3,51 (2 H, m), 2,36 -2,46 (4 H, m), 1,77- 1,94 (2 H, m), 0,82 - 0,98 (2H, m), 0,58-0,70 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 567 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida	<b>34</b>	<b>63</b>	10a
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1H, s a), 10,27 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,87 (1 H, d), 7,78 (2 H, d), 7,44 (1 H, s), 7,29 (2 H, d), 7,08 (1 H, d), 6,31 (1 H, s a), 6,04 (1 H, s a), 4,00 (3 H, s), 3,61- 3,76 (4 H, m), 3,48 (2 H, s), 2,41 (4 H, t), 1,80- 1,92 (1 H, m), 0,84 -0,96 (2 H, m), 0,60 - 0,70 (2H, m)		16
	ESI+ m/z 499 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-1-metil-1H -imidazol-2-carboxamida	<b>35</b>	<b>63</b>	10a
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d36</i> 37 6) δ ppm 11,91 (1 H, s a), 10,71 (1 H, s), 9,31 (2 H, d), 8,94 (1 H, d), 8,79- 8,85 (1 H, m), 7,87 (3 H, d), 7,34 (2 H, d), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,70 (4 H, s a), 3,50 (2 H, s), 2,42 (4 H, t), 1,81 -1,93 (1 H, m), 0,90 (2 H, d), 0,60 - 0,68 (2 H, m)		21
	ESI+ m/z 497 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil) pirazin-2-carboxamida	<b>36</b>	<b>63</b>	10a
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,91 (1 H, s a), 10,85 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 9,11 (1 H, s), 9,05 (1 H, s), 7,88 (1 H, d), 7,67 (2 H, d), 7,37 (2 H, d), 6,33 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,70 (4 H, s a), 3,50 (2 H, s), 2,43 (4 H, s a), 1,87 (1 H, s a), 0,91 (2 H, d), 0,65 (2 H, d)		14
	ESI+ m/z 565 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-pirazin-2-carboxamida	<b>37</b>	<b>61</b>	10d
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,92 (1H, s a), 10,39 (1H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,90 (2 H, d), 7,94 (2 H, d), 7,52 (2 H, d), 7,37 (2 H, d), 6,31 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,71 (4 H, s a), 3,61 (2H, s), 2,38- 2,48 (4 H, m), 1,80- 1,92 (1 H, m), 0,81- 0,97 (2 H, m), 0,59 - 0,68 (2 H, m)		37
	ESI+ m/z 579 [M+H] <sup>+</sup>		
4-((4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzamida	<b>38</b>	<b>61</b>	10d
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, <i>DMSO-d6</i> ) δ ppm 11,92 (1H, s a), 10,51 (1 H, s), 9,32 (1 H, s a), 8,27 (1 H, s), 8,06 (1 H, d), 7,97 (2 H, d), 7,88 (1 H, d), 7,61 (1 H, t), 7,53 (2 H, d), 7,46 (1 H, d), 6,32 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,72 (4 H, s a), 3,62 (2 H, s), 2,39-2,48 (4 H, m), 1,76 - 1,91 (1 H, m), 0,81- 0,96 (2 H, m), 0,58 - 0,67 (2 H, m)		10
	ESI+ m/z 563 [M+H] <sup>+</sup>		
4-((4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)-fenil)benzamida			

Compuesto	Ejemplos	Procedimiento	% de rendimiento
<b>39</b>	<b>61</b>	10d	7
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, Acetona) δ ppm 9,85 (s, 1 H) 8,35 - 8,51 (m, 1 H) 8,11 (d, J= 8,31 Hz, 2 H) 7,91 - 8,05 (m, 3 H) 7,72 (d, J=8,31 Hz, 2 H) 7,59 (d, J=7,83 Hz, 2 H) 6,48 (s a, 1 H) 5,99 - 6,17 (m, 1 H) 5,63 (s, 1 H) 3,82 - 3,95 (m, 1 H) 3,64 - 3,74 (m, 2 H) 2,85 (s a, 31 H) 1,88 - 1,99 (m, 1 H) 0,88 - 1,00 (m, 2 H) 0,67 - 0,77 (m, 2 H) ESI+ m/z 563 [M+H] <sup>+</sup>		
4-((4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-N-(4-(trifluorometil) fenil)-benzamida			
<b>40</b>	<b>53-48</b>	11	59
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,91 (1 H, s), 10,54 (1 H, s), 9,29 (1 H, s a), 7,77 - 7,90 (2 H, m), 7,68 (1 H, d), 7,30- 7,45 (2 H, m), 7,19 (2 H, m), 7,07 (2 H, m), 6,31 (1 H, s a), 6,03 (1 H, s a), 3,64 (4 H, s a), 3,38 (2 H, s), 2,33 (4 H, t), 1,80- 1,93 (1 H, m), 0,90 (2 H, d), 0,63 (2 H, s) ESI+ m/z 549 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-fluorobenzenosulfonamida			
<b>41</b>	<b>53-49</b>	11	22
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,90 (1 H, s a), 11,42 (1 H, s), 9,33 (2 H, s a), 8,51 (1 H, s), 7,82- 7,92 (2 H, m), 7,68- 7,82 (3 H, m), 6,31 (1 H, s a), 6,04 (1 H, s a), 3,77 (1 H, s a), 3,71 (5H, s a), 2,55 (1 H, s), 1,92 (2 H, s), 1,80- 1,90 (1 H, m), 0,87 - 0,95 (2H, m), 0,63-0,69 (2 H, m) ESI+ m/z 565 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(5-((4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)benzamida			
<b>42</b>	<b>53-50</b>	11	27
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,92 (1 H, s a), 11,74 (1 H, s a), 9,32 (1 H, s a), 8,40 (1 H, d), 7,69-7,99 (6 H, m), 6,33 (1 H, s a), 6,06 (1 H, s a), 3,82 (2 H, s a), 3,71 (3 H, s a), 1,87 (1H, s a), 0,91 (3 H, s a), 0,65 (2 H, s a) ESI+ m/z 565 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(6-((4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piridazin-3-il)-2-(trifluorometil)benzamida			
<b>43</b>	<b>53-51</b>	11	10
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,94 (1H, s a), 11,11 (1 H, s a), 9,41 (1 H, s a), 8,17 (1H, s a), 7,64- 7,93 (5 H, m), 6,35 (1 H, s a), 6,05 (1 H, s a), 3,77 (1 H, s a), 3,70 (1 H, s a), 3,55 (2 H, s a), 2,55 (2 H, s), 1,92 (1 H, s), 1,82 -1,91 (1 H, m), 1,23- 1,31 (1 H, m), 0,87- 0,98 (2 H, m), 0,67 (2 H, quin) ESI+ m/z 564 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(6-((4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)piridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzamida			
<b>44</b>	<b>57-37</b>	11	40
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,96 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,75 - 7,63 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,73 (s a, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,42 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,14 (tt, J = 5,0, 8,5 Hz, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 2H), 0,97-0,91 (m, 2H) ESI+ m/z 555 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((4-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida			
<b>45</b>	<b>56-37</b>	11	38

Compuesto	Ejemplos	Procedimiento	% de rendimiento
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,39 (1 H, s), 9,72 (1 H, s), 8,07 (1 H, d), 8,02 (1 H, d), 7,63- 7,73 (3 H, m), 7,62 (2 H, s), 7,28- 7,40 (4 H, m), 6,65 (1 H, d), 6,53- 6,61 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,74 (4 H, s a), 3,49 (2 H, s), 2,44 (4 H, s a)		
	ESI+ m/z 564 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((4-metoxipiridin-2-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-benzamida			
<b>46</b>	<b>55-37</b>	11	49
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,87 (1 H, s a.), 10,53 (1 H, s), 9,18 (1 H, s a), 7,77-7,88 (2H, m), 7,62- 7,74 (4 H, m), 7,32 (2 H, d), 5,93- 6,36 (2 H, m), 3,69 (4 H, s a), 3,48 (2 H, s a), 2,41 (4 H, s a), 2,08-2,16 (3 H, m), 1,79- 1,92 (1 H, m), 0,90 (2 H, d), 0,60 - 0,68 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 577 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) -6-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida			
<b>47</b>	<b>54-37</b>	11	41
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,86 (1 H, s), 10,53 (1 H, s), 9,31 (1 H, s a), 7,76 - 7,90 (3 H, m), 7,63- 7,75 (4 H, m), 7,32 (2 H, d), 6,04- 6,44 (2 H, m), 3,69 (4 H, s a), 3,48 (2 H, s), 2,41 (4 H, s a), 2,19 (3 H, s)		
	ESI+ m/z 537 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((3-metil-1H-pirazol-5-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-benzamida			
<b>48</b>	<b>63</b>	10c	22
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,91 (1 H, s a.), 9,31 (1 H, s a), 7,98 (1 H, s), 7,87 (1 H, d), 7,46 (2 H, d), 7,17 (2 H, d), 6,30 (1H, s a), 6,04 (1 H, s a), 4,05 (1H, td), 3,68 (4 H, s a), 3,39- 3,55 (3 H, m), 3,32- 3,39 (1 H, m), 2,39 (4 H, t), 1,79-2,05 (4 H, m), 1,47- 1,63 (1 H, m), 1,13 (3 H, d), 0,79- 0,98 (2 H, m), 0,54 - 0,76 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 502 [M+H] <sup>+</sup>		
N-(4-((4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirrolidina-1 - carboxamida			
<b>49</b>	<b>53-52</b>	11	47c
	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,91 (1 H, s a.), 9,30 (1 H, s a), 8,21 (1 H, s), 7,87 (1 H, d), 7,33 (2 H, d), 7,16 (2 H, d), 6,31 (1 H, s a), 6,11 (1 H, d), 5,95- 6,08 (1 H, m), 3,93 (1 H, sxt), 3,67 (4H, s a), 3,41 (2 H, s a), 2,38 (4 H, s a), 1,77 -1,91 (3 H, m), 1,48 -1,71 (4 H, m), 1,29 - 1,42 (2 H, m), 0,90 (2 H, d), 0,59 - 0,68 (2 H, m)		
	ESI+ m/z 502 [M+H] <sup>+</sup>		
1-ciclopentil-3-(4-((4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)urea			

### Evaluación farmacológica de los compuestos de la invención

- 5 **[0098]** Los compuestos de Fórmula (I), de acuerdo con la invención, se han estudiado *in vitro* para establecer su actividad inhibitoria de la FYN quinasa potencial y su eficacia en un modelo celular para probar la inhibición de la quinasa, así como para establecer la eficacia de los mejores compuestos, resultantes de la selección *in vitro*, en experimentos de hiperalgesia inducida y comportamiento del dolor en un modelo de artrosis en ratas. PP2, 4-amino-5-(4-clorofenil)-7-(dimetiletil) pirazolo [3,4-d] pirimidina, una herramienta farmacológica capaz de inhibir selectivamente los miembros de las quinasas de la familia SRC (Hanke et al., J. of Biological Chemistry 271 (2):695-701) se usó como fármacos comparativos.
- 10

[0099] Los resultados obtenidos se resumen en las siguientes Tablas 9-12.

**Ejemplo 68**

5 Ensayo de quinasa *in vitro*.

[0100] Los ensayos para determinar la actividad inhibitoria de la quinasa de los compuestos se realizaron utilizando un dispositivo automático de manipulación de líquidos (Microlab STAR Flamilton) y la plataforma de análisis de quinasa Z'-LYTE™, una plataforma de ensayo basada en transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) compatible con aplicaciones de cribado de alto rendimiento (HTS). El ensayo emplea un formato de enzima acoplada basada en de fluorescencia y utiliza la sensibilidad diferencial de péptidos fosforilados y no fosforilados a la escisión proteolítica. Los compuestos de prueba se evaluaron en una prueba de detección de FYN activa (recombinante humano, 62,7 kDa). La enzima deseada se incubó en una microplaca de bajo volumen de 384 pocillos con un sustrato peptídico sintético, ATP y diferentes concentraciones de inhibidores, que varía desde 10<sup>-10</sup> M hasta 10<sup>-5</sup> M de concentración final. Las muestras que representan el 0 % de inhibición (o la actividad enzimática total) estaban en presencia de un diluyente del compuesto (1 % de DMSO final) en el tampón de reacción (Hepes 50 mM, MgCl2 10 mM, EGTA 1 mM, Brij-35 al 0,01 %, pH 7,5).

[0101] Se seleccionaron concentraciones de ATP cerca de la Km para la quinasa y una concentración óptima de enzima que fosforila el 20-40 % del péptido Z'-LYTE™ Tyr 2 en una incubación de una hora. Todos los reactivos se diluyeron en tampón de reacción y la reacción de la quinasa se llevó a cabo en un volumen total de 10 µl, durante 60 minutos a 25°C. Los controles de ensayo de fosforilación al 0 % (es decir, sin ATP) y de fosforilación al 100 % (es decir, péptido fosforilado sintéticamente suministrado), incluidos en cada placa, permitieron calcular el porcentaje de fosforilación logrado en el pocillo de reacción específico. Los controles de 0 % de inhibición y 0 % de fosforilación (es decir, 100 % de inhibición) definen el rango dinámico en la pantalla. Al final de la incubación, una reacción secundaria (la Reacción de Desarrollo) comenzó añadiendo 5 µl de Reactivo de Desarrollo, que contiene una proteasa específica del sitio que reconoce y escinde los péptidos no fosforilados, y se interrumpió después de 60 minutos con 5 µl/muestra de reactivo de parada. Medición de la cumarina (Ex. 400 nm, Em. 460 nm) y fluoresceína (Ex. 400 nm, Em. 535 nm) las señales de emisión se realizaron mediante un lector de placas de fluorescencia (Envision, PerkinElmer).

[0102] Los compuestos se analizaron en un intervalo e concentraciones 10<sup>-6</sup>-10<sup>-9</sup> M.

[0103] Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición y los valores de IC50 se calcularon mediante ajuste de curva no lineal utilizando el software GraphPad™ Prism.

[0104] La actividad inhibitoria de la FYN quinasa de ejemplos representativos de compuestos de Fórmula (I) se presenta en la siguiente tabla.

40

Tabla 9: INHIBICION DE FYN QUINASA

Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM) INHIBICION DE FYN	Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM) INHIBICION DE FYN	Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM) INHIBICION DE FYN
1	96	23	103	45	441
2	9	24	1100	46	29
3	70	25	105	47	41
4	17	26	9	48	37
5	23	27	27	49	69
6	89	28	237	PP2	46
7	150	29	8		
8	39	30	180		
9	>1000	31	667		
10	950	32	17		
11	16	33	74		
12	29	34	1450		
13	23	35	282		
14	16	36	8		
15	220	37	>1000		
16	122	38	>1000		
17	30	39	>1000		
18	94	40	280		
19	1020	41	4		
20	86	42	663		
21	42	43	27		
22	424	44	>1000		

**[0105]** Tal como muestra la Tabla 9, los inhibidores de Fyn quinasa más potentes de Fórmula (I) resultaron ser los compuestos 2, 11, 14, 26, 29, 36 y 41. Por lo tanto, los compuestos ventajosos son aquellos en los que A es el grupo fenilo o piridilo o pirazinilo, preferentemente orto-sustituido al grupo amídico B con el sustituyente -CF<sub>3</sub>.

5 **[0106]** Adicionalmente, el compuesto preferido resultante tiene G siendo 1-H-pirazol-3-ilo, sustituido, más preferentemente en la posición 5 con el grupo ciclopropilo, como se muestra por los mismos compuestos indicados anteriormente.

10 **[0107]** Como se desprende de la Tabla 9, PP2 fue menos eficaz.

**Ejemplo 69**

Modelo celular para probar la inhibición de la quinasa: Ensayo de gen indicador (GR)

15 **[0108]** Para determinar si los compuestos de la invención eran activos también en un modelo celular, se estableció un ensayo de indicador génico en una línea celular (JB6 Cl 41-5a (P +)) que se sabe que activa la quinasa Fyn a través de un estímulo inflamatorio (TNF $\alpha$ ). El ensayo GR mide la activación del factor de transcripción nuclear NF- $\kappa$ B, situado aguas abajo de la ruta de activación de Fyn. Los productos activos en este análisis deben penetrar en la célula e inhibir la ruta de activación de NF- $\kappa$ B.

20 Ensayo de indicador génico

25 **[0109]** La línea epitelial murina JB6 Cl 41-5a (P+) (ATCC® n.º cat. CRL-2010) se transfectó de forma estable con el vector pGL4.32[luc2P/NF $\kappa$ B-RE/Hygro] (Promega). La selección clonal se logró limitando la dilución en MEM (+ SSE de Earle +1,5 g/l de bicarbonato de sodio + 0,1 mM NEAA) + GlutaMAX™ -I, +1 mM piruvato sódico, + 5 % de FBS + 80  $\mu$ g/ml de higromicina B. Los clones se analizaron para determinar su respuesta al estímulo de TNF $\alpha$ . Las células transfectadas obtenidas (JB6 (P +) NF $\kappa$ B-RE-luc2P T3-C10) contenían un gen de luciferasa de luciérnaga (luc2P) bajo el control del promotor TATA mínimo con múltiples elementos de respuesta del Factor Nuclear- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B-REs). Estos NF $\kappa$ B-REs son secuencias de unión a ADN para el factor de transcripción NF- $\kappa$ B.

30 **[0110]** Se usaron células JB6 (P +) NF $\kappa$ B-RE-luc2P T3-C10 para el análisis de la modulación de la actividad de NF- $\kappa$ B, después de la estimulación con TNF $\alpha$ , por los inhibidores de Fyn (Hwang et al.; Biochem. Pharmacol. 2009, 77 (7):1213-22).

35 **[0111]** Se sembraron 6000 células/pocillo en una placa de 96X pocillos. Después de 24 horas se administró un nuevo medio sin antibióticos. Después de 24 h más, las células se trataron previamente con los diferentes compuestos durante 1 hora y luego se estimularon con 2 ng/ml de TNF $\alpha$  durante 4 h. En cada experimento siempre se utilizaron dos estándares positivos, y cada condición probada se analizó por cuadruplicado.

40 **[0112]** El análisis de luciferasa se realizó con ONE-Glo™ + ToxLuciferase Reporter y el kit de ensayo de viabilidad celular (Promega). Este ensayo combinó la química del ensayo de luciferasa con un marcador de viabilidad celular para comprender mejor la expresión del gen informador en el contexto de la salud celular. El ensayo utiliza un proceso de dos etapas. La primera parte del ensayo fue un ensayo de fluorescencia no lítico (ensayo de viabilidad celular CellTiter-Fluor™) que midió el número relativo de células vivas en una población de cultivo, ya que mide una actividad proteasa conservada y constitutiva dentro de las células vivas. La actividad de la proteasa de células vivas se restringió a células viables intactas y se midió utilizando un sustrato peptídico permeante de células fluorogénico (glicilfenilalanil-aminofluorocumarina; GF-AFC). La señal fluorescente generada, proporcional al número de células vivas, se midió con el lector de microplacas EnVision (PerkinElmer) utilizando una longitud de onda de excitación de 400 nm y una longitud de onda de emisión de 500 nm.

50 **[0113]** La segunda parte del ensayo utiliza el sistema de ensayo de luciferasa ONE-Glo™ para cuantificar la expresión del gen informador de luciferasa de luciérnaga. El ensayo ONE-Glo™ contenía un sustrato de fluoro-luciferina, más tolerante a los componentes de la muestra que los reactivos de ensayo de luciferasa estándar. La luminiscencia se midió con el lector de microplacas EnVision (PerkinElmer).

55 **[0114]** Los compuestos de Fórmula (I) se probaron para determinar su capacidad para penetrar en la célula e inhibir la ruta de activación de NF- $\kappa$ B.

60 **[0115]** Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente Tabla 10.

Tabla 10: Inhibición del gen indicador (GR)

Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM) Inhibición de GR		Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM) Inhibición de GR
2	190		26	247
4	788		27	1343

Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM) Inhibición de GR		Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM) Inhibición de GR
8	766		29	973
12	430		32	1000
13	493		36	>2000
14	603		41	>2000
17	>2000		43	1053
18	1366		PP2	505
21	854			
23	1933			

[0116] Tal como muestra la Tabla 10, algunos compuestos de la invención, en particular, los compuestos de los Ejemplos 2 y 26 demostraron poder penetrar en la célula e inhibir a una concentración submicromolar la activación de la FYN quinasa, a través de la estimulación de TNF- $\alpha$ . También el comparador estándar PP2 demostró poder ingresar a la celda y ser efectivo en este modelo.

### **Ejemplo 70**

#### **Toxicidad en células JB6**

[0117] El análisis de toxicidad celular en JB6 CI 41-5a (P +) es importante para determinar si los resultados obtenidos en el ensayo de GR se deben al efecto farmacológico o al efecto de toxicidad de los productos.

[0118] El estudio se realizó con el siguiente método:

La línea epitelial murina JB6 CI 41-5a (P+) (ATCC® n.º cat. CRL-21010) se usó para analizar la toxicidad celular de los productos mediante el método MTT. Se sembraron 10<sup>4</sup> células/pocillo en una placa de 96X pocillos con MEM al 5 %. 48 horas después de colocar en placa las células, se trataron previamente con los diferentes compuestos y estándares positivos durante 1 hora y luego se estimularon con TNF $\alpha$  (para simular las mismas condiciones experimentales utilizadas en el ensayo del gen indicador) durante 4 y 24 horas. Al final del tiempo de incubación, se extrajo el medio y se sustituyó con una mezcla 10: 1 de MEM al 5 % MTT (2 mg/ml) durante 1 hora a 37<sup>o</sup> C en la incubadora de células. El MTT es una sal de tetrazolio especialmente útil para analizar la cuantificación de células vivas metabólicamente activas; funciona al ser metabolizado por las deshidrogenasas mitocondriales para formar un colorante de formazán (sal). Después de esta incubación, se eliminó el sobrenadante y la sal precipitada se disolvió con 100  $\mu$ l de DMSO. A continuación se leyó la placa a 540 nm. Se utilizaron 100  $\mu$ l de DMSO solo (sin células) como blanco, que se restó de la medida de cada muestra.

[0119] Los compuestos de la invención demostraron una toxicidad celular escasa en la línea celular JB6 después de 24 horas de incubación. Los compuestos 2, 21 y 26, como compuestos representativos de la Fórmula (I) de la invención mostraron un porcentaje de vitalidad celular residual a 3  $\mu$ molar superior al 50 %, mientras que la supuesta referencia estándar PP2 era mucho más tóxica, exhibiendo en la misma concentración solo un 18 % de la vitalidad celular residual.

### **Ejemplo 71**

#### **Selectividad de la quinasa**

[0120] El compuesto 2, como compuesto representativo de la invención, se examinó para determinar la selectividad de la quinasa.

[0121] Su potencial actividad de inhibición de la quinasa se estudió en un panel estándar de aproximadamente 100 ensayos de quinasa humana por Cerep. Como ya se muestra en la Tabla 2, presenta una inhibición de la FYN quinasa de 10<sup>-9</sup> M. Entre las otras quinasas examinadas de la familia SRC, el compuesto 2 inhibió a todos ellos con una Cl<sub>50</sub> mayor que la concentración de 10<sup>-7</sup> M y con una relación de potencia promedio de aproximadamente 100. El compuesto 2 fue prácticamente inefectivo para más del 70 % de las quinasas restantes examinadas, una RET parcial, CDK2, FLT-3 y FLT-4, que fueron inhibidas por encima del 50 % a una concentración de 10<sup>-7</sup> M. Por el contrario, PP2 fue mucho menos selectivo para las quinasas de la familia SRC. De hecho, su inhibición Cl<sub>50</sub> (10<sup>-9</sup> M) para estas quinasas fue la siguiente:

- a) Compuesto 2: : FYN (9), SRC (730), LYN (1400), YES (270), BLK (480), LCK (450) y HCK (3200);  
 b) PP2: FYN (44), SRC (70), LYN (64), YES (61), BLK (132), LCK (67) y HCK (61);

### **Ejemplo 72**

#### **Descripción de la actividad farmacológica en "vivo" de los compuestos de la invención**

[0122] Se ha demostrado que los compuestos de fórmula (I) son potentes analgésicos en varios modelos de dolor inflamatorio, crónico y neuropático.

[0123] Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico, incluyendo, pero no limitado a: dolor postoperatorio, migraña, dolor resultante de diversas formas de traumatismo, así como el dolor crónico, dolor neuropático, dolor por cáncer, dolor causado por la artritis.

[0124] La eficacia de los compuestos de Fórmula (I) para el tratamiento del dolor inflamatorio y neuropático se ha determinado utilizando los siguientes modelos animales *in vivo*.

**Dolor inflamatorio inducido por CFA en ratas.**

[0125] Se inyectaron ratas Wistar macho en la almohadilla posterior derecha con 300 µg de *Mycobacterium tuberculosis* en 100 µl de parafina líquida (adyuvante completo de Freund; CFA). Setenta y dos horas después, los compuestos 2 y 26 se administraron por vía subcutánea y 24 h después de la administración, la respuesta a la estimulación mecánica nociva se evaluó midiendo el umbral de retirada de la pata (PWT) con un analgesímetro del tipo Randall-Selitto. Se sujetó suavemente a los animales y se aplicó una presión cada vez mayor a la superficie dorsal de la pata lateral (tratada con CFA) y la pata contralateral a través de una punta de plástico con forma de cúpula.

[0126] El 100 % de protección significa que el animal tratado con el compuesto y CFA puede tolerar el mismo estímulo (peso) que el animal de control que no ha recibido tratamiento con CFA. La tabla 11 muestra los resultados obtenidos en este modelo de CFA, para dos compuestos representativos de Fórmula (I) en comparación con PP2.

Tabla 11: % de efecto protector frente a hiperalgesia inducida por CFA

Compuesto	concentración de 3 µmolar	concentración de 10 µmolar
Compuesto 2	100	-
Compuesto 26	100	-
PP2	45	47

[0127] Los resultados mostrados en la Tabla 11 demostraron que los compuestos 2 y 26, dos compuestos representativos de la invención, administrados por vía local (i.d.), fueron ambos inhibidores muy potentes de la hiperalgesia inducida por CFA, mientras que los dos comparadores demostraron ser menos potentes en este paradigma experimental.

**Ejemplo 73**

Farmacocinética

[0128] El compuesto 2 administrado a ratas a 1 mg/kg por vía oral mostró una biodisponibilidad oral del 51 % y una AUC (0-24 h) de 877 ng \* h/ml.

[0129] En comparación, en las mismas condiciones experimentales, PP2 mostró una biodisponibilidad oral mucho menor: AUC 160 ng \* h/ml.

[0130] Por lo tanto, la actividad oral del Ejemplo 2 se examinó en un modelo de artrosis inducida en la rata descrita en el siguiente experimento.

**Ejemplo 74**

Artrosis por rotura de menisco inducida quirúrgicamente en ratas (MMT)

[0131] Se utilizaron ratas Sprague Dawley macho (Charles River) con aproximadamente 350 g de peso corporal. Se anestesió a las ratas usando isoflurano al 2,5 % en oxígeno con una velocidad de flujo de 1L por minuto. Se afeitó la pata trasera derecha y se preparó quirúrgicamente. Se expuso y seccionó el ligamento colateral medial. Se cogió el menisco con un hemostato y se reflejó proximalmente hacia el fémur. Se cortó el menisco en todo su grosor en el punto más estrecho. La capa de tejido conjuntivo y la piel se cerraron con suturas de seda Vicryl 8-0 y 4-0 recubiertas, respectivamente. Se sometió a los animales operados de forma simulada a un procedimiento idéntico, con la excepción de que el ligamento colateral medial estaba expuesto pero no cortado. Después de un periodo de recuperación de 2 semanas, se evaluó la hiperalgesia mecánica durante las siguientes 4 semanas, una vez a la semana, antes y 90 minutos después de la administración de fármacos. El tratamiento farmacológico oral se realizó durante 28 días, a partir de los 14 días posteriores a la cirugía. Seis semanas después de la cirugía, se sacrificó a las ratas (diez animales por grupo) y se retiró la rodilla ipsilateral para el análisis histopatológico. Los compuestos 2



de la invención a 10 y 30 mg/kg y PP2 a 10 mg/kg se disolvieron diariamente en solución salina a 5 ml/kg, por vía oral.

[0132] El máximo efecto posible (% MPE) se calculó mediante la siguiente fórmula:

5

$$100^* (\text{Compuesto-vehículo}) / (\text{Simulado} - \text{Vehículo})$$

[0133] Los resultados se muestran en la Tabla 12 siguiente

Tabla 12: Comportamiento de dolor en un modelo de rata con artrosis									
Días después de la cirugía/Grupos	Días después de la cirugía/umbral de dolor (g)					Umbral del dolor: MPE (%)			
	14	21	28	35	42	21	28	35	42
Simulado	485	465	443	403	377	-	-	-	-
Vehículo	315	275	288	293	277	-	-	-	-
Compuesto 2 10 mg/kg	308	333	323	313	298	30,5	22,6	18,2	21
Compuesto 2 30 mg/kg	305	358	343	335	320	44	35,5	38,2	43
PP2 10 mg/kg	285	278	267	262	253	1,8	0	0	0

10

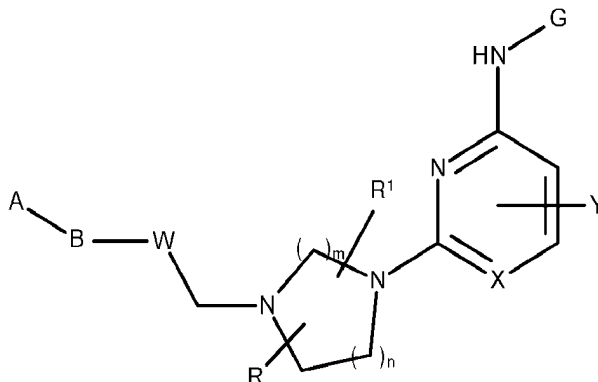
[0134] La tabla 12 muestra que el compuesto 2, el compuesto preferido de Fórmula (I) de la invención fue capaz de reducir de manera dependiente de la dosis el comportamiento de dolor en un modelo de artrosis en ratas, durante todo el período del tratamiento, cinco semanas, comenzando dos semanas después del MMT quirúrgico. Por el contrario, PP2, el comparador de FYN quinasa estándar fue ineficaz a 10 mg/kg, mientras que sus dosis más altas no fueron toleradas. También es posible que esta inactividad de PP2 se deba a su mala absorción oral, como se ha mostrado anteriormente en el párrafo de farmacocinética.

15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):

5



(I)

en la que:

- 10 A se selecciona entre fenilo, anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>),  
donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados  
independientemente entre halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-  
15 C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, amino, hidroxilo, ciano, carboxamida, sulfonamida, metanosulfonilo,  
dicho anillo heterocíclico de 5-6 miembros es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o  
más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, amino, hidroxilo, ciano, carboxamida,  
sulfonamida, metanosulfonilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
20 dicho cicloalquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
B se selecciona independientemente de -CONH-, -NHCO-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHCONH-;  
W es un grupo fenilo o heteroarilo que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de N,  
O y S, siendo dicho fenilo o dicho heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos alquilo  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);  
R y R<sup>1</sup> se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
25 m es 2;  
n es 1;  
X es N;  
Y se selecciona independientemente entre H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-OH, CN;  
G es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S,  
30 y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.
- 35 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es fenilo.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que A es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre  
halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo.
- 40 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que A es fenilo sustituido con trifluorometilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A se selecciona entre oxazol, piridilo, imidazol, pirazol y pirazinilo,  
opcionalmente sustituido con trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), trifluorometoxi.
- 45 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es una pirrolidina, opcionalmente sustituida con metoxi.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que G es 1-H-pirazol.
- 50 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que G es 1-H pirazol sustituido con el grupo ciclopropilo.

## 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

- N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida
- 5 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-fluorobenzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metilbenzamida  
 2-cloro-N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-isopropilbenzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metoxibenzamida
- 10 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-(trifluorometoxi)benzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2,4-difluorobenzamida
- 15 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida
- 20 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metoxi-4-metilbenzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-fluorobenzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) -6-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-2-etilfenil)-2-fluorobenzamida
- 25 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) -6-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)-3-etilfenil)-2-fluorobenzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida
- 30 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida  
 N-(6-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)piridin-3-il)-2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida
- 35 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)picolinamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-metilpicolinamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)picolinamida
- 40 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-(trifluorometil)nicotinamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metoxinicotinamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-4-(trifluorometil)nicotinamida
- 45 (R)-N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)-2-metil-piperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)nicotinamida  
 (S)-N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)-2-metil-piperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)nicotinamida
- 50 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)isonicotinamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida
- 55 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)pirazin-2-carboxamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida  
 4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzamida
- 60 4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida  
 4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-fluorobencenosulfonamida
- 65 N-(5-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)benzamida  
 N-(6-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)piridazin-3-il)-2-

- (trifluorometil)benzamida  
 N-(6-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)piridin-3-il)-2-(trifluorometil)benzamida  
 5 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida  
 N-(4-((4-(4-((4-metoxipiridin-2-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-fenil)-2-(trifluorometil)benzamida  
 N-(4-((4-(4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino) -6-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida  
 10 N-(4-((4-(4-((3-metil-1H-pirazol-5-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-fenil)-2-(trifluorometil)benzamida  
 N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-2-metilpirrolidin-1-carboxamida  
 1-ciclopentil-3-(4-((4-(4-((3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino) pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)metil)fenil)urea.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, seleccionado del grupo que consiste en N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida y N-(4-((4-(4-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino) pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-metil)fenil)-3-(trifluorometil) picolinamida.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o su sal y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 13. Un compuesto de fórmula (I) o su sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso como medicamento.
14. Un compuesto de Fórmula (I) o su sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el uso en la inhibición de una FYN quinasa.
- 25 15. Un compuesto de Fórmula (I) o su sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la FYN quinasa.
- 30 16. El compuesto para su uso de la reivindicación 15, en el que una enfermedad o trastorno mediado por la FYN quinasa es artritis, incluyendo artrosis, artritis reumatoide y artritis psoriásica, dolor agudo y crónico, tal como dolor por artrosis y por artritis reumatoide, dolor visceral, dolor asociado con el cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, dolor agudo y crónico, dolor postoperatorio, migraja.



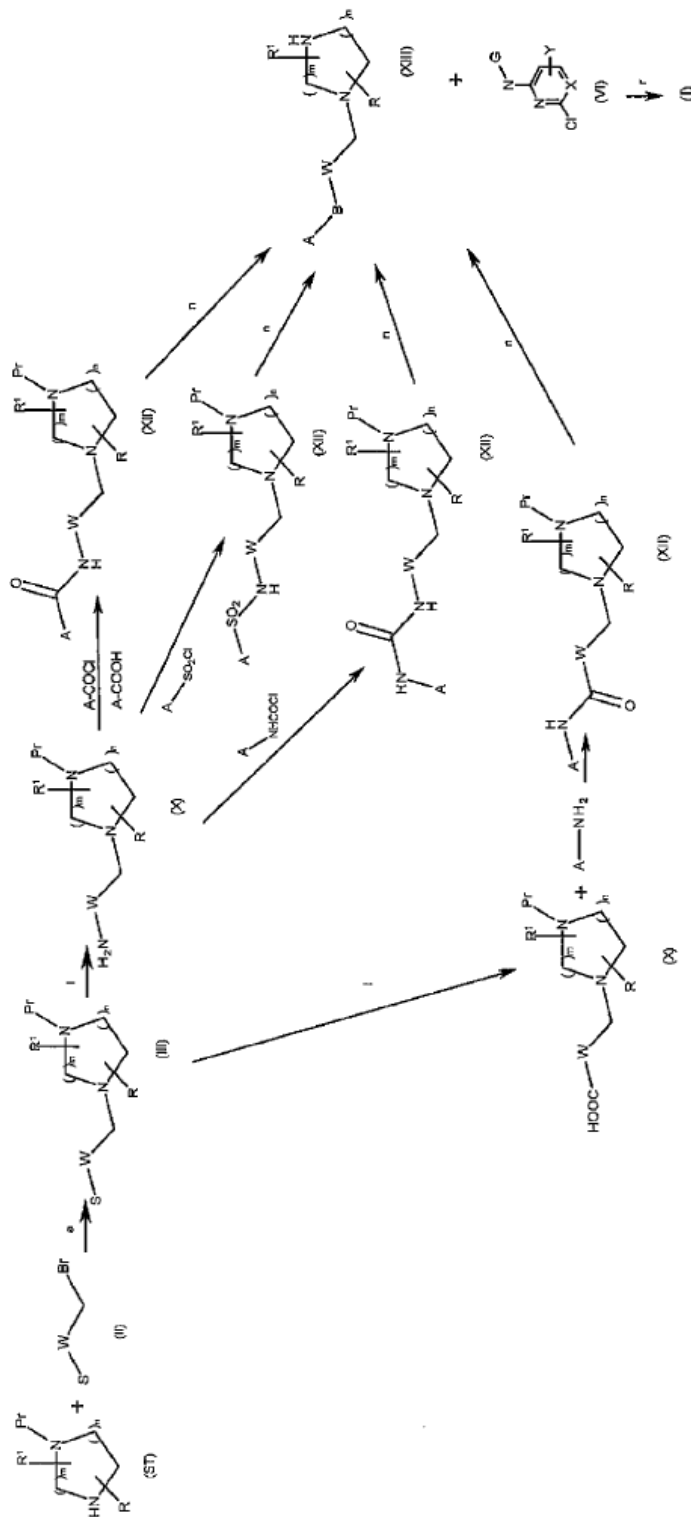


Figura 2

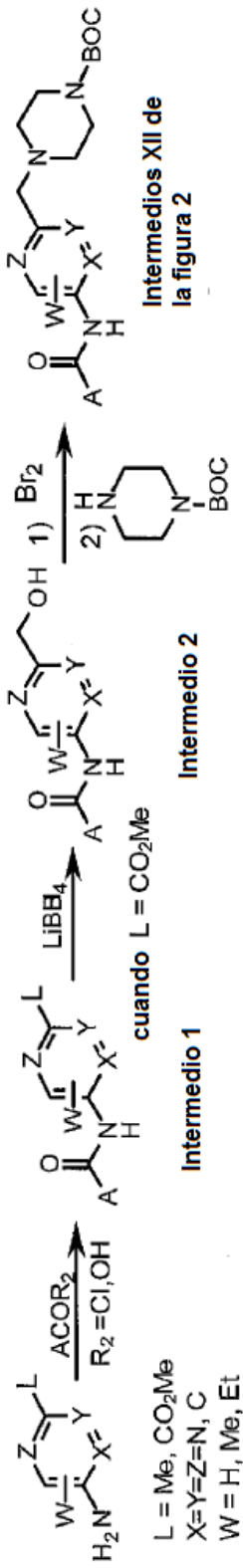


Figura 3