



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 284 518**

⑯ Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 231/40 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **00955241 .5**

⑯ Fecha de presentación : **11.08.2000**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1202734**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **08.05.2002**

⑭ Título: **Derivados de 3(5)-ureido-pirazol, procedimiento para su preparación y su uso como agentes antitumorales.**

⑯ Prioridad: **12.08.1999 US 372833**

⑯ Titular/es: **Pfizer Italia S.R.L.**
Strada Statale 156 Km. 50
04010 Latina, IT
Pharmacia & Upjohn Company L.L.C.

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

⑯ Inventor/es: **Pevarello, Paolo;**
Orsini, Paolo;
Traquandi, Gabriella;
Varasi, Mario;
Fritzen, Edward, L.;
Warpehoski, Martha, A. y
Pierce, Betsy, S.

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

⑯ Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 284 518 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3(5)-ureido-pirazol, procedimiento para su preparación y su uso como agentes antitumorales.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a derivados de 3(5)-ureido-pirazol, a un procedimiento para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para fabricar un medicamento, particularmente para el tratamiento de cáncer y trastornos proliferativos.

Análisis de los antecedentes

15 Varios fármacos citotóxicos tales como, por ejemplo fluorouracilo (5-FU), doxorrubicina y camptotecinas, causan daño al ADN o afectan a las vías metabólicas celulares y por tanto causan, en muchos casos, un bloqueo indirecto del ciclo celular. Por lo tanto, produciendo un daño irreversible tanto a células normales como tumorales, estos agentes provocan una toxicidad significativa y efectos secundarios.

20 En este aspecto, son deseables compuestos capaces de ser agentes antitumorales altamente específicos conduciendo selectivamente a la detención y apoptosis de la célula tumoral, con eficacia comparable pero toxicidad reducida respecto a los fármacos actualmente disponibles.

25 Es bien sabido que esa progresión a través del ciclo celular está gobernada por una serie de controles de comprobación, mencionados de otro modo como puntos de restricción, que están regulados por una familia de enzimas conocidas como las quinasas dependientes de ciclina (cdk). A su vez, las propias cdk están reguladas a muchos niveles tales como, por ejemplo, la unión a las ciclinas.

30 La activación e inactivación coordinadas de diferentes complejos ciclina/cdk es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Las transiciones críticas G1-S y G2-M están controladas por la activación de diferentes actividades ciclina/cdk. En G1, se cree que tanto la ciclina D/cdk4 como la ciclina E/cdk2 median el comienzo de la fase S. La progresión a través de la fase S requiere la actividad de ciclina A/cdk2 mientras que la activación de ciclina A/cdc2 (cdk1) y ciclina B/cdc2 son necesarias para el comienzo de las metafases.

35 Para una referencia general respecto a las ciclinas y quinasas dependientes de ciclina véase, por ejemplo, Kevin R. Webster y col. en *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1998, Vol. 7(6), 865-887.

40 Los controles de comprobación son deficientes en células tumorales debido, en parte, a la mala regulación de la actividad cdk. Por ejemplo, se ha observado la expresión alterada de ciclina E y cdk en células tumorales, y la delección del gen p27 KIP inhibidor de cdk en ratones ha demostrado provocar una mayor incidencia de cáncer.

45 Evidencias crecientes apoyan la idea de que las cdk son enzimas limitantes de la velocidad en la progresión del ciclo celular y, por tanto, representan dianas moleculares para intervención terapéutica. En particular, la inhibición directa de la actividad cdk/cyclin quinasa debe ser de ayuda para restringir la proliferación no regulada de una célula tumoral.

El documento US-A-3 646 059 describe 5-ureidopirazoles y su uso como reguladores del crecimiento vegetal.

50 El documento US-A-3 754 887 describe 5-ureidopirazoles y su uso como defoliantes en las plantas del algodón, soja, y alubias.

Sumario de la invención

55 Un objeto de la invención es proporcionar compuestos que son útiles para tratar trastornos proliferativos celulares asociados con una actividad quinasa dependiente de célula alterada. Otro objeto es proporcionar compuestos que tengan actividad inhibidora de cdk/cyclin quinasa.

60 Otro objeto de la invención es proporcionar compuestos que son útiles en terapia como agentes antitumorales pero que carecen, en términos tanto de toxicidad como de efectos secundarios, de los inconvenientes asociados con fármacos antitumorales actualmente disponibles como se ha analizado anteriormente.

Ahora se ha descubierto que los 3-ureido-pirazoles tienen actividad inhibidora de cdk/cyclin quinasa y por tanto son útiles en terapia como agentes antitumorales y carecen, en términos tanto de toxicidad como de efectos secundarios, los inconvenientes mencionados anteriormente de fármacos antitumorales conocidos.

65 Más específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres incluyendo, aunque sin limitación: carcinoma tal como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón; incluyendo cáncer pulmonar microcítico, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata,

ES 2 284 518 T3

y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielogénicas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; 5 tumores de origen mesenquimático, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

10 Debido al papel clave de las cdk en la regulación de la proliferación celular, estos derivados de 3-ureido-pirazol también son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos proliferativos celulares tales como, por ejemplo, hiperplasia protática benigna, poliposis por adenomatosis familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis por artritis y estenosis post-quirúrgica y reestenosis.

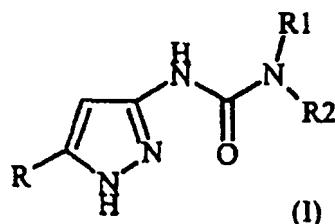
15 Los compuestos de la invención pueden ser útiles para fabricar un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, como se sugiere por el hecho de que la cdk5 está implicada en la fosforilación de la proteína tau (*J. Biochem.*, 117, 741-749, 1995).

20 Los compuestos de esta invención, como moduladores de la apoptosis, también pueden ser útiles para fabricar un medicamento para el tratamiento del cáncer, infecciones virales, prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

25 Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles para la fabricación de un medicamento para inhibir la angiogénesis y metástasis tumoral.

30 Los compuestos de esta invención también pueden funcionar como inhibidores de otras proteína quinasas, por ejemplo proteína quinasa C, her2, raf1, MEK1, MAP quinasa, Receptor de EGF, receptor de PDGF, receptor de IGF, PI3 quinasa, quinasa weel, Src, Abl y por tanto son eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteína quinasas.

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (I):



45 en la que

45 R es un grupo alquilo C₁-C₆, arilo o arilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi, halógeno, nitró, ciano, oxo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alcoxcarbonilamino, alcoxcarbonilalquilamino, aminocarbonilalquilamino, *N*-alquil-N-carbonilamino, *N*-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilo, cicloalquilo, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, alcoxcarbonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, arilcarbonilo, *N*-alquil-piperazinilo, 4-morfolinilo, alquilo C₁-C₄ perfluorado, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, aminoalquinilo C₂-C₄ o hidroxialquinilo C₂-C₄;

50 R₁ es -(CH₂)_n-R₃;

55 n es 0 o un número entero de 1 a 4;

60 R₁, es hidrógeno, hidroxi, amino, o se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, arilo y heterociclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi, halógeno, nitró, ciano, oxo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alcoxcarbonilamino, aminocarbonilamino, *N*-alquil-N-carbonilamino, *N*-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilo, cicloalquilo, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, alcoxcarbonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, arilcarbonilo, *N*-alquil-piperazinilo, 4-morfolinilo, alquilo C₁-C₄ perfluorado, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄ o hidroxialquinilo C₂-C₄;

65 R₂ es hidrógeno, o

R₂ y R₁, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclico o heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi, halógeno, nitro, ciano, oxo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilalquilamino, aminocarbonilalquilamino, N-alquil-N-carbonilamino, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilo, cicloalquilo, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, arilcarbonilo, N-alquil-piperazinilo, 4-morfolinilo, alquilo C₁-C₄ perfluorado, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, aminoalquinilo C₂-C₄ o hidroxialquinilo C₁-C₄; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

10 con la condición de que cuando n es 0 y R₂ es hidrógeno, R sea un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, para fabricar un medicamento para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares asociados con una actividad quinasa dependiente de célula alterada, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de dicho compuesto.

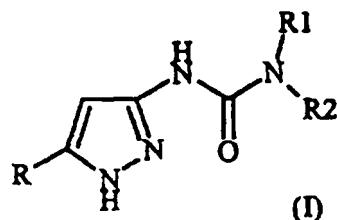
15 De acuerdo con una realización preferida de la invención, el trastorno proliferativo celular se selecciona entre el grupo constituido por cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

20 Los ejemplos de tipos de cáncer que pueden tratarse incluyen carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimático, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de la tiroides y sarcoma de Kaposi.

25 De acuerdo con otra realización preferida de la invención, el trastorno proliferativo celular se selecciona entre el grupo constituido por hiperplasia prostática benigna, poliposis por adenomatosis familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis por artritis, y estenosis post-quirúrgica y reestenosis.

30 Además, el uso de la invención proporciona inhibición de la angiogénesis y metástasis tumoral. El uso de la invención también puede proporcionar inhibición del ciclo celular o inhibición dependiente de cdk/ciclina.

La presente invención también proporciona un derivado de 3-ureido-pirazol representado por la fórmula (I):



45 en la que

50 R es un grupo alquilo C₁-C₆, arilo o arilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi, halógeno, nitro, ciano, oxo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilalquilamino, aminocarbonilalquilamino, N-alquil-N-carbonilamino, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilo, cicloalquilo, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, arilcarbonilo, N-alquil-piperazinilo, 4-morfolinilo, alquilo C₁-C₄ perfluorado, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, aminoalquinilo C₁-C₄ o hidroxialquinilo C₂-C₄;

55 R₁ es -(CH₂)_n-R₃;

n es 0 o un número entero de 1 a 4;

60 R₃ es hidrógeno, hidroxi, amino, o se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, arilo y heterociclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi, halógeno, nitro, ciano, oxo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilalquilamino, aminocarbonilalquilamino, N-alquil-N-carbonilamino, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilo, cicloalquilo, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, arilcarbonilo, N-alquil-piperazinilo, 4-morfolinilo, alquilo C₁-C₄ perfluorado, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, aminoalquinilo C₁-C₄ o hidroxialquinilo C₂-C₄;

65 R₂ es hidrógeno, o

ES 2 284 518 T3

R₂ y R₁, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclico o heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi, halógeno, nitro, ciano, oxo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilalquilamino, aminocarbonilalquilamino, N-alquil-N-carbonilamino, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilo, cicloalquilo, 5 alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, arilcarbonilo, N-alquil-piperazinilo, 4-morfolinilo, alquilo C₁-C₄ perfluorado, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, aminoalquinilo C₂-C₄ o hidroxialquinilo C₂-C₄;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 con la condición de que cuando n es 0 y R₂ es hidrógeno, R sea un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar el derivado de 3-ureido-pirazol, o una 15 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por:

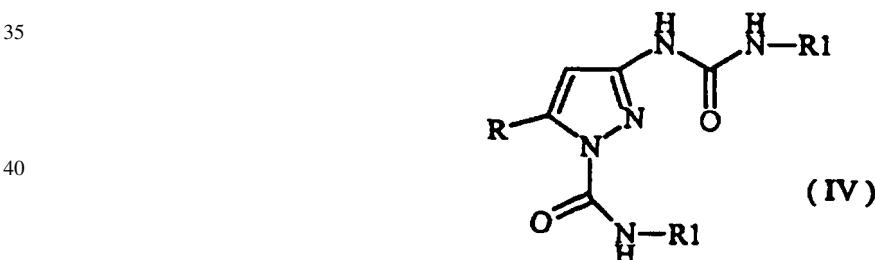
(a) reacción de un compuesto representado por la fórmula (II):



con un compuesto representado por la fórmula (III):



en la que R y R₁ son como se han definido anteriormente,



45 para producir un compuesto representado por la fórmula (IV):

en la que R y R₁ son como se han definido anteriormente; y

50 (b) hidrólisis selectiva de un compuesto representado por la fórmula (IV) en un medio básico para producir el derivado de 3-ureido-pirazol representado por la fórmula (I).

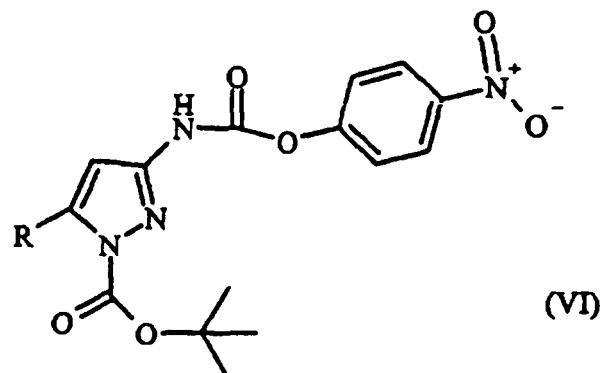
La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar el derivado de 3-ureido-pirazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por:



(c) reacción de un compuesto representado por la fórmula (V):

en la que R es como se ha definido anteriormente,

- 5 con cloroformiato de 4-nitrofenilo, o una forma soportada en polímero de cloroformiato de 4-nitrofenilo, para producir un compuesto representado por la fórmula (VI), o una forma soportada en polímero del compuesto representado por la fórmula (VI):



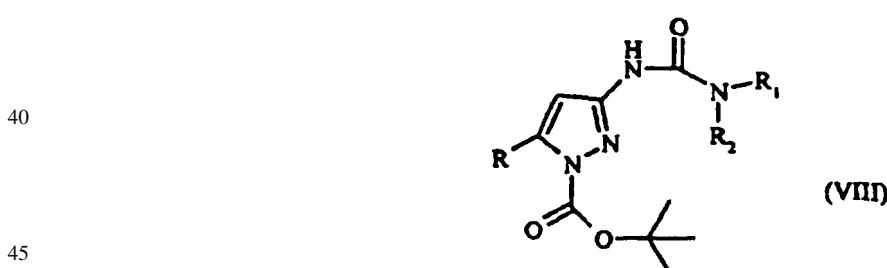
- 25 en la que R es como se ha definido anteriormente;

(d) reacción de un compuesto representado por la fórmula (VI) con un compuesto representado por la fórmula (VII):



en la que R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente,

- 35 para producir un compuesto representado por la fórmula (VIII):



en la que R, R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente;

- 50 (e) hidrólisis de un compuesto representado por la fórmula (VIII) en un medio ácido para producir el derivado de 3-ureido-pirazol representado por la fórmula (I); y, opcionalmente, conversión del derivado de 3-ureido-pirazol representado por la fórmula (I) en otro derivado de 3-ureido-pirazol representado por la fórmula (I), y/o en una sal del mismo.

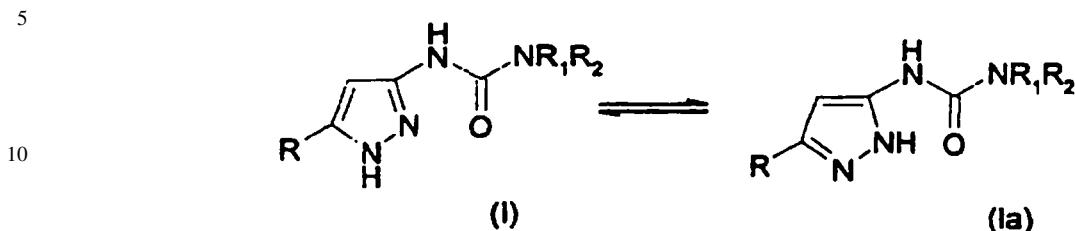
- 55 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende el derivado de 3-ureido-pirazol y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se obtendrá una apreciación más completa de la invención y muchas de las ventajas auxiliares de la misma según llegue a entenderse mejor la misma por referencia a la siguiente descripción detallada.

60 Descripción detallada de la invención

Se conocen varios derivados de 3-ureido-pirazol en la técnica como pesticidas, herbicidas o incluso como agentes terapéuticos. Entre ellos están, como ejemplo, heteroaril-pirazoles activos como inhibidores de la p38 quinasa (documento WO 9852941, G.D. Searle y Co.). También se conocen aril-ureido-pirazoles tales como, por ejemplo, fenil-ureidopirazoles en la técnica como inhibidores de la p38 quinasa (documento WO 99/32111, Bayer Co.). Se conocen varios derivados de 5-aryl-(1*H*-pirazol-5-il)-urea en la técnica como antagonistas del neuropéptido Y útiles como agentes hipolipémicos (documento WO 98/24768, Banyu pharmaceutical Co.).

Como será fácilmente evidente para los especialistas en la técnica, los pirazoles con el nitrógeno del anillo sin sustituir, como en los compuestos de la presente invención, se conocen por equilibrarse rápidamente, en solución, como mezclas de ambos tautómeros:



15 En la siguiente descripción, por lo tanto, donde solamente se indica un tautómero para los compuestos de fórmula (I), el otro (Ia) también se pretende dentro del alcance de la presente invención.

En la presente invención, a menos que se indique otra cosa, el término átomo de halógeno incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

20 Como se usa en este documento y a menos que se indique otra cosa, los términos alquilo y alcoxi incluyen grupos alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆. El término grupos alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado incluye un grupo seleccionado entre, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi y similares.

25 Asimismo, con el término alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxcarbonilo, alcoxicarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxcarbonilo, *N*-alquilpiperazinilo y similares, se pretende cualquiera de los grupos mencionados anteriormente en los que los restos alquilo y alcoxi significan grupos alquilo o alcoxi C₁-C₆.

30 Salvo que se especifique de otro modo, el término cicloalquilo incluye un grupo cicloalquilo C₃-C₆ tales como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo así como cicloalquilo y cicloalquilo con enlace puente con hasta 10 átomos de carbono.

35 El término arilo significa hidrocarburos mono-, bi- o poli-carbocíclicos o heterocíclicos con 1 a 4 restos de anillo, en el que al menos uno de los anillos es aromático, está condensado o unido entre sí por enlaces sencillos. Estos grupos pueden tener de 5 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 20 átomos de carbono.

A partir de lo anterior, un especialista en la técnica apreciará fácilmente que el término arilo también incluye heterociclos aromáticos mencionados de otro modo como grupos heteroarilo.

40 El término heterociclo se refiere a un carbociclo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados por uno o más átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. La cantidad de heteroátomos no está limitada y puede ser, por ejemplo, uno, dos, tres, o más.

45 Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, bifenilo, benzocicloalquilo, por ejemplo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5,-trieno, benzoheterociclico, por ejemplo benzodioxolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, indolilo, pirrolilo opcionalmente benzocondensado, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo y similares.

50 Ejemplos de heterociclos son pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

El término alquenilo o alquinilo C₂-C₄ incluye un grupo seleccionado entre vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, etinilo, propinilo, butinilo y similares.

55 El término oxo se refiere a un grupo carbonilo (>C=O).

El término grupo alquilo perfluorado incluye un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido adicionalmente con más de un átomo de flúor tal como, por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo y similares.

60 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos con ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, mállico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico, así como las sales con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalino-téreos, especialmente sodio, potasio, calcio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina o piperidina.

ES 2 284 518 T3

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden existir como mezclas racémicas o como isómeros ópticos individuales.

Por consiguiente, el uso para la fabricación de un medicamento para su uso como un agente antitumoral de todos los posibles isómeros y sus mezclas y tanto los metabolitos como los bioprecursores farmacéuticamente aceptables (mencionados de otro modo como pro-fármacos) de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preferidos de la invención de fórmula (I), son aquellos en los que R es un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo o arilo o arilalquilo, y R₁ es un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo fenilo, fenilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterociclico, estando cada uno opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

Los compuestos aún más preferidos, son aquellos en los que R es un grupo cicloalquilo C₃-C₆ y R₁ es un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con hidroxi o amino, o es un arilo, arilalquilo, heterociclico o heterociclolalquilo, en el que el resto arilo o heterociclico se selecciona entre el grupo constituido por fenilo o piridina opcionalmente benzocondensada, indol, tiofeno, tiazol, isoxazol, furano, piperidina, morfolina, cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente.

Otra clase de compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que R₁, y R₂ forman un anillo de heterociclico opcionalmente sustituido tal como piperidino, piperazino o morfolino.

Cuando los grupos descritos anteriormente están sustituidos, la cantidad de sustituyentes no está particularmente limitada. Por ejemplo, los grupos descritos anteriormente pueden estar sustituidos con, por ejemplo, uno, dos, tres, o más de los sustituyentes. A menos que se indique de otro modo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, es decir, se seleccionan independientemente.

Los ejemplos de compuestos preferidos de la invención, que pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, sal bromhidrato o clorhidrato, incluyen los siguientes:

- 30 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(1-piperidinil)etil]urea;
4-[({{(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino}carbonil}amino)metil]bencenosulfonamida;
35 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(2-piridinil)etil]urea;
50 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(1-pirrolidinil)etil]urea;
55 *N*-(3-clorofenetil)-*N'*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)urea;
60 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2,3-dimetoxibencil)urea;
65 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-clorobencil)urea;
70 *N*-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(4-piperidinilmetil)urea;
75 *N*-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(3-fluorobencil)urea;
80 *N*-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(3,4-dimetoxibencil)urea;
85 *N*-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(4-clorobencil)urea;
90 *N*-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(3,4-dihidroxibencil)urea;
95 *N*-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(3,4-dimetilbencil)urea;
100 *N*-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(3-clorofenetil)urea;
105 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-piperidinilmetil)urea;
110 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-fluorobencil)urea;
115 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-dimetoxibencil)urea;
120 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-dimetilbencil)urea;
125 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-hidroxi-1-metil-2-feniletil)urea;
130 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[(1-etyl-2-pirrolidinil)metil]urea;

ES 2 284 518 T3

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(2*H*-imidazol-4-il)etil]urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]urea;
5 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-indol-6-il)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)urea;
10 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(4-morfolinil)etil]urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-clorobencil)urea;
15 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2,4-diclorobencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-etoxibencil)urea;
20 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-diclorobencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-metoxibencil)urea;
25 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-fluorobencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-trifluorometilbencil)urea;
30 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-metilbencil)urea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-morfolinacarboxamida;
35 *N*-ciclobutil-*N'*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)urea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-pirrolidinacarboxamida;
40 4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-*N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
45 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-fenil-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-metil-1-piperazinacarboxamida;
50 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-bencil-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-morfolinacarboxamida;
55 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperidinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1-bencil-4-piperidinil)urea;
60 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-bencilurea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-fenetilurea;
65 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-dimetoxifenetil)urea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxifenetil)urea;
70 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-propilurea,
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxibutil)urea;
75 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinacarboxamida;
80 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-pirrolidinacarboxamida;
85 4-(1,3-benzodioxol-5-il-metil)-*N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;

ES 2 284 518 T3

N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-fenil-1-piperazinacarboxamida;
5 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-metil-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-bencil-1-piperazinacarboxamida;
10 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-morfolinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperidinacarboxamida;
15 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(aminometil)-1-piperidinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-bencilurea;
20 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-fenetilurea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(3,4-dimetoxifenil)urea;
25 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(4-hidroxifenil)urea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinacarboxamida;
30 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-butilurea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(2,4-dimetilfenil)urea;
35 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(3,4-dimetoxifenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(3-carboxifenil)urea;
40 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(2,3-dimetilfenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(3-carboxi-4-clorofenil)urea;
45 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(3,5-dimetilfenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(3-carboxamidofenil)urea;
50 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(3-carboxi-4-hidroxifenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(2,6-dimetilfenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(4-cianofenil)urea;
55 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(3-acetilfenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(1*H*-bencimidazol-6-il)urea;
60 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(4-hidroxi-3-metoxibencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-bencilurea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-{3-[3-(dimetilamino)-1-propinil]fenil}urea;
65 *N*-[3-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)fenil]metanosulfonamida;
2-[3-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)anilino]acetamida;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(2-hidroxifenil)urea;
70 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-[3-(3-hidroxi-1-butinil)fenil]urea;

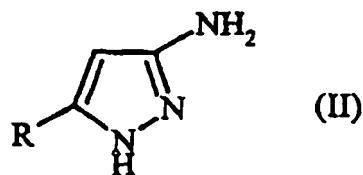
ES 2 284 518 T3

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-indol-6-il)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-indol-5-il)urea;
5 4-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)bencenosulfonamida;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-metoxifenil)urea;
10 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-fenilurea;
N-[4-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)fenil]-*N*-metilacetamida;
N-(2-[(ciclohexil(metil)amino)metil]fenil)-*N'*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)urea;
15 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-metoxifenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-clorofenil)urea;
20 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-etinilfenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-aminofenil)urea;
25 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-quinoxalinacboxamida;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinacboxamida;
30 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-piridinilmetil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-furilmetil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1,3-benzotiazol-5-il)urea;
35 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)urea;
N-[5-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)-2-metoxifenil]acetamida;
40 *N*-[3-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)-4-metoxifenil]acetamida;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-aminofenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-imidazol-6-il)urea;
45 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-hidroxifenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxifenil)urea.

50 Los compuestos de fórmula (I) objeto de la presente invención y las sales de los mismos pueden obtenerse, por ejemplo, por un procedimiento que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

55



60

con un compuesto de fórmula (III)

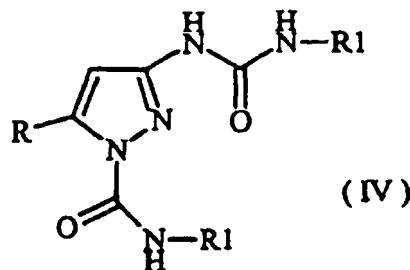
65



(III)

ES 2 284 518 T3

en la que R y R₁ son como se han definido anteriormente, obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (IV):

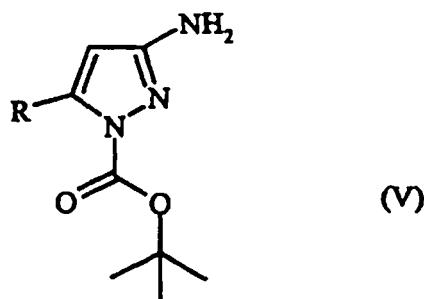


en la que R y R₁ son como se han descrito anteriormente; y

20 b) hidrolizar selectivamente un compuesto de fórmula (IV) en un medio básico obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (I);

o, como alternativa,

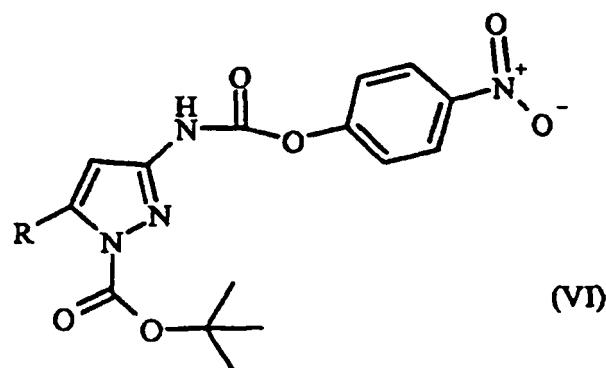
25 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



40 en la que R es como se ha descrito anteriormente,

con cloroformiato de 4-nitrofenilo, o una forma soportada en polímero del mismo, obteniendo de este modo compuesto de fórmula (VI), o una forma soportada en polímero del mismo

45



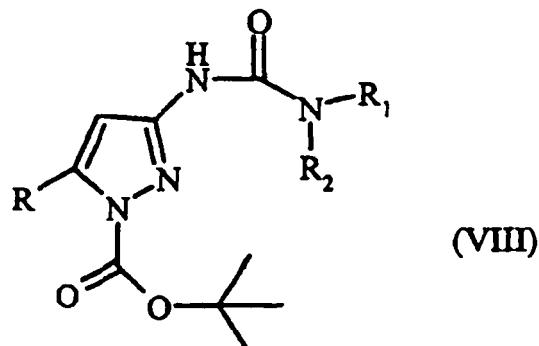
en la que R es como se ha definido anteriormente;

65 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII):



ES 2 284 518 T3

en la que R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente, obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (VIII):



en la que R , R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente,

20 (c) hidrolizar un compuesto de fórmula (VIII) en medio ácido obteniendo de este modo compuestos de fórmula (I); y, si se desea, convirtiendo un derivado de 3-ureido-pirazol de fórmula (I) en otro de dichos derivados de fórmula (I), y/o en una sal del mismo.

25

Los compuestos de fórmula (V) pueden obtenerse por un procedimiento que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):

30



en la que R es como se ha descrito anteriormente y R_4 es un grupo alquilo,

35

con acetonitrilo en presencia de agentes básicos obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (X):

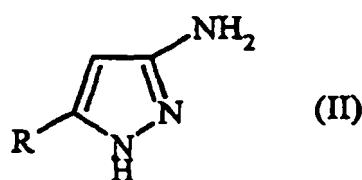


40

en la que R es como se ha descrito anteriormente;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) con hidrazina hidrato obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (II):

45

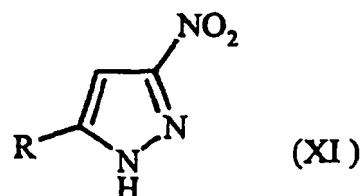


en la que R es como se ha descrito anteriormente;

55

(b) oxidar un compuesto de fórmula (II) obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (XI)

60



en la que R es como se ha descrito anteriormente;

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con anhídrido de *terc*-butoxicarbonilo (Boc_2O) obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (XII):

5

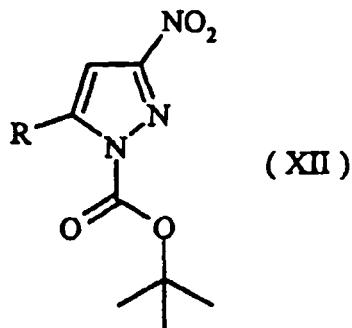
10

15

20

25

30



en la que R es como se ha descrito anteriormente;

(e) reducir un compuesto de fórmula (XII) obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (V)

en la que R es como se ha descrito anteriormente.

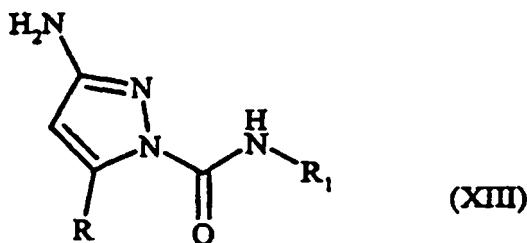
Los compuestos de fórmula (I) como alternativa pueden obtenerse por un procedimiento que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) descrita anteriormente con un compuesto de fórmula (III) descrita anteriormente, obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (XIII):

30

35

40



en la que R y R1 son como se han descrito anteriormente;

(b) calentar a reflujo en presencia de hidrato sódico, metanol y un exceso de un compuesto de fórmula (III), obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (I).

50

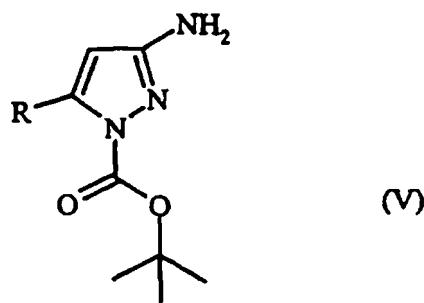
Los compuestos de fórmula (I) como alternativa pueden obtenerse por un procedimiento que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

55

60

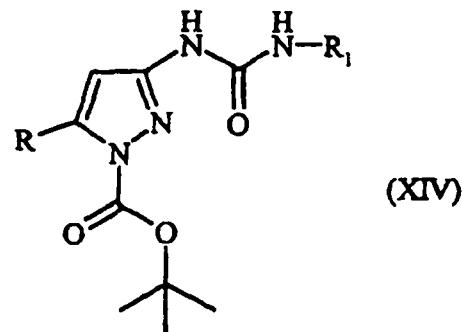
65



en la que R es como se ha descrito anteriormente,

ES 2 284 518 T3

con un compuesto de fórmula (III) anterior, obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (XIV):

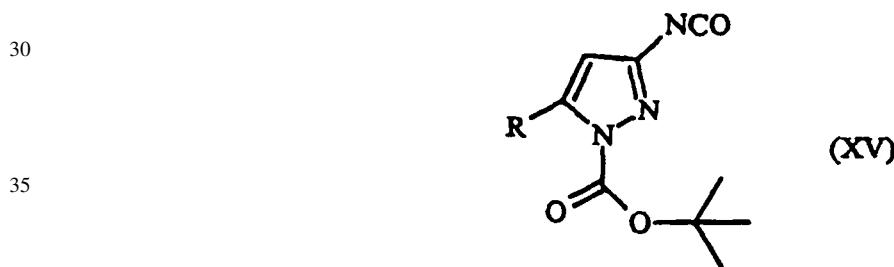


en la que R y R₁ son como se ha descrito anteriormente;

20 (b) hidrolizar un compuesto de fórmula (XIV) en un medio ácido obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (I), en la que R y R₁ son como se han descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) como alternativa pueden obtenerse por un procedimiento que comprende:

25 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) anterior con 1,1'-carbonildiimidazol obteniendo de este modo compuestos de fórmula (XV):

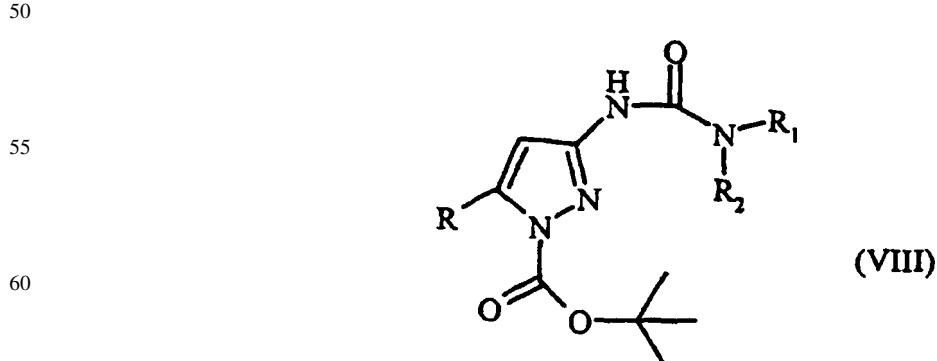


40 en la que R se define como anteriormente,

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV) con un compuesto de fórmula (VII):



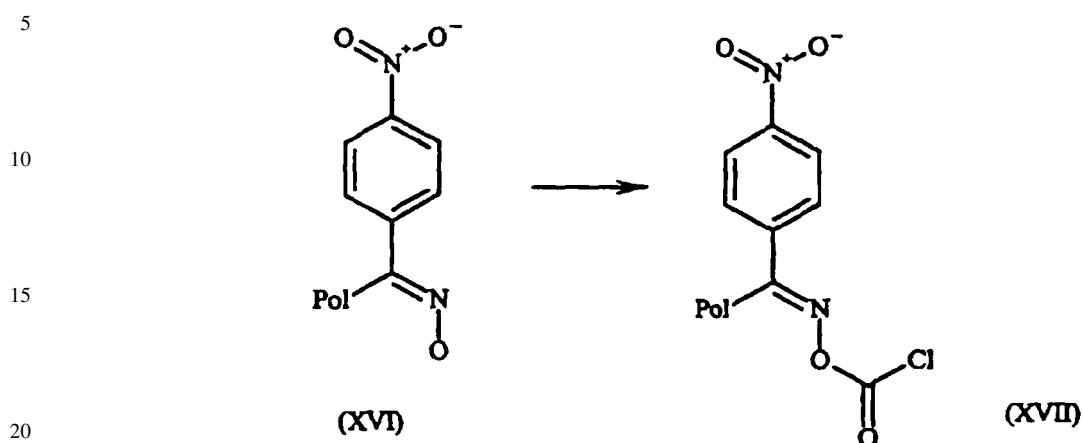
50 en la que R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente, obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (VIII)



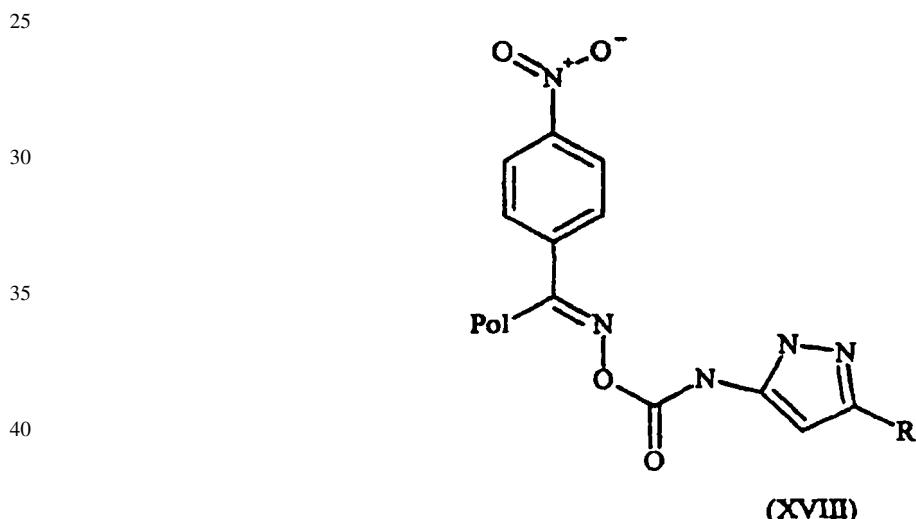
65 (c) hidrolizar un compuesto de fórmula (VIII) en medio ácido obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) como alternativa pueden obtenerse por un procedimiento que comprende:

(a) hacer reaccionar la resina de oxima (XVI) con trifosgeno para dar un agente soportado en poliestireno (XVII):



(b) hacer reaccionar el compuesto (XVII) con un compuesto de fórmula (II) descrita anteriormente, obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (XVIII), en la que R es como se ha descrito anteriormente;



45 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (VII) descrita anteriormente, obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (I), en la que R , R_1 y R_2 son como se han descrito anteriormente.

Como apreciará fácilmente un especialista en la técnica, si el compuesto de fórmula (I), preparado de acuerdo con el procedimiento anterior se obtiene en forma de una mezcla de isómeros, su separación en los isómeros individuales de fórmula (I) de acuerdo con técnicas convencionales pertenece al alcance de la presente invención.

Asimismo, la conversión en el compuesto (I) libre de una sal correspondiente del mismo, de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica, pertenece al alcance de la invención.

55 El procedimiento descrito anteriormente puede realizarse de acuerdo con procedimientos bien conocidos

60 La reacción entre un compuesto de fórmula (II) o fórmula (V) y un compuesto de fórmula (III) puede realizarse en presencia de hidrogenocarbonato sódico o una base terciaria, tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente adecuado tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura que varía de aproximadamente 10°C a refluxo.

65 La reacción de un compuesto de fórmula (IV) para dar un compuesto de fórmula (I) puede realizarse con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como una mezcla de metanol o etanol y agua a temperatura ambiente.

ES 2 284 518 T3

La reacción de los compuestos de fórmula (II) y los compuestos de fórmula (III) para dar los compuestos de fórmula (XIII) puede realizarse con una base tal como hidrogenocarbonato sódico o hidrato sódico en disolvente adecuado tal como etanol o metanol a temperatura ambiente.

5 La reacción de los compuestos de fórmula (XIII) para dar los compuestos de fórmula (I) puede realizarse calentando a una temperatura que varía de 60 a 80°C en presencia de un exceso de compuestos de fórmula (III) en presencia de una base tal como hidrato sódico en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol.

10 La reacción de un compuesto de fórmula (XIV) para dar un compuesto de fórmula (I) puede realizarse con un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido fórmico, en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno a una temperatura que varía de -10°C a temperatura ambiente.

15 La reacción de un compuesto de fórmula (IX) para dar un compuesto de fórmula (X) puede realizarse con acetonitrilo y una base tal como hidrato sódico en un disolvente adecuado tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano a una temperatura que varía de temperatura ambiente a 120°C.

La reacción de un compuesto de fórmula (X) para dar un compuesto de fórmula (II) puede realizarse con hidrazina hidrato, en un disolvente tal como metanol o etanol a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80°C.

20 La reacción de un compuesto de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (XI) puede realizarse con oxone® (peroximonosulfato potásico) u otro agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como una mezcla de agua-acetona a una temperatura que varía de 0°C a temperatura ambiente.

25 La reacción de un compuesto de fórmula (XI) para dar un compuesto de fórmula (XII) puede realizarse con anhídrido de *terc*-butoxicarbonilo en un disolvente adecuado tal como una mezcla de cloruro de metileno-agua a temperatura ambiente, en presencia de hidrogenocarbonato sódico.

30 La reacción de un compuesto de fórmula (XII) para dar un compuesto de fórmula (V) puede realizarse directamente con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol a temperatura ambiente.

35 La reacción de un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (VI) puede realizarse con cloroformato de 4-nitrofenilo o una forma soportada en polímero del mismo en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente adecuado tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura que varía de aproximadamente -10°C a temperatura ambiente.

40 La reacción entre un compuesto de fórmula (VI) o (XV) y un compuesto de fórmula (VII) para dar un compuesto de fórmula (VIII) puede realizarse en un disolvente adecuado tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura que varía de aproximadamente temperatura ambiente a reflujo.

45 La reacción de un compuesto de fórmula (VIII) para dar un compuesto de fórmula (I) puede realizarse con un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido fórmico, en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno a una temperatura que varía de -10°C a temperatura ambiente.

50 La reacción de un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (XV) puede realizarse con 1,1'-carbonildiimidazol, bis(triclorometil)carbonato o cloroformato de triclorometilo en presencia, si es necesario, de una base terciaria tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo, tolueno, dioxano o tetrahidrofurano a una temperatura que varía de 0°C a reflujo.

La reacción de la resina de oxima (XVI) con trifosgeno para dar el compuesto de fórmula (XVII) puede realizarse en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente.

55 La reacción del compuesto de fórmula (XVII) con el compuesto de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (XVIII) puede realizarse en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente.

60 La reacción de los compuestos de fórmula (XVIII) con los compuestos de fórmula (VII) para dar los compuestos de fórmula (I) puede realizarse en un disolvente adecuado tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano o *N,N*-dimetilformamida a una temperatura que varía de temperatura ambiente a reflujo.

Además la conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos.

65 La salificación opcional de un compuesto de fórmula (I) o la conversión de una sal en los compuestos libres así como la separación de una mezcla de isómeros en los isómeros individuales puede realizarse por procedimientos convencionales.

ES 2 284 518 T3

Los compuestos de fórmula (III), (VII), (IX) y (X) son productos conocidos disponibles en el mercado o pueden obtenerse de acuerdo con procedimientos sintéticos convencionales.

5 Cuando se preparan los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento objeto de la presente invención, los grupos funcionales opcionales en los materiales de partida o los intermedios de los mismos, que podrían dar lugar a reacciones secundarias no deseadas, tienen que protegerse apropiadamente de acuerdo con técnicas convencionales.

10 Asimismo, la conversión de estos últimos en los compuestos desprotegidos libres puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos.

15 Como apreciarán los especialistas en la técnica, puede usarse el procedimiento anterior para preparar los compuestos de fórmula (I) para preparar otro compuesto de fórmula (I) que también incluye compuestos conocidos.

Farmacología

15 Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de cdk/ciclina ya que dieron resultados positivos cuando se ensayaron de acuerdo con el siguiente procedimiento.

20 La actividad inhibidora de inhibidores putativos de cdk/ciclina y la potencia de compuestos seleccionados se determinó a través de un procedimiento de ensayo basado en el uso de la placa de 96 pocillos MultiScreen-PH (Millipore), en la que se puso un papel de filtro de fosfocelulosa en el fondo de cada pocillo que permite la unión del sustrato con carga positiva después de una etapa de lavado/filtración.

25 Cuando se transfirió un resto fosfato marcado con radiactividad por la ser/treó quinasa a la histona unida al filtro, se midió la luz emitida en un contador de centelleo.

El ensayo de inhibición de la actividad cdk2/Ciclina A se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo:

30 *Reacción de Quinasa:* se añadieron sustrato histona H1 1,5 μ M, ATP 25 μ M (0,5 μ Ci de P33g-ATP), 100 ng de complejo Ciclina A/cdk2, inhibidor 10 μ M en un volumen final de 100 μ l de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 7,5 mM) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U. Después de incubación de 10 min a 37°C, se detuvo la reacción por 20 μ l de EDTA 120 mM.

35 *Captura:* se transfirieron 100 μ l de cada pocillo a una placa Multiscreen, para permitir la unión del sustrato al filtro de fosfocelulosa. Después las placas se lavaron 3 veces con 150 μ l/pocillo de PBS libre de Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ y se filtraron por el sistema de filtración Multiscreen.

40 *Detección:* se dejó que los filtros se secan a 37°C, después se añadieron 100 μ l/pocillo de centelleante y se detectó la histona H1 marcada con 33P por recuento de radiactividad en el instrumento Top-Count.

45 *Resultados:* se analizaron los datos y se expresaron como % de inhibición referido a la actividad total de la enzima (=100%).

50 Todos los compuestos que mostraron inhibición >50% se analizaron adicionalmente para estudiar y definir el perfil cinético del inhibidor a través del cálculo de Ki.

55 El protocolo usado fue el mismo descrito anteriormente, excepto para las concentraciones de ATP y sustrato. La concentración de ATP y sustrato histona H1 se variaron: se usaron 4, 8, 12, 24, 48 μ M para el ATP (que contenía P33g-ATP proporcionalmente diluido) y 0,4, 0,8, 1,2, 2,4, 4,8 μ M para la histona en ausencia y presencia de dos diferentes concentraciones de inhibidor, apropiadamente elegidas.

60 Se analizaron los datos experimentales por el programa informático “SigmaPlot” para la determinación de Ki, usando una ecuación de sistema de dos reactivos aleatorio:

$$55 \quad v = \frac{V \max \frac{(A)(B)}{aKAKB}}{1 + \frac{(A)}{KA} + \frac{(B)}{KB} + \frac{(A)(B)}{aKAKB}}$$

65 en la que A=ATP y B=histona H1.

65 Además, la actividad inhibidora de los inhibidores putativos de cdk/ciclina y la potencia de compuestos seleccionados se determinaron a través de un procedimiento de ensayo basado en el uso de un ensayo de placa de 96 pocillos SPA (Ensayo de Proximidad de Centelleo). El ensayo se basa en la capacidad de perlas SPA recubiertas con estreptavidina de capturar un péptido biotinilado derivado de un sitio de fosforilación de la histona.

ES 2 284 518 T3

Cuando se transfirió un resto fosfato marcado con radiactividad por la ser/treó quinasa al péptido de histona biotinilada, se midió la luz emitida en un contador de centelleo.

El ensayo de inhibición de la actividad cdk5/p25 se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo:

5 *Reacción de Quinasa:* se añadieron sustrato de péptido histona biotinilado 1,0 μ M, 0,25 μ Ci de P33g-ATP, complejo cdk2/p25 4 nM, inhibidor 0-100 μ M en un volumen final de 100 μ l de tampón (Hepes 20 mM pH 7,5, MgCl₂ 15 mM, DTT 1 mM) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U. Después de incubación de 20 min a 37°C, la reacción se detuvo por la adición de 500 μ g de perlas SPA en solución salina tamponada con fosfato que contenía 10 Triton X-100 al 0,1%, ATP 50 μ M y EDTA 5 mM. Se dejó que las perlas se asentaran, y se detectó la radiactividad incorporada en el péptido marcado con 33P en un contador de centelleo Top Count.

Resultados: se analizaron los datos y se expresaron como % de inhibición usando la fórmula:

15
$$100 \times (1 - (\text{Desconocido} - \text{Fondo}) / (\text{Control Enz.} - \text{Fondo}))$$

Los valores de CI50 se calcularon usando una variación de la ecuación lógica de cuatro parámetros:

20
$$Y = 100 / [1 + 10^{((\text{LogCE50} - X) * \text{Pendiente})}]$$

En la que X = log(μ M) e Y = % de inhibición.

25 Los compuestos de fórmula (I) por lo tanto son útiles para restringir la proliferación no regulada de células tumorales, y por tanto en terapia en el tratamiento de diversos tumores tales como, por ejemplo, carcinomas, por ejemplo, carcinoma de mama, carcinoma de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, tumores de ovario y endometrio, sarcomas, por ejemplo sarcomas de tejido blando y óseo, y las malignidades hematológicas tales como, por ejemplo, leucemias.

30 Además, los compuestos de fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de otros trastornos proliferativos celulares tales como psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis y estenosis post-quirúrgica y reestenosis y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

35 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo, a seres humanos, pueden administrarse por las vías habituales y el nivel de dosificación depende de la edad, peso, estado del paciente y la vía de administración.

40 Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como agentes individuales o, como alternativa, en combinación con tratamientos anticáncer conocidos tales como un régimen de terapia de radiación o quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxygenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa de matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes anti-receptor del factor de crecimiento, agentes anti-HER, agente anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la vía de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de 45 topoisomerasa II, y similares. Como ejemplo, los compuestos de la invención pueden administrarse junto con uno o más agentes quimioterapéuticos tales como, por ejemplo, taxano, derivados de taxano, taxanos encapsulados, CPT-11, derivados de camptotecina, glicósidos de antraciclina, por ejemplo, doxorrubicina, idarrubicina, epirrubicina, etopósido, navelbina, vinblastina, carboplatino, cisplatino, estramustina, celecoxib, Sugen SU-5416, Sugen SU-6668, Herceptina, y similares, opcionalmente en formulaciones liposomales de los mismos.

55 Si se formula como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en el intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo en el intervalo de dosificación aprobado.

60 Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse secuencialmente con agentes anticáncer conocidos cuando es inapropiada una formulación de combinación.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en una diversidad de formas de dosificación, por ejemplo por vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o con una película, soluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo por vía intramuscular, 65 o por inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable (que puede ser un vehículo o un diluyente).

5 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención habitualmente se preparan siguiendo procedimientos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada.

10 Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo almidones, 15 goma arábiga, gelatinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo un almidón, ácido algínico, alginatos o almidón glicolato sódico; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de 15 un modo conocido, por ejemplo, por mezcla, granulado, formación de comprimidos, procedimientos de recubrimiento con azúcar, o recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser por ejemplo jarabes, emulsiones y suspensiones.

20 Los jarabes pueden contener como vehículo, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

25 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, goma de agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o poli(alcohol vinílico).

Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo propilenglicol, y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

30 Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas, estériles y acuosas o pueden contener como vehículo propilenglicol.

35 Los supositorios pueden contener junto con el compuesto activo un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán o lecitina.

Ejemplos

40 Habiendo descrito en líneas generales esta invención, puede obtenerse un entendimiento adicional por referencia a ciertos ejemplos específicos que se proporcionan en este documento.

Ejemplo 1

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N'-fenilurea

45 A 0,4 g (3,2 mmol) de 3-ciclopropil-5-amino-1H-pirazol en 10 ml de etanol al 95% que contenía 0,3 g de hidrogenocarbonato sódico, se añadieron gota a gota 0,35 ml (3 mmol) de fenilisocianato en varios minutos. Después de 30 min se añadió agua, y se filtró el sólido, se lavó con HCl al 10% y después con agua. El filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se recristalizó en metanol/agua dando trozos blancos de 5-amino-3-ciclopropil-N-fenil-1H-pirazol-1-carboxamida,

50 p.f. 97-99°C;

55 EM (IE) m/z (intensidad rel.) 242 (M^+ , 13), 123 (99), 119 (86), 96 (74), 91 (86), 80 (85), 77 (53), 65 (61), 64 (79), 63 (52), 51 (51).

60 A 5-amino-3-ciclopropil-N-fenil-1H-pirazol-1-carboxamida (0,5 g, 2 mmol) en 6 ml de metanol se añadieron 0,5 ml (4,6 mmol) de fenilisocianato y 2 ml de NaOH al 10%. La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 h, después se enfrió, se inactivó con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con HCl al 10%, agua y salmuera. La concentración y cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetona del 8% al 20% en cloruro de metileno, produjo 100 mg (rendimiento del 20%) de *N*-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-*N'*-fenilurea en forma de un sólido vidrioso incoloro.

65 p.f. 162-164°C;

1H RMN (DMSO-d₆) 12,0 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,42 (ap.d, 2H), 7,27 (ap.t, 2H), 6,96 (ap.t, 1H), 5,86 (s, 1H), 1,85 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,67 (m, 2H);

ES 2 284 518 T3

EM (IE) m/z (intensidad rel.) 242 (M^+ , 9), 149 (43), 123 (89), 122 (38), 119 (89), 93 (99), 91 (54), 80 (46), 66 (47), 65 (40), 64 (34).

Ejemplo 2

5 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(2,4-diclorobencil)urea

Se disuelve 1 g (8,13 mmol) de 3-ciclopropil-5-amino-1*H*-pirazol en 10 ml de etanol que contiene 1,37 g (16,26 mmol) de hidrogenocarbonato sódico y 3,27 g (16,26 mmol) de isocianato de 2,4-diclorobencilo. Después de 3 horas a temperatura ambiente se añadieron 50 ml de agua y se filtró el sólido. El filtrado se evaporó a sequedad y después se volvió a disolver con 10 ml de metanol. Se añadieron 8,2 ml de hidrato sódico 1 M y se agitó la mezcla 4 h a temperatura ambiente. Se evapora el metanol y se disuelve el residuo con diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío produciendo 1,5 g (rendimiento del 60%) del compuesto del título.

15 p.f. 177-179°C;

19 1H RMN (DMSO-d₆) 11,9 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,36 (d, 2H), 1,81 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,61 (m, 2H);

20 EMAR (FAB) calc. para C₁₄H₁₄Cl₂N₄O + H 325,0623, encontrado 325,0621.

Ejemplo 3

25 3-Ciclopropil-3-oxo-propanonitrilo

Se suspendieron 4,5 g (0,15 mol) de hidruro sódico al 80% en 200 ml de dioxano, se añadieron gota a gota 7,5 ml de acetonitrilo (0,15 mol) y, después de 20 minutos, se añadió una solución de ciclopropanocarboxilato de etilo (0,125 mol) en 100 ml del mismo disolvente. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 horas, en agitación, después se añadieron 400 ml de agua y se extrajo el material de partida sin reaccionar con cloruro de metileno. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con el mismo disolvente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a sequedad dando un residuo que, después de cromatografía en columna (ciclohexano-ethylacetato), produjo 7,8 g (rendimiento del 57%) del compuesto del título.

35 1H RMN (400 MHZ, CDCl₃) 3,59 (s, 2H), 2,12 (dd, 1H, J = 7,6, 7,6, 4,5, 4,5), 1,21 (m, 2H), 1,10 (m, 2H).

IE-EM: m/z 69 (85, M-C₃H₅); m/z 39 (100, C₃H₅⁺).

Ejemplo 4

40 3-Ciclopropil-5-amino-1*H*-pirazol

Se disolvieron 5 g (0,046 mol) de 3-ciclopropil-3-oxo-propanonitrilo en 200 ml de etanol y se añadieron 2,26 ml (0,046 mol) de hidrazina hidrato. La solución se mantuvo a reflujo durante 5 horas y después se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se volvió a disolver con cloruro de metileno y se lavó varias veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente dando 4,53 g (rendimiento del 80%) del compuesto del título.

50 1H RMN (400 MHZ, CDCl₃) 6-7 (a, 3H, NH+NH₂), 5,02 (s, 1H), 1,68 (dd, 1H, J = 8,3, 8,3, 4,9, 4,9), 0,76 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).

IEN (+) EM: m/z 124 (100, MH⁺).

Ejemplo 5

55 3-Ciclopropil-5-nitro-1*H*-pirazol

A una solución de 2,7 g de hidrato sódico en 454 ml de agua se añadieron 7,1 g (0,058 mol) de 3-ciclopropil-5-amino-1*H*-pirazol y 46,5 g de hidrogenocarbonato sódico a 0°C. Después de 10 minutos se añadió gota a gota simultáneamente una solución de 337 ml de acetona en 221 ml de agua y una solución de 130 g (0,21 mol) de oxona en 580 ml de agua en agitación vigorosa. Después de 4 horas a la misma temperatura se inactiva la reacción con una solución saturada de sulfito sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a sequedad dando 4,6 g (rendimiento del 52%) del compuesto del título.

65 1H RMN (400 MHZ, CDCl₃) 6,51 (s, 1H), 2,01 (dd, 1H, J = 8,2, 8,2, 5,1, 5,1), 1,10 (m, 2H), 0,79 (m, 2H).

IE-EM: m/z 153 (100, M⁺); 136 (60, M-OH).

Ejemplo 6

Terc-butil-3-nitro-5-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato

5 Se disolvieron 4,9 g (0,032 mol) de 3-ciclopropil-5-nitro-1H-pirazol en 200 ml de cloruro de metileno y se añadieron 200 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después se añadieron 35 g (0,16 mol) de anhídrido de *terc*-butoxicarbonilo en agitación a temperatura ambiente. Después de 24 horas se separaron las fases y se secó la orgánica sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se cromatógrafió en una columna de gel de sílice (ciclohexano-etilacetato) dando 7,7 g (rendimiento del 95%) del compuesto del título.

10 ^1H RMN (400 MHZ, CDCl_3) 6,49 (s, 1H), 2,48 (dd, 1H, $J = 8,5, 8,5, 5,3, 5,3$), 1,68 (s, 9H), 1,13 (m, 2H), 0,78 (m, 2H).

15 IEN (+) EM: m/z 276 (100, MNa^+); 220 [60, $(\text{MNa}-\text{C}_4\text{H}_8)^+$].

Ejemplo 7

Terc-butil-3-amino-5-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato

20 Se disolvieron 1,2 g (4,74 mmol) de *terc*-butil-3-nitro-5-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato en 20 ml de etanol y se hidrogenaron en presencia de 200 mg de paladio sobre carbón al 10% a 0,34 MPa (50 psi) y temperatura ambiente dando, después de filtración en celite y evaporación del disolvente, 0,96 g (rendimiento del 95%) del compuesto del título.

25 ^1H RMN (400 MHZ, CDCl_3) 5,39 (s, 1H), 3,82 (s, 2H) 2,34 (dd, 1H, $J = 8,4, 8,4, 5,2, 5,2$), 1,63 (s, 9H), 0,97 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

30 IEN (+) EM: m/z 246 (20, MNa^+); 168 [100, $(\text{MH}-\text{C}_4\text{H}_8)^+$]; 124 [90, $(\text{MH}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2)^+$].

Ejemplo 8

Preparación de agente soportado en polímero (XVIII)

35 A una solución de 1,067 g (carga de 0,57 mmol/g, 0,608 mmol) de resina de oxima (XVI) en 10 ml de diclorometano se añadieron 241 mg (0,811 mmol) de trifosgeno en 5 ml del mismo disolvente. La reacción se agitó durante una noche. La resina se recogió en un embudo de vidrio sinterizado y se lavó bien con diclorometano. El secado del residuo en el horno de vacío produjo 1,085 g de resina. El análisis de la resina por FT-IR mostró una fuerte vibración stretch de carbonilo a 1800 cm^{-1} . Después se resuspendería la resina en 10 ml de diclorometano y se añadieron 232 mg (1,88 mmol) de 3-ciclopropil-5-aminopirazol. Después de 12 horas en agitación la resina se recogió por filtración y 40 se lavó con metanol. Después de secar en el horno de vacío, se obtuvieron 1,097 g de resina. El análisis por FT-IR mostró una fuerte vibración stretch de carbonilo a 1761 cm^{-1} .

Ejemplo 9

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N'-(3-metoxibencil)urea

50 Se suspendieron 100 mg (0,1 mmol) de resina de oxima-carbamato (XVIII) en 1 ml de DMSO y se añadieron 11 mg (0,08 mmol) de 3-metoxibencilamina en solución de DMSO 0,2 M. La reacción se calentó a 80°C durante tres horas, después la resina se separó por filtración, se lavó con $150\text{ }\mu\text{l}$ de diclorometano y $150\text{ }\mu\text{l}$ de MeOH. El filtrado se concentró dando, después de trituración con éter dietílico, 11,4 mg (rendimiento del 50%) del compuesto del título.

De forma análoga se pueden preparar los siguientes compuestos:

55 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-[(1-etyl-2-pirrolidinil)metil]urea;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(2*H*-imidazol-4-il)etyl]urea;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(5-metoxi-2*H*-indol-3-il)etyl]urea;

60 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-indol-6-il)urea;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(4-morfolinil)etyl]urea;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-clorobencil)urea;

65 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2,4-diclorobencil)urea;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-etoxybencil)urea;

ES 2 284 518 T3

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-diclorobencil)urea;
5 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-trifluorometilbencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-fluorobencil)urea;
10 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-metilbencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-clorobencil)urea;
15 *N*-(3-clorofenetil)-*N'*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(2-piridinil)etil]urea;
20 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(1-pirrolidinil)etil]urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-butilurea;
25 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-[2-(1-piperidinil)etil]urea;
30 4-[({{(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)metil]bencenosulfonamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinacarboxamida;
35 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-propilurea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(4-hidroxibutil)urea;
40 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(3,4-dimetoxifenetil)urea;
45 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxifenetil)urea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-bencilurea;
50 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-fenetilurea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1-bencil-4-piperidinil)urea;
55 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperidinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(aminometil)-1-piperidinacarboxamida;
60 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-bencil-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-morfolinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-fenil-1-piperazinacarboxamida;
65 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-metil-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(1,3-benzodioxol-5-il-metil)-1-piperazinacarboxamida;
70 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-ciclobutilurea;
N-(ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-pirrolidinacarboxamida;
75 *N*-ciclobutil-*N'*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)urea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-pirrolidinacarboxamida;
80 4-(1,3-benzodioxol-5-il-metil)-*N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
85 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-fenil-1-piperazinacarboxamida;

ES 2 284 518 T3

- N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-metil-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-bencil-1-piperazinacarboxamida;
5 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-morfolinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperidinacarboxamida;
10 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(aminometil)-1-piperidinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(1-bencil-4-piperidinil)urea;
15 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-bencilurea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-fenetilurea;
20 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(3,4-dimetoxifenetil)urea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(4-hidroxifenetil)urea;
25 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-propilurea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(4-hidroxibutil)urea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinacarboxamida;

30 Todos los compuestos se caracterizaron por espectrometría de masas (EM). La EM-CL confirmó que en cada caso el componente principal tenía un ión molecular correspondiente al producto esperado. Los compuestos mostraron un % de área de HPLC que variaba de 70 a 100.

35 Análisis por HPLC:

Disolvente A: H₂O/CH₃CN=90/10 + TFA al 0,1%

35 Disolvente B: H₂O/CH₃CN=10/90 + TFA al 0,075%

40	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0	0	100
	6,5	0	100
45	7	100	0
	10	100	0

50 Velocidad: 1,5 ml/min

Detección: UV 254 nm

55 Temperatura: temperatura ambiente

Columna: SupelcoTM, Discovery RP Amide C16, suma, (50x4,6)mm

60 Ejemplo 10

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(1,3-benzodioxol-5-il-metil)urea

65 A una solución de 1,5 g (6,7 mmol) de *terc*-butil-3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-carboxilato en 15 ml de diclorometano en atmósfera de nitrógeno se añadieron gota a gota 1,41 g (7 mmol) de *p*-nitrofenilcloroformiato en una mezcla de 7 ml de diclorometano y 1 ml de piridina a 0°C. Después de 12 horas a temperatura ambiente se separó el precipitado por filtración dando 1,95 g (rendimiento del 75%) de *p*-nitrofenil-*terc*-butil-3-amino-5-ciclopropil-carbamato. Este intermedio (5 mmol), sin purificación adicional, se suspendió en 20 ml de acetonitrilo y se añadieron 830

ES 2 284 518 T3

mg (5,5 mmol) de (1,3-benzodioxol-5-il)-metilamina. Después de 3 horas a 80°C se filtró la suspensión y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en etilacetato y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y después con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhídrico y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (hexano/etilacetato 7/3) dando 1,2 g (rendimiento del 60%) de *N*-(3-ciclopropil-1-terc-butoxicarbonil-pirazol-5-il)-*N'*-(1,3-benzodioxol-5-il-metil)urea. Luego se disolvió el intermedio previo (3 mmol) en 25 ml de una mezcla al 10% v/v de ácido trifluoroacético-diclorometano. Después de 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a sequedad, se volvió a disolver el residuo con diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhídrico y se concentró dando 855 mg (rendimiento del 95%) del compuesto del título.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

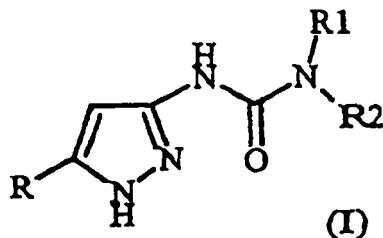
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 3-ureido-pirazol representado por la fórmula (I):

5

10

15



en la que

20 R es un grupo alquilo C₁-C₆, arilo o arilalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi, halógeno, nitrógeno, ciano, oxo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilalquilamino, aminocarbonilalquilamino, N-alquil-N-carbonilamino, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilo, cicloalquilo, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, arilcarbonilo, N-alquil-piperazinilo, 4-morfolinilo, alquilo C₁-C₄ perfluorado, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, aminoalquinilo C₂-C₄ o hidroxialquinilo C₂-C₄;

25

R₁ es -(CH₂)_n-R₃;

30

n es 0 o un número entero de 1 a 4;

35

R₃ es hidrógeno, hidroxi, amino, o un grupo seleccionado entre el grupo constituido por cicloalquilo, arilo y heterociclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi, halógeno, nitrógeno, ciano, oxo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilalquilamino, aminocarbonilalquilamino, N-alquil-N-carbonilamino, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilo, cicloalquilo, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, arilcarbonilo, N-alquil-piperazinilo, 4-morfolinilo, alquilo C₁-C₄ perfluorado, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, aminoalquinilo C₂-C₄ o hidroxialquinilo C₂-C₄;

40

R₂ es hidrógeno, o

45

R₂ y R₁, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclico o heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi, halógeno, nitrógeno, ciano, oxo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilalquilamino, aminocarbonilalquilamino, N-alquil-N-carbonilamino, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilo, cicloalquilo, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aminosulfonilo, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, arilcarbonilo, N-alquil-piperazinilo, 4-morfolinilo, alquilo C₁-C₄ perfluorado, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, aminoalquinilo C₂-C₄ o hidroxialquinilo C₂-C₄;

50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que cuando n es 0 y R₂ es hidrógeno, R sea un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

55

2. El derivado de 3-ureido-pirazol de la reivindicación 1, en el que

R es un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o es un grupo arilalquilo;

60

R₁ es un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo fenilo, fenilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterociclico, que está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

3. El derivado de 3-ureido-pirazol de la reivindicación 1, en el que

R es un cicloalquilo C₃-C₆;

ES 2 284 518 T3

R_1 es un grupo alquilo C_1 - C_4 sustituido con hidroxi o amino, o es un arilo, arilalquilo, heterociclico o heterociclicolalquilo, en el que el resto arilo o heterociclico se selecciona entre el grupo constituido por fenilo o piridina opcionalmente benzocondensada, indol, tiofeno, tiazol, isoxazol, furano, piperidina, morfolina, cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente;

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 4. El derivado de 3-ureido-pirazol de la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterociclico opcionalmente sustituido.
- 15 5. El derivado de 3-ureido-pirazol de la reivindicación 1, en el que el anillo de heterociclico es tal como piperidino, piperazino o morfolino.
- 20 6. El derivado de 3-ureido-pirazol de la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo constituido por
 N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -[2-(1-piperidinil)etil]urea;
- 25 4-[({{(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino}carbonil}amino)metil]bencenosulfonamida;
 N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -[2-(2-piridinil)etil]urea;
- 30 5. N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -[2-(1-pirrolidinil)etil]urea;
 N -(3-clorofenetil)- N' -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)urea;
- 35 6. N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -(2,3-dimetoxibencil)urea;
 N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -(4-clorobencil)urea;
- 40 7. N -[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]- N' -(4-piperidinilmetil)urea;
 N -[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]- N' -(3-fluorobencil)urea;
- 45 8. N -[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]- N' -(3,4-dimetoxibencil)urea;
 N -[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]- N' -(4-clorobencil)urea;
- 50 9. N -[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]- N' -(3,4-dihidroxibencil)urea;
 N -[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]- N' -(3,4-dimetilbencil)urea;
- 55 10. N -[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]- N' -(3-clorofenetil)urea;
 N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -(4-piperidinilmetil)urea;
- 60 11. N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -(3-fluorobencil)urea;
 N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -(3,4-dimetoxibencil)urea;
- 65 12. N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -(2-hidroxi-1-metil-2-feniletil)urea;
 N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -[(1-etyl-2-pirrolidinil)metil]urea;
 N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -[2-(2*H*-imidazol-4-il)etil]urea;
- 66 13. N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]urea;
 N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -(1*H*-indol-6-il)urea;
- 67 14. N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)urea;
 N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -[2-(4-morfolinil)etil]urea;
- 68 15. N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -(2-clorobencil)urea;
 N -(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -(2,4-diclorobencil)urea;

ES 2 284 518 T3

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-etoxibencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-diclorobencil)urea;
5 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-metoxibencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-fluorobencil)urea;
10 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-trifluorometilbencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-metilbencil)urea;
15 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-4-morfolinacarboxamida;
N-ciclobutil-*N'*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)urea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-pirrolidinacarboxamida;
20 4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-*N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
25 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-fenil-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-metil-1-piperazinacarboxamida;
30 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-bencil-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-morfolinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperidinacarboxamida;
35 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(aminometil)-1-piperidinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1-bencil-4-piperidinil)urea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-bencilurea;
40 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-fenetilurea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-dimetoxifenetil)urea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxifenetil)urea;
45 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-propilurea,
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxibutil)urea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinacarboxamida;
50 50 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-pirrolidinacarboxamida;
N-(1,3-benzodioxol-5-il-metil)-*N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
55 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-fenil-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-metil-1-piperazinacarboxamida;
60 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-bencil-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-morfolinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperidinacarboxamida;
65 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(aminometil)-1-piperidinacarboxamida;

ES 2 284 518 T3

5 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-bencilurea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-fenetilurea;
10 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-dimetoxifenetil)urea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxifenetil)urea;
15 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-propilurea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxibutil)urea;
20 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-butilurea;
25 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2,4-dimetilfenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-dimetoxifenil)urea;
30 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-carboxifenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2,3-dimetilfenil)urea;
35 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-carboxi-4-clorofenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,5-dimetilfenil)urea;
40 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-carboxamidofenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-carboxi-4-hidroxifenil)urea;
45 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2,6-dimetilfenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-cianofenil)urea;
50 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-acetilfenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-bencimidazol-6-il)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxi-3-metoxibencil)urea;
55 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-bencilurea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-{3-[3-(dimetilamino)-1-propinil]fenil}urea;
60 *N*-[3-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)fenil]metanosulfonamida;
2-[3-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)anilino]acetamida;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-hidroxifenil)urea;
65 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[3-(3-hidroxi-1-butinil)fenil]urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-indol-6-il)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-indol-5-il)urea;
4-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)bencenosulfonamida;
65 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-metoxifenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-fenilurea;
N-[4-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)fenil]-*N*-metilacetamida;
N-(2-{{ciclohexil(metil)amino]metil}fenil)-*N'*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)urea;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-metoxifenil)urea;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-clorofenil)urea;

5 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-etinilfenil)urea;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-aminofenil)urea;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-quinoxalinacarboxamida;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinacarboxamida;

15 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(4-piridinilmetil)urea;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-furilmetil)urea;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1,3-benzotiazol-5-il)urea;

20 N -(2-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)- N' -(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)urea

N[(2-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)aminocarbonyl]amino)-2-methoxyphenylacetamide;

25 N [(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-yl)aminocarbonil]amino)-4-metoxifenilacetamida;

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(3-aminofenil)urea:

N (3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'* (1*H*-imidazol-6-il)urea:

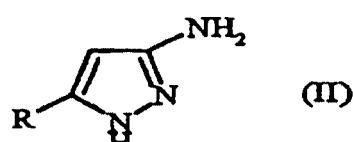
30 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*'-(3-hidroxifenil)urea:

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxifenil)urea

35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Un procedimiento para preparar el derivado de 3-ureido-pirazol de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

40 (a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II):

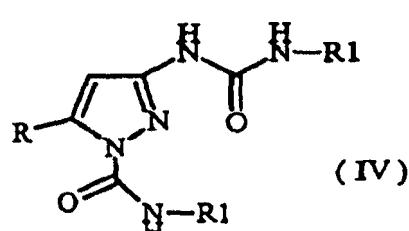


con un compuesto representado por la fórmula (III):

50 Springer Nature

(III)

en la que R y R_1 son como se han definido en la reivindicación 1.

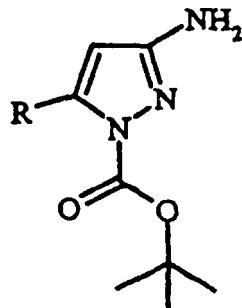


65 para producir un compuesto representado por la fórmula (IV):

en la que R y R_1 son como se han definido en la reivindicación 1; y

(b) hidrolizar selectivamente un compuesto representado por la fórmula (IV) en un medio básico para producir un compuesto representado por la fórmula (I).

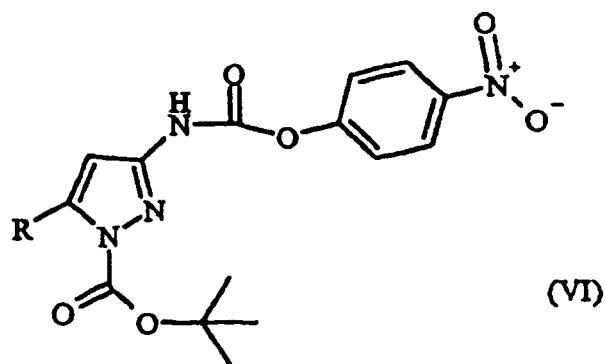
8. Un procedimiento para preparar el derivado de 3-ureido-pirazol de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:



20 (c) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V):

en la que R es como se ha definido en la reivindicación 1,

25 con cloroformiato de 4-nitrofenilo, o una forma soportada en polímero de cloroformiato de 4-nitrofenilo, para producir un compuesto representado por la fórmula (VI), o una forma soportada en polímero del compuesto representado por la fórmula (VI):



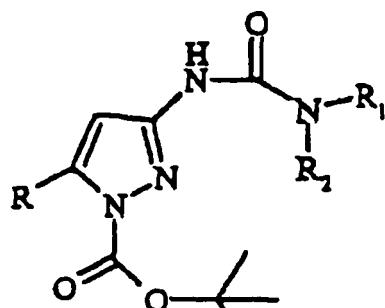
en la que R es como se ha definido en la reivindicación 1;

45 (d) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VI) con un compuesto representado por la fórmula (VII):



50 en la que R_1 y R_2 son como se han definido en la reivindicación 1,

para producir un compuesto representado por la fórmula (VIII):



en la que R, R_1 y R_2 son como se han definido en la reivindicación 1;

ES 2 284 518 T3

- (e) hidrolizar un compuesto representado por la fórmula (VIII) en medio ácido para producir un compuesto representado por la fórmula (I); y, opcionalmente, convertir el derivado de 3-ureido-pirazol representado por la fórmula (I) en otro derivado representado por la fórmula (I), y/o en una sal del mismo.
- 5 9. Una composición farmacéutica, que comprende el derivado de 3-ureido-pirazol de la reivindicación 1 y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Uso de un derivado de 3-ureido-pirazol de la reivindicación 1 para fabricar un medicamento para el tratamiento de un trastorno.
- 10 11. El uso de la reivindicación 10, en el que el trastorno se selecciona entre el grupo constituido por cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.
- 15 12. El uso de la reivindicación 11, en el que el cáncer se selecciona entre el grupo constituido por carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimático, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de la tiroides, y sarcoma de Kaposi.
- 20 13. El uso de la reivindicación 10, en el que el trastorno se selecciona entre el grupo constituido por hiperplasia prostática benigna, poliposis por adenomatosis familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis por artritis, y estenosis post-quirúrgica y reestenosis.
- 25 14. El uso de la reivindicación 10, en el que dicho tratamiento proporciona inhibición de la angiogénesis y metástasis tumoral.
- 15 15. El uso de la reivindicación 10, en el que dicho tratamiento proporciona inhibición del ciclo celular o inhibición dependiente de cdk/ciclina.
- 30 16. El uso de la reivindicación 10, comprendiendo adicionalmente dicho tratamiento someter al mamífero que lo necesita a un régimen de terapia por radiación o quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.
- 35 17. El uso de la reivindicación 10, en el que R es cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.
18. El uso de la reivindicación 10, en el que
- 40 R es un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un grupo arilalquilo;
- 45 R₁ es un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo fenilo, fenilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterociclico, que está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1;
19. El uso de la reivindicación 10, en el que R es un cicloalquilo C₃-C₆;
- 50 R₁ es un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con hidroxi o amino, o es un arilo, arilalquilo, heterociclico o heterociclicalquilo, en el que el resto arilo o heterociclico se selecciona entre el grupo constituido por fenilo o piridina opcionalmente benzocondensada, indol, tiofeno, tiazol, isoxazol, furano, piperidina, morfolina, cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente;
- 55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. El uso de la reivindicación 10, en el que R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterociclico opcionalmente sustituido.
- 60 21. El uso de la reivindicación 20, en el que el anillo de heterociclico es piperidino, piperazino o morfolino.
22. El uso de la reivindicación 16, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo constituido por
- N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N'-[2-(1-piperidinil)etil]urea;
- 65 4-[{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino]metil]bencenosulfonamida;
- N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N'-[2-(2-piridinil)etil]urea;

ES 2 284 518 T3

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(1-pirrolidinil)etil]urea;
N-(3-clorofenetil)-*N'*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)urea;
5 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2,3-dimetoxibencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-clorobencil)urea;
10 *N*-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(4-piperidinilmetil)urea;
N-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(3-fluorobencil)urea;
15 *N*-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(3,4-dimetoxibencil)urea;
N-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(4-clorobencil)urea;
20 *N*-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(3,4-dihidroxibencil)urea;
N-[3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il]-*N'*-(3,4-dimetilbencil)urea;
25 *N*-(3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-clorofenetil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-piperidinilmetil)urea;
30 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-fluorobencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-dimetoxibencil)urea;
35 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-dimetilbencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-hidroxi-1-metil-2-feniletil)urea;
40 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[(1-etyl-2-pirrolidinil)metil]urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(2*H*-imidazol-4-il)etil]urea;
45 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-indol-6-il)urea;
50 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-[2-(4-morfolinil)etil]urea;
55 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-clorobencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2,4-diclorobencil)urea;
60 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-etoxibencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-diclorobencil)urea;
65 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-metoxibencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-fluorobencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-trifluorometilbencil)urea;
70 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-metilbencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-4-morfolinacarboxamida;
N-ciclobutil-*N'*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)urea;
75 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-pirrolidinacarboxamida;
80 4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-*N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;

ES 2 284 518 T3

N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-fenil-1-piperazinacarboxamida;
5 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-metil-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-bencil-1-piperazinacarboxamida;
10 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-morfolinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperidinacarboxamida;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(aminometil)-1-piperidinacarboxamida;
15 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1-bencil-4-piperidinil)urea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-bencilurea;
20 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-fenetilurea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-dimetoxifenetil)urea;
25 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxifenetil)urea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-propilurea,
30 *N*-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxibutil)urea;
N-(3-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinacarboxamida;
35 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-pirrolidinacarboxamida;
N-(1,3-benzodioxol-5-il-metil)-*N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
40 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-fenil-1-piperazinacarboxamida;
45 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-metil-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-bencil-1-piperazinacarboxamida;
50 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-morfolinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-piperidinacarboxamida;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(aminometil)-1-piperidinacarboxamida;
55 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-bencilurea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-fenetilurea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-dimetoxifenetil)urea;
60 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxifenetil)urea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-propilurea;
N-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxibutil)urea;
65 *N*-(3-fenetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinacarboxamida;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-butilurea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2,4-dimetilfenil)urea;
70 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,4-dimetoxifenil)urea;

ES 2 284 518 T3

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-carboxifenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2,3-dimetilfenil)urea;
5 N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-carboxi-4-clorofenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3,5-dimetilfenil)urea;
10 N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-carboxamidofenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-carboxi-4-hidroxifenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2,6-dimetilfenil)urea;
15 N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-cianofenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-acetilfenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-bencimidazol-6-il)urea;
20 N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxi-3-metoxibencil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-bencilurea;
25 N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-[3-(dimetilamino)-1-propinil]fenil)urea;
N-[3-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)fenil]metanosulfonamida;
2-[(3-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)anilino]acetamida;
30 N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-hidroxifenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-(3-hidroxi-1-butinil)fenil)urea;
35 N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-indol-6-il)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-indol-5-il)urea;
40 4-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)bencenosulfonamida;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-metoxifenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-fenilurea;
45 N-[4-({[(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino]carbonil}amino)fenil]-*N*-metilacetamida;
N-(2-{{ciclohexil(metil)amino]metil}fenil)-*N'*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-metoxifenil)urea;
50 N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-clorofenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-etinilfenil)urea;
55 N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-aminofenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-quinoxalinacarboxamida;
60 N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinacarboxamida;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-piridinilmetil)urea;
65 N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(2-furilmetil)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1,3-benzotiazol-5-il)urea;

ES 2 284 518 T3

N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)urea;
N-[5-({{(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino}carbonil}amino)-2-metoxifenil]acetamida;
5 *N*-[3-({{(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)amino}carbonil}amino)-4-metoxifenil]acetamida;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-aminofenil)urea;
10 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(1*H*-imidazol-6-il)urea;
N-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(3-hidroxifenil)urea;
15 *N*-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-*N'*-(4-hidroxifenil)urea; y
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23. El uso de la reivindicación 10, en el que el mamífero es un ser humano.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65