

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 735**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06701619 .6**
96 Fecha de presentación: **01.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1846394**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE PIRAZOLILAMINOPIRIDINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASAS.**

30 Prioridad:
04.02.2005 US 650053 P
16.02.2005 US 653329 P
29.09.2005 US 721633 P

73 Titular/es:
ASTRAZENECA AB
151 85 Södertälje , SE

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.03.2012

72 Inventor/es:
DAVIES, Audrey;
LAMB, Michelle;
LYNE, Paul;
MOHR, Peter;
WANG, Bin;
WANG, Tao y
YU, Dingwei

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.03.2012

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 375 735 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).

DESCRIPCION

Derivados de pirazolilaminopiridina útiles como inhibidores de quinasas .

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazol, a sus composiciones farmacéuticas y métodos de uso. Además, la presente invención se refiere al uso de estos derivados de pirazol en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento y la prevención de cánceres.

10

Antecedentes de la invención

[0002] Las tirosina quinasas receptoras (RTK) son una subfamilia de proteínas quinasas que desempeñan un papel crítico en la señalización celular y están implicadas en una diversidad de procesos relacionados con el cáncer, incluyendo proliferación celular, supervivencia, angiogénesis y metástasis. En la actualidad se han identificado hasta 100 RTK diferentes incluyendo quinasas relacionadas con tropomiosina (Trk).

15

[0003] Las Trk son los receptores de alta afinidad activados por un grupo de factores solubles denominados neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros —TrkA, TrkB y TrkC. Entre las NT están (i) el factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa la TrkA, (ii) el factor de crecimiento derivado de cerebro (BDNF) y la NT-4/5 que activan la TrkB y (iii) la NT3 que activa la TrkC. Cada receptor de Trk contiene un dominio extracelular (unión a ligando), una región transmembrana y un dominio intracelular (que incluye un dominio quinasa). Tras la unión del ligando, la quinasa cataliza la autofosforilación y desencadena rutas de transducción de señales aguas abajo.

20

25

[0004] Las Trk se expresan ampliamente en tejido neuronal durante su desarrollo, donde las Trk son críticas para el mantenimiento y la supervivencia de estas células. Sin embargo, continúa cuestionándose un papel postembrionario para el eje (o ruta) de Trk/neurotrofina. Hay informes que muestran que las Trk desempeñan un papel importante tanto en el desarrollo como en la función del sistema nervioso (Patapoutian, A. et al Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280).

30

[0005] En la pasada década, se han publicado un número considerable de documentaciones bibliográficas que relacionan la señalización de Trk con el cáncer. Por ejemplo, aunque las Trk se expresan a bajos niveles fuera del sistema nervioso en el adulto, la expresión de Trk se aumenta en cánceres de próstata en fase tardía. Tanto el tejido de próstata normal como los tumores de próstata dependientes de andrógenos expresan bajos niveles de Trk A y niveles indetectables de Trk B y C. Sin embargo, todas las isoformas de receptores Trk, así como sus ligandos afines, están reguladas positivamente en el cáncer de próstata independiente de andrógenos en fase tardía. Hay pruebas adicionales de que estas células de cáncer de próstata en fase tardía se vuelven dependientes del eje de Trk/neurotrofina para su supervivencia. Por lo tanto, los inhibidores de Trk pueden producir una clase de agentes inductores de apoptosis específicos para el cáncer de próstata independiente de andrógenos (Weeraratna, A. T. et al The Prostate, 2000, 45, 140-148).

35

40

[0006] Además, una bibliografía muy reciente también demuestra que la sobreexpresión, activación, amplificación y/o mutación de Trk están asociadas con carcinoma de mama secretor (Cancer Cell, 2002, 2, 367-376), cáncer colorrectal (Bardelli et al Science, 2003, 300, 949-949) y cáncer de ovario (Davidson, B. et al Clinical Cancer Research, 2003, 9, 2248-2259).

45

[0007] Hay unos pocos informes de inhibidores selectivos de tirosina quinasa Trk. Cephalon describió CEP-751, CEP-701 (George, D. et al Cancer Research, 1999, 59, 2395-2341) y otros análogos de indolcarbazol (documento WO0114380) como inhibidores de Trk. Se demostró que el CEP-701 y/o el CEP751, cuando se combinaban con la supresión de andrógenos inducida quirúrgicamente o químicamente, ofrecían una mejor eficacia en comparación con la monoterapia en solitario. GlaxoSmithKline describió ciertos compuestos de oxindol como inhibidores de Trk A en los documentos WO0220479 y W00220513. Recientemente, Japan Tobacco describió compuestos cíclicos condensados con pirazolilo como inhibidores de Trk (documento JP2003231687A).

50

55

[0008] Además de lo anterior, Vertex Pharmaceuticals han descrito compuestos de pirazol como inhibidores de GSK3, Aurora, etc. en los documentos WO02/22601, WO0250065, WO0262789, WO03027111 y WO200437814; y AstraZeneca han descrito compuestos de pirazol como inhibidores contra la quinasa receptora de IGF-1 (documento WO0348133).

60

Descripción resumida de la invención

[0009] De acuerdo con la presente invención, los solicitantes han descubierto por la presente nuevos compuestos de pirazol, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad inhibitoria de quinasa Trk y por consiguiente son útiles por su actividad antiproliferativa y/o proapoptótica (tal como anticáncer). La invención

65

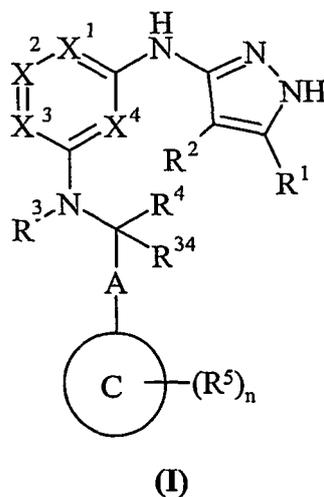
también se refiere a procedimientos para la fabricación de dichos compuestos de pirazol, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la fabricación de medicamentos para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico en animales de sangre caliente tales como seres humanos.

[0010] Se espera que las propiedades de los compuestos reivindicados en la presente invención sean valiosas en el tratamiento de patologías asociadas con la proliferación celular, tales como cánceres (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y de la diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

[0011] Además, se espera que los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la invención sean valiosos en el tratamiento o la profilaxis de cánceres seleccionados de fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, melanoma, cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama secretor, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, incluyendo cáncer de próstata resistente a tratamiento hormonal, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón —cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y cáncer de pulmón microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma, cáncer tiroideo incluyendo cáncer tiroideo papilar, mesotelioma y leucemia; particularmente cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata y cáncer de pulmón —NSCLC y SCLC; más particularmente cáncer de próstata; y más particularmente cáncer de próstata resistente a tratamiento hormonal.

Descripción detallada de la invención

[0012] Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



donde:

R¹ y **R²** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquil C₁₋₆-S(O)_a en el cual a es de 0 a 2, alcocarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbociclilo o heterociclilo; donde **R¹** y **R²** independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más **R⁶**; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre **R⁷**;

uno de **X¹**, **X²**, **X³** y **X⁴** es =N-, los otros tres se seleccionan independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-;

R³ es hidrógeno o opcionalmente sustituido alquil C₁₋₆; donde dichos sustituyentes adicionales se seleccionan independientemente entre uno o más **R¹¹**;

R⁴ y **R³⁴** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquil C₁₋₆-S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbociclilo o heterociclilo; donde **R⁴** y **R³⁴** puede estar independientemente sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más **R¹²**; y donde si dicho heterociclilo

contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{13} ;

A es un enlace directo o alquileo C_{1-2} ; donde dicho alquileo C_{1-2} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

5 El **Anillo C** es carbociclilo o heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{15} ;

R^5 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometoxil, amino, carboxil, carbamoil, mercapto, sulfamoil, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoil C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoil, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoil, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoil, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoil, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbocicliil- R^{37} - o heterocicliil- R^{38} -; donde R^5 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{16} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{17} ;

n es 0, 1, 2 ó 3; donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes;

15 R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro y ciano;

R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{16} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometoxil, amino, carboxil, carbamoil, mercapto, sulfamoil, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoil C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoil, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoil, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoil, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoil, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbocicliil- R^{27} - o heterocicliil- R^{28} -; donde R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{16} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{20} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{21} ;

25 R^7 , R^{13} , R^{15} , R^{17} y R^{21} seleccionado independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcanoil C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , carbamoil, N-(alquil C_{1-6})carbamoil, N,N-(alquil C_{1-6})carbamoil, bencilo, bencilocarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^7 , R^{13} , R^{15} , R^{17} y R^{21} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos sobre carbono por uno o más R^{22} ;

R^{20} y R^{22} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometoxil, amino, carboxil, carbamoil, mercapto, sulfamoil, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoil C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoil, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoil, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoil, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoil, alquilsulfonilamino C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -N-(alquil C_{1-6})amino, carbocicliil- R^{35} - o heterocicliil- R^{36} -; donde R^{20} y R^{22} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{23} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{24} ;

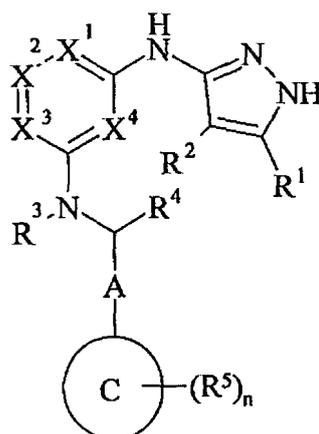
35 R^{27} , R^{28} , R^{35} , R^{36} , R^{37} y R^{38} se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{29})-, -C(O)-, -N(R^{30})C(O)-, -C(O)N(R^{31})-, -S(O)_s-, -NH=CH-, -SO₂N(R^{32})- o -N(R^{33})SO₂-; en los que R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} y s es 0-2;

40 R^{23} se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometoxil, trifluorometilo, amino, carboxil, carbamoil, mercapto, sulfamoil, metilo, etilo, metoxil, etoxil, acetilo, acetoxil, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoil, N-etilcarbamoil, N,N-dimetilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil, N-metil-N-etilcarbamoil, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoil, N-etilsulfamoil, N,N-dimetilsulfamoil, N,N-dietilsulfamoil, N-metil-N-etilsulfamoil o fenilo; y

45 R^{24} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alcanoil C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , carbamoil, N-(alquil C_{1-6})carbamoil, N,N-(alquil C_{1-6})carbamoil, bencilo, bencilocarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 **[0013]** Según una característica adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) que es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

donde:

- 5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; donde R^1 y R^2 , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^6 ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^7 ;
- 10 uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es =N-, los otros tres se seleccionan independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-;
- R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; donde dichos sustituyentes adicionales se seleccionan independientemente entre uno o más R^{11} ;
- 15 R^4 se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; donde R^4 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{12} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{13} ;
- 20 **A** es un enlace directo o alquileo C_{1-2} ; donde dicho alquileo C_{1-2} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;
- 25 El **Anillo C** es carbociclilo o heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{15} ;
- R^5 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; donde R^5 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{16} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{17} ;
- 30 **n** es 0, 1, 2 ó 3; donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes;
- 35 R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro y ciano;
- R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{16} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo- R^{27} - o heterociclilo- R^{28} -; donde R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{16} y R^{18} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{20} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{21} ;
- 40 R^7 , R^{13} , R^{15} , R^{17} y R^{21} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , carbamoilo, N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^7 , R^{13} , R^{15} , R^{17} y R^{21} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos sobre carbono por uno o más R^{22} ;

R^{20} y R^{22} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcaniloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbocicilo o heterocicilo; donde R^{20} y R^{22} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{23} ; y donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{24} ;

R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{29})-, -C(O)-, -N(R^{30})C(O)-, -C(O)N(R^{31})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{32})- o -N(R^{33})SO₂-; donde R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} y s es 0-2;

R^{23} se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo o N-metil-N-etilsulfamoilo; y

R^{24} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , carbamoilo, N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0014] Según una característica adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcaniloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbocicilo o heterocicilo; donde R^1 y R^2 , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^6 ; y donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^7 ;

uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es =N-, los otros tres se seleccionan independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; donde dichos sustituyentes adicionales se seleccionan independientemente entre uno o más R^{11} ;

R^4 y R^{34} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcaniloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbocicilo o heterocicilo; donde R^4 y R^{34} puede estar independientemente sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más R^{12} ; y donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{13} ;

A es un enlace directo o alqueno C_{1-2} ; donde dicho alqueno C_{1-2} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

El **Anillo C** es carbocicilo o heterocicilo; donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{15} ;

R^5 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcaniloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbocicilo o heterocicilo; donde R^5 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{16} ; y donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{17} ;

n es 0, 1, 2 ó 3; donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes; R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro y ciano;

R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{16} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcaniloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbocicilo- R^{27} - o heterocicilo- R^{28} -; donde R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{16} y R^{18} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{20} ; y donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{21} ;

R^7 , R^{13} , R^{15} , R^{17} y R^{21} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcóxicarbonilo C_{1-6} , carbamoilo, N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, bencilo, bencilóxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^7 , R^{13} , R^{15} , R^{17} y R^{21} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos sobre carbono por uno o más R^{22} ;

R^{20} y R^{22} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alcanóiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanóilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcóxicarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbocicilo o heterocicilo; donde R^{20} y R^{22} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{23} ; y donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{24} ;

R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, N(R^{29})-, -C(O)-, -N(R^{30})C(O)-, -C(O)N(R^{31})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{32})- o -N(R^{33})SO₂-; donde R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} y s es 0-2;

R^{23} se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo o N-metil-N-etilsulfamoilo; y

R^{24} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcóxicarbonilo C_{1-6} , carbamoilo, N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, NN-(alquil C_{1-6})carbamoilo, bencilo, bencilóxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

[0015] Según una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alcanóiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanóilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcóxicarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbocicilo o heterocicilo; donde R^1 y R^2 , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^6 ; y donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^7 ;

uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es =N-, los otros tres se seleccionan independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; donde dichos sustituyentes adicionales se seleccionan independientemente entre uno o más R^{11} ;

R^4 y R^{34} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alcanóiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanóilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcóxicarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbocicilo o heterocicilo; donde R^4 y R^{34} pueden estar independientemente sustituidos opcionalmente en el carbono por uno o más R^{12} ; y donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{13} ;

A es un enlace directo o alquenoilo C_{1-2} ; donde dicho alquenoilo C_{1-2} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

El **Anillo C** es carbocicilo o heterocicilo; donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{15} ;

R^5 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alcanóiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanóilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcóxicarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbocicilo o heterocicilo; donde R^5 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{16} ; y donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{17} ;

n es 0, 1, 2 ó 3; donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes;

R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno fluoro y ciano;

R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{16} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alcanóiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanóilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcóxicarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbocicilo-R²⁷- o heterocicilo-R²⁸-; donde R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{16} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{20} ; y donde

- si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{21} ;
- R^7 , R^{13} , R^{15} , R^{17} y R^{21} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcanoílo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , carbamoílo, N-(alquil C_{1-6})carbamoílo, N,N-(alquil C_{1-6})carbamoílo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^7 , R^{13} , R^{15} , R^{17} y R^{21} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos sobre carbono con uno o más R^{22} ;
- R^{20} y R^{22} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoílo C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoílo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoílo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoílo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoílo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -N-(alquil C_{1-6})amino, carbocicliil- R^{35} - o heterocicliil- R^{36} -; donde R^{20} y R^{22} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{23} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{24} ;
- R^{27} , R^{28} , R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{29})-, -C(O)-, N(R^{30})C(O)-, -C(O)N(R^{31})-, -S(O)_s-, -NH=CH-, -SO₂N(R^{32})- o -N(R^{33})SO₂-; donde R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} y s es 0-2;
- R^{23} se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, N-metil-N-etilcarbamoílo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoílo, N-etilsulfamoílo, N,N-dimetilsulfamoílo, N,N-dietilsulfamoílo, N-metil-N-etilsulfamoílo o fenilo; y
- R^{24} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alcanoílo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , carbamoílo, N-(alquil C_{1-6})carbamoílo, N,N-(alquil C_{1-6})carbamoílo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- [0016]** Valores particulares de los grupos variables contenidos en la fórmula (I) son como se indican a continuación. Dichos valores pueden usarse, cuando sea adecuado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente en el presente documento o más adelante en el presente documento.

- R^1 es alcoxi C_{1-6} o carbociclilo.
- R^1 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y ciclopropilo.
- R^1 es isopropoxi o ciclopropilo.
- R^1 es alcoxi C_{1-6} .
- R^1 es ciclopropilo.
- R^1 es isopropoxi.
- R^1 es metilo, t-butilo, isopropoxi o ciclopropilo.
- R^2 es hidrógeno.
- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C_{1-6} y carbociclilo.
- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y carbociclilo.
- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C_{1-6} y ciclopropilo.
- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y ciclopropilo.
- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, isopropoxi y ciclopropilo.
- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, t-butilo, isopropoxi y ciclopropilo.
- R^1 es alcoxi C_{1-6} o carbociclilo, y R^2 es hidrógeno.
- R^1 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o carbociclilo, y R^2 es hidrógeno.
- R^1 es alcoxi C_{1-6} y ciclopropilo, y R^2 es hidrógeno.
- R^1 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y ciclopropilo, y R^2 es hidrógeno.
- R^1 es alcoxi C_{1-6} y R^2 es hidrógeno.
- R^1 es isopropoxi y R^2 es hidrógeno.
- R^1 es ciclopropilo y R^2 es hidrógeno.
- R^1 es isopropoxi o ciclopropilo, y R^2 es hidrógeno.
- R^1 es metilo, t-butilo, isopropoxi o ciclopropilo y R^2 es hidrógeno.
- X^1 es =N-, X^2 es =CR⁸-, X^3 es =CR⁹- y X^4 es =CR¹⁰-.
- X^2 es =N-, X^1 es =CR⁸-, X^3 es =CR⁹- y X^4 es =CR¹⁰-.
- X^3 es =N-, X^2 es =CR⁸-, X^1 es =CR⁹- y X^4 es =CR¹⁰-.
- X^4 es =N-, X^2 es =CR⁸-, X^3 es =CR⁹- y X^1 es =CR¹⁰-.
- X^3 o X^4 es =N-, X^1 y X^2 y el otro de X^3 y X^4 se selecciona independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-.
- R^3 es hidrógeno.
- R^3 está opcionalmente sustituido alquilo C_{1-6} ; donde dichos sustituyentes adicionales se seleccionan independientemente entre uno o más R^{11} .
- R^4 no es hidrógeno.

- R⁴ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆; donde R⁴ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R¹²; donde R¹² se selecciona entre hidroxilo.
- R⁴ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆; donde R⁴ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R¹²; donde R¹² se selecciona entre hidroxilo y R³⁴ es hidrógeno.
- 5 R⁴ y R³⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆; donde R⁴ y R³⁴ pueden estar independientemente sustituidos opcionalmente en el carbono por uno o más R¹²; donde R¹² se selecciona entre hidroxilo.
- R⁴ se selecciona entre hidrógeno o metilo; donde R⁴ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R¹²; donde R¹² se selecciona entre hidroxilo.
- 10 R⁴ se selecciona entre hidrógeno o metilo; donde R⁴ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R¹²; donde R¹² se selecciona entre hidroxilo y R³⁴ es hidrógeno.
- R⁴ y R³⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o metilo; donde R⁴ y R³⁴ pueden estar independientemente sustituidos opcionalmente en el carbono por uno o más R¹²; donde R¹² se selecciona entre hidroxilo.
- 15 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, metilo o hidroximetilo.
- R⁴ se selecciona entre hidrógeno, metilo o hidroximetilo y R³⁴ es hidrógeno.
- R⁴ y R³⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o hidroximetilo.
- R³⁴ se selecciona entre hidrógeno.
- R³⁴ se selecciona entre hidrógeno o hidroximetilo.
- 20 R⁴ se selecciona entre metilo o hidroximetilo.
- R⁴ se selecciona entre metilo o hidroximetilo y R³⁴ es hidrógeno.
- R⁴ se selecciona entre metilo y R³⁴ es hidrógeno.
- R⁴ se selecciona entre hidroximetilo y R³⁴ es hidrógeno.
- A es un enlace directo.
- 25 A es alquileo C₁₋₂; donde dicho alquileo C₁₋₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴.
- El Anillo C es carbociclilo.
- El Anillo C es o heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R¹⁵;
- El Anillo C es carbociclilo o heterociclilo.
- 30 El Anillo C es fenilo, piridilo o pirimidinilo.
- El Anillo C es fenilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirimidin-2-ilo.
- El Anillo C es fenilo.
- El Anillo C es piridilo.
- El Anillo C es pirid-2-ilo.
- 35 R⁵ se selecciona entre halo, alcanoilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆ o carbocicilil-R³⁷-; donde R³⁷ es -C(O)N(R³¹)-; donde R³¹ es hidrógeno.
- R⁵ es halo.
- R⁵ se selecciona entre flúor, acetilamino, mesilamino o ciclopropil-R³⁷-; donde R³⁷ es -C(O)N(R³¹); donde R³¹ es hidrógeno.
- 40 R⁵ es flúor.
- R⁵ se selecciona entre flúor, acetilamino, mesilamino o ciclopropilcarbonilamino.
- n es 0.
- n es 1.
- n es 1 ó 2; donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes.
- 45 n es 2; donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes.
- n es 3; donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes.
- El Anillo C y (R⁵)_n forman juntos 4-fluorofenilo; donde el grupo flúor es para con respecto al grupo A de fórmula (I).
- 50 El Anillo C y (R⁵)_n forman juntos 4-fluorofenilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 3,5-difluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo, 4-fluoro-3-mesilaminofenilo, 6-fluoropirid-3-ilo, 4-fluoro-3-acetilaminofenilo y 4-fluoro-3-ciclopropilcarbonilamino.
- El Anillo C y (R⁵)_n forman juntos 5-fluoropirid-2-ilo; donde el grupo flúor es para con respecto al grupo A de fórmula (I).
- R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro y ciano.
- 55 **[0017]** Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:
- R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C₁₋₆ y carbociclilo;
- 60 X³ o X⁴ es =N-, X¹ y X² y el otro de X³ y X⁴ se selecciona independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-;
- R³ es hidrógeno;
- R⁴ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆; donde R⁴ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R¹²;
- R³⁴ es hidrógeno;
- A es un enlace directo;
- 65 El Anillo C es carbociclilo;

R⁵ es halo;
 n es 1;
 R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor y ciano;
 R¹² se selecciona entre hidroxilo;

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0018] Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

10

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y carbociclilo;
 X³ o X⁴ es =N-, X¹ y X², y el otro de X³ y X⁴ se selecciona independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-;
 R³ es hidrógeno;

15

R⁴ y R³⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆; donde R⁴ y R³⁴ pueden estar independientemente sustituidos opcionalmente en el carbono por uno o más R¹²;

A es un enlace directo;

El Anillo C es carbociclilo;

R⁵ es halo;

20

n es 1;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro o ciano;

R¹² se selecciona entre hidroxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0019] Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

30

R¹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o carbociclilo;

R² es hidrógeno;

X³ o X⁴ es =N-, X¹ y X², y el otro de X³ y X⁴ se selecciona independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-;

R³ es hidrógeno;

R⁴ y R³⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆; donde R¹ y R³⁴ pueden estar independientemente sustituidos opcionalmente en el carbono por uno o más R¹²; donde R¹² se selecciona entre hidroxilo;

35

A es un enlace directo;

El Anillo C es carbociclilo;

R⁵ es halo;

n es 1;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno fluoro y ciano;

40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0020] Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

45

R¹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o carbociclilo; R² es hidrógeno;

X³ o X⁴ es =N-, X¹ y X² y el otro de X³ y X⁴ se seleccionan independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- and =CR¹⁰-;

R³ es hidrógeno;

R⁴ y R³⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆; donde R⁴ y R³⁴ puede estar independientemente sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más R¹²; donde R¹² se selecciona entre hidroxilo; A es un enlace directo;

50

El Anillo C es carbociclilo o heterociclilo;

R⁵ se selecciona entre flúor, acetilamino, mesilamino o ciclopropil-R³⁷-; donde R³⁷ es -C(O)N(R³¹)-; donde R³¹ es hidrógeno;

55

n es 1 ó 2; donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno fluoro y ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0021] Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

60

R¹ es isopropoxi o ciclopropilo;

R² es hidrógeno;

65

X³ o X⁴ es =N-, X¹ y X² y el otro de X³ y X⁴ se selecciona independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-;

5 R³ es hidrógeno;
 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, metilo o hidroximetilo;
 R³⁴ es hidrógeno;
 A es un enlace directo;
 El Anillo C es fenilo;
 R⁵ es flúor;
 n es 1; y
 R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro y ciano;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0022] Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

15 R¹ es metilo, t-butilo, isopropoxi o ciclopropilo;
 R² es hidrógeno;
 X³ o X⁴ es =N-, X¹ y X² y el otro de X³ y X⁴ se selecciona independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, metilo o hidroximetilo;
 20 R³⁴ se selecciona entre hidrógeno o hidroximetilo;
 A es un enlace directo;
 El Anillo C es fenilo;
 R⁵ es flúor;
 n es 1; y
 25 R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro y ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 **[0023]** Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

35 R¹ es metilo, t-butilo, isopropoxi o ciclopropilo;
 R² es hidrógeno;
 X³ o X⁴ es =N-, X¹ y X², y el otro de X³ y X⁴ se selecciona independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ y R³⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o hidroximetilo;
 A es un enlace directo;
 El Anillo C es fenilo;
 R⁵ es flúor;
 40 n es 1;
 R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro y ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 **[0024]** Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ha representado anteriormente en el presente documento) donde:

50 R¹ es metilo, t-butilo, isopropoxi o ciclopropilo;
 R² es hidrógeno;
 X³ o X⁴ es =N-, X¹ y X², y el otro de X³ y X⁴ se selecciona independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-;
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ y R³⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o hidroximetilo;
 A es un enlace directo;
 El Anillo C es fenilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirimidin-2-ilo;
 55 R⁵ se selecciona entre flúor, acetilamino, mesilamino o ciclopropilcarbonilamino;
 n es 1 ó 2; donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes;
 R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro y ciano;

60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0025] En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65 **[0026]** En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los Ejemplos 1, 6, 11, 16, 64, 110, 112, 113, 119 y 120 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- [0027]** En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
- 5 **[0028]** En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de la actividad de Trk.
- 10 **[0029]** En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer.
- 15 **[0030]** En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- 20 **[0031]** En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de cánceres (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y de la diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- 25 **[0032]** En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo.
- 30 **[0033]** En una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 **[0034]** En una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en la inhibición de la actividad de Trk.
- 40 **[0035]** En una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 45 **[0036]** En una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer.
- 50 **[0037]** En una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la profilaxis de cánceres (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y de la diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.
- 55 **[0038]** En una realización adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- 60 **[0039]** En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la actividad de Trk.
- 65 **[0040]** En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer.
- [0041]** En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente

tal como un ser humano.

5 **[0042]** En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de cánceres (tumores sólidos y leucemia), trastornos fibroproliferativos y de la diferenciación, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

10 **[0043]** En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo.

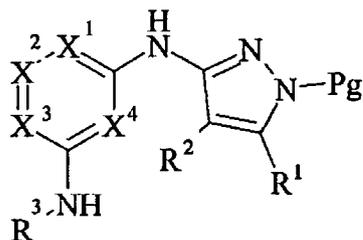
15 **[0044]** En una realización en la que se hace referencia a la inhibición de la actividad de Trk, esto se refiere particularmente a la inhibición de la actividad de Trk A.

[0045] En otra realización en la que se hace referencia a la inhibición de la actividad de Trk, esto se refiere particularmente a la inhibición de la actividad de Trk B.

20 **[0046]** Cuando se hace referencia al tratamiento (o profilaxis) del cáncer, se refiere particularmente al tratamiento (o profilaxis) de nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, cervical, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama secretor, cáncer colorrectal, cáncer de próstata incluyendo cáncer de próstata resistente a tratamiento hormonal, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón —cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y cáncer de pulmón microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma, cáncer tiroideo incluyendo cáncer tiroideo papilar, mesotelioma, leucemia, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, fibrosarcoma incluyendo fibrosarcoma congénito y osteosarcoma. Más particularmente se refiere a cáncer de próstata. Además, más particularmente se refiere a SCLC, NSCLC, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y/o cáncer de mama. En un aspecto adicional se refiere a cáncer de próstata resistente a tratamiento hormonal.

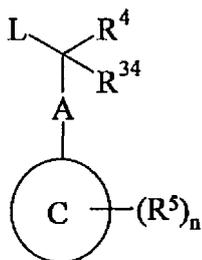
30 **[0047]** En un aspecto más de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando comprendido dicho procedimiento (donde los grupos variables son, a menos que se indique otra cosa, como se han definido en la fórmula (I)) de:

35 *Procedimiento a)* reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

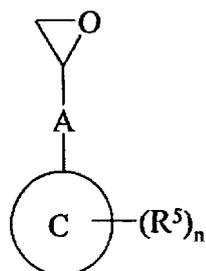
donde Pg es un grupo protector de nitrógeno; con un compuesto de fórmula (III):



(III)

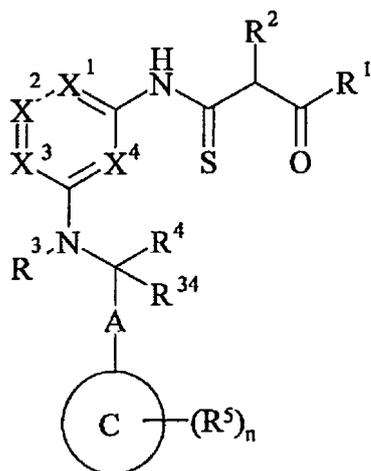
donde L es un grupo desplazable;

40 *Procedimiento b)* para compuestos de fórmula (I) donde R⁴ es hidroximetilo y R³⁴ es hidrógeno; reacción de un compuesto de fórmula (II) con un epóxido de fórmula (IV):



(IV)

Procedimiento c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

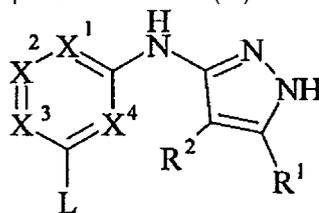


(V)

5

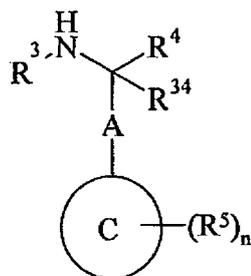
con hidrazina;

Procedimiento d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



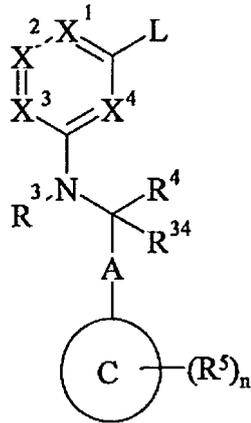
(VI)

donde L es un grupo desplazable; con una amina de fórmula (VII):



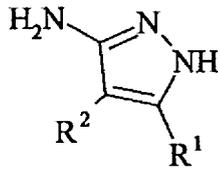
(VII)

Procedimiento e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



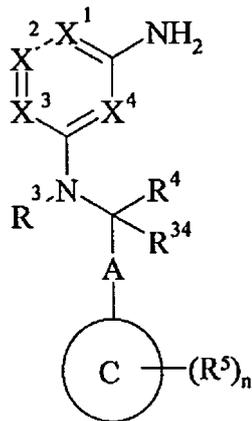
(VIII)

donde L es un grupo desplazable; con una amina de fórmula (IX):



(IX)

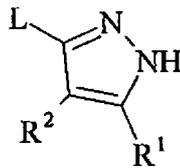
Procedimiento f) hacer reaccionar una amina de fórmula (X):



(X)

5

con un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

donde L es un grupo desplazable;
y posteriormente si es necesario:

10

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- ii) eliminar cualquiera de los grupos protectores;

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

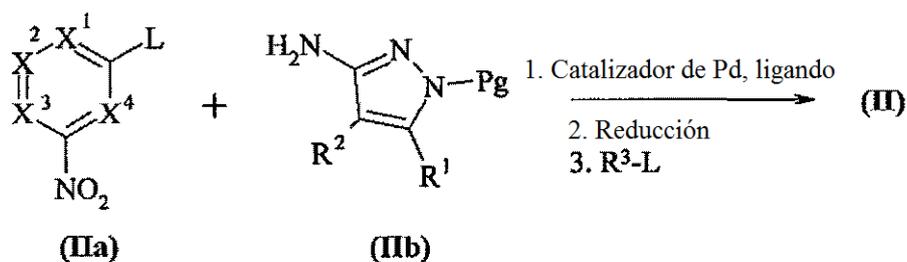
[0048] L es un grupo desplazable, los valores adecuados para L son, por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi.

[0049] Pg es un grupo protector de nitrógeno. Los valores adecuados para Pg se describen más adelante en el presente documento

[0050] Las condiciones de reacción específicas para las reacciones anteriores son como se indican a continuación.

[0051] *Procedimiento a)* Los compuestos de fórmula (II) y (III) pueden hacerse reaccionar juntos en reacciones de adición nucleófila, por ejemplo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico y un disolvente adecuado tal como DMF y a una temperatura en el intervalo de 25 a 100 °C.

[0052] Los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse según el Esquema 1:



Esquema I

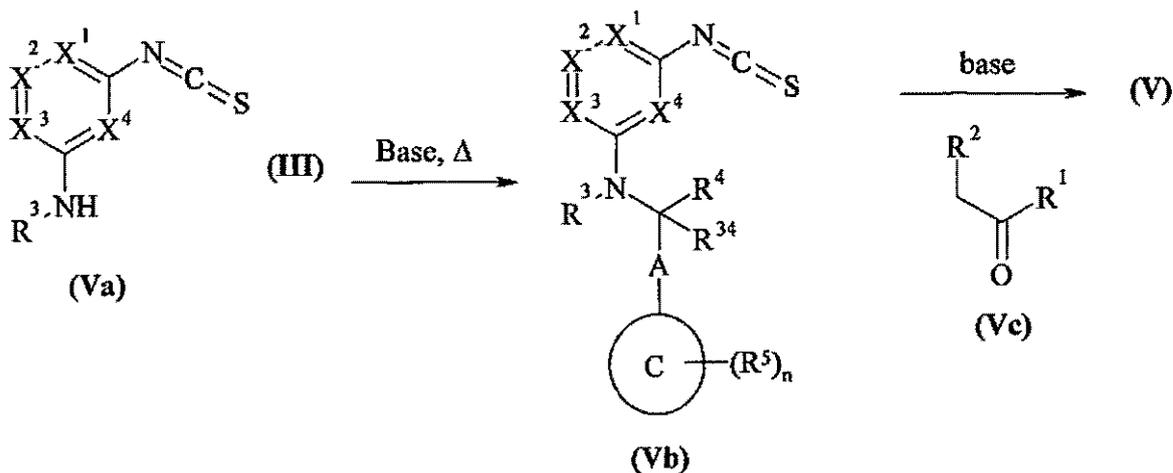
donde Pg es un grupo protector de nitrógeno. Los valores adecuados para Pg son como se definen a continuación; y donde L es un grupo desplazable como se ha definido anteriormente.

[0053] Los compuestos de fórmula (III), (IIa) y (IIb) son compuestos disponibles en el mercado, se conocen de la bibliografía o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

[0054] *Procedimiento b)* Los compuestos de fórmula (II) y (IV) pueden hacerse reaccionar en condiciones de reacción de apertura del anillo epóxido, por ejemplo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como LiClO₄, NaClO₄, Mg(ClO₄)₂, un disolvente adecuado, tal como CH₃CN y a una temperatura en el intervalo de 25 a 80 °C.

[0055] Los compuestos de fórmula (IV) son compuestos disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica. *Procedimiento c)* La reacción s puede realizarse en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol, tal como etanol o butanol, a una temperatura en el intervalo entre 50-120 °C, en particular en el intervalo de 70-100 °C.

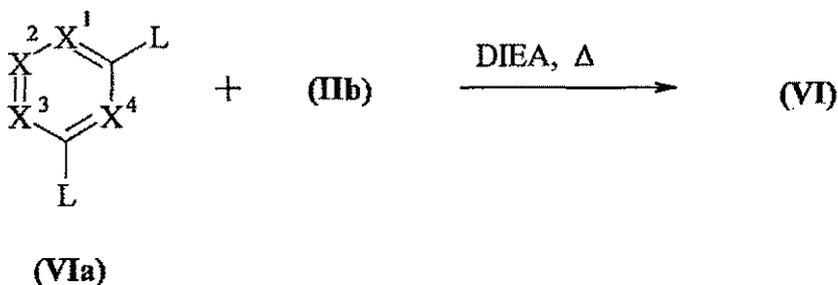
[0056] Los compuestos de la fórmula (V) pueden prepararse según el Esquema 2:



Esquema 2

5 [0057] Los compuestos de la fórmula (Va) son compuestos disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica. *Procedimiento d)* Los compuestos de fórmula (VI) y (VII) pueden hacerse reaccionar juntos en las condiciones enumeradas en el *Procedimiento a)*.

[0058] Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse según el Esquema 3:



Esquema 3

10 donde L es un grupo desplazable como se ha definido anteriormente en el presente documento.

15 [0059] Los compuestos de la fórmula (VIa) y (VII) son compuestos disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica. *Procedimiento e)* Los compuestos de fórmula (VIII) y (IX) pueden hacerse reaccionar juntos en las condiciones enumeradas en el *Procedimiento a)*.

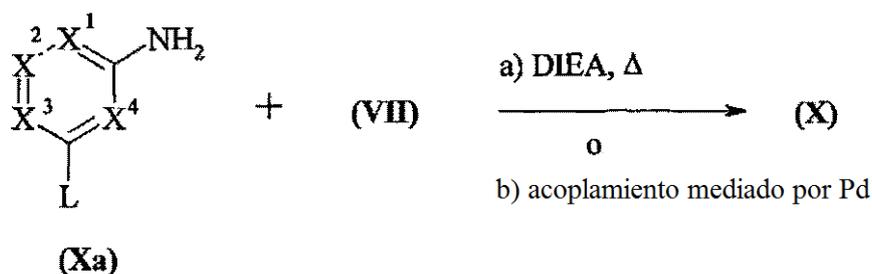
[0060] Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse según el Esquema 4:



Esquema 4

20 [0061] Los compuestos de la fórmula (IX) son compuestos disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica. *Procedimiento f)* Los compuestos de fórmula (X) y (XI) pueden hacerse reaccionar juntos en las condiciones enumeradas en el *Procedimiento a)*.

25 [0062] Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse según el *Esquema 5)*



Esquema 5

donde L es un grupo desplazable como se ha definido anteriormente en el presente documento.

5 **[0063]** Los compuestos de la fórmula (Xa) y (XI) son compuestos disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

10 **[0064]** Se apreciará que ciertos de los diversos sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención pueden sustituirse mediante reacciones de sustitución aromática convencionales o generarse por modificaciones de grupo funcional convencionales tanto antes como inmediatamente detrás de los procedimientos mencionados anteriormente, y como tales se incluyen en el aspecto de procedimientos de la invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y condiciones de reacción para dichos procedimientos se conocen bien en las técnicas químicas. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromáticas incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio para dar alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

25 **[0065]** También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en el presente documento puede ser necesario/deseable proteger cualquiera de los grupos sensibles en los compuestos. Los casos en los que la protección es necesaria o deseable y los procedimientos adecuados para la protección se conocen por los expertos en la materia. Pueden usarse grupos protectores convencionales según la práctica convencional (por ejemplo, véase T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Por lo tanto, si los reactivos incluyen grupos, tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en el presente documento.

30 **[0066]** Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo, tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroilo pueden eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio o hidróxido sódico. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo t-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o ácido fosfórico, o puede eliminarse ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio-sobre-carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

45 **[0067]** Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo, tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo o aroilo, puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sódico. Como alternativa, un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio-sobre-carbono.

50 **[0068]** Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo de esterificación, por ejemplo un grupo metilo o etilo, que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base, tal como hidróxido

sódico, o por ejemplo un grupo t-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio-sobre-carbono.

- 5 **[0069]** Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa conveniente en la síntesis, usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química

Definiciones

- 10 **[0070]** En la presente memoria el término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada pero las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo" son específicas únicamente para las versiones de cadena lineal. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" y "alquilo C₁₋₄" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo" son específicas únicamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada, tales como
15 "isopropilo" son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada. Una convención similar se aplica a otros radicales. El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

- [0071]** Cuando se eligen sustituyentes opcionales entre "uno o más" grupos, debe entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen entre uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen
20 entre dos o más de los grupos especificados.

- [0072]** Un "heterociclilo" es un anillo saturado, parcialmente insaturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 4-12 átomos de los que al menos un átomo se elige entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, a menos que se indique otra cosa, estar unido mediante carbono o nitrógeno, donde un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un -C(O)- y un átomo de azufre del anillo puede oxidarse opcionalmente para formar los S-óxidos. Son ejemplos y valores adecuados del término "heterociclilo", morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, isotiazolilo, indolilo, quinolilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo, tiadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, N-metilpirrolilo, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, N-óxido de piridina y N-óxido de quinolina. Son ejemplos y valores adicionales adecuados del término "heterociclilo", morfolino, piperazinilo y pirrolidinilo. En un aspecto de la invención un "heterociclilo" es un anillo saturado, parcialmente insaturado o insaturado, mono o bicíclico que contiene 5 ó 6 átomos de los que al menos un átomo se elige entre nitrógeno, azufre u oxígeno, puede estar, a menos que se indique otra cosa, unido con carbono o nitrógeno, un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un -C(O)- y un átomo de azufre del anillo puede oxidarse
35 opcionalmente para formar los S-óxidos. Son ejemplos y valores adicionales adecuados del término "heterociclilo", tetrahidrofuranilo, furanilo, pirrolilo, isoxazolilo, piperidinilo, tienilo, piridilo, tetrahydro-2H-tiopianilo, morfolino y 2-oxopirrolidinilo.

- [0073]** Un "carbociclilo" es un anillo de carbono mono o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o insaturado que contiene 3-12 átomos; donde un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un -C(O)-. En particular "carbociclilo" es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Los valores adecuados para "carbociclilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo.

- [0074]** Cuando "uno de X¹, X², X³ y X⁴ es =N-, los otros tres se seleccionan independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-" debe entenderse que esto significa que uno de X¹, X², X³ y X⁴ es =N-, uno de los otros tres es =CR⁸-, uno de los dos restantes es =CR⁹- y el último es =CR¹⁰-. Por ejemplo, el caso donde X¹ es =N-, X² es =CR⁸-, X³ es =CR⁹- y X⁴ es =CR¹⁰- está incluido en esta definición como lo está X³ es =N-, X¹ es =CR⁸-, X² es =CR⁹- y X⁴ es =CR¹⁰-. Por lo tanto, el anillo que contiene X¹, X², X³ y X⁴ es un anillo piridina.

- [0075]** La expresión "C_{m-n}" o "grupo C_{m-n}" usada sola o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene de m a n átomos de carbono.

- [0076]** La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras o moléculas que están sustituidas y a aquellos que no están sustituidas.

- [0077]** Un ejemplo de "alcanoiloxi C₁₋₆" es acetoxi. Los ejemplos de "alcoxicarbonilo C₁₋₆" incluyen alcoxicarbonilo C₁₋₄, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n- y t-butoxicarbonilo. Los ejemplos de "alcoxi C₁₋₆" incluyen alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, metoxi, etoxi y propoxi. Los ejemplos de "alcoxiimino C₁₋₆" incluyen alcoxiimino C₁₋₄, alcoxiimino C₁₋₃, metoxiimino, etoxiimino y propoxiimino. Los ejemplos de "alcanoilamino C₁₋₆" incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Los ejemplos de "alquil C₁₋₆-S(O)_a donde a es de 0 a 2" incluyen alquilsulfonilo C₁₋₄, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo y etilsulfonilo. Los ejemplos de "alquiltio C₁₋₆" incluyen metiltio y etiltio. Los ejemplos de "alquilsulfonilamino C₁₋₆" incluyen metilsulfonilamino y etilsulfonilamino. Los ejemplos de "alcanoilo C₁₋₆" incluyen alcanoilo C₁₋₄, formilo, propionilo y acetilo. Los ejemplos de "N-(alquil C₁₋₆)amino" incluyen metilamino y etilamino. Los ejemplos de "N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino" incluyen di-N-metilamino, di-(N-etil)amino y N-etil-N-metilamino.

Son ejemplos de "alqueno C₂₋₆", vinilo, alilo y 1-propenilo. Son ejemplos de "alquino C₂₋₆", etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Son ejemplos de "N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo" N-(metil)sulfamoilo y N-(etil)sulfamoilo. Son ejemplos de "N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo", N,N-(dimetil)sulfamoilo y N-(metil)-N-(etil)sulfamoilo. Son ejemplos de "N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo", N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Son ejemplos de "N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo", N,N-(alquil C₁₋₄)₂carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Los ejemplos de "alquilsulfonil C₁₋₆-N-(alquil C₁₋₆)amino" incluyen N-metil-N-metilamino y N-metil-N-isopropilamino.

[0078] "TA" o "ta" significa temperatura ambiente.

[0079] Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es lo suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácidos con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o ácido maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que lo suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal sódica o potásica, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxi)etil)amina.

[0080] Cabe señalar que los pirazoles reivindicados en la presente invención son capaces de existir en diferentes estructuras de resonancia y por lo tanto, los pirazoles reivindicados en el presente documento incluyen todas las estructuras de resonancia posibles, por ejemplo isómeros ópticos, diaestereoisómeros e isómeros geométricos y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I).

[0081] También debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir tanto en formas solvatadas como sin solvatar, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe apreciarse que la invención abarca todas esas formas solvatadas.

Formulaciones

[0082] Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, por inhalación, insuflación, por vía sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

[0083] La dosificación dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente, y otros factores normalmente considerados por el médico adjunto cuando se determina el régimen individual y el nivel de dosificación como el más apropiado para un paciente particular.

[0084] Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para su uso en la terapia del cáncer es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente, en un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano, los síntomas del cáncer, para ralentizar la progresión del cáncer, o para reducir en pacientes con síntomas de cáncer el riesgo de empeorar.

[0085] Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

[0086] Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saporíferos, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

[0087] En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

[0088] Para preparar composiciones de supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao se funde primero, y el ingrediente activo se dispersa en la misma, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de un tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

[0089] Los vehículos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

[0090] Algunos de los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales con diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, y dichas sales también se incluyen en el alcance de esta invención. Los ejemplos de

dichas sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, colina, citrato, ciclohexilsulfamato, dietilendiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxiethylsulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de aluminio, calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, y así sucesivamente. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como: haluros de alquilo inferior, tales como haluros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, diamilo; haluros de cadena larga tales como haluros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo como bromuro de benzoílo y otros. Se prefieren sales no tóxicas fisiológicamente aceptables, aunque también son útiles otras sales, tales como en el aislamiento o purificación del producto.

[0091] Las sales pueden formarse por medios convencionales, tales como por reacción de la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente tal como agua, que se eliminan al vacío o mediante secado por congelación o por intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

[0092] Para usar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica.

[0093] Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención también puede contener, o puede coadministrarse (simultáneamente o de forma secuencial) con uno o más agentes farmacológicos valiosos en el tratamiento de una o más patologías a las que se hace referencia en la presente memoria.

[0094] El término composición pretende incluir la formulación del componente activo o una sal farmacéuticamente aceptable con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, esta invención puede formularse por medios conocidos en la técnica en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, geles, pulverizaciones nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para inhalación y para uso parenteral (incluyendo intravenoso, intramuscular o infusión) soluciones o suspensiones estériles acuosas u oleosas o emulsiones estériles.

[0095] Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Agua estéril o soluciones de agua-propilenglicol de los compuestos activos pueden mencionarse como un ejemplo de preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden formularse en solución en una solución acuosa de polietilenglicol. Las soluciones acuosas para administración oral pueden prepararse por disolución del componente activo en agua y adición de colorantes, agentes saboríferos, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden prepararse por dispersión del componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos para la técnica de la formulación farmacéutica.

[0096] Las composiciones farmacéuticas pueden ser en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una cápsula, oblea o comprimido de por sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

Combinaciones

[0097] El tratamiento anticáncer definido en la presente memoria puede aplicarse como terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencional. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las categorías siguientes de agentes antitumorales:

- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina,

epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores negativos del receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función de receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos contra el factor de crecimiento, anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia de EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha\beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes de daño vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo, las que se dirigen a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) estrategias de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, estrategias para sustituir genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, estrategias de GDEPT (terapia profarmacológica enzimática dirigida a genes) tales como las que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia tales como terapia de genes de multirresistencia a fármacos; y

(ix) estrategias de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, estrategias *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, estrategias que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocinas y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.

(x) otros regímenes de tratamiento incluyendo: dexametasona, inhibidores del proteasoma (incluyendo bortezomib), isotretinoína (ácido 13-cis retinoico), talidomida, revemid, Rituximab, ALIMTA, inhibidores de quinasas de Cephalon CEP-701 y CEP-2563, anticuerpos monoclonales anti-Trk o anti-NGF, terapia de radiación dirigida con 131I-metayodobencilguanidina (131I-MIBG), terapia de anticuerpo monoclonal anti-G(D2) con o sin factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) después de la quimioterapia.

[0098] Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente en la presente memoria, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación autorizado.

Síntesis

[0099] Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención pueden prepararse en una diversidad de maneras bien conocidas para un experto en materia de síntesis orgánica. Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos descritos a continuación, junto con los procedimientos químicos conocidos en la técnica de síntesis orgánica o variaciones de los mismos, como apreciarán los expertos en la materia. Dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación.

[0100] Los nuevos compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en el presente documento. Las reacciones se realizan en disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las reacciones que se

están efectuando. También, en la descripción de los procedimientos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se seleccionan para que sean condiciones convencionales para la reacción, que deberían reconocerse fácilmente por un experto en la materia. Debe entenderse por un experto en materia de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Dichas restricciones a los sustituyentes, que son compatibles con las condiciones de reacción, serán evidentes para un experto en la materia y entonces deberán usarse procedimientos alternativos.

10 Ejemplos

[0101] Ahora, la invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos en los que, a menos que se indique otra cosa:

15 (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se realizaron a la temperatura de la habitación o temperatura ambiente, es decir, en un intervalo de 18-25 °C;

20 (ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente orgánico se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (4,5-30 mmHg) con un baño de temperaturas de hasta 60 °C;

(iii) cromatografía significa cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice; se realizó cromatografía de capa fina (TLC) sobre placas de gel de sílice;

25 (iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC o cromatografía líquida/espectroscopía de masas (CL/EM) y los tiempos de reacción se dan únicamente para ilustración;

(v) los productos finales tienen espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN) y/o datos de espectros de masas satisfactorios;

30 (vi) los rendimientos se dan únicamente para ilustración y no son necesariamente los que pueden obtenerse por desarrollo de procedimientos diligentes; las preparaciones se repitieron y se necesitó más material;

35 (vii) cuando se dan, los datos de RMN están en forma de valores delta para protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) en relación a tetrametilsilano (TMS) como un patrón interno, determinado a 300 MHz en DMSO-d₆ a menos que se indique otra cosa;

(viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales;

40 (ix) la proporción de disolvente se dio en términos de volumen:volumen (v/v).

(x) se han usado las siguientes abreviaturas:

45	EtOAc	acetato de etilo;
	éter	éter dietílico;
	EtOH	etanol;
	THF	tetrahidrofurano;
	TFP	tetrafluorofenilo;
	DIEA	diisopropiletilamina;
50	DMAP	4-dimetilaminopiridina;
	NMP	N-metilpiridinona;
	MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter;
	DMF	N,N-dimetilformamida;
55	HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
	DCE	dicloroetano;
	resina deTFP	resina de tetrafluorofenol;
	MeOH	metanol; y
	DCM	diclorometano.

60 **Ejemplo 1**

(S)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinonitrilo

65 **[0102]** Una porción de 2-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoronicotinonitrilo (Procedimiento 1; 0,8 g, 2,8 mmol) y (S')-1-(4-fluorofenil)etanamina (0,8 g, 5,6 mmol) se añadieron a una solución de n-BuOH (4 ml) y DIEA

(0,5 g, 3,7 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 140 °C durante 48 h, después se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 50 : 1) para dar el compuesto del título (0,55 g, 50%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s a, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,24-5,20 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,01-0,98 (m, 2H), 0,79-0,65 (m, 2H). EM: Calc.: 380; Encontrado: [M+H]⁺ 381.

Ejemplo 2

(R)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietilamino)nicotinonitrilo

[0103] Se añadieron 2-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoronicotinonitrilo (Procedimiento 1; 0,5 g, 1,8 mmol) y (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol (0,6 g, 3,6 mmol) a una solución de n-BuOH (4 ml) y DIEA (0,3 g, 2,3 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 140 °C durante 48 h, después se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 80:1) para dar el compuesto del título (0,3 g, 40%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,37-7,35 (m, 3H), 7,05-7,00 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,20-5,11 (m, 1H), 3,90-3,77 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,05-0,96 (m, 2H), 0,73-0,66 (m, 2H). EM: Calc.: 396; Encontrado: [M+H]⁺ 397.

Ejemplo 3

(R)-5-Fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

[0104] Se añadieron 2-cloro-5-fluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Procedimiento 2; 1,6 g, 5,0 mmol) y (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol (2,0 g, 11,0 mmol) a una solución de n-BuOH (8 ml) y DIEA (0,8 g, 6,0 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 135 °C durante 72 h, se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 50:1) para dar el compuesto del título (0,7 g, 31%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,49 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 2H), 1,33-1,31 (m, 6H). EM: Calc.: 414; Encontrado: [M+H]⁺ 415.

Ejemplo 4

(S)-5-Fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

[0105] Se añadieron 2-cloro-5-fluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Procedimiento 2; 1,4 g, 5,0 mmol) y (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina (1,0 g, 9,0 mmol) a una solución de n-BuOH (8 ml) y DIEA (0,8 g, 6,0 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 135 °C durante 48 h, se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM - MeOH = 80:1) para dar el compuesto del título (0,90 g, 48%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 5,12-5,11 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33-1,30 (m, 6H). EM: Calc.: 398; Encontrado: [M+H]⁺ 399.

Ejemplo 5

N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]piridina-2,6-diamina

[0106] Se disolvió 5-ciclopropil-3-[(6-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]piridin-2-il)amino]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (Procedimiento 6; 146 mg) en una solución de cloruro de hidrógeno en éter (2,0 M, 2 ml, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró y la purificación por HPLC semi-prep (Gilson) dio el compuesto del título (37 mg, 25%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,35 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,91 (s a, 1H), 6,10 (s a, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,25 (m, 3H).

Ejemplo 6

N⁴-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-piridin-2,4-diamina

[0107] Una mezcla de (2-cloro-piridin-4-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina (Procedimiento 3; 0,116 g, 0,49 mmol), DIEA (0,20 ml, 1,18 mmol) y (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (1,0 ml, 7,4 mmol) se calentó a 160 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. de fase inversa (columna: mC-PACK-ODS-AQ, 250 x 20 nm, 3,0 x 50 mm; gradiente de MeCN 5-95% (TFA al 0,05%) en agua (TFA al 0,1%); caudal: 10,0 ml/min). RMN ¹H (400 MHz) δ 0,696 (m, 2H), 0,958 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 4,75 (c, 1H), 5,60 (s, 1H), 7,19 (t, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,42 (t, 3H), 7,6 (s, 1H), 9,89 (s, 1H). EM: Calc.: 337; Encontrado: [M+H]⁺ 338.

Ejemplo 7N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-(4-fluorobencil)piridina-2,6-diamina

5 **[0108]** En un matraz se añadió Pd(OAc)₂ (22,4 mg, 0,1 mmol), (bifenil-2-ilmetileno)bis(dimetilfosfina) (60 mg, 0,2 mmol) y *tert*-butóxido sódico (240 mg, 2,5 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se recargó con N₂. A la
 10 mezcla se le añadió una solución de 6-bromo-N-(4-fluorobencil)piridin-2-amina (Procedimiento 4; 281 mg, 1,0 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (123 mg, 1,0 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. El disolvente se retiró, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera y se concentró. La
 15 purificación por HPLC semi-prep (Gilson) dio el compuesto del título (6,4 mg, 2%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,65 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,91 (s a, 1H), 5,60 (s a, 1H), 5,80 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,25 (m, 3H).

Ejemplo 8(S)-N²-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-fluoro-N⁶-(1-(4-fluorofenil)etil)piridina-2,6-diamina

15 **[0109]** Una mezcla de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,6-difluoropiridin-2-amina (Procedimiento 7, 0,10 g, 0,42 mmol) y (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina (0,3 g, 2,2 mmol) se calentó a 185 °C en condiciones de microondas (3 ciclos x 30 min). El aceite oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 80:1) para dar el
 20 compuesto del título (0,04 g, 26%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,08-6,99 (m, 3H), 6,67-6,62 (m, 2H), 6,22 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 1,16-1,12 (m, 4H), 0,30-0,14 (m, 3H), 0,04-0,02 (m, 1H). EM: Calc.: 355; Encontrado: [M+H]⁺ 356.

Ejemplo 9(R)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinonitrilo

25 **[0110]** Una solución de 2-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro nicotinonitrilo (Procedimiento 1, 0,3 g, 1,0 mmol) y (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina (0,3 g, 2,1 mmol) se añadió a n-BuOH (2 ml) y DIEA (0,18 g, 1,4 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 140 °C durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 80:1) para dar el compuesto del título (0,11 g, 26%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s a, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,24-5,20 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,01-0,98 (m, 2H), 0,79-0,65 (m, 2H). EM: Calc.: 380; Encontrado: [M+H]⁺ 381.

Ejemplo 10(S)-6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)nicotinonitrilo

35 **[0111]** Una suspensión de 6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2,5-difluoronicotinonitrilo (Procedimiento 8, 5,75 g, 22,0 mmol), en n-BuOH (28,75 ml) se preparó a temperatura ambiente en tubo de 48 ml cerrado herméticamente. Después, se añadió DIEA (4,98 ml, 28,6 mmol), seguido de la adición de (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (Procedimiento 9; 4,0 g, 28,6 mmol). Después, el tubo se cerró herméticamente y la suspensión se calentó a 130 °C durante 45 minutos. Después, la reacción se dejó en agitación a 130 °C durante 18 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró por evaporación rotatoria a 60 °C para eliminar n-BuOH. Después, el aceite restante se recogió en DCM (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). Después, las fracciones acuosas combinadas se extrajeron con DCM (100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM, después DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (5,2 g, 62%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,60-7,34 (m, 3H), 6,09-5,63 (m, 1H), 5,24 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,91 (septuplete, 1H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,08-0,90 (m, 2H), 0,79-0,70 (m, 2H). EM: Calc.: 381; Encontrado: [M+H]⁺ 382.

Ejemplo 11(S)-5-Fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

40 **[0112]** Una suspensión de 2,5-difluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Procedimiento 14, 0,20 g, 0,85 mmol), DIEA (0,14 g, 1,1 mmol) y (S)-1-(4-fluorofenil) etanamina (0,23 g, 1,7 mmol) en n-BuOH (2 ml) se calentó a 130 °C durante 18 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,27 g, 91%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38-7,32 (m, 3H), 7,03-6,99 (m, 2H), 5,99 (s a, 1H), 5,15-5,14 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM: Calc.: 354; Encontrado: [M+H]⁺ 355.

Ejemplo 12

(S)-5-Fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

[0113] Una suspensión de 2,5-difluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Procedimiento 14, 0,24 g, 1,02 mmol), DIEA (0,17 g, 1,3 mmol) y (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (Procedimiento 9, 0,21 g, 1,5 mmol) en n-BuOH (2 ml) se calentó a 130 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,20 g, 55%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,51-7,38 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 5,21-5,19 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,7 Hz, 3H). EM: Calc.: 355; Encontrado: [M+H]⁺ 356.

Ejemplo 13

(S)-5-Fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

[0114] Una solución de 2,5-difluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (Procedimiento 15, 0,30 g, 1,07 mmol), DIEA (0,16 g, 1,29 mmol) y (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (Procedimiento 9; 0,22 g, 1,6 mmol) en n-BuOH (3 ml) se calentó a 130 °C durante 18 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexanos-EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título (0,25 g, 58%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,56-7,55 (m, 2H), 7,45 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,63 (s a, 1H), 1,60 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H). EM: Calc.: 399; Encontrado: [M+H]⁺ 400.

Ejemplo 14

6-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-[(1S)-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etil]amino]-5-fluoronicotinonitrilo

[0115] Siguiendo un procedimiento similar a la síntesis del Ejemplo 1, el compuesto del título se sintetizó a partir de 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,5-difluoronicotinonitrilo (Procedimiento 8) y (S)-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etanamina (Procedimiento 16). RMN ¹H (400 MHz) δ 0,68 (m, 2 H), 0,95 (m, 2 H), 1,45 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1,87 (m, 1 H), 5,48 (m, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 6,69 (m, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 12,15 (s, 1 H). EM: Calc.: 399; Encontrado: [M+H]⁺ 400.

Ejemplo 15

N-{5-[(1R)-1-[(3-Ciano-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropiridin-2-il)amino]etil]-2-fluorofenil}metanosulfonamida y

Ejemplo 16

N-{5-[(1S)-1-[(3-Ciano-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropiridin-2-il)amino]etil]-2-fluorofenil}metanosulfonamida

[0116] En un recipiente para microondas de 10 ml se añadió, 2-cloro-6-[(6-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoronicotinonitrilo (Procedimiento 1, 600 mg, 2,3 mmol), N-[5-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (Procedimiento 22, 500 mg, 2,3 mmol), DIEA (0,5 ml, 2,76 mmol) y n-butanol (5 ml). El recipiente se cerró herméticamente y se sometió a calentamiento por microondas a 150 °C durante 5 horas (sistema CEM Discover). Después, la mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 5%/DCM. Después, el producto racémico obtenido se purificó quiralmente por HPLC sobre una columna Chiralcel OJ (500 x 50 mm, 20 micrómetros) usando 50:25:25:0,1% de hexano/MeOH/EtOH/dietilamina a 118 ml/min. La purificación quiral dio 220 mg de N-{5-[(1R)-1-[(3-ciano-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropiridin-2-il)amino]etil]-2-fluorofenil}metanosulfonamida RMN ¹H: δ 11,77 - 12,26 (s a, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,34 - 9,48 (s a, 1H), 7,62 (d, J = 10,55 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,02 - 7,23 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 5,07 - 5,24 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,81 - 1,95 (m, 1H), 1,49 (d, J = 7,54 Hz, 3H), 0,88 - 0,97 (m, 2H), 0,57 - 0,68 (m, 2H). EM: Calc.: 473; Encontrado: [M+H]⁺ 474 y 223 mg de N-{5-[(1S)-1-[(3-ciano-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropiridin-2-il)amino]etil]-2-fluorofenil}metanosulfonamida; RMN ¹H: 11,73 - 12,38 (s a, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,41 - 9,12 (s a, 1H), 7,61 (d, J = 11,30 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,54 Hz, 1H), 6,96 - 7,24 (m, 3H), 6,02 (s, 1H), 5,05 - 5,26 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,79 - 1,96 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 0,89 - 0,98 (m, 2H), 0,59 - 0,67 (m, 2H). EM: Calc.: 473; Encontrado: [M+H]⁺ 474.

Ejemplos 17N-[5-[1-((3-Ciano-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropiridin-2-il)amino)etil]-2-fluorofenil]acetamida

5 **[0117]** En un recipiente de reacción para microondas de 10 ml se añadió, 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,5-difluoronicotinonitrilo (Procedimiento 8, 300 mg, 1,13 mmol), N-[5-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]acetamida (Procedimiento 26, 331 mg, 1,7 mmol) y DIEA (0,8 ml, 4,6 mmol) en n-butanol (4 ml). La suspensión resultante se colocó en calentamiento por microondas (sistema CEM Discover) a 150 °C durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema Biotage Horizon) usando una elusión de gradiente de EtOAc al 25-35% (MeOH al 20% v/v) en hexanos para dar 180 mg (rendimiento aislado del 36%) del compuesto del título. RMN ¹H: 9,66 (s, 1 H) 9,43 (s, 1 H) 7,81 (d, J = 6,03 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 11,30 Hz, 1 H) 6,92 - 7,21 (m, 3 H) 5,98 (s, 1 H) 5,13 (t, J = 7,16 Hz, 1 H) 2,05 (s, 3 H) 1,76 - 1,92 (m, 1 H) 1,46 (d, J = 6,78 Hz, 3 H) 0,82 - 0,95 (m, J = 8,29 Hz, 2 H) 0,54 - 0,66 (m, 2 H). EM: Calc.: 437; Encontrado: [M+H]⁺ 438.

Ejemplo 18N-[5-[1-((3-Ciano-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoropiridin-2-il)amino)etil]-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxamida

20 **[0118]** En un recipiente de reacción para microondas de 10 ml se añadió 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,5-difluoronicotinonitrilo (Procedimiento 8, 431 mg, 1,65 mmol), N-[5-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxamida (Procedimiento 29, 550 mg, 2,5 mmol) y DIEA (1,15 ml, 6,6 mmol) en n-butanol (5 ml). La suspensión resultante se colocó en calentamiento por microondas (sistema CEM Discover) a 150 °C durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema Biotage Horizon) usando una elusión de gradiente de EtOAc al 25-35% (MeOH al 20% v/v) en hexanos para dar 267 mg (rendimiento aislado del 35%) del compuesto del título. RMN ¹H: 11,99 (s, 1 H) 9,91 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 7,88 (d, J = 6,03 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 10,55 Hz, 1 H) 6,95 - 7,20 (m, 3 H) 5,99 (s, 1 H) 5,02 - 5,21 (m, 1 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 1,76 - 1,89 (m, 1 H) 1,45 (d, J = 7,54 Hz, 3 H) 0,87 (t, J = 8,67 Hz, 2 H) 0,75 (d, J = 6,03 Hz, 4 H) 0,54 - 0,66 (m, 2 H). EM: Calc.: 463; Encontrado: [M+H]⁺ 464.

30

Ejemplo 196-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoro-2-[[1(S)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]amino]nicotinonitrilo y**Ejemplo 20**6-[(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoro-2-[[1(R)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]amino]nicotinonitrilo

40 **[0119]** En un recipiente de reacción para microondas de 10 ml se añadió 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,5-difluoronicotinonitrilo (Procedimiento 8, 1 g, 4 mmol), 1-(6-fluoropiridin-3-il)etanamina (Procedimiento 36, 560 mg, 4 mmol) y DIEA (0,84, 4,8 mmol) en n-butanol (5 ml). La suspensión resultante se colocó en calentamiento por microondas (sistema CEM Discover) a 150 °C durante 3 horas. Después, la reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema Biotage Horizon) usando una elusión de gradiente de MeOH al 1-4% en DCM para dar 380 mg (rendimiento aislado del 25%) de 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoro-2-[[1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]amino]nicotinonitrilo. Después, el producto racémico obtenido se purificó quiralmente por HPLC sobre una columna Chiralpak AS (500 x 50mm, 20 micrómetros) usando 80:10:10:0,1% de hexano-MeOH-EtOH-dietilamina a 118 ml/min. La purificación quiral dio 145 mg de 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoro-2-[[1(S)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]amino]nicotinonitrilo: RMN ¹H: 9,43 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,84 - 8,00 (m, 1 H) 7,61 (d, J = 11,30 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,04 - 7,13 (m, 1 H) 5,94 (s, 1 H) 5,15 (t, J = 7,54 Hz, 1 H) 1,81 - 1,97 (m, 1 H) 1,51 (d, J = 7,54 Hz, 3 H) 0,92 (d, J = 6,03 Hz, 2 H) 0,64 (s, 2 H). EM: Calc.: 381; Encontrado: [M+H]⁺ 382; y 137 mg de 6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-5-fluoro-2-[[1(R)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]amino]nicotinonitrilo: RMN ¹H: 9,42 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,93 (t, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 10,55 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J = 8,29, 3,01 Hz, 1 H) 5,94 (s, 1 H) 5,15 (t, J = 7,54 Hz, 1 H) 1,81 - 1,96 (m, 1 H) 1,51 (d, J = 7,54 Hz, 3 H) 0,91 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 0,64 (s, 2 H). EM: Calc.: 381; Encontrado: [M+H]⁺ 382.

55

Ejemplo 215-Fluoro-2-[[1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino]-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo

60 **[0120]** Una mezcla de 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Procedimiento 32, 0,05 g, 0,35 mmol), 2,5-difluoro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo (Procedimiento 14, 0,06 g, 0,25 mmol) y DIEA (0,12 ml, 0,7 mmol) en n-BuOH (3 ml) se cargó en un recipiente de reacción para microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM - EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un

sólido de color amarillo (0,016 g, 15%). CL-EM, 357 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,40 (a, 1H), 5,45 (c, 1M, 2,35 (s, 3H), 1,65 (d, 3H).

Ejemplo 22

N-[5-[(1S)-1-[(3-Ciano-5-fluoro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]piridin-2-il)amino]etil]-2-fluorofenil]metanosulfonamida y

Ejemplo 23

N-[5-[(1R)-1-[(3-Ciano-5-fluoro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]piridin-2-il)amino]etil]-2-fluorofenil]metanosulfonamida

[0121] Una mezcla de N-[5-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida (Procedimiento 22, 0,2 g, 0,86 mmol), 2,5-difluoro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo (Procedimiento 14, 0,2 g, 0,8 mmol) y DIEA (0,3 ml, 2,1 mmol) en n-BuOH (4 ml) se cargó en un recipiente de reacción para microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM - EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,16 g, 35%). El compuesto racémico resultante se separó mediante una columna de HPLC SFC Chiralpak AS-H (MeOH al 25%) para dar dos enantiómeros (El tiempo de retención del primer eluido, Ejemplo 131 (isómero S), fue 7 min, y el tiempo de retención del segundo eluido, Ejemplo 132 (isómero R), fue 8,5 min). CL-EM, 448 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,20 (a, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (d, 3H).

Ejemplo 24

5-Fluoro-2-[[1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]amino]-6-[(5-sopropoxi-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo

[0122] Una mezcla de 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanamina (Procedimiento 32, 0,05 g, 0,35 mmol), 2,5-difluoro-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo (Procedimiento 14, 0,05 g, 0,25 mmol) y DIEA (0,12 ml, 0,7 mmol) en n-BuOH (4 ml) se cargó en un recipiente de reacción para microondas. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM - EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,006 g, 5%). CL-EM, 401 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,45 (a, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,60 (d, 3H), 1,25 (d, 6H).

Preparación de los materiales de partida

Procedimiento 1

2-Cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoronicotinonitrilo

[0123] Una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (1,9 g, 16,0 mmol) en CH₃CN (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (3,0 g, 16,0 mmol) y trietilamina (2,1 g, 20,0 mmol) en CH₃CN (80 ml) a 25 °C. Después, la solución resultante se calentó a 82 °C durante 18 h y después se enfrió a 25 °C, punto en el que el producto se precipitó de la solución. El sólido resultante se filtró y se lavó con CH₃CN (100 ml) para dar el compuesto del título (3,2 g, 73%). EM: Calc.: 277; Encontrado: [M+H]⁺ 278.

Procedimiento 2

2-Cloro-5-fluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

[0124] Una solución de 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (0,96 g, 6,8 mmol), 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (1,3 g, 6,8 mmol) y trietilamina (0,9 g, 8,8 mmol) en THF (30 ml) se calentó a 60 °C durante 4 días y después se enfrió a 25 °C, punto en el que el producto precipitó. El sólido resultante se filtró y se lavó con hexanos (100 ml) para dar el compuesto del título (1,0 g, 50%). EM: Calc.: 295; Encontrado: [M+H]⁺ 296.

Procedimiento 3

(2-Cloro-piridin-4-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amina

[0125] Una mezcla de 4-yodo-2-cloropiridina (0,26 g, 1,1 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-5-ciclopropil-pirazol-1-carboxílico (0,20 g, 0,89 mmol), Pd₂dba₃ (0,016 g, 2% mol), Xantphos (0,031 g, 6% mol) y Cs₂CO₃ (0,41 g, 1,3 mmol) en tolueno desgasificado (4 ml) se purgó con N₂ y se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 días. La mezcla se diluyó con THF y se filtró para eliminar Cs₂CO₃. El filtrado se concentró a presión

reducida y se purificó por cromatografía en columna (hexano - EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título (0,10 g, 48%). EM: Calc.: 234; Encontrado: $[M+H]^+$ 235.

Procedimiento 4

6-Bromo-N-(4-fluorobencil)piridin-2-amina

[0126] A una suspensión de 6-bromopiridin-2-amina (500 mg, 2,89 mmol), *tert*-butóxido sódico (695 mg, 7,24 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) se le añadió cloruro de 4-fluorobencilo (415 mg, 2,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Se añadió EtOAc, la mezcla se lavó con salmuera y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-14% en hexanos) dio el compuesto del título (506 mg, 63%). RMN 1H (CDCl₃) δ 4,40 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,25 (m, 3H).

Procedimiento 5

6-Cloro-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-amina

[0127] En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió Pd(OAc)₂ (45 mg, 0,2 mmol), (bifenil-2-ilmetileno)bis(dimetilfosfina) (120 mg, 0,4 mmol) y *tert*-butóxido sódico (480 mg, 5,0 mmol). El matraz se cerró herméticamente se recargó con N₂. A la mezcla se le añadió una solución de 2,6-dicloropiridina (300 mg, 2,0 mmol) y [(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amina (306 mg, 2,2 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante una noche. El disolvente se retiró, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-40% en hexanos) dio el compuesto del título (339 mg, 68%). RMN 1H (CDCl₃) δ 1,55 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 5,07 (s a, 1H), 6,01 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,25 (m, 3H).

Procedimiento 6

5-Ciclopropil-3-[(6-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]piridin-2-il)amino]-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

[0128] En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió Pd₂(dba)₃ (84 mg, 0,092 mmol), (bifenil-2-ilmetileno)bis(dimetilfosfina) (55 mg, 0,184 mmol) y *tert*-butóxido sódico (132 mg, 1,38 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se recargó con N₂. A la mezcla se le añadió una solución de 6-cloro-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-amina (Procedimiento 5; 230 mg, 0,92 mmol) y 3-amino-5-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (223 mg, 1,0 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. El disolvente se retiró, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 15-40% en hexanos) dio el compuesto del título (146 mg, 36%). RMN 1H (CDCl₃) δ 0,80 -1,00 (m, 4H), 1,60 (m, 3H), 1,65 (s, 9H), 1,9S (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 9,40 (s, 1H).

Procedimiento 7

N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,6-difluoropiridin-2-amina

[0129] Una solución de 5-amino-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 4,49 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota t-buLi (1,7 M en THF, 4,15 mmol) y la solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C. Se añadió una solución de 2,3,6-trifluoropiridina (0,46 g, 3,4 mmol) en THF (5 ml), la solución resultante se agitó durante 5 min a -78 °C, después la reacción se calentó a 0 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 min. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el aceite resultante se colocó en ACN (15 ml) a 0 °C y se añadió N-trimetilsililimidazol (0,5 ml). La reacción se agitó durante 20 min y después se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,10 g, 12%). EM: Calc.: 236; Encontrado: $[M+H]^+$ 237.

Procedimiento 8

6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2,5-difluoronicotinonitrilo

[0130] Una solución de 2,5,6-trifluoronicotinonitrilo (30,0 g, 189,8 mmol) en ACN (240 ml) se preparó en un matraz de 3 bocas de 1 l a temperatura ambiente y después se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo-sal. Un embudo de adición que contenía trietilamina (29,1 ml, 208,8 mmol) y un segundo matraz de adición que contenía una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (25,7 g, 208,8 mmol) en ACN (160 ml) se colocaron en la parte superior del matraz de reacción. Un total de 5 ml de trietilamina se añadió por gotero rápido a la reacción. La reacción se dejó en agitación durante 5 min, seguido de la adición gota a gota simultánea de la trietilamina restante y una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina, a una velocidad lo suficientemente lenta para mantener la temperatura interna a, o

por debajo de 5 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó en agitación durante 1 hora a 0 °C, punto en el que no quedaba material de partida, y la reacción se filtró a través de un embudo de vidrio poroso. Los sólidos restantes se lavaron con ACN a 0 °C (3 x 100 ml). Después, el producto sólido se secó al vacío durante 30 minutos para dar el compuesto del título (25,2 g, 51%) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,81-7,77 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 1,91 (septuplete, 1H), 0,99-0,98 (m, 2H), 0,76-0,73 (m, 2H). EM: Calc.: 261; Encontrado: [M+H]⁺ 262.

Procedimiento 9

10 (S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etanamina

[0131] A la solución de (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (Procedimiento 10, 12,8 g, 53,3 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió una solución de HCl/dioxano (107 ml, 4 N, 428 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró y se añadieron 50 ml de bicarbonato sódico saturado. La solución acuosa resultante se extrajo con éter (6 x 400 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título (7,30 g, 98%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz) δ 8,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,01 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,94 (a, 2H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM: Calc.: 140; Encontrado: [M+H]⁺ 141.

20 **Procedimiento 10**

(S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

[0132] La solución de (S)-N-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)acetamida (Procedimiento 11, 11,0 g, 60,37 mmol), DMAP (1,48 g, 12,07 mmol) y Boc₂O (26,35 g, 120,7 mmol) en THF (100 ml) se agitó a 50 °C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron hidróxido de litio monohidrato (5,19 g, 123,8 mmol) y agua (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se diluyó con éter (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Hexano-EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (13,6 g, 94%). RMN ¹H (400 MHz) δ 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H). EM: Calc.: 240; Encontrado: [M+H]⁺ 241.

Procedimiento 11

35 (S)-N-(1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil)acetamida

[0133] A N-(1-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)acetamida (Procedimiento 12, 11,0 g, 61,1 mmol) en MeOH (120 ml) en una atmósfera de N₂, se le añadió trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(ciclooctadieno)rodio (I) (0,441 g, 0,611 mmol). La solución se transfirió a una bomba de alta presión y se cargó H₂ a 1,03 MPa (150 psi). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se mantuvo la presión interna a 0,83-1,03 MPa (120-150 psi) durante 7 horas. El disolvente se retiró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,8 g, 88%). RMN ¹H (400 MHz) δ 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 4,4 y 8,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,34 (d, J = 7,2 Hz, 3H). EM: Calc.: 182; Encontrado: [M+H]⁺ 183. Exceso enantiomérico determinado por HPLC (Chiralpak IA; CO₂/MeOH 70:30), 95,3% ee.

Procedimiento 12

50 N-(1-(5-Fluoropiridin-2-il)vinil)acetamida

[0134] Una solución de MeMgBr (170,3 ml, 510,98 mmol) en éter se diluyó con 170 ml de THF anhidro y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota 5-fluoropicolinonitrilo (Procedimiento 13, 53,6 g, 425,82 mmol) en THF (170 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se diluyó con DCM (170 ml). Se añadió gota a gota anhídrido acético (48,3 ml, 510,98 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 2,5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26,6 g, 35%). RMN ¹H (400 MHz) δ 9,37 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 2,08 (s, 3H). EM: Calc.: 180; Encontrado: [M+H]⁺ 181.

Procedimiento 135-Fluoropicolinonitrilo

5 **[0135]** Se calentó 2-bromo-5-fluoropiridina (93,0 g, 528 mmol), polvo de Zn (8,29 g, 127 mmol), cianuro de cinc (40,3 g, 343 mmol), difenilfosfinoferroceno (11,7 g, 21,1 mmol) y Pd₂dba₃ (9,68 g, 10,6 mmol) en DMA anhidra (300 ml) a 95 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron salmuera (100 ml) y éter (500 ml). El sólido formado se retiró por filtración y se lavó con éter (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Después de la eliminación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-DCM = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (49 g, 72%). RMN ¹H (400 MHz) δ 8,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 4,4 y 8,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 2,8 y 8,8 Hz, 1H).

Procedimiento 142,5-Difluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

15 **[0136]** A una solución de 2,5,6-trifluoronicotinonitrilo (1,0 g, 6,3 mmol) y trietilamina (0,83 g, 8,2 mmol) en ACN (30 ml) a 0 °C se le añadió 5-metil-1H-pirazol-3-amina (0,67 g, 6,9 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, punto en el que la reacción se filtró. El sólido resultante se lavó con ACN frío, se secó y se recogió para dar el compuesto del título (0,44 g, 29%). EM: Calc.: 235; Encontrado: [M+H]⁺ 236.

Procedimiento 152,5-Difluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

25 **[0137]** A una solución de 2,5,6-trifluoronicotinonitrilo (3,0 g, 19,0 mmol) y trietilamina (2,5 g, 24,7 mmol) en ACN (30 ml) a 0 °C se le añadió 5-isopropoxi-1H-pirazol-3-amina (2,95 g, 20,9 mmol) en ACN (15 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, punto en el que la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y después se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM-MeOH = 100:1) para dar el compuesto del título (0,48 g, 9%). EM: Calc.: 279; Encontrado: [M+H]⁺ 280.

Procedimiento 15 (procedimiento alternativo)2,5-Difluoro-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

35 **[0138]** Se puso 5-(5-ciano-3,6-difluoropiridin-2-ilamino)-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Procedimiento 38, 10,6 g, 27,9 mmol) en DCM (500 ml) a temperatura ambiente. Una solución 4,0 M de HCl (16,3 g, 447 mmol) en dioxano se añadió gota a gota y, después de que se completara la adición, la reacción se dejó en agitación durante 30 minutos más. La reacción se concentró a sequedad y se disolvió en DCM (300 ml) con una cantidad mínima de MeOH (5 ml) para ayudar a la solubilidad. Se añadió una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (300 ml) y la reacción se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se dejó que se separaran las fases, y la fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se suspendió con DCM frío (aprox. 50 ml), se filtró, y el sólido restante se lavó con DCM y se secó para dar el compuesto del título (5,5 g, 70%). EM: Calc.: 279; Encontrado: [M+H]⁺ 280.

Procedimiento 16(S)-1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)etanamina

40 **[0139]** A una solución de (S)-1-difluoropiridin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (Procedimiento 17, 2,05 g, 7,94 mmol) en DCM (15 ml) se añadió HCl/dioxano (15,9 ml, 4 N, 63,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró y se añadieron 10 ml de bicarbonato sódico saturado. La solución acuosa resultante se extrajo con éter (5 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título (1,1 g, 88%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz) δ 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (m, 1M, 4,23 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,90 (a, 2H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM: Calc.: 158; Encontrado: [M+H]⁺ 159,

Procedimiento 17(S)-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

60 **[0140]** Una solución de (S)-N-(1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etil)acetamida (Procedimiento 18, 2,0 g, 9,99 mmol), DMAP (0,244 g, 2,00 mmol) y Boc₂O (6,54 g, 30,0 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 50 °C durante 40 horas. Después de

enfriar a temperatura ambiente, se añadieron hidróxido de litio monohidrato (0,671 g, 16,0 mmol) y agua (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la misma se le añadió éter (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,05 g, 79%). RMN ¹H (400 MHz) δ 8,45 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz 1H), 4,92 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H). EM: Calc.: 258; Encontrado: [M+H]⁺ 259. Exceso enantiomérico determinado por HPLC (Chiralpak ADH; CO₂/MeOH 98:2), 93,6% ee.

Procedimiento 18

(S)-N-(1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)etil)acetamida

[0141] A una solución de N-(1-(3,5-difluoropiridin-2-il)vinil)acetamida (Procedimiento 19, 2,2 g, 11,1 mmol) en MeOH (20 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dimetilfosfolano)benzeno (ciclooctadieno)rodio (I) (0,074 g, 0,111 mmol). La solución se transfirió a una bomba de alta presión y se cargó H₂ a 1,03 MPa (150 psi). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se mantuvo una presión interna entre 0,83-1,03 MPa (120-150 psi) durante 24 horas. El disolvente se retiró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, 90%). RMN ¹H (400 MHz) δ 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM: Calc.: 200; Encontrado: [M+H]⁺ 201.

Procedimiento 19

N-(1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)vinil)acetamida

[0142] A una mezcla de (Z)-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etanona oxima (Procedimiento 20, 12,5 g, 72,6 mmol), anhídrido acético (54,8 ml, 581 mmol) y polvo de hierro (32,4 g, 581 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió TMSCl (0,01 ml, 0,073 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con éter (300 ml) y se filtró a través de un lecho corto de celite. El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre 200 ml de EtOAc y 50 ml de bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,70 g, 19%). RMN ¹H (400 MHz) δ 9,55 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 1,99 (s, 3H). EM: Calc.: 198; Encontrado: [M+H]⁺ 199.

Procedimiento 20

(Z)-1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)etanona oxima

[0143] A una solución de 3,5-difluoropicolonitrilo (10,0 g, 71,4 mmol) en THF (200 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (61,2 ml, 85,7 mmol) en una solución de THF a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), se extrajo con éter (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró. El residuo (11,2 g, 71,28 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (9,907 g, 142,6 mmol) y acetato sódico (11,70 g, 142,6 mmol) en EtOH (100 ml) y agua (50 ml) se calentaron a reflujo durante 3 horas. El disolvente se retiró y se diluyó con 50 ml de bicarbonato sódico saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Después de secar sobre sulfato sódico, el disolvente se retiró y el compuesto del título se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Procedimiento 21

5-Fluoropirimidina-2-carbonitrilo

[0144] Un vial para microondas de 10 ml se cargó con 2-cloro-5-fluoropirimidina (2,0 g, 15,09 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,549 g, 0,6 mmol), DPPF (0,67 g, 1,21 mmol), cianuro de cinc (1,15 g, 9,81 mmol) y polvo de cinc (0,237 mg, 3,62 mmol). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con N₂ y dimetilacetamida anhidra. El vial se montó en un reactor de microonda Personal Chemistry y se calentó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y después se lavó tres veces con salmuera. Se obtuvo la fase orgánica y se evaporó a sequedad. El residuo seco se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Mediante ISCO Combiflash con gradiente de EtOAc y hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (1,50 g, 80%). CG-EM: 123 (M); RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,80 (s, 2H).

Procedimiento 22N-[5-(1-Aminoetil)-2-fluorofenil]metanosulfonamida

5 **[0145]** Se disolvió N-{2-fluoro-5-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]fenil}metanosulfonamida (Procedimiento 23, 200 mg, 812 μ mol) en 15 ml de THF, a lo que se añadió una suspensión de níquel Raney 2800 en agua (200 μ l). La mezcla se cargó con nitrógeno y se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno. Después de 1 hora, se añadió MeOH (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mañana siguiente, la solución se filtró a través de celite, la torta se lavó con MeOH y la fase orgánica se concentró para dar un sólido de color amarillo que se secó a alto vacío (181 mg, 96%). ^1H RMN: 1,26 (d, 3 H, CH₃), 2,92 (s, 3 H, SO₂Me), 3,33 (HOD), 4,04 (c, 1 H, CH), 5,70 (a, 2 H, NH₂), 7,06-7,16 (m, 2 H, Ar), 7,35 (m, 1 H, Ar). CL/EM: 0,79 min, 231,08 (M-H).

Procedimiento 23N-{2-Fluoro-5-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]fenil}metanosulfonamida

15 **[0146]** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió N-(5-acetil-2-fluorofenil)metanosulfonamida (Procedimiento 24, 1,41 g, 6,10 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (847 mg, 12,2 mmol), acetato sódico (1,25 g, 15,24 mmol) y 30 ml de agua. La mezcla se calentó a 50 °C y después se añadieron 10 ml de EtOH para disolver los contenidos. La mezcla se continuó calentando a 50 °C durante 1 hora, después se equipó con un condensador de reflujo y se sometió a reflujo a 80 °C durante 2 horas. (nota: la solución se vuelve homogénea a 80 °C). La solución se enfrió a temperatura ambiente (nota: desarrollo de cristales), se sometió a evaporación rotatoria para eliminar las trazas de EtOH, se enfrió en un baño de hielo y los cristales de color blanquecino se filtraron. El producto cristalino se lavó con agua enfriada con hielo y se secó al aire para obtener el producto cristalino de color blanco (1,47 g, 98%). TLC (Hexanos:EtOAc 1:1): R_f 0,50. RMN ^1H : 2,12 (s, 3 H, Me), 3,02 (s, 3 H, SO₂Me), 3,32 (HOD), 7,29 (m, 1 H, Ar), 7,48 (m, 1 H, Ar), 7,68 (m, 1 H, Ar), 9,67 (s, 1 H, NH), 11,31 (s, 1 H, OH). CL/EM: 1,70 min, 247,04 (M+1)⁺.

Procedimiento 24N-(5-Acetil-2-fluorofenil)metanosulfonamida

30 **[0147]** Se agitaron 3-amino-4-fluoroacetofenona (Procedimiento 25, 1,00 g, 6,53 mmol) y piridina (503 μ l, 6,53 mmol) se agitaron en 10 ml de DCM sobre una cobertura de nitrógeno a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (505 μ l, 6,53 mmol), la reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se interrumpió con 30 ml de HCl 1 N y se extrajo con 30 ml de DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar un aceite de color naranja y se secó a alto vacío. El desarrollo de sólido de color amarillo/cristales, que se trituraron con hexanos, se redisolvió en DCM, se evaporó y se secó a alto vacío para obtener un sólido de color blanquecino/amarillo (1,42 g, 94%). TLC (Hexanos:EtOAc 1:1): R_f 0,46. RMN ^1H (CDCl₃): δ 2,60 (s, 3 H, COMe), 3,08 (s, 3 H, SO₂Me), 6,56 (a, 1 H, NH), 7,23 (dd, 1 H, Ar), 7,81 (m, 1 H, Ar), 8,16 (m, 1 H, Ar). CL/EM: 1,66 min, 230,08 (M-1)⁻.

Procedimiento 253-Amino-4-fluoroacetofenona

45 **[0148]** En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 3-nitro-4-fluoroacetofenona (5,00 g, 27,3 mmol) y HCl (12 M, 13 ml.) La solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió gota a gota SnCl₂ (15,5 g, 81,9 mmol) disuelto en 20 ml de agua durante un periodo de 15 minutos. (Nota: El material de referencia indica que la reacción es exotérmica después de la adición de 1 equivalente de cloruro de estaño). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, se calentó a temperatura ambiente, se llevó a reflujo durante 15 minutos, se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió sobre hielo (150 g) y se ajustó a pH 12 con NaOH al 50% a 0 °C. La emulsión de color amarillo resultante se extrajo con éter (2 x 150 ml), se lavó con salmuera (1 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un sólido de color amarillo. El sólido se trituró con hexanos y se secó para obtener un sólido de color amarillo (3,61 g, 86%). TLC (Hexanos:EtOAc 1:1): R_f 0,63. RMN ^1H (CDCl₃): δ 7,44 (m, 1 H, Ar), 7,34 (m, 1 H, Ar), 7,04 (m, 1 H, Ar), 4,32 (a, 2 H, NH), 2,54 (s, 3 H, Me). LC/MS 1,67 min, 154,07 (M+1)⁺.

Procedimiento 26N-[5-(1-Aminoetil)-2-fluorofenil]acetamida

60 **[0149]** En un matraz de fondo redondo se añadieron N-{2-fluoro-5-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]fenil}acetamida (Procedimiento 27, 715 mg, 3,4 mmol) y AcOH (0,5 ml) en EtOH (20 ml), seguido de la adición de paladio sobre carbono (146 mg, 10% en peso) en una atmósfera de N₂. Después de añadir el catalizador, el sistema se evacuó y

se purgó con hidrógeno (presión atmosférica). Este procedimiento se realizó varias veces para asegurar la saturación completa de hidrógeno en el sistema. Después, la reacción se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla heterogénea se filtró sobre una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar rendimiento cuantitativo del compuesto del título. RMN ¹H: 9,67 (s, 1 H) 7,80 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,07 - 7,19 (m, 2 H) 4,00 (c, J = 6,28 Hz, 1 H) 2,06 (s, 3 H) 1,15 - 1,30 (m, 3 H).

Procedimiento 27

N-{2-Fluoro-5-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]fenil}acetamida

[0150] En un matraz de fondo redondo se añadió N-(5-acetil-2-fluorofenil)acetamida (Procedimiento 28, 1,17 g, 6 mmol), sal clorhidrato de hidroxilamina (834 mg, 12 mmol) y NaOAc (1,2 g, 15 mmol) en una solución de agua:EtOH (20 ml, 3:1). Después, la mezcla resultante se puso a calentar a 50 °C durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió con EtOAc. Las fases se separaron y después la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Después, el residuo en crudo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema Biotage Horizon) usando una elusión de gradiente de EtOAc al 5-50% en DCM para dar 815 mg del compuesto del título (rendimiento total 60%, 2 etapas). RMN ¹H: 11,22 (s, 1 H) 9,75 (s, 1 H) 8,22 (dd, J = 7,54, 1,88 Hz, 1 H) 7,30 - 7,46 (m, 1 H) 7,24 (dd, J = 10,93, 8,67 Hz, 1 H) 1,98 - 2,18 (m, 6 H).

Procedimiento 28

N-(5-Acetil-2-fluorofenil)acetamida

[0151] En un matraz de fondo redondo se añadió 3-amino-4-fluoroacetofenona (Procedimiento 25, 1 g, 6,54 mmol) en DMF (15 ml), seguido de la adición de cloruro de acetilo (0,56 ml, 7,84 mmol) y DIEA (2,3 ml, 13,08 mmol). La solución se colocó en agitación temperatura ambiente. La reacción pareció completa por TLC después de 30 min. Después, la reacción se interrumpió con agua y se repartió con EtOAc. Las fases se separaron, seguido de un lavado adicional del extracto acuoso con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en crudo obtenido (1,17 g), se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,94 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 2,56 - 2,60 (m, 3 H) 2,21 - 2,28 (m, 3 H).

Procedimiento 29

N-[5-(1-Aminoetil)-2-fluorofenil]ciclopropanocarboxamida

[0152] En un matraz de fondo redondo se añadieron N-{2-fluoro-5-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]fenil}ciclopropanocarboxamida (Procedimiento 30, 458 mg, 1,94 mmol) y HOAc (1 ml) en EtOH (25 ml), seguido de la adición de paladio sobre carbono (100 mg, 10% en peso) en una atmósfera de N₂. Después de añadir el catalizador, el sistema se evacuó y se purgó con hidrógeno (presión atmosférica). Este procedimiento se realizó varias veces para asegurar la saturación completa de hidrógeno en el sistema. Después, la reacción se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla heterogénea se filtró sobre una capa de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar rendimiento cuantitativo del compuesto del título. RMN ¹H: 9,99 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,17 (s, J = 8,29 Hz, 2 H) 4,03 (d, J = 6,03 Hz, 1 H) 1,90 - 2,04 (m, 1 H) 1,26 (d, J = 6,78 Hz, 3 H) 0,78 (d, J = 6,03 Hz, 4 H)

Procedimiento 30

N-{2-Fluoro-5-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]fenil}ciclopropanocarboxamida

[0153] En un matraz de fondo redondo se añadió N-(5-acetil-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (Procedimiento 31, 458 mg, 2,07 mmol), sal clorhidrato de hidroxilamina (288 mg, 4,14 mmol) y NaOAc (424 mg, 5,17 mmol) en una solución de agua-EtOH (7 ml, 3:1). La mezcla de reacción se puso a calentar a 50 °C durante 1 hora. Según la reacción alcanzó la temperatura deseada, no se observó disolución, por lo que se añadió más cantidad de EtOH (7 ml) para que sucediera la disolución. La reacción se completó después de 1 hora y se concentró al vacío. El compuesto del título (458 mg, rendimiento del 94%) se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H: 11,32 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 8,19 (d, J = 6,03 Hz, 1 H) 7,30 - 7,44 (m, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 2,09 (s, 3 H) 2,01 (s, 1 H) 0,79 (s, 4 H).

Procedimiento 31

N-(5-Acetil-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida

[0154] En un matraz de fondo redondo se añadió 3-amino-4-fluoroacetofenona (Procedimiento 25, 1 g, 6,54 mmol), ácido ciclopropilcarboxílico (0,62 ml, 7,84 mmol), HATu (2,5 g (6,57 mmol) y DIEA (2,3 ml, 13,08 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de

reacción se inactivó con agua y se repartió con EtOAc. Las fases se separaron, seguido de un lavado adicional del extracto acuoso con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo en crudo obtenido se purificó cromatografía sobre gel de sílice (sistema Biotage Horizon) usando una elusión de gradiente de EtOAc 5-15% en DCM para dar 458 mg del compuesto del título (rendimiento aislado 32%). RMN ^1H : 10,16 (s, 1H) 8,53 (dd, $J = 7,91, 2,26$ Hz, 1 M) 7,67 - 7,82 (m, 1 H) 7,40 (dd, $J = 10,55, 8,67$ Hz, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 1,95 - 2,09 (m, 1 H) 0,78 - 0,88 (m, 4 H).

Procedimiento 32

1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etanamina

[0155] Un matraz de fondo redondo que contenía 2-(1-azidoetil)-5-fluoropirimidina (Procedimiento 33, 0,60 g, 3,59 mmol) se cargó con Pd al 10%/C (0,191 g), se evacuó y se cargó de nuevo con H_2 mediante un globo cargado. Se añadió MeOH (10 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, que posteriormente se lavó bien con MeOH. Los filtrados se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,50 g, 99%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,60 (s, 2H), 4,65 (s a, 2H), 4,10 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).

Procedimiento 33

2-(1-Azidoetil)-5-fluoropirimidina

[0156] Una matraz de fondo redondo que contenía 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanol (Procedimiento 34, 0,79 g, 5,55 mmol) se cargó con trietilamina (0,67 g, 6,66 mmol) y DCM anhidro (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,70 g, 4,1 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, punto en el que los componentes volátiles se eliminaron usando un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en DMF (15 ml) y se trató con azida sódica (0,72 g, 11,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Después, se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica obtenida se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad. El material en crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (mediante ISCO Combiflash con gradiente de EtOAc y hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,60 g, rendimiento del 65% en dos etapas). CG-EM, 167 (M), 138 (M- N_2), 125 (M- N_3); RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,60 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,65 (d, 3H).

Procedimiento 34

1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etanol

[0157] Se disolvió 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanona (Procedimiento 35, 0,77 g) en MeOH (15 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH_4 (0,210 g, 5,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se repartió entre EtOAc y H_2O . El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (0,79 g, 99%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,65 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,00 (s a, 1H), 1,80 (d, 3H).

Procedimiento 35

1-(5-Fluoropirimidin-2-il)etanona

[0158] Una matraz de fondo redondo que contenía 5-fluoropirimidin-2-carbonitrilo (Procedimiento 21, 1,50 g, 12,19 mmol) se cargó con THF anhidro (30 ml) en una atmósfera de N_2 . La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de MeMgBr (4,90 ml de una solución 3,0 M en éter, 14,62 mmol). Después de 2 horas a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,778 g, rendimiento 46%). CG-EM, 140 (M); RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,65 (s, 2H), 2,65 (s, 2H).

Procedimiento 36

1-(6-Fluoropiridin-3-il)etanamina

[0159] A una suspensión de níquel Raney en una solución de EtOH (75 ml), en una atmósfera inerte, se le añadió 1-(6-fluoropiridin-3-il)etanona oxima (Procedimiento 37, 2,3 g, 14,9 mmol). El sistema se purgó con hidrógeno y se evacuó varias veces para asegurar la saturación completa con hidrógeno. La reacción, después 2 horas agitando a temperatura ambiente, se filtró sobre celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 2 g (rendimiento aislado del 95%) del compuesto del título. RMN ^1H : 8,16 (s, 1 H) 7,97 (t, $J = 8,29$ Hz, 1 H) 7,09 (dd, $J = 8,29, 3,01$ Hz, 1 H) 4,03 (c, $J = 6,78$ Hz, 1 H) 1,23 (d, $J = 6,03$ Hz, 3 H).

Procedimiento 371-(6-Fluoropiridin-3-il)etanona oxima

5 **[0160]** En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadieron 1-(6-fluoropiridin-3-il)etanano (Procedimiento 65, 2,5 g, 17,9 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2,5 g, 35,8 mmol) y NaOAc (3,7 g, 44,8 mmol) en una solución de agua-EtOH (65 ml, 3,3:1). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después, se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, se repartió con EtOAc, se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H: 11,49 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 1 H) 7,21 (dd, J = 8,29, 3,01 Hz, 1 H) 2,17 (s, 3 H).

Procedimiento 385-(5-Ciano-3,6-difluoropiridin-2-ilamino)-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 **[0161]** Una solución de 5-amino-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (Procedimiento 78, 4,0 g, 16,4 mmol) en THF (45 ml) se enfrió a -78 °C. Una solución de THF 1,0 M de LiHMDS (2,61 g, 15,6 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una solución a -78 °C de 2,5,6-trifluoronicotinonitrilo (1,3 g, 8,2 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota mediante una cánula a la solución del anión anterior. Después de que se completara la adición, la reacción resultante se dejó en agitación durante 10 minutos a -78 °C y después se interrumpió con agua (100 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y después se concentró para dar el compuesto del título (conversión del 95% por CLEM) que se usó sin purificación adicional. EM: Calc.: 379; Encontrado: [M+H]⁺ 380.

Utilidad

25 **[0162]** Los compuestos de la presente invención tienen utilidad para el tratamiento del cáncer por inhibición de las tirosina quinasas, particularmente las Trk y, más particularmente, Trk A y B. Los métodos de tratamiento se dirigen a la actividad tirosina quinasa, particularmente la actividad de Trk y, más particularmente, la actividad de Trk A y B, que están implicadas en una diversidad de procesos relacionados con el cáncer. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de tirosina quinasa, particularmente las Trk y, más particularmente Trk A y B, sean activos contra una enfermedad neoplásica tal como carcinoma de la mama, ovario, pulmón, colon, próstata u otros tejidos, así como contra leucemias y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tipos tumorales tales como melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma. También se espera que los inhibidores de tirosina quinasa, particularmente los inhibidores de Trk y, más particularmente inhibidores de Trk A y B, sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas incluyendo, pero sin limitación enfermedades autoinmunes, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.

40 **[0163]** Además, se espera que los compuestos de la invención sean valiosos en el tratamiento o la profilaxis de cánceres seleccionados con regulación positiva de quinasas Trk activadas constitutivamente, incluyendo, pero sin limitación, reorganizaciones oncogénicas que conducen a fusiones de ETV6-TrkC, proteínas de fusión de TRP-TrkA, AML-ETO (t8;21), señalización autocrina o paracrina que conduce a niveles en suero elevados de NGF, BDNF, neurotropinas o tumores con Trk constitutivamente activa asociada con la agresividad de la enfermedad, el crecimiento y la proliferación tumoral o la señalización de supervivencia.

45 **[0164]** Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención inhiben tirosina quinasas, particularmente las Trk y más particularmente Trk A y B, según se determina por el ensayo de Trk A descrito en la presente memoria.

50 **[0165]** Los compuestos proporcionados por esta invención también deberían ser útiles como patrones y reactivos en la determinación de la capacidad de un producto farmacéutico potencial para inhibir tirosina quinasas, particularmente las Trk y, más particularmente, Trk A y B. Estos se proporcionarían en kits comerciales que comprenden un compuesto de esta invención.

Formato de ensayo de Trk A

55 **[0166]** Se midió la actividad quinasa de Trk A por su capacidad para fosforilar restos de tirosina sintéticos dentro de un sustrato polipeptídico genérico usando tecnología de ensayo de proximidad luminiscente amplificado (Alphascreen) (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA).

60 **[0167]** Para medir la actividad quinasa de Trk A, se expresó el dominio intracelular de una quinasa Trk A humana marcada con HIS (aminoácidos 442-796 de Trk A, Número de Acceso Primario Swiss-Prot P04629) en células SF9 y se purificó usando una cromatografía en columna de níquel convencional. Después de la incubación de la quinasa con un sustrato biotinilado y trifosfato de adenosina (ATP) durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción de quinasa se detuvo por adición de ácido etilendiaminotetraacético 30 mM (EDTA). La reacción se realizó en placas de microtitulación de 384 pocillos y los productos de reacción se detectaron con la adición de perlas donadoras

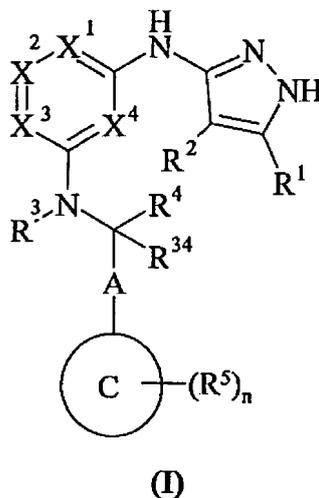
recubiertas con estreptavidina y perlas aceptoras recubiertas con anticuerpos específicos de fosfotirosina usando el lector de placas multimarcador EnVision después de una incubación durante una noche a temperatura ambiente.

Sustrato peptídico	PoliEY-biotina (PGT-bio)
Km ATP	70 μ M
Condiciones de ensayo	Trk A 0,838 ng/ml, HEPES 9 mM, BSA 45 μ g/ml, MnCl ₂ 10 mM, PGT-bio 5 nM, Triton® X-100 al 0,01%, ATP 70 μ M
Incubación	20 minutos, temperatura ambiente
Condiciones de terminación/detección	HEPES 6,3 mM, EDTA 30 mM, BSA 525 μ g/ml, NaCl 40 mM, Triton® X-100 al 0,007%, 12 ng/ml de perlas donadoras, 12 ng/ml de perlas aceptoras
Incubación de detección	Durante una noche, temperatura ambiente
Ajustes de fluorímetro	Excitación = 680 nM Emisión = 570 nM Tiempo de excitación = 180 ms Tiempo de medición total = 550 ms

- 5 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula (I) varían con cambios estructurales, en general la actividad poseída por compuestos de fórmula (I) puede demostrarse a concentraciones de CI₅₀ (concentraciones para conseguir una inhibición del 50%) o dosis en el intervalo de (0,01 μ M a 10 μ M).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , acoxi C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alcanóiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanóilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcóxicarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; donde R^1 y R^2 , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^6 ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^7 ;

15 uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es =N-, los otros tres se seleccionan independientemente entre =CR⁸- =CR⁹- y =CR¹⁰-;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; donde dichos sustituyentes adicionales se seleccionan independientemente entre uno o más R^{11} ;

R^4 y R^{34} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , acoxi C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alcanóiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanóilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcóxicarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; en la que R^4 y R^{34} puede estar independientemente opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{12} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{13} ;

25 **A** es un enlace directo o alquileo C_{1-2} ; donde dicho alquileo C_{1-2} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

el **Anillo C** es carbociclilo o heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{15} ;

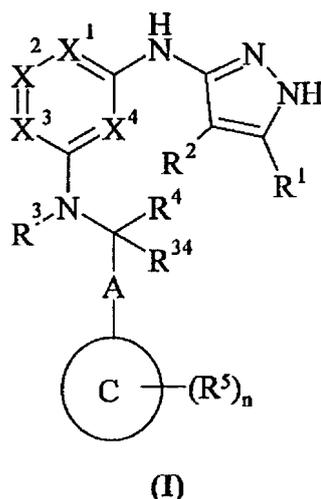
30 R^5 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , acoxi C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alcanóiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanóilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a, donde a es de 0 a 2, alcóxicarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo-R³⁷- o heterociclilo-R³⁸-; donde R^5 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{16} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{17} ;

n es 0, 1, 2 ó 3; donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes;

R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro y ciano;

40 R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{16} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , acoxi C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alcanóiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanóilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a donde a es de 0 a 2, alcóxicarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo-R²⁷- o heterociclilo-R²⁸-; donde R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{16} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{20} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{21} ;

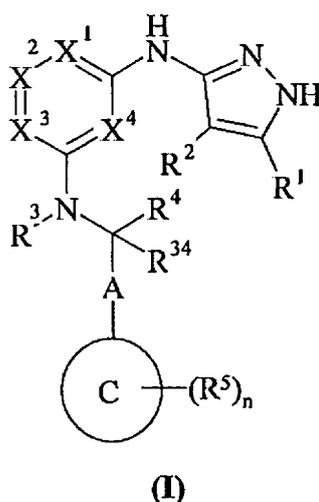
- R^7 , R^{13} , R^{15} , R^{17} y R^{21} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , carbamoilo, N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^7 , R^{13} , R^{15} , R^{17} y R^{21} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos sobre carbono por uno o más R^{22} ;
- 5 R^{20} y R^{22} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alcanóiloxi C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanóilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} -S(O)_a donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -N-(alquil C_{1-6})amino, carbocicliil- R^{35} - o heterocicliil- R^{36} -; donde R^{20} y R^{22} , independientemente entre sí, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{23} ; y donde si dicho heterocicliilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R^{24} ;
- 10 R^{27} , R^{28} , R^{35} , R^{36} , R^{37} y R^{38} se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R^{29})-, -C(O)-, -N(R^{30})C(O)-, -C(O)N(R^{31})-, -S(O)_s-, -NH=CH-, -SO₂N(R^{32})- o -N(R^{33})SO₂-; en los que R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} y s es 0-2;
- 15 R^{23} se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo o fenilo; y
- 20 R^{24} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} , carbamoilo, N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, donde R^1 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y ciclopropilo.
- 30 3. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R^2 es hidrógeno.
4. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde X^3 o X^4 es =N-, X^1 y X^2 , y el otro de X^3 y X^4 se selecciona independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-.
- 35 5. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R^3 es hidrógeno.
- 40 6. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^4 y R^{34} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; donde R^4 y R^{34} pueden estar independientemente sustituidos opcionalmente en el carbono por uno o más R^{12} ; donde R^{12} se selecciona entre hidroxilo.
- 45 7. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde A es un enlace directo.
8. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el Anillo C es fenilo, piridilo o pirimidinilo.
- 50 9. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R^5 se selecciona entre halo, alcanóilamino C_{1-6} , C_{1-6} alquilsulfonilamino o carbocicliil- R^{37} -; donde R^{37} es -C(O)N(R^{31})-; donde R^{31} es hidrógeno.
- 55 10. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde n es 1 ó 2; donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes.
11. 1. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1:



donde:

- 5 R^1 es metilo, t-butilo, isopropoxi o ciclopropilo;
 R^2 es hidrógeno;
 X^3 o X^4 es =N-, X^1 y X^2 , y el otro de X^3 y X^4 se selecciona independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-,
 R^3 es hidrógeno;
 R^4 y R^{34} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o hidroximetilo;
A es un enlace directo;
10 El Anillo C es fenilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirimidin-2-ilo;
 R^5 se selecciona entre flúor, acetilamino, mesilamino o ciclopropilcarbonilamino;
n es 1 ó 2; donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes;
 R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor y ciano;
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1:



20 seleccionado entre:

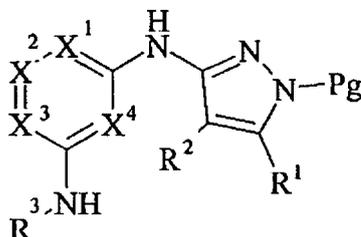
- (S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)nicotinonitrilo;
(S)-5-fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo;
6-[[5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino]-2-[[1(S)-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etil]amino]-5-fluoronicotinonitrilo;
25 (S)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo;
(S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)nicotinonitrilo;
(R)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietilamino)nicotinonitrilo; o
(R)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, que es (S)-5-fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1-H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

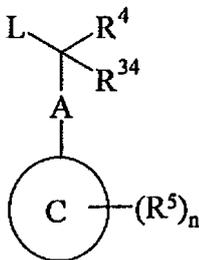
5 14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, procedimiento compuesto por:

Procedimiento a) reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

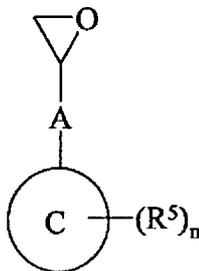
10 donde Pg es un grupo protector de nitrógeno; con un compuesto de fórmula (III):



(III)

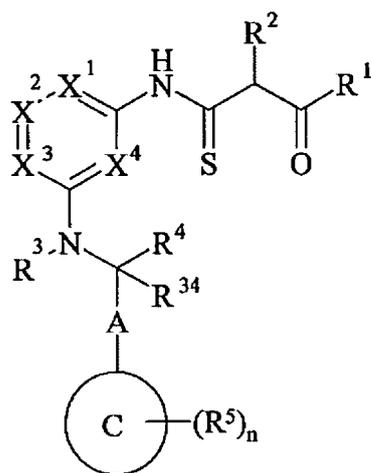
donde L es un grupo desplazable;

15 *Procedimiento b)* para compuestos de fórmula (I), donde R⁴ es hidroximetilo y R³⁴ es hidrógeno; reacción de un compuesto de fórmula (II) con un epóxido de fórmula (IV):



(IV)

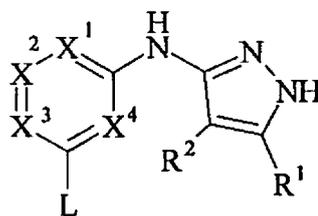
Procedimiento c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



(V)

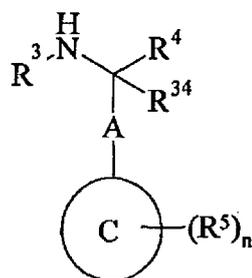
con hidrazina;

Procedimiento d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



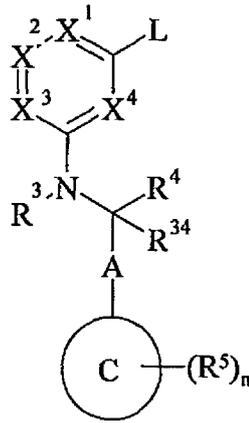
(VI)

5 donde L es un grupo desplazable; con una amina de fórmula (VII):



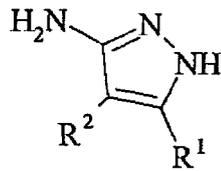
(VII)

Procedimiento e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



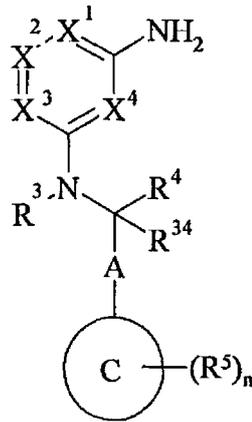
(VIII)

donde L es un grupo desplazable; con una amina de fórmula (IX):



(IX)

Procedimiento f) hacer reaccionar una amina de fórmula (X):



(X)

5

con un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

donde L es un grupo desplazable; y posteriormente si fuera necesario:

10

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- ii) eliminar cualquier grupo protector;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso como medicamento.
- 5 16. El uso de un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de la actividad de Trk.
- 10 17. El uso de un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer.
- 15 18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, donde dicho cáncer se selecciona de fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, melanoma, cáncer esofágico, mieloma, cáncer cervical, hepatocelular, pancreático, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama secretor, cáncer colorrectal, cáncer de próstata incluyendo cáncer de próstata resistente a tratamiento hormonal, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón —cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y cáncer de pulmón microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma, cáncer tiroideo incluyendo cáncer tiroideo papilar, mesotelioma y leucemia.
- 20 19. El uso de un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo.
- 25 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 21. Un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en la inhibición de la actividad de Trk.
- 35 22. Un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer.
- 40 23. Un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo.
- 45 24. Un compuesto de fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer, donde dicho cáncer se selecciona de fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico, mesotelioma, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, melanoma, cáncer esofágico, mieloma, cáncer cervical, hepatocelular, pancreático, sarcoma de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama secretor, cáncer colorrectal, cáncer de próstata incluyendo cáncer de próstata resistente a tratamiento hormonal, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón —cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y cáncer de pulmón microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma, cáncer tiroideo incluyendo cáncer tiroideo papilar, mesotelioma y leucemia.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

5

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 0114380 A [0007]
- WO 0220479 A [0007]
- WO 0220513 A [0007]
- JP 2003231687 A [0007]
- WO 0222601 A [0008]
- WO 0250065 A [0008]
- WO 0262789 A [0008]
- WO 03027111 A [0008]
- WO 200437814 A [0008]
- WO 0348133 A [0008]
- WO 9722596 A [0097]
- WO 9730035 A [0097]
- WO 9732856 A [0097]
- WO 9813354 A [0097]
- WO 9902166 A [0097]
- WO 0040529 A [0097]
- WO 0041669 A [0097]
- WO 0192224 A [0097]
- WO 0204434 A [0097]
- WO 0208213 A [0097]

10

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- **Patapoutian, A. et al.** *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, vol. 11, 272-280 [0004]
- **Weeraratna, A. T. et al.** *The Prostate*, 2000, vol. 45, 140-148 [0005]
- *Cancer Cell*, 2002, vol. 2, 367-376 [0006]
- **Bardelli et al.** *Science*, 2003, vol. 300, 949-949 [0006]
- **Davidson, B. et al.** *Clinical Cancer Research*, 2003, vol. 9, 2248-2259 [0006]
- **George, D. et al.** *Cancer Research*, 1999, vol. 59, 2395-2341 [0007]
- **T.W. Green.** *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley and Sons, 1991 [0065]