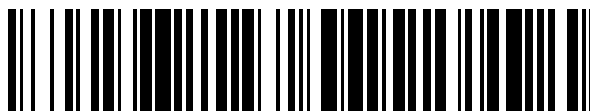


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 930**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05786968 .7**
96 Fecha de presentación: **05.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1797096**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **PIRAZOLOPIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA CINASA B (AKT).**

30 Prioridad:
06.09.2004 EP 04104283

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2011

73 Titular/es:
**Bayer Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:
**MAIER, Thomas;
ZUELCH, Armin;
CLOSSEK, Thomas;
BAER, Thomas y
BECKERS, Thomas**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

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).

ES 2 368 930 T3

DESCRIPCIÓN

Pirazolopirimidinas como inhibidores de proteína cinasa B (Akt)

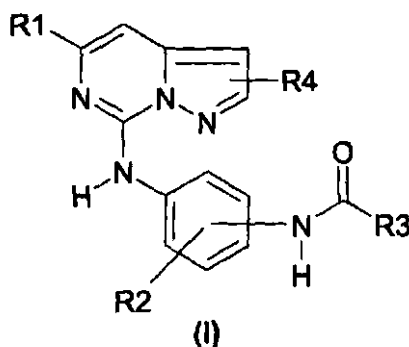
La invención se refiere a una nueva clase de derivados de pirazolopirimidina, que se pueden usar en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas.

- 5 Las pirazolopirimidinas de ciertos patrones de condensación son conocidas a partir de una variedad de patentes o solicitudes de patentes, tales como los documentos WO 2004026229, WO 2004022561, WO 2004022560, WO 200402255, WO 2004022062, WO 2004009602, WO 2004009597, WO 2004009596, WO2004087707, WO 2003099820, WO 2003080064, EP 1348707, US 2003180924, WO 2003033499, WO 2003029209, WO 2000053605, WO 9418215 y US 6235741.
- 10 El documento WO 2004/87707, que se publica después de la fecha de presentación de la presente solicitud, describe pirazolo[1,5-a]pirimidinas como activas como inhibidores de CDK2 y/o PDK1 y/o CHKI. El documento US 6 235 741 se refiere a pirazolo[1,5-a]pirimidinas que se afirma que son inhibidores de cinasas receptoras de VEGF.
- Se sabe además que los compuestos de algunas clases de pirazolopirimidinas pueden actuar como inhibidores de cinasas.
- 15 Sin embargo, los compuestos que contienen específicamente una estructura de pirazolo[1,5-c]pirimidina no han sido descritos como inhibidores de proteína cinasa B (PKB) / Akt.

Descripción de la invención

- Ahora se ha encontrado que los derivados de pirazolo[1,5-c]pirimidina, que se describen con mayores detalles a continuación, representan una clase estructuralmente nueva de compuestos farmacéuticamente valiosos, y tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas. De este modo, por ejemplo, estos derivados de pirazolopiridimina según esta invención pueden actuar como inhibidores de proteína cinasa B (PKB) / Akt.
- 20

La invención se refiere así, en un primer aspecto (aspecto A), a compuestos de fórmula I



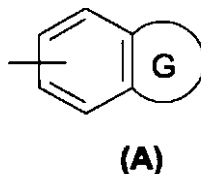
en la que

- 25 R1 es Ar1, o Har1, Har2 o Har3, o Cyc1, o Hh1, Ah1 o Ha1, en el que
- Ar1 está opcionalmente sustituido con R11, y es fenilo, naftilo, fluorenilo o Aa1, en el que
- Aa1 es un radical bisarílico formado por dos grupos arilo, que se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, y que están enlazados juntos vía un enlace sencillo,
- 30 R11 es alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4-alcoxi de C2-4, halógeno, nitro, hidroxilo, fenoxi, fenil-alcoxi de C1-4, hidroxi-alcoxi de C2-4, carboxi-alcoxi de C1-4 o alquilo de C1-4-carbonilamino,
- Har1 está opcionalmente sustituido con R12, y es radical heteroarílico de 5 ó 6 miembros monocíclico insaturado que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que
- R12 es alquilo de C1-4,
- 35 Har2 está opcionalmente sustituido con R13, y es un radical heteroarílico de 9 ó 10 miembros bicíclico condensado insaturado que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que
- R13 es alquilo de C1-4,

Har3 está opcionalmente sustituido con R14, y es un radical heteroarílico de 13 ó 14 miembros tricíclico condensado insaturado que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que

R14 es alquilo de C1-4,

5 Cyc1 es un grupo de fórmula A



en la que

10 G es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y azufre, por cuyo medio dicho sistema anular Cyc1 está unido al grupo molecular progenitor vía cualquier átomo de carbono benzoanular sustituible,

15 Hh1 está opcionalmente sustituido con R15, y es un radical bisheteroarílico formado por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están enlazados juntos vía un enlace sencillo, en el que

R15 es alquilo de C1-4,

20 Ah1 está opcionalmente sustituido con R16, y es radical arilheteroarílico formado por un grupo arilo, seleccionado de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, y un grupo heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, por cuyo medio dichos grupos arilo y heteroarilo están enlazados juntos vía un enlace sencillo, en el que

R16 es alquilo de C1-4,

25 Ha1 está opcionalmente sustituido con R17, y es un radical heteroarilarílico formado por un grupo heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, por cuyo medio dichos grupos heteroarilo y arilo están enlazados juntos vía un enlace sencillo, en el que

R17 es alquilo de C1-4,

30 por cuyo medio cada uno de los radicales Har1, Har2, Har3, Hh1 y Ah1 está enlazado vía un átomo de carbono anular a la estructura de pirazolopirimidina;

R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C1-4;

R3 es -T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

T es alquilenno de C1-4,

35 R30 es -N(R301)R302, ciano, amidino, carbamoilo, guanidino, ureido, alquilo de C1-4-sulfonilo, o Het2, en el que

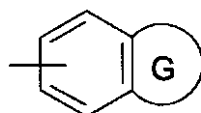
R301 es hidrógeno, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4-carbonilo, hidroxi-alquilo de C2-4 o alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4,

R302 es hidrógeno o alquilo de C1-4, o

40 R301 y R302 juntos, y con inclusión del átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un radical Het1, en el que

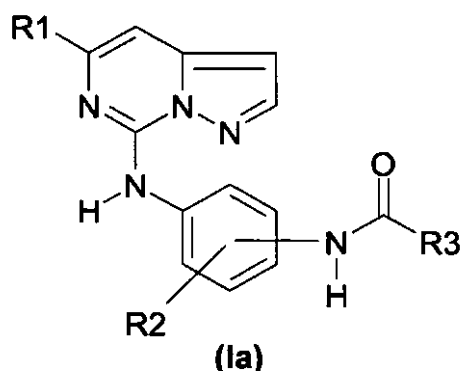
Het1 es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros monocíclico que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R301 y R302, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, N(R303) y azufre, en el que

	R303	es hidrógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4-carbonilo,
5	Het2	es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros monocíclico, que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, N(R304) y azufre, por cuyo medio dicho radical Het2 está unido al grupo molecular progenitor vía un átomo de carbono anular, en el que
	R304	es alquilo de C1-4,
	U	es un enlace, alquileo de C1-4, o alquileo de C1-4 sustituido con amino-alquilo de C1-4,
	Ar2	es fenilo, o fenilo sustituido con R31 y/o R32, en el que
	R31	es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, halógeno, trifluorometilo, o -W-R311, en el que
10	W	es un enlace o alquileo de C1-4,
	R311	tiene uno de los significados de R30 como se define antes,
	R32	es halógeno,
	V	es un enlace,
15	Har4	está opcionalmente sustituido con R33, y es un radical heteroarílico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico condensado, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, por cuyo medio dicho radical Har4 está unido al resto V vía un átomo de carbono anular, en el que
	R33	es -Z-R331, en el que
	Z	es alquileo de C1-4,
20	R331	tiene uno de los significados de -N(R301)R302 como se define antes,
	Cyc2	es un grupo de fórmula A



(A)

		en la que
25	G	es un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, por cuyo medio dicho sistema anular Cyc2 está unido al grupo molecular progenitor vía cualquier átomo de carbono benzoanular sustituible;
	R4	es hidrógeno o halógeno;
		y las sales de estos compuestos.
30		La invención se refiere en un segundo aspecto (aspecto B), que es una realización del aspecto A, a compuestos de fórmula Ia



en la que

R1 es Ar1, o Har1, Har2 o Har3, o Cyc1, o Hh1, Ah1 o Ha1, en el que

Ar1 está opcionalmente sustituido con R11, y es fenilo, naftilo, fluorenilo o Aa1, en el que

5 Aa1 es un radical bisarílico formado por dos grupos arilo, que se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, y que están enlazados juntos vía un enlace sencillo,

R11 es alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4-alcoxi de C2-4, halógeno, hidroxilo, fenoxi, fenil-alcoxi de C1-4, hidroxi-alcoxi de C2-4, carboxi-alcoxi de C1-4 o alquil C1-4-carbonilamino,

10 Har1 está opcionalmente sustituido con R12, y es un radical heteroarílico de 5 ó 6 miembros monocíclico insaturado, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que

R12 es alquilo de C1-4,

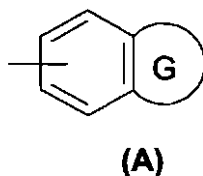
15 Har2 está opcionalmente sustituido con R13, y es un radical heteroarílico de 9 ó 10 miembros bicíclico condensado insaturado, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que

R13 es alquilo de C1-4,

Har3 está opcionalmente sustituido con R14, y es un radical heteroarílico de 13 ó 14 miembros tricíclico condensado insaturado, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que

20 R14 es alquilo de C1-4,

Cyc1 es un grupo de fórmula A



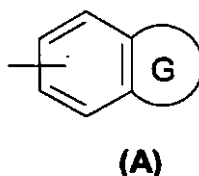
en la que

25 G es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 ó 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y azufre, por cuyo medio dicho sistema anular Cyc1 está unido al grupo molecular progenitor vía cualquier átomo de carbono benzoanular sustituible,

30 Hh1 está opcionalmente sustituido con R15, y es un radical bisheteroarílico formado por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están enlazados juntos vía un enlace sencillo, en el que

	R15	es alquilo de C1-4,
5	Ah1	está opcionalmente sustituido con R16, y es un radical arilheteroarílico formado por un grupo arilo, seleccionado de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, y un grupo heteroarilo, seleccionado de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, por cuyo medio dichos grupos arilo y heteroarilo están enlazados juntos vía un enlace sencillo, en el que
	R16	es alquilo de C1-4,
10	Ha1	está opcionalmente sustituido con R17, y es un radical heteroarilarílico formado por un grupo heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, por cuyo medio dichos grupos heteroarilo y arilo están enlazados juntos vía un enlace sencillo, en el que
15	R17	es alquilo de C1-4,
	por cuyo medio cada uno de los radicales Har1, Har2, Har3, Hh1 y Ah1 está enlazado vía un átomo de carbono anular a la estructura de pirazolopirimidina;	
	R2	es hidrógeno, halógeno o alquilo de C1-4;
	R3	es -T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que
20	T	es alquileo de C1-4,
	R30	es -N(R301)R302, ciano, amidino, carbamoilo, guanidino, ureido, o Het2, en el que
	R301	es hidrógeno, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4-carbonilo, hidroxi-alquilo de C2-4 o alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4,
	R302	es hidrógeno o alquilo de C1-4, o
25	R301 y R302	juntos, y con inclusión del átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un radical Het1, en el que
	Het1	es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros monocíclico, que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R301 y R302, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de un grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, N(R303) y azufre, en el que
30	R303	es hidrógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4-carbonilo,
	Het2	es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros monocíclico, que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de un grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, N(R304) y azufre, por cuyo medio dicho radical Het2 está unido al grupo molecular progenitor vía un átomo de carbono anular, en el que
35	R304	es alquilo de C1-4,
	U	es un enlace, alquileo de C1-4, o alquileo de C1-4 sustituido con amino-alquilo de C1-4,
	Ar2	es fenilo, o fenilo sustituido con R31 y/o R32, en el que
	R31	es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, halógeno, trifluorometilo, o -W-R311, en el que
	W	es un enlace o alquileo de C1-4,
40	R311	tiene uno de los significados de R30 como se define antes,
	R32	es halógeno,
	V	es un enlace,
45	Har4	está opcionalmente sustituido con R33, y es un radical heteroarílico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico condensado, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, por cuyo medio dicho radical Har4 está unido al resto V vía un átomo de carbono anular, en el que

R33 es -Z-R331, en el que
 Z es alquileo de C1-4,
 R331 tiene uno de los significados de -N(R301)R302 como se define antes,
 Cyc2 es un grupo de fórmula A



5 en la que
 G es un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, por cuyo medio dicho sistema anular Cyc2 está unido al grupo molecular progenitor vía cualquier átomo de carbono benzoanular sustituible;

y las sales de estos compuestos.

Alquilo de C1-4 es un radical alquílico de cadena lineal o ramificado, que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, y, particularmente, etilo y metilo.

Halógeno dentro del significado de la presente invención es yodo o, en particular, bromo, cloro o flúor.

15 Naftilo, solo o como parte de otro grupo, incluye naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo.

Alquileo de C1-4 es un radical alquilénico de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar como radicales alquilénicos de cadena lineal son el radical metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), trimetileno (-CH₂-CH₂-CH₂-) y tetrametileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-). Un ejemplo que se puede mencionar como radical alquilénico de cadena ramificada es el radical 1,1-dimetil-metileno.

20 Alcoxi de C1-4 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquílico de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi y preferiblemente etoxi y metoxi.

Alcoxi de C2-4 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquílico de cadena lineal o ramificado que tienen 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar son el radical butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi y preferiblemente etoxi.

25 Alcoxi de C1-4-alcoxi de C2-4 representa uno de los radicales alcoxi de C2-4 antes mencionados, que está sustituido con uno de los radicales alcoxi de C1-4 antes mencionados. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi y 2-isopropoxietoxi.

30 Hidroxi-alcoxi de C2-4 representa uno de los radicales alcoxi de C2-4 antes mencionados, que está sustituido con un radical hidroxilo. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-hidroxietoxi y 3-hidroxipropoxi.

Carboxi-alcoxi de C1-4 representa uno de los radicales alcoxi de C1-4 antes mencionados, que está sustituido con un radical carboxilo. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales carboxi-metoxi, 2-carboxi-etoxi y 3-carboxi-propoxi.

35 Fenil-alcoxi de C1-4 representa uno de los radicales alcoxi de C1-4 antes mencionados, que está sustituido con un radical fenilo. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales fenetoxi y benciloxi.

Alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4 representa uno de los radicales alquilo de C2-4 antes mencionados, que está sustituido con uno de los radicales alcoxi de C1-4 antes mencionados. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 2-isopropoxietilo.

40 Hidroxi-alquilo de C2-4 representa uno de los radicales alquilo de C2-4 antes mencionados, que está sustituido con un radical hidroxilo. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo.

Amino-alquilo de C1-4 representa uno de los radicales alquilo de C1-4 antes mencionados, que está sustituido con un radical amino. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales aminometilo, 2-aminoetilo y 3-aminopropilo.

“Alquileo de C1-4 sustituido con amino-alquilo de C1-4” puede incluir, por ejemplo, uno de los radicales alquileo de C1-4 antes mencionados, particularmente uno de los radicales alquileo de cadena lineal antes mencionados, que está sustituido con uno de los radicales amino-alquilo de C1-4 antes mencionados, tal como, por ejemplo, los radicales amino-alquilo de C1-4-metileno, por ejemplo, el radical aminometil-metileno o el radical 2-aminoetil-metileno. El radical alquileo de C1-4 sustituido con amino-alquilo de C1-4 está enlazado a los grupos moleculares adyacentes vía su resto alquileo de C1-4.

Alcoxi de C1-4-carbonilo representa un radical que, además del grupo carbonilo, contiene uno de los radicales alcoxi de C1-4 antes mencionados. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y tercbutoxycarbonilo.

Un radical alquilo de C1-4-carbonilamino es, por ejemplo, el radical propionilamino ($C_3H_7C(O)NH-$) y el radical acetilamino ($CH_3C(O)NH-$).

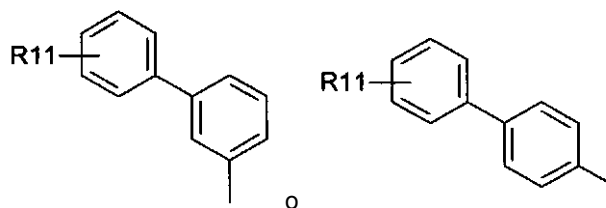
Alquilo de C1-4-sulfonilo es un grupo sulfonilo al que está enlazado uno de los radicales alquilo de C1-4 antes mencionados. Un ejemplo es el radical metanosulfonilo (CH_3SO_2-).

En el significado de la presente invención, se entenderá que, cuando dos porciones estructurales de los compuestos según la invención estén enlazadas vía un constituyente que tiene el significado de “enlace”, entonces las dos porciones mencionadas están unidas directamente entre sí vía un enlace sencillo.

Aa1 es un radical bisarílico formado por dos grupos arilo, que se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, y que están enlazados juntos vía un enlace sencillo.

Aa1 puede incluir, sin estar restringidos a ellos, un radical bifenilo, tal como por ejemplo el radical 1,1'-bifen-3-ilo o el radical 1,1'-bifen-4-ilo.

Como ejemplos no limitativos de derivados de Aa1 sustituidos con R11 se pueden mencionar los siguientes radicales:



en los que el sustituyente R11 puede estar unido en la posición orto, o, particularmente, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo bencénico está enlazado al radical fenílico, tal como, por ejemplo, 4'-(R11)-1,1'-bifen-3-ilo o 3'-(R11)-1,1'-bifen-3-ilo, o 2'-(R11)-1,1'-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-1,1'-bifen-4-ilo o 4'-(R11)-1,1'-bifen-4-ilo, como, por ejemplo, el radical 4'-fluoro-bifen-4-ilo, 3'-fluoro-bifen-4-ilo, 2'-fluoro-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-metoxi-bifen-4-ilo, 2'-metoxi-bifen-4-ilo, o 3'-acetilamino-bifen-4-ilo, o el radical 3'-nitro-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-3-ilo, 3'-metoxi-bifen-3-ilo o 3'-acetilamino-bifen-3-ilo.

En una realización, como radicales Ar1 ejemplares, se puede mencionar uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, tal como por ejemplo naftalen-1-ilo o naftalen-2-ilo, fluorenilo, tal como por ejemplo fluoren-1-ilo, bifenilo, tal como por ejemplo 1,1'-bifen-3-ilo o 1,1'-bifen-4-ilo;

4'-fluoro-bifen-4-ilo, 3'-fluoro-bifen-4-ilo, 2'-fluoro-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-metoxi-bifen-4-ilo, 2'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-acetilamino-bifen-4-ilo, 3'-nitro-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-3-ilo, 3'-metoxi-bifen-3-ilo, 3'-acetilamino-bifen-3-ilo;

benciloxi-naftilo (por ejemplo 6-benciloxi-naftilo), hidrox-naftilo (por ejemplo 6-hidrox-naftilo), metoxi-naftilo (por ejemplo 6-metoxi-naftilo), etoxi-naftilo (por ejemplo 6-etoxi-naftilo), 2-(metoxietoxi)-naftilo (por ejemplo 6-[2-(metoxietoxi)]-naftilo), 2-(hidroxietoxi)-naftilo (por ejemplo 6-[2-(hidroxietoxi)]-naftilo), tal como, por ejemplo, 6-benciloxi-naftalen-2-ilo, 6-hidrox-naftalen-2-ilo, 6-metoxi-naftalen-2-ilo, 6-etoxi-naftalen-2-ilo, 6-[2-(metoxietoxi)]-naftalen-2-ilo o 6-[2-(hidroxietoxi)]-naftalen-2-ilo; y

benciloxi-fenilo, tal como, por ejemplo, 3-benciloxi-fenilo o 4-benciloxi-fenilo.

En otra realización, como radicales Ar1 ejemplares, se puede mencionar uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en 3-benciloxi-fenilo, 4-benciloxi-fenilo, naftilo, fenilo, fluoren-1-ilo, bifen-4-ilo, 4'-fluoro-bifen-4-ilo, 3'-fluoro-bifen-4-ilo, 2'-fluoro-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-metoxi-bifen-4-ilo, 2'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-acetilamino-bifen-4-

ilo, 6-benciloxi-naftalen-2-ilo, 6-hidroxi-naftalen-2-ilo, 6-metoxi-naftalen-2-ilo, 6-etoxi-naftalen-2-ilo, 2-(metoxietoxi)-naftalen-2-ilo, 6-[2-(metoxietoxi)]-naftalen-2-ilo y 6-[2-(hidroxietoxi)]-naftalen-2-ilo.

Como radicales Ar1 ejemplares, se pueden mencionar explícitamente bifen-4-ilo, 4'-fluoro-bifen-4-ilo, 3'-fluoro-bifen-4-ilo, 2'-fluoro-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-metoxi-bifen-4-ilo, 2'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-acetilamino-bifen-4-ilo, 3'-nitro-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-3-ilo, 3'-metoxi-bifen-3-ilo o 3'-acetilamino-bifen-3-ilo; así como benciloxi-naftilo (por ejemplo 6-benciloxi-naftilo), hidroxi-naftilo (por ejemplo 6-hidroxi-naftilo), metoxi-naftilo (por ejemplo 6-metoxi-naftilo), etoxi-naftilo (por ejemplo 6-etoxi-naftilo), 2-(metoxietoxi)-naftilo (por ejemplo 6-[2-(metoxietoxi)]-naftilo), 2-(hidroxietoxi)-naftilo (por ejemplo 6-[2-(hidroxietoxi)]-naftilo), tal como, por ejemplo, 6-benciloxi-naftalen-2-ilo, 6-hidroxi-naftalen-2-ilo, 6-metoxi-naftalen-2-ilo, 6-etoxi-naftalen-2-ilo, 2-(metoxietoxi)-naftalen-2-ilo, 6-[2-(metoxietoxi)]-naftalen-2-ilo o 6-[2-(hidroxietoxi)]-naftalen-2-ilo.

Har1 está opcionalmente sustituido con R12, y es un radical heteroarílico de 5 ó 6 miembros monocíclico insaturado que comprende uno a cuatro heteroátomos, o, en una realización, uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

En particular, Har1 está opcionalmente sustituido con R12 en un átomo de nitrógeno anular.

Los ejemplos no limitantes de Har1 incluyen los radicales anulares de 5 miembros tales como, sin estar restringidos a ellos, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, (precisamente: 1,2,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (precisamente: 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo) u oxadiazolilo (precisamente: 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo), y los radicales anulares de 6 miembros tales como, sin estar restringidos a ellos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo.

Har2 está opcionalmente sustituido con R13, y es un radical heteroarílico de 9 ó 10 miembros bicíclico condensado insaturado que comprende uno a cuatro heteroátomos, o, en una realización, uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

En particular, Har2 está opcionalmente sustituido con R13 en un átomo de nitrógeno anular.

Los ejemplos no limitantes de Har2 incluyen, sin estar restringidos a ellos, los análogos benzo-condensados de los radicales Har1 de 5 miembros monocíclicos mencionados anteriormente, como por ejemplo benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzoxadiazolilo (por ejemplo benzofurazanilo), benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo o isobenzotiofenilo, o indolizínilo; y los análogos benzo-condensados de los radicales Har1 de 6 miembros monocíclicos mencionados anteriormente, como por ejemplo quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo o cinolinilo, o naftiridinilo.

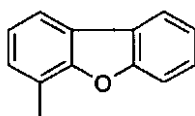
Har3 está opcionalmente sustituido con R14, y es un radical heteroarílico de 13 ó 14 miembros tricíclico condensado insaturado que comprende uno a cuatro heteroátomos, o, en una realización, uno, dos o tres heteroátomos, o, en otra realización, uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

En particular, Har3 está opcionalmente sustituido con R14 en un átomo de nitrógeno anular.

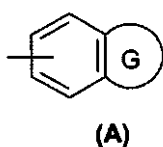
Los ejemplos no limitantes de Har3 incluyen, sin estar restringidos a ellos, carbazolilo, fenantridinilo, acridinilo, carbolinilo, fenazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, fenoxatiinilo o tiantrenilo.

Como radical Har3 ejemplar se puede mencionar más detalladamente, por ejemplo, tiantrenilo, por ejemplo tiantren-1-ilo, dibenzotiofenilo, por ejemplo dibenzotiofen-4-ilo, o dibenzofuranilo, por ejemplo dibenzofuran-4-ilo.

Como radical Har3 ejemplar adecuado se puede mencionar explícitamente, por ejemplo, dibenzofuranilo, tal como, por ejemplo el radical dibenzofuran-4-ilo:



Cyc1 es un grupo de fórmula A



en la que

G es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 ó 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y azufre, por cuyo medio dicho sistema anular Cyc1 está unido al grupo molecular progenitor vía cualquier átomo de carbono benzoanular sustituible.

Como ejemplos de Cyc1 se pueden mencionar, sin estar restringidos a ellos, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, cromanilo, cromenilo o 2,3-dihidrobenzofuranilo.

Como radicales Cyc1 ejemplares se puede mencionar más detalladamente, por ejemplo, 1,3-benzodioxol-5-ilo.

Hh1 está opcionalmente sustituido con R15, y es un radical bisheteroarílico formado por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están enlazados juntos vía un enlace sencillo.

En particular, Hh1 está opcionalmente sustituido con R15 en un átomo de nitrógeno anular.

Hh1 puede incluir, sin estar restringidos a ellos, el radical bitiofenilo, tal como, por ejemplo, (tiofen-3-il)-tiofenilo o (tiofen-2-il)-tiofenilo, por ejemplo el radical 5-(tiofen-2-il)-tiofen-2-ilo.

Ah1 está opcionalmente sustituido con R16, y es un radical arilheteroarílico formado por un grupo arilo seleccionado de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, y un grupo heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, por cuyo medio dichos grupos arilo y heteroarilo están enlazados juntos vía un enlace sencillo, y por cuyo medio Ah1 está enlazado vía dicho resto heteroarílico al grupo molecular progenitor.

En particular, Ah1 está opcionalmente sustituido con R16 en un átomo de nitrógeno anular.

Ah1 puede incluir, sin estar restringidos a ellos, el radical fenil-tiofenilo o el radical fenil-piridilo.

Como ejemplo no limitativo de Ah1, se puede mencionar el radical fenil-piridilo, tal como, por ejemplo, el radical 6-fenil-piridin-3-ilo.

Ha1 está opcionalmente sustituido con R17, y es un radical heteroarilarílico formado por un grupo heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, por cuyo medio dichos grupos heteroarilo y arilo están enlazados juntos vía un enlace sencillo, y por cuyo medio Ha1 está enlazado vía dicho resto arílico al grupo molecular progenitor.

En particular, Ha1 está opcionalmente sustituido con R17 en un átomo de nitrógeno anular.

Una realización particular de dichos radicales Ha1 se refiere a los radicales heteroaril-fenílicos, particularmente 3-(heteroaril)-fenílicos o 4-(heteroaril)-fenílicos.

Ha1 puede incluir, sin estar restringidos a ellos, el radical furanil-fenilo, el radical tiofenil-fenilo, el radical pirazolil-fenilo o el radical piridil-fenilo.

Como ejemplo no limitativo de derivados de Ha1 sustituidos con R17, se pueden mencionar [1N-(alquilo de C1-4)-pirazol-4-il]-fenilo, por ejemplo (1-metil-pirazol-4-il)fenilo, tal como el radical 3-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo o el radical 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo.

En el contexto de lo anterior, se ha de señalar que cada uno de los radicales Har1, Har2, Har3, Hh1 y Ah1 está enlazado vía un átomo de carbono anular a la estructura de pirazolopirimidina.

Har4 está opcionalmente sustituido con R33, y es un radical heteroarílico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico condensado que comprende uno a cuatro heteroátomos, o, en una realización, uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, por cuyo medio dicho radical Har4 está unido al resto V vía un átomo de carbono anular.

En particular, Har4 está opcionalmente sustituido con R33 en un átomo de carbono anular.

Radicales Har4 ejemplares pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, los derivados monocíclicos, tales como, por ejemplo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, sus análogos bicíclicos benzo-condensados, tales como, por ejemplo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo,

indazolilo, ftalazinilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, así como naftiridinilo, indolizinilo o purinilo.

Como ejemplos no limitativos de derivados de Har4 sustituidos con R33, se pueden mencionar los radicales piridinílicos sustituidos con R33, por ejemplo aminometil-piridilo, o furanílicos sustituidos con R33, por ejemplo aminometil-furanilo.

Como radicales Har4 ejemplares se pueden mencionar de forma más detallada, por ejemplo, furanilo o piridilo.

Como radicales Har4 ejemplares se pueden mencionar de forma más detallada además, por ejemplo, furan-2-ilo, piridin-4-ilo, aminometil-piridilo, tal como, por ejemplo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 4-(aminometil)-piridin-2-ilo o 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, o aminometil-furanilo, tal como, por ejemplo, 5-(aminometil)-furan-2-ilo.

Como radicales Har4 ejemplares adecuados se pueden mencionar explícitamente, por ejemplo, (aminometil)-piridilo o (aminometil)-furanilo, tal como, por ejemplo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 4-(aminometil)-piridin-2-ilo o 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, o 5-(aminometil)-furan-2-ilo.

Het1 es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros monocíclico que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R301 y R302, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de un grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, N(R303) y azufre.

Het1 puede incluir, sin estar restringidos a ellos, aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo o tiomorfolin-4-ilo.

Como ejemplos adicionales para Het1 se pueden mencionar, sin estar restringidos a ellos, morfolin-4-ilo, 2-N-(R303)-pirazolidin-1-ilo, 3-N-(R303)-imidazolidin-1-ilo, 4-N-(R303)-piperazin-1-ilo o 4-N-(R303)-homopiperazin-1-ilo.

Como radicales Het1 ejemplares se pueden mencionar más detalladamente, por ejemplo, morfolin-4-ilo o 4-N-metil-piperazin-1-ilo.

Het2 es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros monocíclico, que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de un grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, N(R304) y azufre, por cuyo medio dicho radical Het2 está unido al grupo molecular progenitor vía un átomo de carbono anular.

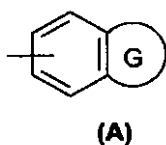
Het2 puede incluir, sin estar restringidos a ellos, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

Con más detalle, Het2 puede incluir, sin estar restringidos a ellos, 1 NH-piperidinilo, incluyendo piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo.

Como ejemplos adicionales para Het2 se puede mencionar, sin estar restringidos a ellos, 1N-(R304)-piperidinilo, tal como, por ejemplo, 1N-(R304)-piperidin-3-ilo o 1N-(R304)-piperidin-4-ilo.

Como radicales Het2 ejemplares adecuados se puede mencionar explícitamente, por ejemplo, piperidin-3-ilo.

Cyc2 es un grupo de fórmula A



en la que

G es un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, por cuyo medio dicho sistema anular Cyc2 está unido al grupo molecular progenitor vía cualquier átomo de carbono benzoanular sustituible.

Como ejemplos de Cyc2 se pueden mencionar, sin estar restringidos a ellos, indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, o 3,4-dihidro-benzo[1,4]-oxazinilo.

Como radicales Cyc2 ejemplares se pueden mencionar más detalladamente, por ejemplo, isoindolinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo.

Como radicales Cyc2 ejemplares adecuados se puede mencionar explícitamente, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, tal como, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo.

Como radicales Cyc2 ejemplares adecuados se puede mencionar más explícitamente, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo.

- 5 El término "tiofenilo", solo o como parte de otro grupo, se usa aquí de forma sinónima con el término "tienilo".

La expresión "4-(R31)-fluoro-fenilo" significa que el radical fenílico está sustituido tanto con R31 como con flúor, por cuyo medio el sustituyente R31 está enlazado en la posición 4 al radical fenílico, y el flúor está enlazado en cualquier otra posición al anillo fenílico; y la expresión "2-fluoro-4-(R31)-fenilo" significa que el radical fenílico está sustituido tanto con R31 como con flúor, por cuyo medio el sustituyente R31 está enlazado en la posición 4 al radical fenílico, y el flúor está enlazado en la posición 2 al anillo fenílico. A este respecto, expresiones similares adicionales mencionadas aquí, que indican en forma corta las posiciones en las cuales los sustituyentes están enlazados a un radical anular, se han de entender de forma similar, cambiando lo que se pueda cambiar, como especificadas ejemplar y representativamente para las dos expresiones anteriores.

- 15 En general, excepto que se mencione de otro modo, los grupos heterocíclicos mencionados aquí se refieren a todas sus formas isómeras posibles.

Los grupos heterocíclicos mencionados aquí se refieren, excepto que se señale de otro modo, en particular a todos sus isómeros posicionales posibles.

De este modo, por ejemplo, el término piridilo o piridinilo, solo o como parte de otro grupo, incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo.

- 20 Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se establece aquí, pueden estar sustituidos, excepto que se señale de otro modo, en cualquier posición posible.

Los grupos carbocíclicos, solos o como parte de otros grupos, mencionados aquí pueden estar sustituidos con sus sustituyentes o grupos moleculares progenitores dados, excepto que se señale de otro modo, en cualquier átomo de carbono anular sustituible.

- 25 Los grupos heterocíclicos, solos o como parte de otros grupos, mencionados aquí pueden estar sustituidos con sus sustituyentes o grupos moleculares progenitores dados, excepto que se señale aquí, en cualquier posición posible, tal como, por ejemplo, en cualquier átomo de carbono anular o átomo de nitrógeno anular sustituible.

- 30 Los anillos que contienen átomos de nitrógeno anulares del tipo imino (-N=) pueden estar preferiblemente no sustituidos en estos átomos de nitrógeno anulares de tipo imino con los sustituyentes o grupos moleculares progenitores mencionados.

Se supone que cualquier heteroátomo de un anillo heterocíclico con valencias insatisfechas mencionado aquí tiene el átomo o átomos de nitrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

- 35 Las sales adecuadas para compuestos de la fórmula I - dependiendo de la sustitución - son todas sales de adición de ácidos o todas las sales con bases. Mención particular se puede hacer de las sales farmacológicamente tolerables de los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos usados normalmente en farmacia. Las apropiadas son, por un lado, sales de adición de ácidos insolubles en agua y, particularmente, solubles en agua, con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, empleándose los ácidos en la preparación de sales -dependiendo de si está implicado un ácido monobásico o polibásico, y dependiendo de qué sal se desee- en una relación equimolar cuantitativa o en una diferente de ella.

- 45 Por otro lado, también son adecuadas sales con bases -dependiendo de la sustitución-. Como ejemplos de sales con bases se mencionan las sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o de guanidinio, empleándose las bases, aquí también, en la preparación de las sales, en una relación equimolar cuantitativa o en una diferente de ella.

- 50 Las sales farmacológicamente intolerables, que se pueden obtener, por ejemplo, como productos del procedimiento durante la preparación a una escala industrial de los compuestos de fórmula I, se convierten en sales farmacológicamente tolerables por procedimientos conocidos por la persona experta en la técnica.

De acuerdo con el conocimiento de un experto, los compuestos de fórmula I según esta invención, así como sus sales, pueden contener, por ejemplo cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por lo tanto, están incluidos dentro del alcance de la invención todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los

compuestos de fórmula I según esta invención, así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula I según esta invención.

Los sustituyentes R2 y -N(H)C(O)R3 de los compuestos de fórmula I pueden estar unidos en la posición orto, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenílico está enlazado al resto pirazolopirimidinil-amino, por lo cual se da preferencia, en una primera realización independiente, a la unión de -N(H)C(O)R3 en la posición meta, y se da preferencia particular, en una segunda realización independiente, a la unión de -N(H)C(O)R3 en la posición para.

Los sustituyentes R31 y R32 de los compuestos de fórmula I pueden estar unidos en la posición orto, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenílico está enlazado al resto U, por lo cual se da preferencia a la unión de R31 en la posición meta o, particularmente, en la posición para.

Los sustituyentes R4 de los compuestos de fórmula I se pueden unir en la posición 2 ó 3 de la estructura de pirazolo[1,5-c]pirimidina, por lo cual se da preferencia a la unión de R4 en la posición 3 de la estructura de pirazolo[1,5-c]pirimidina.

Los compuestos según el aspecto A de esta invención más merecedores de mencionar son aquellos compuestos de fórmula I,

en la que

R1 es Ar1, o Har3, o Ah1 o Ha1, en el que

Ar1 está opcionalmente sustituido con R11, y es fenilo, naftilo o Aa1, en el que

Aa1 es bifenilo,

R11 es alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4-alcoxi de C2-4, halógeno, hidroxilo, nitro, fenoxi, fenil-alcoxi de C1-4, hidroxi-alcoxi de C2-4, carboxi-alcoxi de C1-4 o alquilo de C1-4-carbonilamino,

Har3 es dibenzofuranilo,

Ah1 es el radical fenil-piridilo,

Ha1 está opcionalmente sustituido con R17 en el resto pirazolílico, y es el radical pirazolil-fenilo, en el que

R17 es alquilo de C1-4;

R2 es hidrógeno;

R3 es T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

T es alquileo de C1-4,

R30 es -N(R301)R302, en el que

R301 es hidrógeno, alquilo de C1-4 o hidroxi-alquilo de C2-4,

R302 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

o bien

U es un enlace,

Ar2 es fenilo sustituido con R31, o fenilo sustituido con R31 y R32, en el que

R31 es amidino, guanidino, Het2 o -W-R311, en el que

Het2 es piperidinilo o pirrolidinilo, por cuyo medio dicho radical Het2 está unido al grupo molecular progenitor vía un átomo de carbono anular,

W es un enlace o alquileo de C1-4,

R311 tiene uno de los significados anteriores de R30, y

R32 es halógeno,

o

U es alquileo de C1-4 sustituido con amino-alquilo de C1-4,

Ar2 es fenilo sustituido con R31 y R32, en el que

R31 es halógeno, y

R32 es halógeno,

V es un enlace,

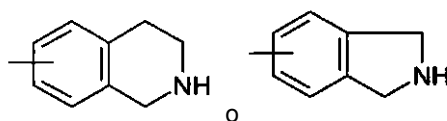
5 Har4 es piridilo sustituido con R33, tiofenilo sustituido con R33, o furanilo sustituido con R33, en el que

R33 es -Z-R331, en el que

Z es alquileo de C1-4,

R331 tiene uno de los significados anteriores de R30,

Cyc2 es



10

por cuyo medio el sustituyente -N(H)C(O)R3 está unido en la posición meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenílico está enlazado al resto pirazolopirimidinil-amino;

R4 es hidrógeno o bromo;

y las sales de estos compuestos.

15 Los compuestos según el aspecto A de esta invención merecedores en particular de ser mencionados son aquellos compuestos que son de fórmula Ib o Ic como se muestra más abajo, y en la que

R1 es Ar1, o Har3, o Ah1 o Ha1, en el que

o bien

Ar1 es naftalen-2-ilo o 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en el que

20 R11 es alcoxi de C1-2, 2-metoxietoxi, hidroxilo, benciloxi o 2-hidroxietoxi,

o

Ar1 es bifen-3-ilo, bifen-4-ilo, 2'-(R11)-bifen-3-ilo, 3'-(R11)-bifen-3-ilo, 4'-(R11)-bifen-3-ilo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo o 4'-(R11)-bifen-4-ilo, en el que

R11 es alcoxi de C1-2, nitro, alquilo de C1-2-carbonilamino o halógeno,

25 o

Ar1 es 3-(R11)-fenilo o 4-(R11)-fenilo, en el que

R11 es halógeno,

Har3 es dibenzofuran-4-ilo,

Ah1 es fenil-piridilo,

30 Ha1 es 3-(pirazol-1-il)-fenilo, 3-(1N-H-pirazolil)-fenilo, 3-[1N-(alquilo de C1-2)-pirazolil]-fenilo, 4-(pirazol-1-il)-fenilo, 4-(1N-H-pirazolil)-fenilo o 4-[1N-(alquilo de C1-2)-pirazolil]-fenilo;

R2 es hidrógeno;

R3 es -T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

T es alquileo de C1-4,

35 R30 es amino,

U es un enlace, y

o bien

Ar2 es 2-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo o 4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es amino,

o

5 U es un enlace, y

Ar2 es 3-(R31)-fenilo o 4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es guanidino, amidino o 1 N-H-piperidinilo,

o

U es un enlace, y

10 Ar2 es 3-(R31)-fenilo, 4-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo sustituido con R32, o 4-(R31)-fenilo sustituido con R32, en el que

R31 es -W-R311, en el que

W es alquileo de C1-4,

R311 es -N(R301)R302, en el que

15 R301 es hidrógeno, alquilo de C1-2 o 2-hidroxietilo,

R302 es hidrógeno, y

R32 es flúor,

o

U es alquileo de C1-4 sustituido con amino-alquilo de C1-4, y

20 Ar2 es fenilo sustituido con R31 y R32, en el que

R31 es cloro, y

R32 es cloro,

V es un enlace,

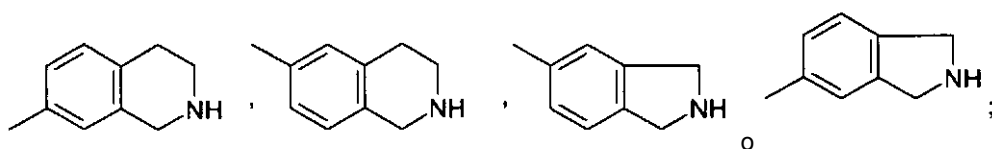
Har4 es piridilo sustituido con R33, o furanilo sustituido con R33, en el que

25 R33 es -Z-R331, en el que

Z es alquileo de C1-4,

R331 es amino,

Cyc2 es uno cualquiera de los radicales siguientes:



30 R4 es hidrógeno o bromo;

y las sales de estos compuestos.

Los compuestos según el aspecto A de esta invención merecedores más en particular de ser mencionados son aquellos compuestos que son de fórmula Ib o Ic como se muestra más abajo, y en la que

R1 es Ar1, o Har3, o Ah1 o Ha1, en el que

35 o bien

- Ar1 es naftalen-2-ilo, o 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en el que
R11 es alcoxi de C1-2, 2-metoxietoxi, hidroxilo, benciloxi o 2-hidroxietoxi,
o
- 5 Ar1 es bifen-3-ilo, bifen-4-ilo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo, 4'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-3-ilo o 4'-(R11)-bifen-3-ilo, en el que
R11 es alcoxi de C1-2, nitro, flúor o alquilo de C1-2-carbonilamino,
o
- Ar1 es 3-(R11)-fenilo o 4-(R11)-fenilo, en el que
R11 es bromo o yodo,
- 10 Har3 es dibenzofuran-4-ilo,
Ah1 es 6-fenil-piridin-3-ilo,
Ha1 es 4-[1N-(alquilo de C1-2)-pirazol-4-il]-fenilo;
R2 es hidrógeno;
R3 es -T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que
- 15 T es alquileo de C1-4 de cadena lineal,
R30 es amino,
o bien
U es un enlace, y
Ar2 es 4-(R31)-fenilo o 3-(R31)-fenilo, en el que
- 20 R31 es guanidino,
o
U es un enlace, y
Ar2 es 4-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo o 2-fluoro-4-(R31)-fenilo, en el que
R31 es -W-R311, en el que
- 25 W es metileno o etileno,
R311 es -N(R301)R302, en el que
R301 es hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo,
R302 es hidrógeno,
o
- 30 U es metileno sustituido con amino-alquilo de C1-2, y
Ar2 es 3,4-dicloro-fenilo,
V es un enlace,
Har4 es piridilo sustituido con R33, o furanilo sustituido con R33, en el que
R33 es -Z-R331, en el que
- 35 Z es metileno,
R331 es amino,
Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo;

R4 es hidrógeno o bromo;

y las sales de estos compuestos.

En una realización, los compuestos según el aspecto A de esta invención a enfatizar son aquellos compuestos que son de fórmula Ic o, en particular, de fórmula Ib como se muestra más abajo, y en la que

- 5 R1 es Ar1, o Har3, o Ah1 o Ha1, en el que
o bien
Ar1 es 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en el que
R11 es alcoxi de C1-2, 2-metoxietoxi, hidroxilo, benciloxi o 2-hidroxietoxi,
o
- 10 Ar1 es bifen-3-ilo, bifen-4-ilo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo, 4'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-3-ilo o 4'-(R11)-bifen-3-ilo, en el que
R11 es metoxi, flúor, acetilamino o nitro,
Har3 es dibenzofuran-4-ilo,
Ah1 es 6-fenil-piridin-3-ilo,
- 15 Ha1 es 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo;
R2 es hidrógeno;
R3 es -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que
o bien
U es un enlace, y
- 20 Ar2 es 4-(R31)-fenilo o 3-(R31)-fenilo, en el que
R31 es guanidino,
o
U es un enlace, y
Ar2 es 4-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo o 2-fluoro-4-(R31)-fenilo, en el que
- 25 R31 es -W-R311, en el que
W es metileno o etileno,
R311 es -N(R301)R302, en el que
R301 es hidrógeno o metilo,
R302 es hidrógeno,
- 30 V es un enlace,
Har4 es 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo o 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, o 5-(aminometil)-furan-2-ilo,
Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo;
R4 es hidrógeno;
- 35 y las sales de estos compuestos.
- En otra realización, los compuestos según el aspecto A de esta invención a enfatizar son aquellos compuestos que son de fórmula Ic o, en particular, de fórmula Ib como se muestra más abajo, y en la que
R1 es Ar1, o Har3, o Ah1 o Ha1, en el que

o bien

Ar1 es 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en el que

R11 es alcoxi de C1-2, 2-metoxietoxi, hidroxilo, benciloxi o 2-hidroxietoxi,

o

5 Ar1 es bifen-3-ilo, bifen-4-ilo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo, 4'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-3-ilo o 4'-(R11)-bifen-3-ilo, en el que

R11 es metoxi, flúor, acetilamino o nitro,

Har3 es dibenzofuran-4-ilo,

Ah1 es 6-fenil-piridin-3-ilo,

10 Ha1 es 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo;

R2 es hidrógeno;

R3 es -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

o bien

U es un enlace, y

15 Ar2 es 4-(R31)-fenilo o 3-(R31)-fenilo, en el que

R31 es guanidino,

o

U es un enlace, y

Ar2 es 4-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo o 2-fluoro-4-(R31)-fenilo, en el que

20 R31 es -W-R311, en el que

W es metileno o etileno,

R311 es -N(R301)R302, en el que

R301 es hidrógeno o metilo,

R302 es hidrógeno,

25 V es un enlace,

Har4 es 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo o 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, o 5-(aminometil)-furan-2-ilo,

Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo;

R4 es bromo;

30 y las sales de estos compuestos.

Los compuestos según el aspecto B de esta invención más merecedores de ser mencionados son aquellos compuestos que son de fórmula Ib o Ic como se muestra más abajo, y en la que

R1 es Ar1, o Har3, o Cyc1, o Ah1 o Ha1, en el que

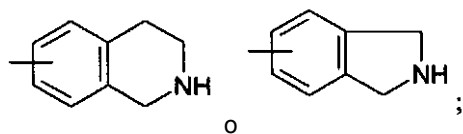
Ar1 está opcionalmente sustituido con R11, y es fenilo, naftilo o Aa1, en el que

35 Aa1 es bifenilo,

R11 es alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4-alcoxi de C2-4, halógeno, hidroxilo, fenoxi, fenil-alcoxi de C1-4, hidroxi-alcoxi de C2-4, carboxi-alcoxi de C1-4 o alquilo de C1-4-carbonilamino,

Har3 es dibenzofuranilo,

	Cyc1	es 1,3-benzodioxolilo o 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo,
	Ah1	es el radical fenil-piridilo,
	Ha1	es el radical [1N-(R17)-pirazolil]-fenilo, en el que
	R17	es alquilo de C1-4;
5	R2	es hidrógeno;
	R3	es -T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que
	T	es alquileo de C1-4,
	R30	es -N(R301)R302, en el que
	R301	es hidrógeno, alquilo de C1-4 o hidroxi-alquilo de C2-4,
10	R302	es hidrógeno o alquilo de C1-4,
	o	
	R301 y R302	juntos, y con inclusión del átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un radical Het1, en el que
	Het1	es 4N-(R303)-piperazin-1-ilo,
15	R303	es alquilo de C1-4,
	o bien	
	U	es un enlace,
	Ar2	es fenilo sustituido con R31, o fenilo sustituido con R31 y R32, en el que
	R31	es alquilo de C1-4, guanidino, Het2 o -W-R311, en el que
20	Het2	es piperidinilo o pirrolidinilo, por cuyo medio dicho radical Het2 está unido al grupo molecular progenitor vía un átomo de carbono anular,
	W	es un enlace o alquileo de C1-4,
	R311	tiene uno de los significados anteriores de R30, y
	R32	es halógeno,
25	o	
	U	es alquileo de C1-4 sustituido con amino-alquilo de C1-4,
	Ar2	es fenilo sustituido con R31 y R32, en el que
	R31	es halógeno, y
	R32	es halógeno,
30	V	es un enlace,
	Har4	es piridilo sustituido con R33, tiofenilo sustituido con R33, o furanilo sustituido con R33, en el que
	R33	es -Z-R331, en el que
	Z	es alquileo de C1-4,
	R331	tiene uno de los significados anteriores de R30,
35	Cyc2	es



R4 es hidrógeno;

y las sales de estos compuestos.

Los compuestos según el aspecto B de esta invención merecedores en particular de ser mencionados son aquellos compuestos que son de fórmula Ib o Ic como se muestra más abajo, y en la que

R1 es Ar1, o Har3, o Ah1 o Ha1, en el que

o bien

Ar1 está opcionalmente sustituido con R11, y es naftilo, en el que

R11 es alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4-alcoxi de C2-4, hidroxilo, fenil-alcoxi de C1-4 o hidroxil-alcoxi de C2-4,

10 o

Ar1 está opcionalmente sustituido con R11, y es Aa1, en el que

Aa1 es 1,1'-bifen-4-ilo, y

R11 es alcoxi de C1-4, flúor o alquilo de C1-4-carbonilamino,

Har3 es dibenzofuran-4-ilo,

15 Ah1 es 6-fenil-piridin-3-ilo,

Ha1 es 4-[1N-(R17)-pirazol-4-il]-fenilo, en el que

R17 es alquilo de C1-4;

R2 es hidrógeno;

R3 es -T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

20 T es alquileo de C1-4,

R30 es amino,

o bien

U es un enlace, y

Ar2 es fenilo sustituido con R31, en el que

25 R31 es guanidino, 1 N-H-piperidinilo o amino,

o

U es un enlace, y

Ar2 es fenilo sustituido con R31, o fenilo sustituido con R31 y R32, en el que

R31 es -W-R311, en el que

30 W es alquileo de C1-4,

R311 es -N(R301)R302, en el que

R301 es hidrógeno, alquilo de C1-4 o hidroxil-alquilo de C2-4,

R302 es hidrógeno, y

R32 es flúor,

35 o

U es alquileo de C1-4 sustituido con amino-alquilo de C1-4, y

Ar2 es fenilo sustituido con R31 y R32, en el que

R31 es cloro, y

R32 es cloro,

5 V es un enlace,

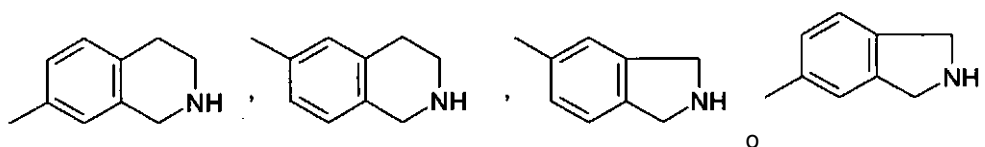
Har4 es piridilo sustituido con R33, o furanilo sustituido con R33, en el que

R33 es -Z-R331, en el que

Z es alquileo de C1-4,

R331 es amino,

10 Cyc2 es uno cualquiera de los siguientes radicales:



R4 es hidrógeno;

y las sales de estos compuestos.

Los compuestos según el aspecto B de esta invención merecedores más en particular de ser mencionados son aquellos compuestos que son de fórmula Ib o Ic como se muestra más abajo, y en la que

15

R1 es Ar1, o Har3, o Ah1 o Ha1, en el que

o bien

Ar1 es naftalen-2-ilo, o 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en el que

R11 es alcoxi de C1-2, 2-metoxietoxi, hidroxilo, benciloxi o 2-hidroxietoxi,

20 o

Ar1 es bifen-4-ilo, o 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo o 4'-(R11)-bifen-4-ilo, en el que

R11 es alcoxi de C1-2, flúor o alquilo de C1-2-carbonilamino,

Har3 es dibenzofuran-4-ilo,

Ah1 es 6-fenil-piridin-3-ilo,

25 Ha1 es 4-[1N-(R17)-pirazol-4-il]-fenilo, en el que

R17 es alquilo de C1-2;

R2 es hidrógeno;

R3 es -T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

T es alquileo de C1-4 de cadena lineal,

30 R30 es amino,

o bien

U es un enlace, y

Ar2 es 4-(R31)-fenilo, o 3-(R31)-fenilo, en el que

R31 es guanidino,

- o
- U es un enlace, y
- Ar2 es 4-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo o 2-fluoro-4-(R31)-fenilo, en el que
- R31 es -W-R311, en el que
- 5 W es metileno o etileno,
- R311 es -N(R301)R302, en el que
- R301 es hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo,
- R302 es hidrógeno,
- o
- 10 U es metileno sustituido con amino-alquilo de C1-2, y
- Ar2 es 3,4-dicloro-fenilo,
- V es un enlace,
- Har4 es piridilo sustituido con R33, o furanilo sustituido con R33, en el que
- R33 es -Z-R331, en el que
- 15 Z es metileno,
- R331 es amino,
- Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo;
- R4 es hidrógeno;
- y las sales de estos compuestos.
- 20 Los compuestos adicionales según el aspecto B de esta invención merecedores más en particular de ser mencionados son aquellos compuestos que son de fórmula Ic o, en particular, de fórmula Ib como se muestra más abajo, y en la que
- R1 es Ar1, o Har3, o Ha1, en el que
- o bien
- 25 Ar1 es 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en el que
- R11 es alcoxi de C1-2, 2-metoxietoxi, hidroxilo, benciloxi o 2-hidroxietoxi,
- o
- Ar1 es bifen-4-ilo, 3'-acetilamino-bifen-4-ilo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo, o 4'-(R11)-bifen-4-ilo, en el que
- 30 R11 es metoxi, o flúor,
- Har3 es dibenzofuran-4-ilo,
- Ha1 es 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo,
- R2 es hidrógeno;
- R3 es -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que
- 35 o bien
- U es un enlace, y
- Ar2 es 4-(R31)-fenilo, en el que
- R31 es guanidino,

o

U es un enlace, y

Ar2 es 4-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo, o 2-fluoro-4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es -W-R311, en el que

5 W es metileno o etileno,

R311 es -N(R301)R302, en el que

R301 es hidrógeno o metilo,

R302 es hidrógeno,

V es un enlace,

10 Har4 es 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo o 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, o 5-(aminometil)-furan-2-ilo,

Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo;

R4 es hidrógeno;

y las sales de estos compuestos.

15 Un interés especial en los compuestos según la invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I que están incluidos -dentro del alcance de esta invención- por una o, cuando sea posible, más de las siguientes realizaciones especiales:

Una realización especial (realización 1) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

20 R1 es dibenzofuranilo, tal como, en particular, dibenzofuran-4-ilo.

Otra realización especial (realización 2) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

25 R1 es naftilo, o naftilo sustituido con R11, tal como, por ejemplo, naftalen-1-ilo o naftalen-2-ilo, o naftalen-1-ilo sustituido con R11, o naftalen-2-ilo sustituido con R11, tal como, por ejemplo, 6-(R11)-naftalen-1-ilo o 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en particular, 6-benciloxi-naftalen-2-ilo, 6-hidroxi-naftalen-2-ilo, 6-metoxi-naftalen-2-ilo, 6-etoxi-naftalen-2-ilo, 6-[2-(metoxietoxi)]-naftalen-2-ilo o 6-[2-(hidroxietoxi)]-naftalen-2-ilo.

Otra realización especial (realización 3) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

30 R1 es bifenilo, o bifenilo sustituido con R11, tal como, por ejemplo, bifen-3-ilo, bifen-4-ilo, bifen-3-ilo sustituido con R11 o bifen-4-ilo sustituido con R11, tal como, por ejemplo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo o 4'-(R11)-bifen-4-ilo, o 3'-(R11)-bifen-3-ilo o 4'-(R11)-bifen-3-ilo, en particular, 4'-fluoro-bifen-4-ilo, 3'-fluoro-bifen-4-ilo, 2'-fluoro-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-metoxi-bifen-4-ilo, 2'-metoxi-bifen-4-ilo o 3'-acetilamino-bifen-4-ilo, o 4'-metoxi-bifen-3-ilo, 3'-metoxi-bifen-3-ilo, 3'-nitro-bifen-4-ilo o 3'-acetilamino-bifen-3-ilo.

35 Una subrealización de la realización 3 se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, que son de fórmula Ia, en la que

R1 es bifenilo, o bifenilo sustituido con R11, tal como, por ejemplo, bifen-4-ilo, o bifen-4-ilo sustituido con R11, tal como, por ejemplo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo o 4'-(R11)-bifen-4-ilo, en particular, 4'-fluoro-bifen-4-ilo, 3'-fluoro-bifen-4-ilo, 2'-fluoro-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-metoxi-bifen-4-ilo, 2'-metoxi-bifen-4-ilo o 3'-acetilamino-bifen-4-ilo.

40 Otra realización especial (realización 4) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R1 es fenil-piridilo, tal como, en particular, 6-fenil-piridin-3-ilo.

Otra realización especial (realización 5) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

45 R1 es (1 N-metil-pirazolil)-fenilo, tal como, en particular, 4-(1 N-metil-pirazol-4-il)-fenilo.

Otra realización especial (realización 6) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R2 es hidrógeno.

5 Otra realización especial (realización 7) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R3 es -T-R30.

Otra realización especial (realización 8) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R3 es -U-Ar2.

10 Otra realización especial (realización 9) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R3 es -V-Har4.

Otra realización especial (realización 10) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

15 R3 es Cyc2.

Otra realización especial (realización 11) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R3 es -T-R30, en el que

T es alquileo de C1-4, tal como, por ejemplo, trimetileno,

20 R30 es amino.

Otra realización especial (realización 12) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R3 es -U-Ar2, en el que

U es un enlace directo,

25 Ar2 es 3-(R31)-fenilo o 4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es -W-R311, en el que

W es un enlace directo,

R311 es amidino o guanidino, tal como, por ejemplo, de forma especial,

R3 es 4-guanidino-fenilo.

30 Otra realización especial (realización 13) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R3 es -U-Ar2, en el que

U es un enlace directo,

Ar2 es 3-(R31)-fenilo o 4-(R31)-fenilo, en el que

35 R31 es -W-R311, en el que

W es un enlace directo,

R311 es Het2, en el que

Het2 está enlazado a W vía un átomo de carbono anular, y es piperidinilo, pirrolidinilo u homopiperidinilo, tal como, por ejemplo, piperidin-3-ilo.

40 Otra realización especial (realización 14) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

- R3 es -U-Ar2, en el que
 U es un enlace directo,
 Ar2 es fenilo sustituido con R31, o fenilo sustituido con R31 y R32, en el que
 R31 es -W-R311, en el que
- 5 W es alquileo de C1-4, tal como, por ejemplo, metileno, dimetileno o 1,1-dimetil-metileno,
 R311 es -N(R301)R302, en el que
 R301 es hidrógeno, alquilo de C1-4 o hidroxialquilo de C2-4, tal como, por ejemplo, hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo,
 R302 es hidrógeno,
- 10 R32 es flúor,
 o en la que, en particular,
 R3 es -U-Ar2, en el que
 U es un enlace directo,
 A2 es 3-(R31)-fenilo, 4-(R31)-fenilo, o 4-(R31)-fluorofenilo, en el que
- 15 R31 es -W-R311, en el que
 W es alquileo de C1-4, tal como, por ejemplo, metileno, dimetileno o 1,1-dimetil-metileno,
 R311 es -N(R301)R302, en el que
 R301 es hidrógeno, alquilo de C1-4 o hidroxialquilo de C2-4, tal como, por ejemplo, hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo,
- 20 R302 es hidrógeno,
 tal como, por ejemplo, de forma especial,
 R3 es 4-(aminometil)-fenilo, 3-(aminometil)-fenilo, 4-(2-aminoetil)-fenilo, 2-fluoro-4-(aminometil)-fenilo, 4-(N-metilaminometil)-fenilo, o 4-[N-(2-hidroxietil)-aminometil]-fenilo.
- En una sub-realización especial de la realización 14
- 25 R3 es 3-(R31)-fenilo, o 4-(R31)-fenilo, en el que
 R31 es -W-R311, en el que
 W es alquileo de C1-4, especialmente alquileo de C1-4 de cadena lineal, tal como, por ejemplo, metileno o dimetileno,
 R311 es amino,
- 30 tal como, por ejemplo, de forma especial,
 R3 es 3-(2-aminoetil)-fenilo, 3-(aminometil)-fenilo, 4-(2-aminoetil)-fenilo o 4-(aminometil)-fenilo.
- En una sub-realización más precisa de la realización 14
- R3 es 3-(2-aminoetil)-fenilo.
- En otra sub-realización más precisa de la realización 14
- 35 R3 es 3-(aminometil)-fenilo.
- En otra sub-realización más precisa de la realización 14
- R3 es 4-(2-aminoetil)-fenilo.
- En otra sub-realización más precisa de la realización 14

R3 es 4-(aminometil)-fenilo.

Otra realización especial (realización 15) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R3 es -U-Ar2, en el que

5 U es metileno sustituido con amino-alquilo de C1-2,

Ar2 es fenilo sustituido con R31 y R32, en el que

R31 es cloro,

R32 es cloro,

tal como, por ejemplo, de forma especial,

10 R3 es 1-(2-aminoetil)-1-(3,4-dicloro-fenil)-metilo o 1-(aminometil)-1-(3,4-dicloro-fenil)-metilo.

Otra realización especial (realización 16) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

R3 es -V-Har4, en el que

V es un enlace directo,

15 Har4 es tiofenilo sustituido con R33 o, de forma especial, piridilo sustituido con R33, o furanilo sustituido con R33, en el que

R33 es -Z-R331, en el que

Z es alquileo de C1-4, tal como, por ejemplo, metileno,

R331 es amino,

20 tal como, por ejemplo, de forma especial,

R3 es 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo o 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, o 5-(aminometil)-furan-2-ilo.

En una sub-realización especial de la realización 16

R3 es piridilo sustituido con R33, en el que

25 R33 es -Z-R331, en el que

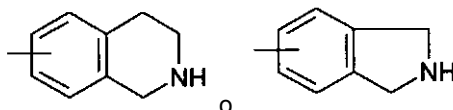
Z es alquileo de C1-4 de cadena lineal, tal como, por ejemplo, de forma especial, metileno,

R331 es amino.

Otra realización especial (realización 17) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

30 R3 es Cyc2, en el que

Cyc2 es



tal como, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo, o isoindolin-5-ilo o isoindolin-6-ilo.

35 En una sub-realización especial de la realización 17

R3 es Cyc2, en el que

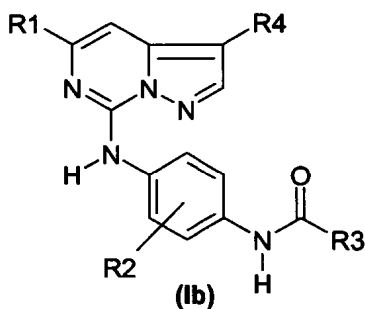
Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo,

especialmente

R3 es Cyc2, en el que

Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo.

Otra realización especial (realización 18) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos, que son de la fórmula Ib,



en la que

R2 es hidrógeno.

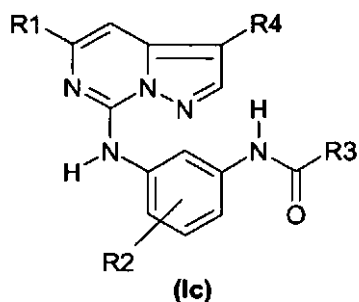
La realización 18 se refiere a aquellos compuestos de fórmula I en la que

10 el sustituyente -N(H)C(O)R3 está unido en la posición para con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenílico está enlazado al resto pirazolopirimidinil-amino,

el sustituyente R4 está unido en la posición 3 de la estructura de pirazolopirimidina, y

R2 es hidrógeno.

Otra realización especial (realización 19) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos, que son de la fórmula Ic,



en la que

R2 es hidrógeno.

La realización 19 se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

20 el sustituyente -N(H)C(O)R3 está unido en la posición meta con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenílico está enlazado al resto pirazolopirimidinil-amino,

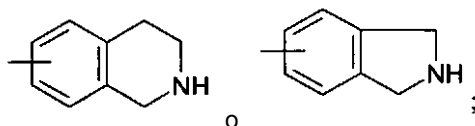
el sustituyente R4 está unido en la posición 3 de la estructura de pirazolopirimidina, y

R2 es hidrógeno.

Otra realización especial (realización 20) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I,

en la que

- R3 es T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que
 T es alquileo de C1-4 de cadena lineal,
 R30 es -N(R301)R302, en el que
 R301 es hidrógeno, alquilo de C1-4 o hidroxialquilo de C2-4,
 5 R302 es hidrógeno,
 U es un enlace, alquileo de C1-4 de cadena lineal, o alquileo de C1-4 de cadena lineal sustituido con aminoalquilo de C1-4,
 Ar2 es fenilo sustituido con R31, o fenilo sustituido con R31 y R32, en el que
 R31 es alquilo de C1-4, flúor, cloro, guanidino, Het2, o -W-R311, en el que
 10 Het2 está enlazado vía un átomo de carbono anular al resto fenílico, y es pirrolidinilo, piperidinilo u homopiperidinilo,
 W es un enlace o alquileo de C1-4,
 R311 tiene uno cualquiera de los significados anteriores de R30,
 R32 es flúor o cloro,
 15 V es un enlace,
 Har4 está sustituido con R33, y es piridilo, furanilo o tiofenilo, en el que
 R33 es -Z-R311, en el que
 Z es alquileo de C1-4,
 R331 tiene uno cualquiera de los significados anteriores de R30,
 20 Cyc2 es



o en la que, más precisamente,

- R3 es T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que
 T es alquileo de C1-4 de cadena lineal,
 25 R30 es -N(R301)R302, en el que
 R301 es hidrógeno, alquilo de C1-2 o hidroxialquilo de C2-3,
 R302 es hidrógeno,
 o bien
 U es un enlace,
 30 Ar2 es fenilo sustituido con R31, o fenilo sustituido con R31 y R32, en el que
 R31 es guanidino, Het2, o -W-R311, en el que
 Het2 está enlazado vía un átomo de carbono anular al resto fenílico, y es pirrolidinilo, piperidinilo u homopiperidinilo,
 W es un enlace o alquileo de C1-4,
 35 R311 tiene uno cualquiera de los significados anteriores de R30, y
 R32 es flúor,

o

U es aminometil-metileno, o aminoetil-metileno, y

Ar2 es 3,4-diclorofenilo,

V es un enlace,

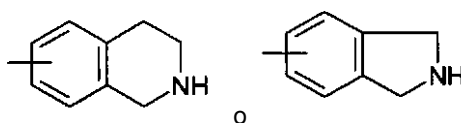
5 Har4 está sustituido con R33, y es piridilo, furanilo o tiofenilo,

R33 es -Z-R311, en el que

Z es alquileo de C1-4,

R331 tiene uno cualquiera de los significados anteriores de R30,

Cyc2 es



10

o en la que, adicionalmente de forma más precisa,

R3 es T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

T es alquileo de C1-4 de cadena lineal,

R30 es amino,

15 o bien

U es un enlace,

Ar2 es 3-(R31)-fenilo, 4-(R31)-fenilo, o 3-(R31)- o 4-(R31)-fluorofenilo, en el que

R31 es guanidino, Het2, amino, o -W-R311, en el que

Het2 está enlazado vía un átomo de carbono anular al resto fenílico, y es pirrolidinilo o piperidinilo,

20 W es alquileo de C1-4,

R311 es -N(R301)R302, en el que

R301 es hidrógeno, metilo o 2-hidroxi-etilo, y

R302 es hidrógeno,

o

25 U es aminometil-metileno, o (2-aminoetil)-metileno, y

Ar2 es 3,4-diclorofenilo,

V es un enlace,

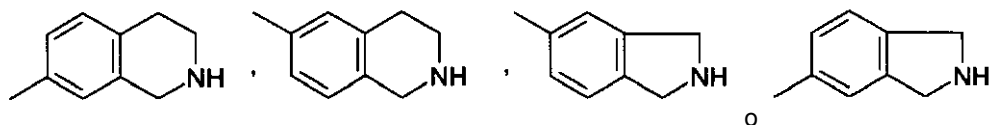
Har4 está sustituido con R33, y es tiofenilo, o, de forma especial, piridilo o furanilo,

R33 es -Z-R311, en el que

30 Z es alquileo de C1-2,

R331 es amino,

Cyc2 es



o en la que, en particular precisamente,

R3 es T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

T es alquileo de C1-4 de cadenal lineal,

5 R30 es amino,

o bien

U es un enlace,

Ar2 es 3-(R31)-fenilo, 4-(R31)-fenilo, o 2-fluoro-4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es guanidino, Het2, amino, o -W-R311, en el que

10 Het2 es piperidin-3-ilo,

W es metileno, dimetileno o 1,1-dimetil-metileno, especialmente metileno o dimetileno,

R311 es -N(R301)R302, en el que

R301 es hidrógeno, metilo o 2-hidroxi-etilo, especialmente hidrógeno, y

R302 es hidrógeno,

15 o

U es aminometil-metileno, o (2-aminoetil)-metileno, y

Ar2 es 3,4-diclorofenilo,

V es un enlace,

Har4 está sustituido con R33, y es piridilo o furanilo,

20 R33 es -Z-R311, en el que

Z es metileno,

R331 es amino,

Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo;

o en la que, más en particular precisamente,

25 R3 es T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

T es alquileo de C1-4 de cadena lineal, tal como, por ejemplo, trimetileno,

R30 es amino,

U es un enlace,

Ar2 es 3-guanidino-fenilo, o 4-guanidino-fenilo, o 3-(R31)-fenilo, 4-(R31)-fenilo, o 2-fluoro-4-(R31)-fenilo, en el que

30 R31 es -W-R311, en el que

W es metileno o dimetileno,

R311 es -N(R301)R302, en el que

o bien

R301 es hidrógeno,

R302 es hidrógeno,

o

R301 es metilo o 2-hidroxi-etilo, y

R302 es hidrógeno,

5 V es un enlace,

Har4 está sustituido con R33, y es piridilo o furanilo,

R33 es -Z-R311, en el que

Z es metileno,

R331 es amino,

10 tal como, por ejemplo,

Har4 es 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo, 4-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, o 5-(aminometil)-furan-2-ilo,

Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo.

15 Otra realización especial (realización 21) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos, que son de la fórmula Ib o Ic,

en la que

R2 es hidrógeno, y

20 R3 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en: 4-amino-fenilo, 4-tercbutil-fenilo, 4-(piperidin-3-il)-fenilo, 3-(piperidin-3-il)-fenilo, 4-(1-amino-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-amino-1-metil-etil)-fenilo, 1-(2-aminoetil)-1-(3,4-dicloro-fenil)-metilo, 1-(aminometil)-1-(3,4-dicloro-fenil)-metilo, 4-(aminometil)-fenilo, 3-(aminometil)-fenilo, 2-(aminometil)-fenilo, 4-(2-aminoetil)-fenilo, 3-(2-aminoetil)-fenilo, 3-aminopropilo, 2-fluoro-4-(aminometil)-fenilo, 4-(N-metil-aminometil)-fenilo, 3-(N-metil-aminometil)-fenilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 4-guanidino-fenilo, 3-guanidino-fenilo, 4-[N-(2-hidroxietil)-aminometil]-fenilo, 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo, 4-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, y 5-(aminometil)-furan-2-ilo;

o en la que, en particular,

R2 es hidrógeno, y

30 R3 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en: 4-(aminometil)-fenilo, 3-(aminometil)-fenilo, 4-(2-aminoetil)-fenilo, 3-aminopropilo, 2-fluoro-4-(aminometil)-fenilo, 4-(N-metil-aminometil)-fenilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 4-guanidino-fenilo, 4-[N-(2-hidroxietil)-aminometil]-fenilo, 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo, 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, y 5-(aminometil)-furan-2-ilo.

Otra realización especial (realización 22) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos, que son de la fórmula Ib o Ic,

35 en la que

40 R1 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en: dibenzofuran-4-ilo, bifen-3-ilo, bifen-4-ilo, 6-benciloxi-naftalen-2-ilo, 6-hidroxi-naftalen-2-ilo, 6-metoxi-naftalen-2-ilo, 6-etoxi-naftalen-2-ilo, 6-[2-(metoxietoxi)]-naftalen-2-ilo, 6-[2-(hidroxietoxi)]-naftalen-2-ilo, 4'-fluoro-bifen-4-ilo, 3'-fluoro-bifen-4-ilo, 2'-fluoro-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-metoxi-bifen-4-ilo, 2'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-acetilamino-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-3-ilo, 3'-metoxi-bifen-3-ilo, 3'-nitro-bifen-4-ilo, 3'-acetilamino-bifen-3-ilo, 6-fenil-piridin-3-ilo y 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo, y

R2 es hidrógeno.

Una sub-realización de la realización 22 se refiere a aquellos compuestos que son de fórmula Ib o Ic, en la que

45 R1 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en: dibenzofuran-4-ilo, 6-benciloxi-naftalen-2-ilo, 6-hidroxi-naftalen-2-ilo, 6-metoxi-naftalen-2-ilo, 6-etoxi-naftalen-2-ilo, 6-[2-(metoxietoxi)]-naftalen-2-ilo, 6-[2-(hidroxietoxi)]-naftalen-2-ilo, 4'-fluoro-bifen-4-ilo, 3'-fluoro-bifen-4-ilo, 2'-fluoro-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-4-ilo,

3'-metoxi-bifen-4-ilo, 2'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-acetilamino-bifen-4-ilo, 6-fenil-piridin-3-ilo y 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo,

R2 es hidrógeno, y

R4 es hidrógeno.

- 5 Otra realización especial (realización 23) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que R4 es hidrógeno.

Otra realización especial (realización 24) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, que son de fórmula Ib en la que R4 es hidrógeno.

- 10 Otra realización especial (realización 25) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, que son de fórmula Ic en la que R4 es hidrógeno.

Otra realización especial (realización 26) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que R4 es bromo.

Otra realización especial (realización 27) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, que son de fórmula Ib en la que R4 es bromo.

- 15 Otra realización especial (realización 28) de los compuestos de fórmula I según esta invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, que son de fórmula Ic en la que R4 es bromo.

Se ha de entender que la presente invención también incluye cualesquiera o todas las posibles combinaciones y subconjuntos de las realizaciones definidas aquí anteriormente.

- 20 Los compuestos ejemplares según la presente invención pueden incluir, sin estar restringidos a ellos, cualesquiera compuestos de fórmula I seleccionados del grupo que consiste en aquellos compuestos de fórmula I descritos en los siguientes ejemplos como compuestos finales, particularmente cualesquiera compuestos de fórmula I seleccionados de aquellos compuestos de fórmula I listados en cualquiera de las Tablas A a H en las "Investigaciones Biológicas" anejas, así como sus sales.

- 25 Los compuestos según la invención se pueden preparar, por ejemplo, como se describe según lo siguiente y de acuerdo con las siguientes etapas de reacción específicas, o, particularmente, de manera como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos, o análoga o similarmente a ellos según procedimientos de preparación o estrategias de síntesis conocidos por la persona experta en la técnica.

- 30 Los compuestos de fórmula I, en la que R1, R2 y R3 tienen los significados mencionados anteriormente, y R4 es hidrógeno (es decir, compuestos de fórmula Ia) o halógeno, particularmente bromo, se pueden obtener como se muestra en los esquemas de reacción 1 y 2 más abajo.

- 35 Como se muestra en las etapas de la ruta sintética esquematizada en el esquema 1, los compuestos de la fórmula V, en la que R1 tiene uno de los significados mencionados anteriormente, se pueden convertir en los compuestos correspondientes de fórmula IV con la ayuda de, por ejemplo, tiosemicarbazida. Dicha reacción de ciclación se puede llevar a cabo como es conocido por la persona experta o como se describe en los siguientes ejemplos, ventajosamente en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol (por ejemplo etanol) a temperatura elevada, tal como, por ejemplo, la temperatura de reflujo del etanol.

- 40 Los compuestos de fórmula V son conocidos en la técnica o se pueden obtener como se muestra de forma ejemplar más abajo según etapas conocidas, tales como, por ejemplo, vía una primera etapa, que es una acilación de C de un enolato de cetona con un derivado de ácido carboxílico R1-C(O)X, en el que R1 tiene uno de los significados mencionados anteriormente y X es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, cloro, o en el que R1-C(O)X se prepara in situ a partir del ácido libre correspondiente R1-C(O)OH mediante un agente activante adecuado, tal como, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI). En una segunda etapa subsiguiente, el intermedio obtenido se puede ciclar entonces en compuestos de fórmula V, o, como alternativa, se puede convertir directamente con tiosemicarbazida vía la reacción de ciclación mencionada anteriormente en compuestos de fórmula IV. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de manera habitual per se para la persona experta o como se describe en los siguientes ejemplos.

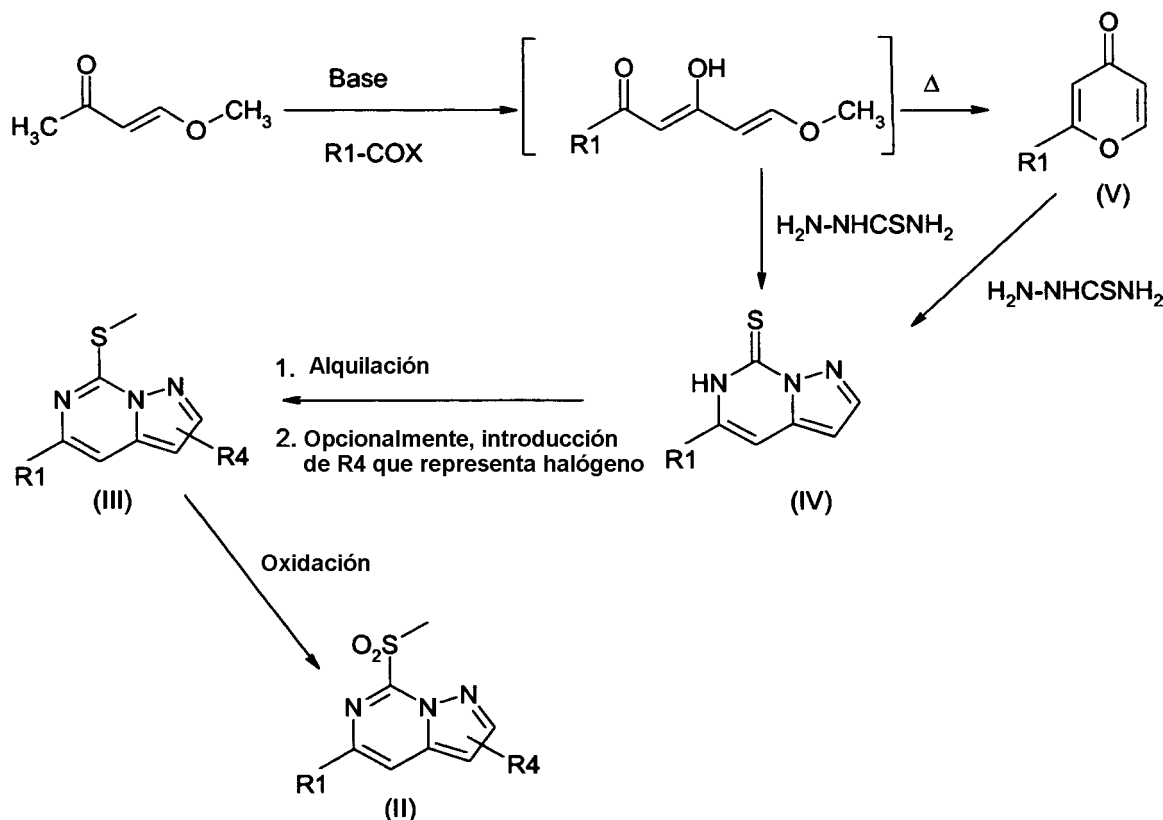
El enolato de cetona mencionado se puede obtener in situ, como es conocido per se por la persona experta, con la ayuda de una base adecuada, como hexametildisilazuro de litio a temperatura reducida como se describe en los siguientes ejemplos.

- 50 Los compuestos de fórmula IV se pueden convertir en compuestos de fórmula III mediante reacción de alquilación, particularmente de metilación, y después, opcionalmente, mediante introducción del radical R4, en el que R4 es halógeno, particularmente bromo. Los compuestos de fórmula III se pueden oxidar para obtener compuestos correspondientes de fórmula II, en la que R4 representa hidrógeno o halógeno.

Dichas etapas se pueden llevar a cabo como es conocido por la persona experta o como se describe en los siguientes ejemplos, usando, por ejemplo, yoduro de metilo como reactivo de metilación, un agente halogenante adecuado, tal como, por ejemplo, cuando R4 es bromo, N-bromosuccinimida, dando predominantemente los derivados de 3-bromo-pirazolo[1,5-c]pirimidina, y un perácido adecuado (por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico) como reactivo de oxidación.

5

Esquema de reacción 1:

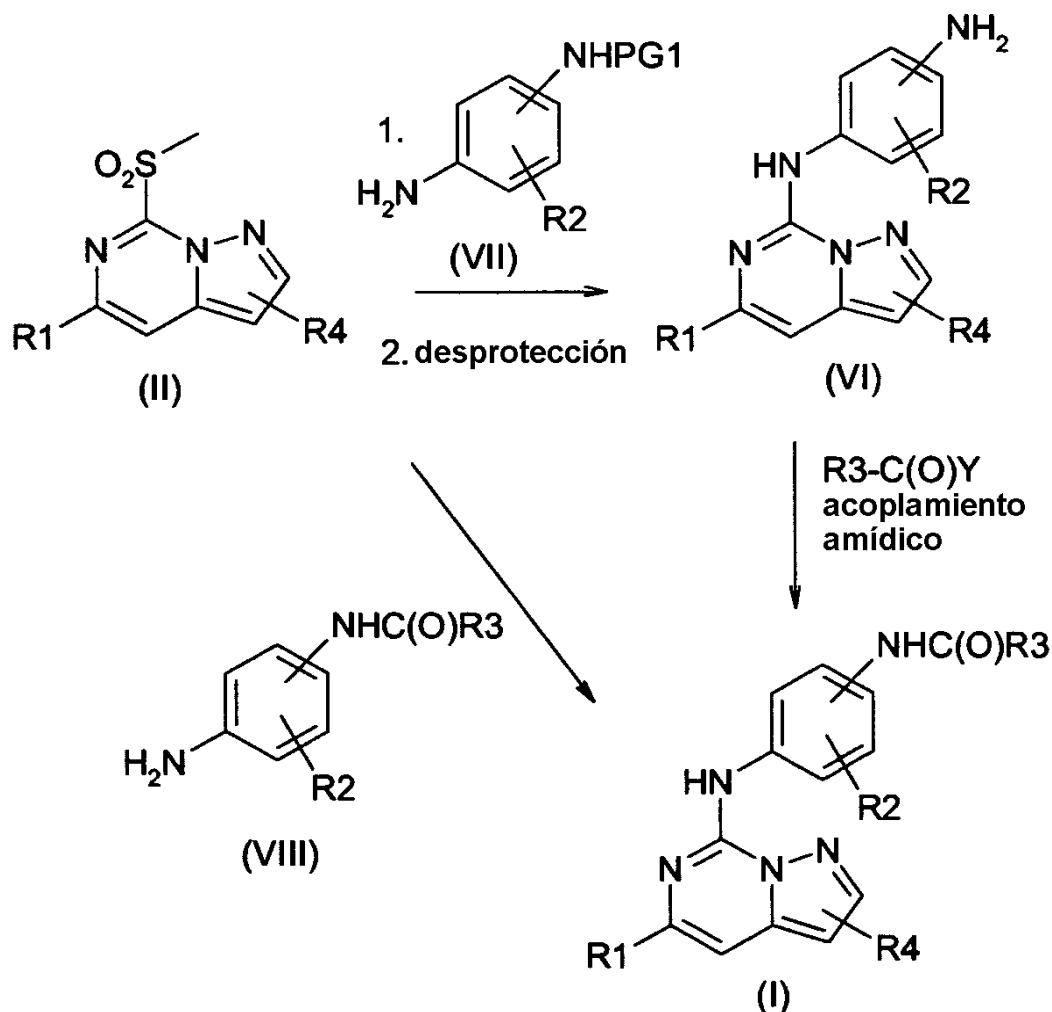


Como se muestra en el esquema de reacción 2, los compuestos de fórmula II, en la que R1 tiene uno de los significados indicados anteriormente y R4 representa hidrógeno o halógeno, se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula VII, en la que R2 tiene el significado dado anteriormente y PG1 es un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo tercbutoxicarbonilo (Boc) o uno de aquellos mencionados en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3ª Ed.) o en "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" por P. Kocienski (Thieme Medical Publishers 2000), en una reacción de sustitución nucleófila. La desprotección subsiguiente del grupo protector PG1 de manera habitual per se para la persona experta o como se describe en los siguientes ejemplos da los compuestos amino libres correspondientes de fórmula VI. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de manera conocida por la persona experta o como se describe en los siguientes ejemplos.

10

15

Esquema de reacción 2:



Los compuestos de fórmula VI se pueden convertir en los compuestos correspondientes de fórmula I. Dicha conversión se puede obtener mediante reacción con compuestos de fórmula R3-C(O)-Y , en la que Y es un grupo saliente adecuado, preferiblemente un átomo de cloro, y R3 representa los sustituyentes dados anteriormente, los cuales, si es necesario, se pueden proteger mediante grupos protectores temporales conocidos por la persona en la técnica (tales como, por ejemplo, el grupo protector tercbutoxicarbonilo para una función amino), para dar, después de la eliminación opcional de dichos grupos protectores temporales, compuestos de fórmula I, en la que R1, R2, R3 y R4 tienen los significados mencionados anteriormente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I, en la que R1, R2, R3 y R4 tienen los significados mencionados anteriormente, también se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula VI, mediante reacción con compuestos de fórmula R3-C(O)-Y , en la que Y es hidroxilo y R3 representa los sustituyentes dados anteriormente, los cuales, si es necesario, se pueden proteger mediante grupos protectores temporales conocidos por la persona experta en la técnica (tales como, por ejemplo, el grupo protector tercbutoxicarbonilo para una función amino), mediante reacción con reactivos enlazantes mediante enlaces de amida conocidos por la persona experta en la técnica, y la eliminación opcional subsiguiente de dichos grupos protectores temporales. Los reactivos enlazantes mediante enlaces de amida ejemplares conocidos por la persona experta en la técnica que se pueden mencionar son, por ejemplo, las carbodiimidas (por ejemplo dicitohexilcarbodiimida o, preferiblemente, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados del ácido azodicarboxílico (por ejemplo azodicarboxilato de dietilo), sales de uronio [por ejemplo tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] y N,N'-carbonildiimidazol. En el alcance de esta invención, los reactivos enlazantes mediante enlaces de amida preferidos son sales de uronio, y, particularmente, carbodiimidas, preferiblemente hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

Dichas reacciones de compuestos de fórmula VI con compuestos de fórmula R3-C(O)-Y se pueden llevar a cabo de una manera conocida en la técnica, o como se describe en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de fórmula R3-C(O)-Y son conocidos o se pueden obtener de manera conocida o análoga o similarmente a compuestos conocidos en la técnica.

Todavía de forma alternativa, los compuestos de fórmula I, en la que R1, R2, R3 y R4 tienen los significados mencionados anteriormente, también se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula II mediante reacción con compuestos de fórmula VIII, en la que R2 tiene los significados indicados anteriormente y R3 representa los sustituyentes dados anteriormente que, si es necesario, se pueden proteger mediante grupos protectores temporales conocidos por la persona experta en la técnica (tales como, por ejemplo, el grupo protector terc-butoxicarbonilo para una función amino), y eliminación opcional subsiguiente de dichos grupos protectores temporales.

Dichas reacciones de compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula VIII se pueden llevar a cabo de manera conocida en la técnica o como se describe en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de fórmula VIII son conocidos o se pueden obtener de manera conocida o análoga o similarmente a compuestos conocidos en la técnica, o son accesibles como se describe en los siguientes ejemplos o análoga o similarmente a ellos.

Si es adecuado, los compuestos accesibles como se describe aquí que contienen un anillo (hetero)aromático sustituido con yodo o bromo o trifluorometanosulfonilo, tales como, por ejemplo, sin estar restringidos a ellos, los compuestos de fórmula I o III, en la que R1 es un anillo (hetero)aromático, particularmente fenilo, sustituido con yodo o bromo, y R4 es hidrógeno, o compuestos de fórmula I o III, en la que R1 es un anillo (hetero)aromático, particularmente fenilo, sustituido con yodo, y R4 es bromo, se pueden someter a una reacción de formación de enlaces CC (por ejemplo acoplamiento arilo-arilo) con derivados (hetero)arílicos adecuados para dar compuestos correspondientes que contienen un radical (hetero)arilo-(hetero)arilo. Dicha reacción de formación de enlaces CC también puede ser, por ejemplo, un acoplamiento de Kumada, un acoplamiento de Negishi, un acoplamiento de Hiyama, una reacción de Stille, o, particularmente, una reacción de acoplamiento de Suzuki. De este modo, por ejemplo, en el caso de una reacción de acoplamiento de Suzuki, los compuestos de fórmula I o III, en la que R1 es un anillo (hetero)aromático sustituido con yodo o bromo, se pueden hacer reaccionar con ácidos o ésteres (hetero)aril-borónicos, tales como, por ejemplo, ácidos fenil-borónicos (tales como, por ejemplo, ácidos fenil-borónicos sustituidos con R11), para obtener un grupo acoplado a CC correspondiente, tal como, por ejemplo, un grupo (hetero)arilo-(hetero)arilo, por ejemplo un bisarilo o, con más detalle, bisfenilo.

De forma adecuada, la reacción de Suzuki se puede llevar a cabo como es conocido por la persona de pericia normal en la técnica, y/o de una manera como se describe más abajo y se especifica a título de ejemplo en los siguientes ejemplos, o de forma análoga o similar a ellos.

Con más detalle, la reacción de Suzuki mencionada se puede llevar a cabo en disolventes orgánicos solos, por ejemplo en tolueno, benceno, dimetilformamida, o en disolventes etéreos (por ejemplo, dimetoxietano o dioxano) o alcohólicos, o en una mezcla de los mismos, o preferiblemente en una mezcla que comprende un disolvente orgánico (por ejemplo dimetoxietano) y agua, con una base orgánica (por ejemplo trietilamina) o preferiblemente inorgánica (por ejemplo hidróxido de potasio, hidróxido de talio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio, fluoruro de cesio o, en particular, carbonato de potasio o de sodio), en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo un catalizador de níquel o, en particular, de paladio (por ejemplo Pd(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂ o Pd(PPh₃)₄), y, opcionalmente, cloruro de litio.

Opcionalmente, los compuestos de una fórmula dada, que se pueden preparar como se describe aquí, se pueden convertir en compuestos adicionales de la fórmula respectiva mediante métodos conocidos por un experto normal en la técnica. De este modo, por ejemplo, opcionalmente, los compuestos de fórmula I se pueden convertir en compuestos de fórmula I adicionales mediante métodos conocidos por un experto normal en la técnica. Más específicamente, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula I en la que

a) R11 es benciloxi, se pueden obtener los compuestos hidroxílicos libres correspondientes mediante reacciones de hidrogenación;

b) R11 es hidroxilo, se pueden obtener los compuestos de O-éter correspondientes mediante reacciones de eterificación;

c) R301 o R303 es alcóxicarbonilo de C1-4, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo, se pueden obtener los compuestos amínicos libres correspondientes mediante eliminación del grupo alcóxicarbonilo de C1-4;

d) R30 es un grupo ciano, se puede obtener el grupo amidino correspondiente mediante formación de imidoéster y aminación subsiguiente;

e) R301 y/o R302 es hidrógeno, se pueden obtener los compuestos N-éter correspondientes mediante reacciones de eterificación;

f) R30 es un grupo amino, el grupo guanidino correspondiente se puede obtener mediante reacción de guanidinación con la ayuda de agentes de formación de guanidino adecuados.

Los métodos mencionados en a) a f) se pueden llevar a cabo convenientemente de forma análoga a los métodos conocidos por la persona experta en la técnica, o como se describen a título de ejemplo en los siguientes ejemplos.

- 5 Opcionalmente, los compuestos de la fórmula I se pueden convertir en sus sales, u, opcionalmente, las sales de los compuestos de fórmula I se pueden convertir en los compuestos libres. Los procesos correspondientes son habituales per se para la persona experta.

Además, la persona experta en la técnica sabe que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o en un compuesto intermedio, puede ser necesario bloquear temporalmente uno o más centros reactivos mediante grupos protectores, a fin de permitir que la reacción transcurra específicamente en el centro de reacción deseado. En "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3ª ed.), o en "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" de P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000), por ejemplo, se encuentra una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores sobradamente consolidados.

- 15 Las sustancias según la invención se aíslan y purifican de manera conocida per se, por ejemplo separando el disolvente mediante destilación a presión reducida y recristalizando en un disolvente adecuado el residuo obtenido, o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, tales como, por ejemplo, cromatografía en columna sobre un material soporte adecuado.

Las sales se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo una cetona, tal como acetona, metiletilcetona, o metilisobutilcetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como etanol o isopropanol) que contiene el ácido o base deseado, o al que entonces se le añade el ácido o base deseado. Las sales se pueden obtener filtrando, volviendo a precipitar, precipitando con un no disolvente para la sal de adición, o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres, los cuales a su vez se pueden convertir en sales, mediante alcalinización o mediante acidificación. De esta manera, las sales farmacológicamente inaceptables se pueden convertir en sales farmacológicamente aceptables.

De forma adecuada, las conversiones mencionadas en esta invención se pueden llevar a cabo análoga o similarmente a métodos que son familiares per se para la persona experta en la técnica.

- 30 La persona experta en la técnica sabe, en base a su conocimiento y en base a aquellas rutas sintéticas, que se muestran y describen en la descripción de esta invención, cómo encontrar otras posibles rutas sintéticas para los compuestos según esta invención. Todas estas otras rutas sintéticas posibles también son parte de esta invención.

Habiendo descrito la invención con detalle, el alcance de la presente invención no está limitado solo a aquellas características o realizaciones descritas. Como será manifiesto para las personas expertas en la técnica, se pueden hacer modificaciones, analogías, variaciones, derivaciones, homologaciones y adaptaciones a la invención descrita en base al conocimiento conocido en la técnica y/o, particularmente, en base a la descripción (por ejemplo, la descripción explícita, implícita o inherente) de la presente invención sin separarse del espíritu y alcance de esta invención como se define por el alcance de las reivindicaciones anejas.

- Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención adicionalmente sin restringirla. Asimismo, otros compuestos según esta invención, cuya preparación no se describe explícitamente, se pueden preparar de manera análoga o similar, o de una manera que es conocida per se por la persona experta en la técnica, usando técnicas de procedimiento habituales.

Cualquiera o todos los compuestos de fórmula I según la presente invención que se especifican como compuestos finales en los siguientes ejemplos, así como sus sales, son un objeto particularmente interesante de la presente invención.

- 45 En los ejemplos, p.f. representa punto de fusión, h representa hora(s), min representa minutos, conc. representa concentrado, Boc representa el grupo terc-butoxicarbonilo, calc. representa calculado, enc. representa encontrado, y otras abreviaturas tienen sus significados habituales per se para la persona experta.

Ejemplos

Compuestos finales

- 50 **1. 4-Aminometil-N-[4-(5-bifenil-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido {4-[4-(5-bifenil-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenilcarbamoyl]bencil}-carbámico (compuesto A1) (0,14 g) y ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml) en diclorometano (5 ml) se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora, se coevapora con tolueno y se

seca a alto vacío. Se obtienen cristales incoloros (0,13 g) con un rendimiento cuantitativo y una temperatura de transición de 170°C y una temperatura de fusión a 230°C.

Partiendo de los compuestos de partida apropiados, que se mencionan o describen explícitamente más abajo, o que se pueden preparar de una manera conocida por la persona experta en la técnica, o análogamente o de forma similar a los ejemplos descritos a título de ejemplo aquí, los compuestos análogos no descritos explícitamente siguientes y adicionalmente también relevantes se pueden obtener según el procedimiento como en el Ejemplo 1, o análogamente o de forma similar a él, o según cualquier procedimiento habitual per se para la persona experta y/o descrito aquí.

2. N-{4-[5-(3-Bromo-fenil)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

MS: calc.: C31 H30 Br N7 O (596,54) enc.: [M+1]: 586,3//598,3

3. 4-Amino-N-{4-[5-(3-bromo-fenil)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

MS: calc.: C25 H19 Br N6 O (499,37) enc.: [M+1]: 499,4//501,4

4. 4-Amino-N-[4-(5-bifenil-3-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

MS: calc.: C31 H24 N6 O (496,58) enc.: [M+1]: 497,4

5. N-[4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

MS: calc.: C37 H33 N7 O2 (607,72) enc.: [M+1]: 608,4

6. 4-Amino-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

MS: calc.: C31 H22 N6 O2 (510,56) enc.: [M+1]: 511,5

7. N-[4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida

MS: calc.: C31 H21 N5 O2 (495,55) enc.: [M+1]: 496,5

8. N-[4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-isonicotinamida

MS: calc.: C30 H20 N6 O2 (496,53) enc.: [M+1]: 497,5

9. N-[4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-4-fluoro-benzamida

MS: calc.: C31 H20 F N5 O2 (513,54) enc.: [M+1]: 514,5

10. 4-terc-Butil-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida

MS: calc.: C35 H29 N5 O2 (551,65) enc.: [M+1]: 552,4

11. N-[4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

MS: calc.: C33 H25 N5 O3 (539,60) enc.: [M+1]: 540,4

12. 2-(3-Cloro-fenil)-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-acetamida

MS: calc.: C32 H22 Cl N5 O2 (544,02) enc.: [M+1]: 544,3

13. [4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

MS: calc.: C29 H19 N5 O3 (485,51) enc.: [M+1]: 486,4

14. [3-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

MS: calc.: C29 H19 N5 O3 (485,51) enc.: [M+1]: 486,3

15. 4-terc-Butil-N-[3-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida

MS: calc.: C35 H29 N5 O2 (551,65) enc.: [M+1]: 552,4

16. N-[3-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

MS: calc.: C33 H25 N5 O3 (539,60) enc.: [M+1]: 540,4

17. 4-Aminometil-N-[3-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético
MS: calc.: C32 H24 N6 O2 (524,59) enc.: [M+1]: 525,3
- 5 18. 3-Aminometil-N-[3-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético
MS: calc.: C32 H24 N6 O2 (524,59) enc.: [M+1]: 525,3
19. 4-Aminometil-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético
MS: calc.: C32 H24 N6 O2 (524,59) enc.: [M+1]: 525,3
- 10 20. 3-Aminometil-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida con ácido 2,2,2-trifluoro-acético
MS: calc.: C32 H24 N6 O2 (524,59) enc.: [M+1]: 525,3
21. 4-(2-Amino-etil)-N-[3-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida con ácido 2,2,2-trifluoro-acético
MS: calc.: C33 H26 N6 O2 (538,61) enc.: [M+1]: 539,4
- 15 22. 4-Amino-N-[3-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-butiramida con ácido 2,2,2-trifluoro-acético
MS: calc.: C28 H24 N6 O2 (476,54) enc.: [M+1]: 477,2
23. 4-(2-Amino-etil)-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida con ácido 2,2,2-trifluoro-acético
MS: calc.: C33 H26 N6 O2 (538,61) enc.: [M+1]: 539,4
- 20 24. 4-Amino-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-butiramida con ácido 2,2,2-trifluoro-acético
MS: calc.: C28 H24 N6 O2 (476,54) enc.: [M+1]: 477,2
- 25 25. 2-Amino-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida con ácido 2,2,2-trifluoro-acético
MS: calc.: C31 H22 N6 O2 (510,56) enc.: [M+1]: 511,3
26. 3,4-Dicloro-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida
P.f. [°C]: >300
- 30 27. 4-Aminometil-N-[3-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-2-fluoro-benzamida
P.f. [°C]: 225-227
28. 4-Aminometil-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-2-fluoro-benzamida
P.f. [°C]: 233-235
29. 6-Aminometil-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-nicotinamida
P.f. [°C]: 249-252
- 35 30. 2-Aminometil-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-isonicotinamida
P.f. [°C]: 235-236 descomp.
31. N-[4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-4-dimetilaminometil-benzamida
P.f. [°C]: 283-285
- 40 32. N-[3-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-4-metilaminometil-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C]: 164-166

33. N-[4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-4-metilaminometil-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C]: 238-250 amorfo

5 **34. [3-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

P.f. [°C]: 230 descomposición

35. [4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

10 P.f. [°C]: 235-7

36. N-[3-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-4-piperidin-3-il-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C]: amorfo

15 **37. N-[3-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-4-piperidin-3-il-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

P.f. [°C]: 310-312

38. [4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-amida del ácido 5-aminometil-furan-2-carboxílico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C]: 250

20 **39. 4-(1-Amino-1-metil-etil)-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

P.f. [°C]: amorfo

40. 4-(1-Amino-1-metil-etil)-N-[3-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

25 P.f. [°C]: 142

41. rac-3-Amino-N-[3-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-propionamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C]: 142-146

30 **42. 4-Aminometil-N-[4-[5-(6-benciloxi-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

P.f. [°C]: 252-4 descomp.

43. rac-4-Amino-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-butiramida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C]: 188-190

35 **44. 4-Aminometil-N-[4-[5-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

P.f. [°C]: 204-6 sinterización a 180

45. 4-Aminometil-N-[4-[5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

40 P.f. [°C]: 172-5

46. 4-Aminometil-N-[4-[5-(6-etoxi-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C]: 245

- 47. 4-Aminometil-N-(4-{5-[6-(2-metoxi-etoxi)-naftalen-2-il]-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino}-fenil)-benzamida compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
P.f. [°C]: 242-3 descomp.
- 48. Hidrocloruro de N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-4-guanidino-benzamida**
5 P.f. [°C]: 299-302
- 49. Ácido {6-[7-(4-{[1-(4-aminometil-fenil)-metanoil]-amino}-fenilamino)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]-naftalen-2-iloxi}-acético; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
P.f. [°C]: >320
- 50. Aminometil-N-(4-{5-[6-(2-hidroxi-etoxi)-naftalen-2-il]-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino}-fenil)-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
10 P.f. [°C]: 182-4 sinterización a 168
- 51. [4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-amida del ácido 6-aminometil-piridin-2-carboxílico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
P.f. [°C]: 246-250
- 52. 5-Aminometil-N-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-nicotinamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
15 P.f. [°C]: 201-204
- 53. [4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-amida del ácido 4-aminometil-piridin-2-carboxílico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
20 P.f. [°C]: 224-227
- 54. 4-Aminometil-N-[4-[5-(6-fenil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
P.f. [°C]: 217 descomposición
- 55. 4-Aminometil-N-[4-[5-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
25 P.f. [°C]: 233
- 56. 4-Aminometil-N-[4-[5-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
P.f. [°C]: 138 Cambio de color a 151
- 57. N-[4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
30 P.f. [°C]: amorfo
- 58. [4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
35 P.f. [°C]: 215-217 descomposición
- 59. 4-Aminometil-N-[4-[5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
P.f. [°C]: 226-233°C
- 60. N-[4-[5-(3'-Acetilamino-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil]-4-aminometil-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**
40 P.f. [°C]: 259-275°C
- 61. 4-Aminometil-N-(4-{5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino}-fenil)-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

P.f. [°C]: 200

62. 4-Aminometil-N-[4-(5-benzo[1,3]dioxol-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C]: 245-247

5 **63. [3-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

P.f. [°C]: 109-113

64. N-[4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-4-[(2-metanosulfonil-etilamino)-metil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

10 P.f. [°C]: 230-233

65. [4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-amida del ácido 5-aminometil-piridin-2-carboxílico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C]: 187-189 descomposición

15 **66. [4-(5-Benzo[1,3]dioxol-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico**

P.f. [°C]: 125-145

67. 4-Aminometil-N-{4-[5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C]: 230-242

20 **68. 4-Aminometil-N-{4-[5-(4-yodo-fenil)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

P.f. [°C]: 241-246

69. 4-Aminometil-N-{4-[5-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

25 P.f. [°C]: 223-228

70. 4-Aminometil-N-{4-[5-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C]: 237-242

30 **71. 4-Aminometil-N-[4-(5-bifenil-3-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

P.f. [°C]: 232-237

72. 4-Aminometil-N-{4-[5-(4'-metoxi-bifenil-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

35 Una mezcla de éster terc-butílico del ácido (4-{4-[5-(4'-metoxi-bifenil-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico (0,124 g) y ácido trifluoroacético (TFA) (1,5 ml) en diclorometano (7 ml) se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora, se coevapora con tolueno y se seca a alto vacío. Se obtienen cristales (0,136 g) con un rendimiento cuantitativo y una temperatura de fusión a 235-240°C.

40 Partiendo de los compuestos de partida apropiados, que se mencionan o describen explícitamente más abajo, o que se pueden preparar de una manera conocida por la persona experta en la técnica, o análogamente o de forma similar a los ejemplos descritos a título de ejemplo aquí, los compuestos análogos no descritos explícitamente siguientes y adicionalmente también relevantes se pueden obtener según el procedimiento como en el Ejemplo 72, o análogamente o de forma similar a él, o según cualquier procedimiento habitual per se para la persona experta y/o descrito aquí.

45 **73. N-{4-[5-(3'-Acetilamino-bifenil-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-4-aminometil-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

P.f. [°C]: 110-120

74. 4-Aminometil-N-{4-[5-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C], 206-212

5 **75. 4-(2-Amino-etil)-N-{4-[5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

P.f. [°C]: 208-215

76. {4-[5-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

10 P.f. [°C]: 235-240

77. {4-[5-(3'-Metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

MS: calc.: C35 H30 N6 O2 (566,7) enc.: [M+1]: 567,4

15 **78. 4-(2-Amino-etil)-N-{4-[5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético**

MS: calc.: C34 H30 N6 O2 (554,7) enc.: [M+1]: 555,4

79. 4-Aminometil-N-{4-[5-(2-metil-benzofuran-7-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-benzamida; compuesto con ácido 2,2,2-trifluoro-acético

P.f. [°C]: 230-233

20 **80. Hidrocloruro de {4-[5-(3'-nitro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico;**

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 6-{4-[5-(3'-nitro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (0,09 g) y HCl 4M en dioxano (10 ml) se agita toda la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se agotan y se lavan con dioxano y éter diisopropílico. El producto se seca a alto vacío. Se obtienen cristales (0,07 g) con un rendimiento cuantitativo con una temperatura de fusión a 280-283°C.

30 Partiendo de los compuestos de partida apropiados, que se mencionan o describen explícitamente más abajo, o que se pueden preparar de una manera conocida por la persona experta en la técnica, o análogamente o de forma similar a los ejemplos descritos a título de ejemplo aquí, los compuestos análogos no descritos explícitamente siguientes y adicionalmente también relevantes se pueden obtener según el procedimiento como en el Ejemplo 80, o análogamente o de forma similar a él, o según cualquier procedimiento habitual per se para la persona experta y/o descrito aquí.

81. Hidrocloruro de 4-(2-amino-etil)-N-{4-[5-(3'-nitro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-benzamida;

35 P.f. [°C]: 295-299

82. Hidrocloruro de N-{4-[5-(3'-acetilamino-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-4-(2-amino-etil)-benzamida;

P.f. [°C]: 205-210

40 **83. Hidrocloruro de {4-[5-(3'-acetilamino-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico;**

P.f. [°C]: 218-222

84. Hidrocloruro de 4-(2-amino-etil)-N-{4-[5-(4-bromo-fenil)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-benzamida;

P.f. [°C]: 307-310

45 **85. Hidrocloruro de {4-[5-(4-bromo-fenil)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico;**

P.f. [°C]: 254-260

86. Hidrocloruro de 4-(2-amino-etil)-N-4-[3-bromo-5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil)-benzamida;

P.f. [°C]: 265-268

5 **87. Hidrocloruro de 4-aminometil-N-{4-[3-bromo-5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil)-benzamida;**

P.f. [°C]: 272-276

88. Hidrocloruro de 4-aminometil-N-{4-[3-bromo-5-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil)-benzamida;

10 P.f. [°C]: 272-275

89. Hidrocloruro de 4-aminometil-N-{4-[3-bromo-5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil)-benzamida;

P.f. [°C]: 269-272

15 **90. N-{4-[5-(3'-Acetilamino-bifenil-4-il)-3-bromo-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-4-aminometil-benzamida;**

P.f. [°C]: 259-262

91. Hidrocloruro de 4-aminometil-N-[4-(3-bromo-5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-benzamida;

P.f. [°C]: 282-287

20 **Compuestos de partida**

A1. Éster terc-butilico del ácido {4-[4-(5-bifenil-4-il-pirazolo[1,5-]pirimidin-7-ilamino)-fenilcarbamoil]bencil}-carbámico

25 Bajo una atmósfera de gas inerte a una temperatura del baño de 130°C se calienta pura una mezcla de 5-bifenil-4-il-7- metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto B1) y éster terc-butilico del ácido [4-(4-amino-fenilcarbamoil)-bencil]-carbámico (compuesto G1) toda la noche. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

De forma similar se pueden preparar:

Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(6-fenil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico,

30 Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico,

Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico.

35 **A2. Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(6-benciloxi-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico**

40 A una disolución de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzoico (251 mg) y N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (153 mg) en DMF (10 ml) se añaden hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (575 mg) y trietilamina (0,416 ml). La mezcla se agita durante 0,5 h a temperatura ambiente. A esta disolución se añade N-[5-(6-benciloxi-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-il]-benceno-1,4-diamina (compuesto B2) (0,38 g). Tras la terminación de la reacción, la mezcla se evapora a alto vacío, y el residuo se trata con metanol. El sólido resultante se filtra y se seca. Se obtiene un sólido incoloro (0,523 g) con un rendimiento de 91%.

De forma similar se pueden obtener:

Éster terc-butilico del ácido 6-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,

45 Éster dimetil-etílico del ácido {4-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenilcarbamoil]-bencil}-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-carbámico,

Éster terc-butilico del ácido {2-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenilcarbamoil]-piridin-4-ilmetil]-carbámico,

Éster terc-butilico del ácido [3-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenilcarbamoil]-3-(3,4-dicloro-fenil)-propil]-carbámico,

5 Éster terc-butilico del ácido [2-[3-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenilcarbamoil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-carbámico,

Éster terc-butilico del ácido (1-{4-[3-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenilcarbamoil]-fenil}-1-metiletil)-carbámico,

10 Éster terc-butilico del ácido {5-[4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenilcarbamoil]-furan-2-ilmetil]-carbámico,

A3. Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico

15 Una mezcla de éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(6-benciloxi-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico (compuesto A2) (750 mg) y Pd/C (10%, 100 mg) en dioxano (100 ml) se hidrogena (1,1 bares) a 80°C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se evapora. Después de la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, el producto se obtiene como un sólido incoloro con un rendimiento de 48%.

A4. Éster terc-butilico del ácido [4-(4-[5-[6-(2-metoxi-etoxi)-naftalen-2-il]-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil)-bencil]-carbámico

20 A una disolución de éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico (compuesto A3) (120 mg) en DMF (3 ml) se añaden NaH (8 mg) y 2-bromoetil-metiléter (0,019 ml). La mezcla se agita toda la noche y, tras la extracción, el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene un sólido casi incoloro (68 mg) con un rendimiento de 52%.

De forma similar se pueden obtener:

25 Éster terc-butilico del ácido {4-[4-(5-[6-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil]-bencil]-carbámico

Éster terc-butilico del ácido (6-{7-[4-({1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenil]-metanoil}-amino)-fenilamino]-pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}-naftalen-2-iloxi)-acético

30 **A5. Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(4'-metoxi-bifenil-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico**

Bajo una atmósfera de gas inerte a una temperatura del baño de 130°C se calienta pura una mezcla de 7-metanosulfonil-5-(4'-metoxi-bifenil-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidina y éster terc-butilico del ácido [4-(4-aminofenilcarbamoil)-bencil]-carbámico (compuesto B3) toda la noche. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

35 Se pueden preparar de forma similar:

Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(3'-acetilamino-bifenil-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico

Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico

40 Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(4'-metoxi-bifenil-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico

Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(2-metil-benzofuran-7-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico

45 Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[3-bromo-5-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico

Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[5-(3'-acetilamino-bifenil-4-il)-3-bromo-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico

Éster terc-butilico del ácido {4-[4-(3-bromo-5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenilcarbamoil]-bencil]-carbámico

A6. Éster terc-butilico del ácido [2-(4-{4-[5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-fenil)-etil]-carbámico

5 A una disolución de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-etil)-benzoico (78 mg) y N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (45 mg) en DMF (5 ml) se añaden hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (150 mg) y trietilamina (0,27 ml). La mezcla se agita durante 0,5 h a temperatura ambiente. A esta disolución se añade N-[5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-il]-benceno-1,4-diamina (compuesto B4) (0,1 g). Tras la terminación de la reacción, la mezcla se evapora a alto vacío, y el residuo se trata con metanol. El sólido resultante se filtra y se seca. Se obtiene un sólido amarillo (0,097 g).

De forma similar se pueden obtener:

- 10 Éster terc-butilico del ácido 6-{4-[5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico
- Éster terc-butilico del ácido 6-{4-[5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico
- 15 Éster terc-butilico del ácido [2-(4-{4-[5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-fenil)-etil]-carbámico
- Éster terc-butilico del ácido 6-{4-[5-(3'-nitro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico
- Éster terc-butilico del ácido [2-(4-{4-[5-(3'-nitro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-fenil)-etil]-carbámico
- 20 Éster terc-butilico del ácido [2-(4-{4-[5-(3'-acetilamino-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-fenil)-etil]-carbámico
- Éster terc-butilico del ácido 6-{4-[5-(3'-acetilamino-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico
- 25 Éster terc-butilico del ácido [2-(4-{4-[5-(4-bromo-fenil)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-fenil)-etil]-carbámico
- Éster terc-butilico del ácido 6-{4-[5-(4-bromo-fenil)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico
- Éster terc-butilico del ácido [2-(4-{4-[3-bromo-5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-fenil)-etil]-carbámico
- 30 Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[3-bromo-5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico
- Éster terc-butilico del ácido (4-{4-[3-bromo-5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenilcarbamoil}-bencil)-carbámico

B1. 5-Bifenil-4-il-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina

35 A una disolución de 5-bifenil-4-il-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto C1) (0,3 g) en diclorometano (40 ml) a 0°C se añade ácido m-cloroperbenzoico (0,7 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente toda la noche y se extrae subsiguientemente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene un sólido incoloro (0,23 g) con un rendimiento de 70%.

40 Se pueden preparar de forma similar:

- 5-Dibenzofuran-4-il-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,
- 7-Metilsulfonil-5-(6-fenil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidina,
- 5-(6-Benciloxi-naftalen-2-il)-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,
- 5-(2'-Metoxi-bifenil-4-il)-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,
- 45 5-(4'-Metoxi-bifenil-4-il)-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,
- 5-Bifenil-3-il-7-metilsulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina.

B2. N-[5-(6-Benciloxi-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-il]-benceno-1,4-diamina

Una mezcla de éster terc-butilico del ácido {4-[5-(6-benciloxi-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-carbámico (compuesto C2) (450 mg), TFA (2 ml) y diclorometano (10 ml) se agita durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y se coevapora con tolueno. El residuo se reparte entre una disolución de bicarbonato de sodio saturada acuosa y acetato de etilo. Después de secar, la fase orgánica se evapora, y el residuo se seca a vacío. Se obtiene un sólido con un rendimiento cuantitativo.

De forma similar se pueden obtener:

[4-(5-Bifenil-3-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)-benceno-1,4-diamina,

[4-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)-benceno-1,4-diamina,

[3-(5-Dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-il)-benceno-1,3-diamina,

B3. 7-Metanosulfonil-5-(4'-metoxi-bifenil-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidina

A una disolución de 5-(4'-metoxi-bifenil-3-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto C3) (0,41 g) en diclorometano (40 ml) a 0°C se añade ácido m-cloroperbenzoico (0,6 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente toda la noche, y se extrae subsiguientemente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene un sólido incoloro (0,22 g) con un rendimiento de 50%.

Se pueden preparar de forma similar:

N-[3'-(7-Metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-bifenil-3-il]-acetamida,

7-Metanosulfonil-5-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

7-Metanosulfonil-5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

7-Metanosulfonil-5-(3'-nitro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

N-[4'-(7-Metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-bifenil-3-il]-acetamida,

5-(4-Bromo-fenil)-7-metano-sulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-(3-Bromo-fenil)-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

7-Metanosulfonil-5-(2-metil-benzofuran-7-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

3-Bromo-7-metanosulfonil-5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

3-Bromo-7-metanosulfonil-5-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

3-Bromo-5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

N-[4'-(3-Bromo-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-bifenil-3-il]-acetamida,

3-Bromo-5-dibenzofuran-4-il-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina

B4. N-[5-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-il]-benceno-1,4-diamina

Una mezcla de éster terc-butilico del ácido {4-[5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-carbámico (compuesto C4) (400 mg), TFA (4 ml) y diclorometano (20 ml) se agita 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y se coevapora con tolueno. El residuo se seca a vacío. Se obtiene un sólido gris (435 mg) con un rendimiento cuantitativo.

De forma similar se pueden obtener:

N-[5-(3'-Metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-il]-benceno-1,4-diamina,

N-[5-(3'-Nitro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-il]-benceno-1,4-diamina,

N-[4'-(7-(4-Amino-fenilamino)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-bifenil-3-il]-acetamida,

N-[5-(4-Bromo-fenil)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-il]-benceno-1,4-diamina,

N-[3-Bromo-5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-il]-benceno-1,4-diamina.

C1. 5-Bifenil-4-il-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina

Bajo una atmósfera de gas inerte se disuelve 5-(4-yodo-fenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto D1) (0,45 g) y ácido fenilborónico (0,35 g) en dimetoxietano. A esta disolución se añaden cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,19 mmol) y una disolución acuosa de carbonato de sodio (2M, 6 ml). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 4,5 h. Después de 1 h, se añade más ácido fenilborónico (0,2 g) a fin de completar la reacción. La mezcla se diluye con acetato de etilo, y se filtra sobre gel de sílice. El producto se reparte entre acetato de etilo y una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (5%), la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene un sólido casi incoloro (0,3 g) con un rendimiento de 50%.

Se pueden preparar de forma similar:

7-Metilsulfanil-5-(6-fenil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-(2'-Metoxi-bifenil-4-il)-7-metanosulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-(4'-Metoxi-bifenil-4-il)-7-metanosulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-Bifenil-3-il-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina.

C2. Éster terc-butílico del ácido {4-[5-(6-benriloxi-naftalen-2-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-carbámico

Una mezcla de 5-(6-benciloxi-naftalen-2-il)-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto D2) (87 mg) y éster terc-butílico del ácido 4-amino-fenil-carbámico (208 mg) se calienta pura a una temperatura del baño de 130 a 140°C durante 20 min. Después de enfriar, el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene un sólido casi incoloro (51 mg, 46%) con temperatura de fusión de 189°C.

De forma similar se pueden obtener:

Éster terc-butílico del ácido [4-(5-bifenil-3-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-carbámico,

Éster terc-butílico del ácido [4-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-carbámico,

Éster terc-butílico del ácido [3-(5-dibenzofuran-4-il-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-fenil]-carbámico.

C3. 5-(4'-Metoxi-bifenil-3-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina

Bajo una atmósfera de gas inerte se disuelve 5-(3-bromo-fenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto D3) (0,25 g) y ácido 4-metoxifenilborónico (0,45 g) en dimetoxietano.

A esta disolución se añaden cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,13 mmoles) y una disolución acuosa de carbonato de sodio (2M, 8 ml). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 18 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo, y se filtra sobre gel de sílice. El producto se reparte entre acetato de etilo y una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (5%), la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene un sólido casi incoloro (0,41 g) con un rendimiento de 60%.

Se pueden preparar de forma similar:

N-[3'-(7-Metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-bifenil-3-il]-acetamida,

5-(3'-Metoxi-bifenil-3-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-(3'-Metoxi-bifenil-4-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

7-Metilsulfanil-5-(3'-nitro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

N-[4'-(7-Metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-bifenil-3-il]-acetamida,

3-Bromo-5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

3-Bromo-5-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

3-Bromo-5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

N-[4'-(3-Bromo-7- metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)-bifenil-3-il]-acetamida,

C4. Éster terc-butilico del ácido {4-[5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-carbámico

Una mezcla de 5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina (700 mg) y éster terc-butilico del ácido 4-amino-fenil-carbámico (1200 mg) se calienta pura a una temperatura del baño de 130 a 140°C durante 20 min. Tras enfriar, el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene un sólido amarillo brillante (400 mg) con un rendimiento de 42%.

De forma similar se pueden obtener:

Éster terc-butilico del ácido {4-[5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-carbámico,

Éster terc-butilico del ácido {4-[5-(3'-nitro-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-carbámico,

Éster terc-butilico del ácido {4-[5-(3'-acetilamino-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-carbámico,

Éster terc-butilico del ácido {4-[5-(4-bromo-fenil)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-carbámico,

Éster terc-butilico del ácido {4-[3-bromo-5-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino]-fenil}-carbámico

D1. 5-(4-Yodo-fenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina

A una disolución de 5-(4-yodo-fenil)-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona (compuesto E1) (2,09 g) en NaOH acuoso 2M (3 ml) y metanol (40 ml), se añade yoduro de metilo (0,376 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min. a esta temperatura, se añade más yoduro de metilo (0,376 ml). Después de 60 min., la mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico 2M y se evapora. El residuo se reparte entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene un sólido casi incoloro (1,35g, 62%).

Se pueden preparar de forma similar:

5-Dibenzofuran-4-il-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-(6-Cloro-piridin-3-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-(6-Benciloxi-naftalen-2-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-(3-Bromo-fenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina.

D2. 5-(6-Benciloxi-naftalen-2-il)-7-metanosulfonil-pirazolo[1,5-c]pirimidina

El compuesto del título se puede obtener a partir de 5-(6-benciloxi-naftalen-2-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina (compuesto E2) de forma análoga a como se describe para el compuesto B1.

D3. 5-(3-Bromo-fenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina.

A una disolución de 5-(3-bromo-fenil)-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona (compuesto E3) (3,73 g) en NaOH acuoso 2M (6 ml) y metanol (100 ml) se añade yoduro de metilo (0,785 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min. a esta temperatura, se añade más yoduro de metilo (0,785 ml). Después de 60 min., la mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico 2M, y se evapora. El residuo se reparte entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene un sólido amarillo (1,4 g, 36 %).

Se pueden preparar de forma similar:

5-(4-Yodo-fenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-(4-Bromo-fenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-(3-Bromo-fenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-(2-Metil-benzofuran-7-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina,

5-Dibenzofuran-4-il-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina.

D4. 3-Bromo-5-(4-yodo-fenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina

A una disolución de 5-(4-yodo-fenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina (1000 mg) en clorobenceno se añade N-bromosuccinimida (730 mg). La mezcla se agita durante 1 hora, y después se evapora el clorobenceno. El residuo se reparte entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio (5%).

5 La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene un sólido casi blanco (840 mg, 70 %).

Se pueden preparar de forma similar:

3-Bromo-5-dibenzofuran-4-il-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina

E1. 5-(4-Yodo-fenil)-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona

10 Una mezcla de 1-(4-yodo-fenil)-5-metoxi-pent-4-eno-1,3-diona (compuesto F1) (1,9 g) y tiosemicarbazida (5 g) en metanol (220 ml) se calienta hasta la temperatura de reflujo. Después de que la reacción está terminada, el sólido se filtra y se lava con metanol. El filtrado con el producto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Se pueden preparar de forma similar:

5-Dibenzofuran-4-il-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona,

5-(6-Cloro-piridin-3-il)-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona,

15 5-(6-Benciloxi-naftalen-2-il)-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona,

5-(3-Bromo-fenil)-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona.

E2. 5-(6-Benciloxi-naftalen-2-il)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-c]pirimidina

El compuesto del título se puede obtener en una ruta de síntesis análoga como se describe para dar el compuesto D1.

E3. 5-(3-Bromo-fenil)-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona.

Una mezcla de (E)-1-(3-bromo-fenil)-5-metoxi-pent-4-eno-1,3-diona (compuesto F2) (producto bruto) y tiosemicarbazida (6 g) en metanol (500 ml) se calienta hasta la temperatura de reflujo. Después de que la reacción está terminada, el sólido se filtra y se lava con metanol. El filtrado con el producto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

25 Se pueden preparar de forma similar:

5-(4-Yodo-fenil)-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona,

5-(4-Bromo-fenil)-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona,

5-(3-Bromo-fenil)-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona,

5-(2-Metil-benzofuran-7-il)-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona,

30 5-Dibenzofuran-4-il-6H-pirazolo[1,5-c]pirimidina-7-tiona

F1. 1-(4-Yodo-fenil)-5-metoxi-pent-4-eno-1,3-diona

35 En un matraz de 1 litro se enfría una disolución de hexametildisilazuro de litio (50 ml, 1,5 M) en THF (250 ml) hasta -75°C. Se añade 4-metoxi-but-3-en-2-ona (6 ml) durante un período de 1 h. La mezcla se agita durante 1 h a -70°C. Se añade a la mezcla anterior durante 1 h a -70°C una disolución de cloruro de 4-yodobenzoilo (7,2 g) en THF (250 ml). La mezcla resultante se calienta lentamente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Subsiguientemente, la mezcla se añade a una disolución acuosa fría de cloruro de amonio, y la suspensión resultante se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se extrae dos veces con una disolución acuosa de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora. El producto oleoso bruto se transfiere a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

40 Se pueden preparar de forma similar:

1-Dibenzofuran-4-il-5-metoxi-pent-4-eno-1,3-diona,

1-(6-Cloro-piridin-3-il)-5-metoxi-pent-4-eno-1,3-diona,

1-(6-Benciloxi-naftalen-2-il)-5-metoxi-pent-4-eno-1,3-diona,

1-(3-Bromo-fenil)-5-metoxi-pent-4-eno-1,3-diona.

F2. (E)-1-(3-Bromo-fenil)-5-metoxi-pent-4-eno-1,3-diona.

En un matraz de 1 litro se enfría una disolución de hexametildisilazuro de litio (65 ml, 1,5 M) en THF (250 ml) hasta -75°C. Se añade 4-metoxi-but-3-en-2-ona (7 ml) durante un período de 1 h. La mezcla se agita durante 1 h a -70°C. Se añade a la mezcla anterior durante 1 h a -70°C una disolución de cloruro de 3-bromobenzoilo (6 g) en THF (250 ml). La mezcla resultante se calienta lentamente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Subsiguientemente, la mezcla se añade a una disolución acuosa fría de cloruro de amonio, y la suspensión resultante se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se extrae dos veces con una disolución acuosa de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora. El producto oleoso bruto se transfiere a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

10 Se pueden preparar de forma similar:

(E)-1-(4-Yodo-fenil)-5-metoxi-pent-4-eno-1,3-diona,

(E)-1-(4-Bromo-fenil)-5-metoxi-pent-4-eno-1,3-diona

(E)-5-Metoxi-1-(2-metil-benzofuran-7-il)-pent-4-eno-1,3-diona

(E)-1-(3-Bromo-fenil)-5-metoxi-pent-4-eno-1,3-diona

15 (E)-1-Dibenzofuran-4-il-5-metoxi-pent-4-eno-1,3-diona

G1. Éster terc-butílico del ácido [4-(4-amino-fenilcarbamoil)-bencil]-carbámico

A una disolución de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzoico (1,005 g) y N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,642 g) en DMF (30 ml) se añaden hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (2,76 g) y trietilamina (2,005 ml). La mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Esta disolución se añade lentamente a 0°C a una disolución de 1,4-diaminobenceno (0,43 g) y trietilamina (0,45 ml) en DMF (5 ml). Después de terminar la reacción química, la mezcla se evapora a alto vacío, y el residuo se reparte entre acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio saturada acuosa. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene un sólido incoloro (0,735 g) con un rendimiento de 55%.

25 Utilidad comercial

Los compuestos según la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas, que los hacen comercialmente aplicables.

De este modo, por ejemplo, los derivados de pirazolopirimidina según esta invención pueden actuar como inhibidores de la proteína cinasa B (PKB)/Akt, y muestran actividad celular; y se espera que estos compuestos de pirazolopirimidina sean comercialmente aplicables en la terapia de enfermedades sensibles a la inhibición de esta proteína cinasa.

La proteína cinasa B (PKB) / Akt es una proteína cinasa específica de serina/treonina, que, por ejemplo, desempeña un papel importante para regular la supervivencia y apoptosis celular en cáncer humano.

Dentro de la presente invención, es de particular importancia la proteína cinasa B (PKB) / Akt con las isoformas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ).

De este modo, estos compuestos según esta invención, que inhiben una o más isoformas de PKB /Akt, son una realización interesante particular de los compuestos según esta invención.

Los compuestos según esta invención pueden ser selectivos en la inhibición de la proteína cinasa B (PKB) / Akt o una o más isoformas de la misma; esto significa que aquellos compuestos pueden mostrar una mayor inhibición frente a dichas proteína cinasas, cuando se compara con los compuestos que inhiben la actividad de otras proteína cinasas, como, por ejemplo, proteína cinasa A (PKA).

Estos compuestos selectivos son una realización preferida de los compuestos según esta invención.

Además, los compuestos según esta invención pueden ser inhibidores de la actividad de proteína cinasas mencionada en células y tejidos, que pueden provocar un desplazamiento con respecto a proteínas sustrato desfosforiladas y, como consecuencia funcional potencial, por ejemplo la inducción de apoptosis, la detención del ciclo celular o la sensibilización frente a fármacos quimioterapéuticos o contra el cáncer específicos de una diana.

En otro detalle de realización de esta invención, los compuestos según esta invención pueden mostrar propiedades antiproliferativas. En consecuencia, estos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento antiproliferativo de células malignas. Por lo tanto, es de esperar que los compuestos según esta invención se usen en la inducción de una detención de la proliferación en mamíferos tales como seres humanos.

De este modo, los compuestos según esta invención pueden ser útiles para tratar, prevenir, inhibir o mejorar enfermedades de comportamiento benigno o maligno como se describen aquí, tales como, por ejemplo, enfermedades (hiper)proliferativas.

5 Como consecuencia adicional, los compuestos según esta invención pueden ser útiles para tratar, prevenir, inhibir o mejorar neoplasia benigna o maligna, tal como cáncer.

Una "neoplasia" se define por células que presentan proliferación y/o supervivencia celular aberrante y/o un bloqueo en la diferenciación. Una "neoplasia benigna" se describe mediante hiperproliferación de células, incapaces de formar un tumor agresivo metastatizante in vivo. Por el contrario, una "neoplasia maligna" se describe mediante células con anormalidades celulares y bioquímicas múltiples, capaces de formar una enfermedad sistémica, por ejemplo formar metástasis tumoral en órganos distantes.

Más específicamente, se espera que los compuestos según esta invención sean útiles en el tratamiento de neoplasia maligna, también descrita como cáncer. Los ejemplos de neoplasia maligna incluyen tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos se pueden ejemplificar mediante tumores de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo tiroide y cápsula suprarrenal), esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículos, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. La neoplasia maligna incluye cánceres heredados ejemplificados por retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, la neoplasia maligna incluye tumores primarios en dichos órganos, y tumores secundarios correspondientes en órganos distantes ("metástasis tumoral"). Los tumores hematológicos se pueden ejemplificar mediante formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, a saber, enfermedad no de Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda (CML / AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T. También se incluyen síndrome mielodisplásico, neoplasia celular plasmática, síndromes paraneoplásicos, cánceres de sitio primario desconocido, así como cánceres relacionados con SIDA.

Es de señalar que una enfermedad por cáncer, así como una neoplasia maligna, no requiere necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Algunos tumores ejercen efectos devastadores sobre el propio órgano primario a través de sus propiedades de crecimiento agresivo. Estos pueden conducir a la destrucción del tejido y de la estructura orgánica, dando como resultado finalmente el fallo de la función orgánica asignada.

Los compuestos según la presente invención pueden ser comercialmente aplicables para tratar, prevenir o mejorar las enfermedades de comportamiento benigno o maligno como se describen aquí, tales como, por ejemplo, cáncer, como aquellas enfermedades cancerosas descritas anteriormente.

La proliferación de células neoplásicas también puede afectar al comportamiento de células normales y a la función de los órganos. Por ejemplo, la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso descrito como neovascularización, es inducida por tumores o metástasis tumorales. Los compuestos según esta invención pueden ser comercialmente aplicables para el tratamiento de procesos patofisiológicos pertinentes provocados por proliferación de células benignas o neoplásicas, tales como, pero sin limitarse a, neovascularización por proliferación no fisiológica de células endoteliales vasculares.

La resistencia a fármacos es de particular importancia para el fracaso frecuente del tratamiento estándar contra el cáncer. Esta resistencia a fármacos está provocada por diversos mecanismos celulares y moleculares. Un aspecto de la resistencia a fármacos está provocado por la activación constitutiva de señales de supervivencia antiapoptóticas, con PKB/Akt como cinasa de señalización clave. La inhibición de PKB/Akt puede conducir a una resensibilización frente a agentes quimioterapéuticos estándar o a un tratamiento contra el cáncer específico de la diana. Como consecuencia, la aplicabilidad comercial de los compuestos según esta invención puede no estar limitada al tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer. En una realización preferida de esta invención, los pacientes con cáncer, con resistencia a agentes quimioterapéuticos contra el cáncer o a fármacos anticancerígenos específicos de una diana, también pueden ser susceptibles al tratamiento con estos compuestos para, por ejemplo, ciclos de tratamiento de segunda o tercera línea. En particular, los compuestos según esta invención se pueden usar en combinación con fármacos quimioterapéuticos o dirigidos contra sitios estándar, para resensibilizar los tumores frente a estos agentes.

Los compuestos según esta invención pueden ser útiles también para inhibir la angiogénesis y metástasis tumorales.

Los compuestos según esta invención pueden ser útiles además en la quimioprevención del cáncer. Quimioprevención significa, a este respecto, la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo ya sea bloqueando el suceso mutagénico que se inicia o bloqueando la progresión de células premalignas que ya han sufrido un ataque, o inhibiendo la recaída tumoral.

Adicionalmente, los compuestos según esta invención pueden ser todavía además útiles en el tratamiento de cánceres asociados con irregularidades en la actividad de Akt. Tales cánceres incluyen, pero no se limitan a, cáncer ovárico, pancreático y de mama.

Debido a sus propiedades antiproliferativas, los compuestos según esta invención también pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso mórbido que presente proliferación celular anormal, por ejemplo hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, dermatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis tras angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de transplante, choque endotóxico, o infecciones fúngicas.

En otro detalle de realización de esta invención, los compuestos según esta invención pueden ser activos celularmente, es decir, pueden mostrar cualquier efecto celular, en particular desfosforilación de proteínas sustrato definidas, provocando, como ejemplo, una inducción de apoptosis o quimiosensibilización. El término "quimiosensibilización" se entiende en un sentido amplio como células neoplásicas sensibilizantes para estímulos apoptóticos en general. Estos estímulos incluyen, por ejemplo, efectores del receptor de la muerte y rutas de supervivencia así como agentes citotóxicos/quimioterapéuticos y agentes seleccionados, y finalmente también radiación. La expresión "inducción de apoptosis" y términos análogos se usan para identificar un compuesto que ejecuta la muerte celular programada en células que están en contacto con ese compuesto solo o en combinación con otros compuestos usados habitualmente para terapia. "Apoptosis" se define por sucesos bioquímicos complejos dentro de la célula que se pone en contacto, tal como la activación de proteinasas específicas de cisteínas ("caspasas") y la fragmentación de cromatina. La inducción de la apoptosis en células puestas en contacto con el compuesto puede no estar necesariamente acoplada con la inhibición de la proliferación celular. Ventajosamente, la inhibición de la proliferación y/o la inducción de la apoptosis son específicas de las células con un crecimiento celular aberrante.

Algunos de los compuestos según esta invención pueden inducir efectos celulares como se menciona aquí solos o en combinación con fármacos estándar citotóxicos o contra el cáncer seleccionado.

De este modo, los compuestos según esta invención pueden ser útiles en la terapia de enfermedades con respuesta inductora de apoptosis aberrante, tales como, por ejemplo, cáncer.

Los compuestos según la presente invención muestran propiedades antiproliferativas y/o proapoptóticas y/o quimiosensibilizantes. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de células malignas. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención se usen en la producción de un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico y/o quimiosensibilizante en mamíferos, tales como el ser humano.

Merece mencionarse además que los compuestos según esta invención también pueden ser inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas (CDKs), especialmente CDK2.

De este modo, los compuestos según esta invención pueden ser inhibidores de la actividad y función de una o más de las proteína cinasas mencionadas anteriormente. Una realización particular de los compuestos según esta invención se refiere aquí a aquellos compuestos de esta invención que inhiben predominantemente una de las proteína cinasas mencionadas anteriormente, preferiblemente PKB / Akt o una o más de sus isoformas.

Las cinasas dependientes de ciclinas son serina/treonina proteína cinasas, las cuales, por ejemplo, son la fuerza conductora detrás del ciclo celular y de la proliferación celular; en este respecto, merece la pena mencionar particularmente CDK2 y CDK4, debido a que sus actividades están frecuentemente mal reguladas en una amplia variedad de cánceres humanos.

Las CDKs regulan la iniciación, progresión y terminación del ciclo celular de mamíferos, y de este modo los compuestos según esta invención pueden ser útiles en terapia de enfermedades asociadas con las CDKs, tales como, por ejemplo, aquellas enfermedades mencionadas en el documento WO 2004/026867, cuya descripción se incorpora aquí.

Como se menciona antes, debido a sus propiedades antiproliferativas, los compuestos según esta invención pueden ser útiles en la terapia de enfermedades proliferativas. Muchas de estas enfermedades y trastornos se enumeran en el documento US 6413974, cuya descripción se incorpora aquí.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención se pueden confirmar mediante un número de ensayos farmacológicos, tales como, por ejemplo, aquellos ensayos farmacológicos ejemplificados que se describen más tarde.

En el contexto de sus propiedades, funciones y usos mencionados aquí, se espera que los compuestos según la presente invención se distingan por efectos valiosos y deseables relacionados con ellos, tales como, por ejemplo, baja toxicidad, biodisponibilidad superior en general (tal como, por ejemplo, buena absorción entérica), ventana terapéutica superior, ausencia de efectos secundarios significativos, y/o efectos beneficiosos adicionales relacionados con su idoneidad terapéutica y farmacéutica.

La presente invención incluye además un método para tratar mamíferos, incluyendo seres humanos, que sufren una de las afecciones, enfermedades, trastornos o patologías mencionadas anteriormente. El método comprende que se administre al sujeto que necesite de tal tratamiento una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención.

- La presente invención incluye además un método para tratar, prevenir, inhibir o mejorar enfermedades mediadas por una función desregulada de una o más de las proteína cinasas mencionadas anteriormente, con PKB/Akt como ejemplo particular, o proteína cinasas aguas abajo dependientes de ellas dentro de una ruta definida o red de señalización, en un mamífero, incluyendo el ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención.
- La presente invención incluye además un método para tratar, prevenir, inhibir o mejorar enfermedades sensibles a la inhibición de proteína cinasas mencionadas antes, tales como, por ejemplo una o más isoformas de PKB/Akt, en un mamífero, incluyendo el ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención.
- La presente invención incluye además un método para tratar enfermedades (hiper)proliferativas de comportamiento benigno o maligno, y/o trastornos sensibles a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, como cáncer, particularmente cualquiera de aquellas enfermedades cancerosas descritas aquí anteriormente, en un mamífero, incluyendo el ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención.
- La presente invención se refiere además a un método para tratar neoplasia benigna y/o maligna, tal como, por ejemplo, cualquiera de aquellas enfermedades mencionadas aquí, tales como, por ejemplo, cáncer, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención.
- La presente invención incluye además un método para inhibir la (hiper)proliferación celular o detener el crecimiento celular aberrante en un mamífero, incluyendo el ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención.
- La presente invención incluye además un método para inducir apoptosis en células de crecimiento celular aberrante en un mamífero, incluyendo el ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención.
- La presente invención incluye además un método para inhibir la actividad de PKB/Akt y/o la actividad de CDK, tal como, por ejemplo, CDK2, en un mamífero, incluyendo el ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención.
- La presente invención incluye además un método para inhibir la actividad de PKB/Akt, o la actividad de una o más de sus isoformas, en el tratamiento de enfermedades que son sensibles a ello, tales como, por ejemplo, cualquiera de aquellas enfermedades mencionadas antes, en un mamífero, incluyendo el ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención.
- La presente invención incluye además un método para tratar neoplasia maligna, tal como, por ejemplo, cáncer, particularmente aquellas enfermedades cancerosas descritas aquí antes, sensibilizando frente a agentes quimioterapéuticos o fármacos anticancerígenos específicos de dianas en un mamífero, incluyendo al ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención.
- La presente invención incluye además un método para la sensibilización frente a agentes quimioterapéuticos o anticancerígenos específicos de dianas en un mamífero, incluyendo el ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención.
- La presente invención se refiere además al uso de compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar en el tratamiento, prevención, inhibición o mejora de aquellas enfermedades mencionadas aquí, tales como, en un ejemplo particular, cáncer.
- La presente invención se refiere además al uso de compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar en el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades sensibles a tratamiento con inhibidores de proteína cinasas, por ejemplo tratamiento con inhibidores de PKB/Akt, tales como, por ejemplo, aquellas enfermedades mencionadas aquí.
- La presente invención se refiere además al uso de compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar en el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades

sensibles a la detención del crecimiento celular aberrante y/o que inducen apoptosis, tales como, por ejemplo, aquellas enfermedades mencionadas aquí, por ejemplo, cáncer, particularmente cualquiera de aquellas enfermedades cancerosas mencionadas aquí.

5 La presente invención se refiere además al uso de compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar en el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis en un mamífero, tales como, por ejemplo, aquellas enfermedades mencionadas aquí.

10 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar en el tratamiento de neoplasia benigna y/o maligna, tal como, por ejemplo, cáncer, particularmente cualquiera de aquellas enfermedades cancerosas mencionadas aquí.

La presente invención se refiere además al uso de compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar para sensibilizar frente a agentes quimioterapéuticos o anticancerígenos específicos de dianas, tales como, por ejemplo, cualquiera de aquellos agentes anticancerígenos mencionados aquí antes.

15 La presente invención se refiere además al uso de compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar para sensibilizar frente a la terapia de radiación de aquellas enfermedades mencionadas aquí, especialmente cáncer, particularmente cualquiera de aquellas enfermedades cancerosas mencionadas aquí antes.

20 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades sensibles a la terapia mediante inhibidores de proteína cinasas mencionada anteriormente, y diferentes de la neoplasia celular. Estas enfermedades no malignas incluyen, pero no se limitan a aquellas mencionadas aquí, tales como, por ejemplo, hiperplasia de próstata benigna.

25 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según la presente invención, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere además a combinaciones que comprenden uno o más de los compuestos según la presente invención, y auxiliares, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo para uso en el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades (hiper)proliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis en un mamífero, tales como, por ejemplo, cualquiera de aquellas enfermedades mencionadas aquí, especialmente cáncer, particularmente cualquiera de aquellas enfermedades cancerosas descritas aquí antes.

30 La presente invención se refiere además a una composición que consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según la presente invención, junto con los vehículos, diluyentes y/o excipientes habituales farmacéuticamente aceptables para uso en terapia, por ejemplo para tratar enfermedades sensibles a la inhibición de proteína cinasas.

35 La presente invención se refiere además a compuestos según la presente invención para uso en terapia, en particular en la terapia de aquellas enfermedades mencionadas aquí.

40 La presente invención se refiere además a compuestos según la presente invención para uso en terapia, tal como, por ejemplo, en el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades sensibles a la inhibición de proteína cinasas mencionadas anteriormente, en particular PKB/Akt, tales como, por ejemplo, enfermedades (hiper)proliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, aquellas enfermedades mencionadas aquí, particularmente cáncer.

La presente invención se refiere además a compuestos según esta invención que tienen propiedades inhibitoras de PKB/Akt.

45 La presente invención se refiere además a compuestos según esta invención que tienen propiedades inhibitoras de CDK, especialmente CDK2.

La presente invención se refiere además a compuestos según la presente invención que tienen actividad antiproliferativa y/o inductora de la apoptosis.

50 Adicionalmente, la invención se refiere a un artículo de fabricación, que comprende un material de envasado y un agente farmacéutico contenido en dicho material de envasado, en el que el agente farmacéutico es terapéuticamente efectivo para inhibir los efectos de una o más de las proteína cinasas mencionadas anteriormente, tal como, por ejemplo, inhibir la proteína cinasa B /Akt, mejorar los síntomas de un trastorno mediado por una o más de dichas proteína cinasas, y en el que el material de envasado comprende una etiqueta o inserto del envase que indica que el agente farmacéutico es útil para prevenir, inhibir, mejorar o tratar trastornos mediados por una o más de dichas proteína cinasas, y en el que dicho agente farmacéutico comprende uno o más de los compuestos según

la presente invención. El material de envasado, la etiqueta y el inserto del envase es igual o se asemeja de otro modo a lo que se considera generalmente material de envase, etiquetas e insertos de envase estándar para compuestos farmacéuticos que tengan utilidades relacionadas.

Las composiciones farmacéuticas según esta invención se pueden preparar mediante procedimientos que son conocidos per se y familiares para la persona experta en la técnica. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se emplean como tales, o preferiblemente en combinación con auxiliares y/o excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, comprimidos oblongos, supositorios, parches (por ejemplo como TTS), emulsiones, suspensiones, geles o disoluciones, estando ventajosamente el contenido de compuesto activo entre 0,1 y 95%, y en las que, mediante la elección apropiada de los auxiliares y/o excipientes, se puede lograr una forma de administración farmacéutica (por ejemplo una forma de liberación retrasada o una forma entérica) exactamente adecuada para el compuesto activo y/o el comienzo de acción deseado.

La persona experta en la técnica está familiarizada con auxiliares, vehículos, excipientes, diluyentes, portadores o adyuvantes que son adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas, teniendo en cuenta su conocimiento experto. Además de los disolventes, se pueden usar formadores de gel, bases para ungüentos y otros excipientes de compuestos activos, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, agentes complejantes o promotores de la permeación.

Dependiendo de la enfermedad particular a tratar o prevenir, se pueden coadministrar opcionalmente agentes terapéuticos activos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa enfermedad, con los compuestos según la presente invención. Como se usa aquí, agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular son conocidos como apropiados para la enfermedad a tratar.

Por ejemplo, los compuestos según la presente invención se pueden combinar con uno o más agentes terapéuticos estándar o radiación usados para el tratamiento de las enfermedades como se mencionan antes. De este modo, en una realización particular, los compuestos según la presente invención se pueden combinar con uno o más agentes anticancerígenos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o anticancerígenos específicos para dianas, y/o radiación.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos anticancerígenos conocidos usados en la terapia contra el cáncer incluyen, pero no se limitan a, (i) agentes alquilantes/carbamilantes tales como ciclofosfamida (Endoxan®), Ifosfamida (Holoxan®), Tiotepa (Thiothepa Lederle®), Melfalan (Alkeran®), o cloroetilnitrosourea (BCNU); (ii) derivados de platino como cis-platino (Platinex® BMS), oxaliplatino o carboplatino (Carboplat® BMS); (iii) agentes antimitóticos / inhibidores de tubulina, tales como alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina), taxanos tales como Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®) y análogos, así como nuevas formulaciones y conjugados de los mismos, epotilonas tales como epotilona B (Patupilone®), azaepotilona (Ixabepilone®) o ZK-EPO, un análogo de epotilona B completamente sintético; (iv) inhibidores de topoisomerasa tales como antraciclinas tales como doxorubicina (Adriblastin®), epipodofilotoxinas tales como etopósido (Etopophos®) y camptotecina y análogos de camptotecina tales como irinotecan (Camptosar®) o topotecan (Hycamtin®); (v) antagonistas de pirimidina tales como 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (Xeloda®), arabinosilcitosina / citarabina (Alexan®) o gemcitabina (Gemzar®); (vi) antagonistas de purina tales como 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®), 6-tioguanina o fludarabina (Fludara®), y finalmente (vii) antagonistas del ácido fólico, tales como metotrexato (Farmitrexat®) y pemetrexed (Alimta®).

Los ejemplos de clases de fármacos anticancerígenos específicos de dianas usados en terapia contra el cáncer experimental o estándar incluyen, pero no se limitan a, (i) inhibidores de cinasas, tales como, por ejemplo, Imatinib (Glivec®), ZD-1839 / Gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (Sorafenib®), SU11248/Sunitinib (Sutent®) u OSI-774 / Erlotinib (Tarceva®); (ii) inhibidores de proteasoma, tales como PS-341 / Bortezomib (Velcade®); (iii) inhibidores de histona desacetilasas como SAHA, PXD101, MS275, MGCD0103, CI-994, Depsipéptido / FK228, NVP-LBH589, LAQ-824, ácido valproico (VPA) y butiratos; (iv) inhibidores de la proteína 90 de choque térmico como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG); (v) agentes dirigidos contra la vasculatura (VTA) como fosfato de combretastatina A4 o AVE8062 / AC7700 y fármacos antiangiogénicos como los anticuerpos de VEGF, tales como por ejemplo Bevacizumab (Avastina®) o inhibidores de KDR tirosina cinasas, tales como por ejemplo PTK787/ZK222584 (Vatalanib); (vi) anticuerpos monoclonales tales como Trastuzumab (Herceptina®), Rituximab (MabThera / Rituxan®), Alemtuzumab (Campath®) o Tositumab (Bexxar®) o C225/ Cetuximab (Erbix®) o Avastina (véase más arriba), así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, por ejemplo Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) o Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), y fragmentos de anticuerpos; (vii) agentes terapéuticos a base de oligonucleótidos como G-3139 / Oblimersen (Genasense®); (viii) agonistas del receptor similar a Toll / TLR 9 como Promune®; (ix) inhibidores de proteasas; (x) compuestos terapéuticos hormonales tales como antiestrógenos (por ejemplo Tamoxifeno o Raloxifeno), antiandrógenos (por ejemplo Flutamida o Casodex), análogos de LHRH (por ejemplo Leuprolida, Goserelina o Triptorelina) e inhibidores de aromatasa.

Otros agentes anticancerígenos específicos de dianas conocidos, que se pueden usar para terapia de combinación, incluyen bleomicina, retinoides tales como ácido todo-trans retinoico (ATRA), inhibidores de ADN metiltransferasa,

tales como el derivado de 2-desoxicitidina Decitabina (Docagen®), alanosina, citocinas tales como interleucina-2, o interferones tales como interferón $\alpha 2$ o interferon- γ , agonistas del receptor de la muerte, tales como TRAIL, anticuerpos agonistas de DR4/5, FasL y agonistas de TNF-R.

Como agentes anticancerígenos ejemplares que pueden ser útiles en terapia de combinación según la presente invención, se pueden mencionar cualquiera de los siguientes fármacos, sin restringirse a ellos, 5 FU, actinomicina D, ABARELIX, ABCIXIMAB, ACLARRUBICINA, ADAPALENO, ALEMTUZUMAB, ALTRETAMINA, AMINOGLUTETIMIDA, AMIPRILOSA, AMRRUBICINA, ANASTROZOL, ANCITABINA, ARTEMISININA, AZATIOPRINA, BASILIXIMAB, BENDAMUSTINA, BEVACIZUMAB, BEXXAR, BICALUTAMIDA, BLEOMICINA, BORTEZOMIB, BROXURIDINA, BUSULFANO, CAMPATH, CAPECITABINA, CARBOPLATINO, CARBOQUONA, CARMUSTINA, CÉTRORELIX, CLORAMBUCILO, CLORMETINA, CISPLATINO, CLADRIBINA, CLOMIFENO, CICLOFOSFAMIDA, DACARBAZINA, DACLIZUMAB, DACTINOMICINA, DAUNORRUBICINA, DECITABINA, DESLORELINA, DEXRAZOXANO, DOCETAXEL, DOXIFLURIDINA, DOXORUBICINA, DROLOXIFENO, DROSTANOLONA, EDELFOSINA, EFLORNITINA, EMITEFUR, EPIRRUBICINA, EPITIOSTANOL, EPTAPLATINO, ERBITUX, ESTRAMUSTINA, ETOPOSIDO, EXEMESTANO, FADROZOL, FINASTERIDA, FLOXURIDINA, FLUCITOSINA, FLUDARABINA, FLUOROURACILO, FLUTAMIDA, FORMESTANO, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTINA, FULVESTRANT, GEFITINIB, GENASENSE, GEMCITABINA, GLIVEC, GOSERELINA, GUSPERIMUS, HERCEPTINA, IDARRUBICINA, IDOXURIDINA, IFOSFAMIDA, IMATINIB, IMPROSULFANO, INFILIXIMAB, IRINOTECAN, IXABEPILONA, LANREOTIDA, LETROZOL, LEUPRORRELINA, LOBAPLATINO, LOMUSTINA, LUPROLIDA, MELFALAN, MERCAPTOPURINA, METOTREXATO, METUREDEPA, MIBOPLATINO, MIFEPRISTONA, MILTEFOSINA, MIRIMOSTIM, MITOGUAZONA, MITOLACTOL, MITOMICINA, MITOXANTRONA, MIZORIBINA, MOTEXAFINA, MYLOTARG, NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATINO, NILUTAMIDA, NIMUSTINA, OCTREOTIDA, ORMELOXIFENO, OXALIPLATINO, PACLITAXEL, PALIVIZUMAB, PATUPILONA, PEGASPARGASA, PEGFILGRASTIM, PEMETREXED, PENTETREOTIDA, PENTOSTATINA, PERFOSFAMIDA, PIPOSULFAN, PIRARRUBICINA, PLICAMICINA, PREDNIMUSTINA, PROCARBAZINA, PROPAGERMANIO, CLORURO DE PROSPIDIO, RALOXIFENO, RALTITREXED, RANIMUSTINA, RANPIRNASA, RASBURICASA, RAZOXANA, RITUXIMAB, RIFAMPICINA, RITROSULFAN, ROMURTIDA, RUBOXISTAUURINA, SARGRAMOSTIM, SATRAPLATINO, SIROLIMUS, SOBUZOXANO, SPIROMUSTINA, STREPTOZOCINA, SUNITINIB, TAMOXIFENO, TASONERMINA, TEGAFUR, TEMOPORFINA, TEMOZOLOMIDA, TENIPOSIDO, TESTOLACTONA, TIOTEPA, TIMALFASINA, TIAMIPRINA, TOPOTECAN, TOREMIFENO, TRAIL, TRASTUZUMAB, TREOSULFAN, TRIAZIQUONA, TRIMETREXATO, TRIPTORRELINA, TROFOSFAMIDA, UREDEPA, VALRUBICINA, VATALANIB, VERTEPORFINA, VINBLASTINA, VINCRISTINA, VINDESINA, VINOELBINA, VOROZOL y ZEVALINA.

La persona experta en la técnica es consciente, en base a su conocimiento experto, de la o las dosis diarias totales y forma o formas de administración del agente o agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dicha dosis o dosis diarias totales pueden variar dentro de un amplio intervalo.

Al poner en práctica la presente invención, los compuestos según la presente invención se pueden administrar en terapia de combinación separadamente, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o cronológicamente escalonada (tal como, por ejemplo, como formas de dosificación unitarias combinadas, como formas de dosificación unitarias separadas, como formas de dosificación unitarias discretas adyacentes, como combinaciones fijas o no fijas, como kit de partes, o como mezclas) con uno o más agentes terapéuticos estándar, en un ejemplo particular agentes anticancerígenos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados anteriormente (por ejemplo agentes quimioterapéuticos y/o anticancerígenos específicos de dianas).

En este contexto, la presente invención se refiere además a una combinación que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto según la presente invención, y

un segundo ingrediente activo, que es el menos un agente terapéutico estándar, en particular al menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los mencionados aquí anteriormente,

para el uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o cronológicamente escalonado en terapia, tal como por ejemplo en terapia de cualquiera de aquellas enfermedades mencionadas aquí.

El término “combinación” según la presente invención puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija, o un kit de partes.

Una “combinación fija” se define como una combinación en la que el mencionado primer ingrediente activo y el mencionado segundo ingrediente activo están presentes juntos en una dosis unitaria o en una entidad única. Un ejemplo de una “combinación fija” es una composición farmacéutica en la que el mencionado primer ingrediente activo y el mencionado segundo ingrediente activo están presentes en mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una “combinación fija” es una combinación farmacéutica en la que el mencionado primer ingrediente activo y el mencionado segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar en mezcla.

Un "kit de partes" se define como una combinación en la que el mencionado primer ingrediente activo y el mencionado segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de un "kit de partes" es una combinación en la que el mencionado primer ingrediente activo y el mencionado segundo ingrediente activo están presentes separadamente. Los componentes del kit de partes se pueden administrar separadamente, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o cronológicamente escalonada.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende

un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto según la presente invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos un agente terapéutico estándar, en particular un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados aquí anteriormente, y, opcionalmente, un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable,

para el uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o cronológicamente escalonado en terapia, tal como por ejemplo en terapia de enfermedades sensibles a la inhibición de PKB / Akt, particularmente enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis, tales como por ejemplo cualquiera de aquellas enfermedades mencionadas aquí, como neoplasia benigna o maligna, especialmente cáncer, particularmente cualquiera de aquellas enfermedades cancerosas descritas anteriormente.

La presente invención se refiere además a un producto de combinación que comprende

a) al menos un compuesto según esta invención, formulado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y

b) al menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados aquí anteriormente, formulado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un kit de partes que comprende una preparación de un primer ingrediente activo, que es un compuesto según la presente invención, y

un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; una preparación de un segundo ingrediente activo, que es un agente terapéutico estándar, por ejemplo un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como uno de los mencionados anteriormente, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; para el uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia. Opcionalmente, dicho kit comprende instrucciones para su uso en terapia, por ejemplo para tratar neoplasia benigna y/o maligna, tal como, por ejemplo, cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas antes.

La presente invención se refiere además a una preparación combinada que comprende al menos un compuesto según la presente invención y al menos un agente terapéutico conocido, por ejemplo al menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica, para la administración simultánea, concurrente, secuencial o separada.

A este respecto, la presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o kits según la presente invención que tienen propiedades inhibitoras de PKB/Akt.

También a este respecto, la presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o kits según la presente invención que tienen actividad anti-(hiper)proliferativa y/o inductora de apoptosis.

También a este respecto, la presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o kits según la presente invención que tienen propiedades inhibitoras de CDK, especialmente CDK2.

Además, la presente invención se refiere adicionalmente a un método para tratar enfermedades y/o trastornos sensibles a la inhibición de PKB / akt, tales como, por ejemplo, enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis, como cáncer, en un paciente, que comprende administrar una combinación, composición, formulación, preparación o kit como se describe aquí a dicho paciente que lo necesite.

Además, la presente invención se refiere adicionalmente a un método para tratar enfermedades y/o trastornos mediados por una función desregulada de una o más de las proteína cinasas mencionadas anteriormente, con la proteína cinasa B (PKB) / Akt como ejemplo particular, o proteína cinasas aguas abajo dependientes de ellas dentro de una ruta definida o red de señalización, tal como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrar en terapia de combinación separadamente, simultáneamente, concurrentemente, secuencialmente o cronológicamente escalonada una cantidad farmacéuticamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad farmacéuticamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más agentes terapéuticos estándar, por ejemplo uno o más agentes anticancerígenos conocidos en la técnica, tales como por ejemplo uno o más de los mencionados aquí, a dicho paciente que lo necesite.

- Aún más, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir o mejorar enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis, tales como por ejemplo neoplasia benigna o maligna, por ejemplo cáncer, particularmente cualquiera de aquellas enfermedades cancerosas mencionadas aquí, en un paciente, que comprende administrar separadamente, simultáneamente, concurrentemente, secuencialmente o cronológicamente escalonada a dicho paciente que lo necesite una cantidad de un primer compuesto activo, que es un compuesto según la presente invención, y una cantidad de al menos un segundo compuesto activo, siendo dicho al menos un segundo compuesto activo un agente terapéutico estándar, particularmente al menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de aquellos agentes quimioterapéuticos y anticancerígenos específicos de dianas mencionados aquí, en el que las cantidades del primer compuesto activo y de dicho segundo compuesto activo dan como resultado un efecto terapéutico.
- Aún más todavía, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir o mejorar enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis, tales como por ejemplo neoplasia benigna o maligna, por ejemplo cáncer, particularmente cualquiera de aquellas enfermedades cancerosas mencionadas aquí, en un paciente, que comprende administrar una combinación según la presente invención.
- Además, la presente invención se refiere adicionalmente al uso de una composición, combinación, formulación, preparación o kit según esta invención en la fabricación de un producto farmacéutico, tal como por ejemplo un envase comercial o un medicamento, para tratar, prevenir o mejorar aquellas enfermedades mencionadas aquí.
- La presente invención se refiere además al uso de uno o más de los compuestos según esta invención para la fabricación de un medicamento para uso en combinación con uno o más agentes anticancerígenos, por ejemplo uno o más agentes anticancerígenos seleccionados de agentes quimioterapéuticos y anticancerígenos específicos de dianas, tales como por ejemplo los mencionados aquí, para el tratamiento de cáncer, particularmente para el tratamiento de una cualquiera de aquellas enfermedades cancerosas mencionadas anteriormente.
- La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención junto con instrucciones para uso simultáneo, secuencial o separado con uno o más agentes terapéuticos estándar, tales como, por ejemplo, uno o más agentes quimioterapéuticos y/o anticancerígenos específicos de dianas, tales como por ejemplo cualquiera de los mencionados aquí.
- La presente invención se refiere además a un envase comercial que consiste esencialmente en uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo único, junto con instrucciones para el uso simultáneo, secuencial o separado con uno o más agentes terapéuticos estándar, tales como por ejemplo agentes anticancerígenos conocidos en la técnica, tales como por ejemplo cualquiera de los mencionados aquí.
- La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más agentes anticancerígenos conocidos en la técnica, tales como por ejemplo cualquiera de los mencionados aquí, junto con instrucciones para el uso simultáneo, secuencial o separado con uno o más compuestos según la presente invención.
- Las composiciones, combinaciones, preparaciones, formulaciones, kits o envases mencionados en el contexto de la terapia de combinación según la presente invención también pueden incluir uno o más de uno de los compuestos según la presente invención y/o uno o más de uno de los agentes terapéuticos estándar, tales como por ejemplo los agentes anticancerígenos conocidos en la técnica mencionados.
- El primer y segundo ingrediente activo de una combinación o kit de partes según esta invención se pueden proporcionar como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que se ponen juntas subsiguientemente para el uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia de combinación; o se envasan y se presentan juntos como componentes separados de un envase de combinación para el uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia de combinación.
- El tipo de formulación farmacéutica del primer y segundo ingrediente activo de una combinación o kit de partes según esta invención puede ser similar, es decir, ambos ingredientes se formulan en comprimidos o cápsulas separadas, o pueden ser diferentes, es decir, adecuados para diferentes formas de administración, tales como, por ejemplo, un ingrediente activo se formula como un comprimido o cápsula, y el otro se formula, por ejemplo, para administración intravenosa.
- Las cantidades de los ingredientes activos primero y segundo de las combinaciones, composiciones o kit según esta invención pueden comprender juntas una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, profilaxis o mejora de una enfermedad (hiper)proliferativa y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis, tal como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, como cáncer, particularmente una cualquiera de aquellas enfermedades cancerosas mencionadas aquí.
- Además, los compuestos según la presente invención se pueden usar en el tratamiento pre- o post-quirúrgico del cáncer.

Aún más, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con terapia de radiación, en particular en la sensibilización de pacientes con cáncer frente a la terapia de radiación estándar.

Una combinación según la presente invención se puede referir a una composición que comprende tanto el compuesto según la presente invención como el otro agente terapéutico estándar, tal como, por ejemplo, uno o más agentes anticancerígenos activos, en una combinación fija (forma de dosificación unitaria fija) o un envase para medicamentos que comprende los dos ingredientes activos como formas de dosificación separadas discretas (combinación no fija). En caso de un envase para medicamentos que comprende los dos ingredientes activos, los ingredientes activos se envasan preferiblemente en tarjetas de blíster que son adecuadas para mejorar el cumplimiento.

Cada tarjeta de blíster contiene preferiblemente los medicamentos a tomar en un día de tratamiento. Si los medicamentos se van a tomar en diferentes momentos del día, los medicamentos se pueden colocar en diferentes secciones de la tarjeta de blíster según los diferentes intervalos de tiempo del día en los que se van a tomar los medicamentos (por ejemplo, mañana y tarde, o mañana, mediodía y noche). Las cavidades del blíster para los medicamentos a tomar juntos en un tiempo particular del día se acomodan en el intervalo respectivo de tiempos del día. Por supuesto, los diversos tiempos del día también se ponen en el blíster de una forma claramente visible. Por supuesto, también es posible, por ejemplo, indicar un período en el que se van a tomar los medicamentos, por ejemplo señalando los tiempos.

Las secciones diarias pueden representar una línea de la tarjeta de blíster, y los tiempos del día se identifican entonces en secuencia cronológica en esta columna.

Los medicamentos que se deben tomar juntos en un tiempo particular del día se colocan juntos en el tiempo apropiado en la tarjeta de blíster, preferiblemente separados muy poco, permitiendo que sean empujados fácilmente fuera del blíster, y teniendo el efecto de que no se olvide la retirada de la forma de dosificación del blíster.

La administración de las composiciones o combinaciones farmacéuticas según la invención se puede llevar a cabo en cualquiera de los modos generalmente aceptados de administración disponibles en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de modos adecuados de administración incluyen el suministro intravenoso, oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico y rectal. Se prefiere el suministro oral y el intravenoso.

Para el tratamiento de las dermatosis, los compuestos de la invención se pueden administrar en particular en forma de aquellas composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la aplicación tópica. Para la producción de las composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se mezclan preferiblemente con auxiliares farmacéuticos adecuados, y se procesan posteriormente para dar formulaciones farmacéuticas adecuadas. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, polvos, emulsiones, suspensiones, pulverizaciones, aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles o disoluciones.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden preparar mediante procesos conocidos per se. La dosis de los compuestos de la invención (= compuestos activos) se lleva a cabo en el orden de magnitud habitual para los inhibidores de proteína cinasas. De este modo, las formas de aplicación tópicas (tales como, por ejemplo, ungüentos) para el tratamiento de las dermatosis contienen los compuestos activos en una concentración de, por ejemplo, 0,1-99%. La dosis habitual en el caso de terapia sistémica (p.o.) está entre 0,03 y 30 mg/kg por día, (i.v.) está entre 0,03 y 30 mg/kg/h. En otra realización, la dosis habitual en el caso de terapia sistémica (p.o.) está entre 0,3 y 30 mg/kg por día, (i.v.) está entre 0,3 y 30 mg/kg/h.

La elección del régimen de dosificación óptimo y la duración de la medicación, particularmente la dosis óptima y la manera de administración de los compuestos activos necesarios en cada caso, se pueden determinar por una persona experta en la técnica basándose en su conocimiento.

Investigaciones biológicas

Expresión y purificación de Δ PHAkt1, Akt1(activa), Akt1(inactiva), PDK1, cdk2 y PKA:

Para el ensayo bioquímico, se usó Δ PHAkt1 desprovista de su dominio de PH como una proteína de fusión con GST (denominada GST-deltaPH-Akt1; 107-480aa; clonada en el vector pAcG1 (BD Biosciences Pharmingen)), coexpresada con PDK1 en células de insecto Sf9. La proteína se purificó usando cromatografía de afinidad por glutatona mediante protocolos estándar.

Para el ensayo bioquímico de Akt1, se clonó Akt1 humana recombinante de longitud completa, que contiene el marcador His6 N-terminal, y se expresó en células de insecto Sf21 infectadas con baculovirus. Akt1 se activó con GST-MAPKAP-K2 y PDK1, y se volvió a purificar en Ni²⁺/NTA-agarosa y glutatona agarosa (Upstate, UK; #14-276).

Para el ensayo bioquímico de Akt1(inactiva), se clonó Akt1 humana recombinante de longitud completa, que contiene un marcador His6 N-terminal, y se expresó en células de insecto Sf21 infectadas con baculovirus. La enzima se purificó usando Ni²⁺/NTA-agarosa (Upstate, UK; #14-279).

Para el ensayo bioquímico de Akt1(inactiva), se clonó PDK1 humana recombinante de longitud completa, que contiene el marcador His6 N-terminal, y se expresó en células de insecto Sf21 infectadas con baculovirus. La enzima se purificó usando Ni²⁺/NTA-agarosa.

5 Para el ensayo bioquímico de PKA, la subunidad catalítica de PKA se expresó en *E. coli* como una proteína recombinante humana marcada con His, y se purificó en consecuencia (PanVera, USA; #R3791).

10 Para el ensayo bioquímico de cdk2, se coexpresó la cdk2 humana (aminoácidos M1-L298; fusionada terminalmente en N a GST; Proqinase, Freiburg, Alemania) y la ciclinaE humana (aminoácidos M1-A394; fusionada terminalmente en N a GST; Proqinase, Freiburg, Alemania) en células de insecto Sf9. Las proteínas se purificaron usando cromatografía de afinidad por glutatona mediante protocolos estándar. La expresión y purificación se llevan a cabo en células en Proqinase (Freiburg, Alemania).

Ensayo bioquímico de Δ PHAkt1:

A fin de estudiar la inhibición de Akt según la invención, se ha desarrollado un ensayo a base de placas Flashplate.

15 El ensayo de Akt1 es un ensayo bioquímico que usa Akt1 desprovista de su dominio de PH y coexpresada con PDK1 en células de insecto. El ensayo de GST- Δ PH-Akt1 se llevó a cabo en placas de 96 pocillos incubando 100 ng/pocillo de GST- Δ PH-Akt1, 100 ng/pocillo de histona 2B (Roche, #223514) como sustrato, 10 μ l de un compuesto de la invención (los compuestos de ensayo se disolvieron como disoluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO), y se diluyeron subsiguientemente) y 100 nM de ATP (incluyendo ³³P-ATP) en 100 μ l de tampón de reacción (50 mM de HEPES, pH 7,5; 3 mM de MgCl₂; 3 mM de MnCl₂; 3 μ M de ortovanadato de sodio; 1 mM de DTT; 1 μ g/ml de PEG8000) durante 80 minutos a 30°C. Las reacciones se terminaron añadiendo 100 μ l de tampón de parada (H₃PO₄ al 2% durante 5 minutos), y se lavaron 3 veces usando tampón de lavado (NaCl al 0,9%). Basándose en la incorporación de ³³P en el sustrato proteico de histona 2B, la detección se basó en la adhesión de la proteína fosforilada a la superficie de las placas Flash revestidas con el líquido de centelleo (NEN, USA; #SMP-200). Esta fosforilación se mide contando la placa durante 60 segundos, usando un lector de placas (Wallac Microbeta; Perkin Elmer, USA). El análisis de los datos se llevó a cabo usando un programa bioestadístico (GraphPad Prism, USA).

25 Los compuestos preferidos muestran una IC₅₀ de inhibición de deltaPH-Akt1 por debajo de 5 μ M o, particularmente, por debajo de 2 μ M.

Los valores representativos de IC₅₀ para la inhibición de deltaPHAkt1 determinados en el ensayo mencionado anteriormente se muestran en la siguiente tabla A, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

30 Tabla A

Inhibición de Δ PHAkt1:

Compuestos	IC ₅₀ (μ mol/l)
1, 6, 17 a 24, 27 a 30, 32 a 48, 50 a 61, 63, 65, 67 a 70, 72, 75 a 78, 80 a 82, y 84 a 91	Los valores inhibidores de estos Ejemplos listados son $\leq 1,75$
10, 12, 71, 73, y 74	Los valores inhibidores de estos Ejemplos listados son $\leq 2,45$

Ensayo bioquímico de Akt1 (Akt1 de longitud completa, activa):

35 A fin de estudiar la inhibición de Akt1 (versión de longitud completa) según la invención, se ha desarrollado un ensayo a base de placas Flashplate.

40 El ensayo de Akt1 de longitud completa es un ensayo bioquímico que usa Akt1 fusionada terminalmente en N a GST y coexpresada con PDK1 en células de insecto. El ensayo de Akt1 se lleva a cabo en placas de 96 pocillos, incubando 500 ng/pocillo de GST-Akt1, 1 μ M de Crosstida (péptido sintético biotinilado terminalmente en N (KSGSGSRPRTSSFAEG) Upstate, #12-385) como sustrato, 10 μ l de compuesto de ensayo (los compuestos de ensayo se disolvieron como disoluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO), y se diluyeron subsiguientemente) y 100 nM de ATP (incluyendo ³³P-ATP) en 100 μ l de tampón de reacción (50 mM de HEPES, pH 7,5; 3 mM de MgCl₂; 3 mM MnCl₂; 3 μ M de ortovanadato de sodio; 1 mM de DTT; 1 μ g/ml de PEG8000) durante 60 minutos a 30°C en placas de microtitulación de 96 pocillos. Las reacciones se terminaron añadiendo 100 μ l de tampón de parada (5M de NaCl, 35 mM de EDTA pH 8,0) durante 5 minutos. Se transfirieron 190 μ l de la mezcla de reacción a las placas Flashplate revestidas con estreptavidina (Perkin Elmer, #SMP-103), y se incubaron durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 3 veces usando tampón de lavado (NaCl al 0,9%). Basándose en la incorporación de ³³P en el sustrato peptídico crosstida, la detección se basa en la unión específica del péptido

biotinilado a la superficie revestida con estreptavidina de las placas Flashplate revestidas con el líquido de centelleo (NEN, USA; #SMP-103). Esta fosforilación se midió contando la placa durante 60 segundos usando un lector de placas (Wallac Microbeta; Perkin Elmer, USA). El análisis de los datos se lleva a cabo usando un programa bioestadístico (GraphPad Prism, USA).

- 5 Los compuestos preferidos muestran una IC_{50} de inhibición de Akt1 de longitud completa (activa) por debajo de 5 μM o, particularmente, por debajo de 2 μM .

En la siguiente tabla B se presentan valores representativos de IC_{50} para la inhibición de Akt1 (Akt1 de longitud completa, activa) determinados en el ensayo mencionado anteriormente, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

10 Tabla B:

Inhibición de Akt1 (Akt1 de longitud completa, activa):

Compuestos	IC_{50} ($\mu mol/l$)
24, 59, 61, 63 y 87	Los valores inhibidores de estos Ejemplos listados son $\leq 4,03$

Ensayo bioquímico de Akt1 (Akt1 de longitud completa, inactiva):

- 15 A fin de estudiar la inhibición de la activación de Akt1 de los compuestos según la invención, se ha desarrollado un ensayo a base de IMAF para la proteína cinasa B alfa, PKB α (Akt1 completa, inactiva). Activación dependiente de PDK1 y actividad enzimática subsiguiente de Akt1: la actividad de Akt1 humana purificada se mide normalmente en un ensayo en el que la enzima se activa en primer lugar mediante PDK1 en presencia de 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3). Una vez activada, la fosforización dependiente de Akt1 de un sustrato peptídico marcado para fluorescencia se mide mediante polarización de la fluorescencia usando la tecnología IMAF (Molecular Devices).

Este ensayo de activación de Akt usa Akt1 de longitud completa inactiva (Upstate, #25675U), PDK1 de longitud completa, un péptido sustrato de AKT1 marcado para fluorescencia (Thermo Electron GmbH, 5-Fluoresceína-NH-RARTSSFAEPG-CONH2), y vesículas fosfolípicas (PIP3, Biomol, n° de cat. PH-107; DOPC/DOPS "Upstate Lipid Blend", Avanti Polar Lipids, n° de cat. 790595P).

- 25 Los fosfolípidos se preparan según lo siguiente: se solvatan 5 mg de DOPC/DOPS en 200 μl de Tris 10 mM (pH 7,4), y se resuspendieron 300 μg de PIP3 en 950 μl de Tris 10 mM (pH 7,4) mediante pipeteo. Se mezclaron 950 μl de PIP3 solvatado con 50 μl de DOPC/DOPS solvatado, y se incubaron durante 2 horas a una temperatura por debajo de 20°C. Después, la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 30 minutos a máxima potencia hasta que se obtuvo una preparación de vesículas de fosfolípidos translúcida. Aliquotas de la suspensión de vesículas se congelan a -80°C hasta que se necesiten; igualmente el DOPC/DOPS solvatado.

- 35 Los ensayos se realizan en placas de 384 pocillos. Las incubaciones se llevan a cabo durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de tampón de reacción contiene, en un volumen final de 25 μl : 10 mM de Tris pH 7,4, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de DTT, y 0,1 mg/ml de BSA. Por el contrario, el tampón de activación contiene: 50 ng/pocillo de Akt1, 20 ng/pocillo de PDK1, 1,25 μM de sustrato peptídico, 50 μM de ATP, y vesículas de fosfolípidos (1:20). Los compuestos de ensayo se añaden a partir de disoluciones madre en DMSO antes de la activación de Akt1 por PDK1. Tras la incubación, se añaden las perlas (reactivo de unión de IMAF; Molecular Devices; 1:167) y se mide la polarización de la fluorescencia (excitación 485 nm, emisión 530 nm). El análisis de los datos se lleva a cabo usando un programa bioestadístico.

- 40 Los compuestos preferidos muestran una IC_{50} de inhibición de Akt1 de longitud completa (inactiva) por debajo de 5 μM o, particularmente, por debajo de 2 μM .

Los valores de IC_{50} representativos para la inhibición de Akt1 (Akt1 de longitud completa, inactiva) determinados en el ensayo mencionado anteriormente se dan en la siguiente tabla C, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Tabla C:

- 45 Inhibición de la activación de Akt1 (Akt1 de longitud completa, inactiva):

Compuestos	IC_{50} ($\mu mol/l$)
24, 59, 61, 63 y 87	Los valores inhibidores de estos Ejemplos listados son $\leq 5,0$

Ensayo bioquímico de PKA:

A fin de estudiar la actividad de inhibición de cinasas de los compuestos según la invención, se ha desarrollado un ensayo a base de placas Flashplate para la serina/treonina cinasa, PKA.

- 5 El ensayo se lleva a cabo en placas de 96 pocillos incubando 1 ng/pocillo de His-PKA (PanVera, USA; #R3791), 0,5 μ M/pocillo de péptido PKA (#12-394; Upstate, USA) como sustrato, 10 μ l de compuesto de la invención (los compuestos de ensayo se disolvieron como disoluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO), y se diluyeron subsiguientemente) y 100 nM de ATP (incluyendo 33 P-ATP) en 100 μ l de tampón de reacción (50 mM de HEPES, pH7,5; 3 mM de $MgCl_2$; 3 mM de $MnCl_2$; 3 μ M de ortovanadato de sodio; 1 mM de DTT) durante 80 minutos a 22°C.
- 10 Las reacciones se detuvieron añadiendo 100 μ l de tampón de parada (H_3PO_4 al 2% durante 5 minutos), y se lavaron 3 veces usando tampón de lavado (200 μ l 1xPBS). Basándose en la incorporación de 33 P en el sustrato peptídico, la detección se basa en la adhesión del péptido fosforilado a la superficie de las placas Flashplate revestidas con el líquido de centelleo (Perkin Elmer; USA; #SMP-103). Esta fosforilación se mide contando la placa durante 60 segundos usando un lector de placas (Wallac Microbeta; Perkin Elmer, USA). Usando este método, se determinó la
- 15 IC_{50} de la inhibición de PKA. El análisis de los datos se lleva a cabo usando un programa bioestadístico (GraphPad Prism, USA).

Los compuestos preferidos muestran una IC_{50} de inhibición de PKA por encima de 5 μ M o, particularmente, por encima de 10 μ M.

- 20 En la siguiente tabla D aparecen los valores representativos de IC_{50} para la inhibición de PKA determinados en el ensayo mencionado anteriormente, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Tabla D:

Inhibición de PKA:

Compuestos	- log IC_{50} (mol/l)
1, 23, 27 a 30, 33, 35, 38, 41, 42, 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 55, 57, y 58	Estos Ejemplos listados no inhiben sustancialmente PKA (< 4,0)
32, 34, 36, 37, 39, 40, 43, 54, 56, 59, 60, 61, 63, 65, 67, 68, 69, y 70	Los valores inhibidores de estos Ejemplos listados están en el intervalo de 4,0 a 5,2

25 Ensayo bioquímico de cdk2:

A fin de estudiar la actividad de inhibición de cinasas de los compuestos según la invención, se ha desarrollado un ensayo a base de placas Flashplate para la cinasa 2 dependiente de ciclina, cdk2.

- 30 El ensayo de cdk2 se lleva a cabo en placas de 96 pocillos incubando 50 ng/pocillo de cdk2 (cdk2/ciclinaE; Proqinase, Freiburg, Alemania), 100 ng/pocillo de Histona 1 (#223-549; Roche) como sustrato, 10 μ l de compuesto de la invención (los compuestos de ensayo se disolvieron como disoluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO), y se diluyeron subsiguientemente) y 100 nM de ATP (incluyendo 33 P-ATP) en 100 μ l de tampón de reacción (50 mM de HEPES, pH7,5; 3 mM de $MgCl_2$; 3 mM de $MnCl_2$; 3 μ M de ortovanadato de sodio; 1 mM de DTT) durante 80 minutos a 30°C. Las reacciones se detuvieron añadiendo 100 μ l de tampón de parada (H_3PO_4 al 2% durante 5 minutos), y se lavaron 3 veces usando tampón de lavado (200 μ l de H_2O). Basándose en la incorporación de 33 P en el sustrato, la detección se basa en la adhesión del sustrato fosforilado a la superficie de las placas Flashplate revestidas con el líquido de centelleo (NEN; USA; #SMP-200). Esta fosforilación se mide contando la placa durante 60 segundos usando un lector de placas (Wallac Microbeta; Perkin Elmer, USA). Usando este método, se determinó la IC_{50} de la inhibición de cdk2. El análisis de los datos se lleva a cabo usando un programa bioestadístico (GraphPad Prism, USA).

- 40 Los compuestos preferidos de esta invención muestran una IC_{50} de inhibición de cdk2 por debajo de 5 μ M o, particularmente, por debajo de 1 μ M.

Los valores de IC_{50} representativos para la inhibición de cdk2 determinados en el ensayo mencionado anteriormente se dan en la siguiente tabla E, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

45 Tabla E:

Inhibición de CDK2:

Compuestos	-log IC ₅₀ (mol/l)
1, 24, 30, 46, 48, 50 y 55	Los valores inhibidores de estos Ejemplos listados están en el intervalo de 5,8 a 7,1

Ensayo de la ruta celular de PI3K / Akt

5 A fin de estudiar la actividad celular de los compuestos según la invención, se ha establecido un ensayo a base de ELISA. El ensayo se basa en un kit de ELISA en sándwich (PathScan™ Phospho-Akt1 (Ser473); Cell Signaling, USA; #7160).

10 El ensayo detecta niveles endógenos de la proteína Akt1 fosforilada. Se revistió sobre los micropocillos un anticuerpo antifosfo-Akt (Ser473) (Cell Signaling, USA; #9271). Tras la incubación con lisados celulares, la proteína Akt fosforilada se captura mediante el anticuerpo revestido. Tras un intenso lavado, se añade anticuerpo monoclonal antiAkt1 (Cell Signaling, USA; #2967) para detectar la proteína fosfo-Akt1 capturada. Entonces se usa anticuerpo antiraton enlazado a HRP (Cell Signaling, USA; #7076) para reconocer el anticuerpo de detección unido. El sustrato de HRP (=TMB; Cell Signaling, USA; #7160) se añade para desarrollar el color. La magnitud de la densidad óptica para este color desarrollado es proporcional a la cantidad de proteína Akt1 fosforilada.

15 Las células MCF7 (ATCC HTB-22) se siembran en placas de fondo plano de 96 pocillos, a una densidad de 10000 células/pocillo. Veinticuatro horas después de sembrar, las células se dejan de alimentar usando medio libre de estrógeno (IMEM que incluye 0,1% de FCS tratado con carbón). Tras 24 horas, se añade 1 µl de cada una de las diluciones de los compuestos (los compuestos de ensayo se disolvieron como disoluciones 10 mM en DMSO, y se diluyeron subsiguientemente) en cada pocillo de las placas de 96 pocillos, y se incubó durante 48 h a 37°C en una atmósfera húmeda que contiene 5% de CO₂. Para estimular la fosforilación de Akt, se añade en paralelo a los compuestos β-Heregulina (20 ng/ml). Los pocillos que contienen células del control no estimuladas (sin estimulación con β-Heregulina) se incubaron con o sin el compuesto diluido. Los pocillos que contienen células del control no tratadas (nada de compuesto) se llenaron con medio que contiene 0,5% v/v de DMSO, y se estimulan con β-Heregulina, o no.

25 Las células se cosechan en condiciones no desnaturizantes, y se lisan sometiendo brevemente a ultrasonidos en tampón de lisis celular 1x (20 mM de Tris (pH 7,5), 150 mM de NaCl, 1 mM de etilendiamintetraacetato (EDTA), 1 mM de ácido etilenglicolbis(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), 1% de Triton X-100, 2,5 mM de pirofosfato de sodio, 1 mM de β-glicerolfosfato, 1 mM de Na₃VO₄, 1 µg/ml de leupeptina). El lisado se microcentrifugó durante 10 minutos a 4°C, y el sobrenadante se transfirió a un nuevo tubo. Se añadieron 100 µl de diluyente de muestra (0,1% de tween-20, 0,1% de azida sódica en 20X PBS) a un tubo de microcentrifugadora, y se transfirieron 100 µl de lisado celular al tubo y se sometieron a vórtex. Se añadieron 100 µl de cada lisado celular diluido al pocillo apropiado (micropocillos revestidos con el anticuerpo antifosfo-Akt (Ser473); Cell Signaling, USA; #7160), y se incubó toda la noche a 4°C. Las placas se lavaron 4 veces con 1x de tampón de lavado (1% de tween-20, 0,33% de timol, en 20X PBS). Después, se añadieron a cada pocillo 100 µl de anticuerpo de detección (anticuerpo de detección monoclonal antiAkt1 (2H10); Cell Signaling, USA; #2967), y se incubó durante 1 h a 37°C. El procedimiento de lavado se repitió entre cada etapa. Se añadieron a cada pocillo 100 µl de anticuerpo secundario enlazado a HRP (anticuerpo antiIgG de ratón enlazado a HRP; Cell Signaling, USA; #7076), y se incubó durante 30 minutos a 37°C. Después, se añadieron a cada pocillo 100 µl de sustrato de TMB (0,05% de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina, 0,1% de peróxido de hidrógeno, polipéptidos complejos en una disolución tamponada; Cell Signaling, USA; #7160), y se incubó durante 30 minutos a 25°C. Finalmente, se añadieron a cada pocillo 100 µl de disolución de parada (0,05% de compuesto carbonílico α y β insaturado), y la placa se agitó suavemente durante unos pocos segundos. La absorbancia se leyó a 450 nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, USA) en 30 minutos tras añadir la disolución de parada. El análisis de los datos se llevó a cabo usando un programa estadístico (Excel; Microsoft, USA).

Los compuestos preferidos de esta invención muestran una actividad inhibidora (IC₅₀) frente a la fosforilación de Akt por debajo de 10 µM.

45 En la tabla F a continuación se presentan valores representativos de IC₅₀ para la inhibición de la ruta de Akt, determinados en el ensayo mencionado anteriormente, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Tabla F:

Inhibición de la ruta de Akt (pAkt-ELISA):

Compuestos	IC ₅₀ (μmol/l)
24, 59, 63 y 87	Los valores inhibidores de estos Ejemplos listados son ≤ 6

Ensayo de pGSK3 celular:

5 A fin de estudiar la actividad celular de los compuestos según la invención, se ha establecido un ensayo a base de ELISA para la glucógeno sintetasa cinasa 3, GSK3, fosforilada. El ensayo se basa en un ELISA de sándwich de fase sólida que detecta niveles endógenos de la GSK3 fosforilada (BioSource International, Inc.; n° de catálogo KHO0461). Se revistió sobre las microplacas un anticuerpo anti-fosfo-GSK3 (Ser9). Tras la incubación con lisados celulares, el anticuerpo revestido captura la proteína de GSK3 fosforilada. Tras un intenso lavado, se añade anticuerpo policlonal antiGSK3, para detectar la proteína fosfo-GSK3 capturada. Entonces se usa anticuerpo antiraton enlazado a HRP (antilgG de conejo-HRP) para reconocer el anticuerpo de detección unido. Después de la 10 segunda incubación y del lavado para eliminar todo el exceso de antilgG de conejo-HRP, se añade una disolución sustrato, que se activa por la enzima unida para producir color. La intensidad de este producto coloreado es directamente proporcional a la concentración de GSK-3β [pS9] presente en la muestra original.

15 Se siembran células MCF7 (ATCC HTB-22) en placas de 96 pocillos a una densidad de 10000 células/pocillo. Después de 24 horas, se añade a cada pocillo de las placas de 96 pocillos 1 μl de cada una de las diluciones de compuestos (los compuestos de ensayo se disolvieron como disoluciones 10 mM en DMSO, y se diluyeron subsiguientemente), y se incubaron durante 48 horas a 37°C en una atmósfera húmeda que contiene 5% de CO₂.

20 Las células se cosecharon y se lisaron con un ligero vórtex en tampón de extracción celular (10 mM de Tris, pH 7,4, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 1 mM de EGTA, 1 mM de NaF, 20 mM de Na₄P₂O₇, 2 mM de Na₃VO₄, 1% de Triton X-100, 10% de glicerol, 0,1% de SDS, 0,5% de desoxicolato, 1 mM de PMSF). El lisado se centrifugó durante 10 minutos a 4°C, y el sobrenadante se transfirió a un nuevo tubo. Se añadieron 50 μl de diluyente de muestra (tampón diluyente estándar, Biosource), y se transfirieron 100 μl de lisado celular al tubo y se hicieron girar en vórtex. Se añadieron 100 μl de cada lisado celular diluido al pocillo apropiado (micropocillos revestidos con anticuerpo antifosfo-GSK3 (Ser9); Biosource), y se incubaron durante 3 h a temperatura ambiente. Las placas se 25 lavaron 4 veces con tampón de lavado 1x (Biosource). Se añadieron a cada pocillo 50 μl de anticuerpo de detección (anticuerpo de detección antiGSK3 (Ser9); Biosource), y se incubaron durante 30 min. a temperatura ambiente. El procedimiento de lavado se repitió entre cada etapa. Se añadieron 100 μl de anticuerpo secundario enlazado a HRP (anticuerpo anti-IgG de ratón enlazado a HRP), y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron a cada pocillo 100 μl de sustrato de TMB (0,05% de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina, 0,1% de peróxido de hidrógeno, polipéptidos complejos en una disolución tamponada; Biosource), y se incubaron durante 30 minutos a 30 temperatura ambiente. Finalmente, se añadieron a cada pocillo 100 μl de disolución de parada (0,05% de compuesto carbonílico α y β insaturado), y la placa se agitó suavemente durante unos pocos segundos. La absorbancia se midió a 450 nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, USA) en 30 minutos después de añadir la disolución de parada.

35 El análisis de los datos se lleva a cabo usando un programa estadístico (Microsoft Excel, USA), y se determinó la inhibición de la fosforilación de pGSK3.

Los compuestos preferidos muestran una actividad inhibidora (IC₅₀) frente a la inhibición de GSK3 por debajo de 10 μM.

40 Los valores representativos de IC₅₀ para la inhibición de GSK3, determinados en el ensayo mencionado anteriormente, aparecen en la siguiente tabla G, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Tabla G:

Inhibición de GSK3 (pGSK3-ELISA):

Compuestos	IC ₅₀ (μmol/l)
24, 59 y 63	Los valores inhibidores de estos Ejemplos listados son < 10

Ensayo de proliferación/citotoxicidad celular:

45 La actividad antiproliferativa de los compuestos como se describen aquí se evalúa usando estirpes celulares MCF7 y MDA-MB-468 (ATCC HTB-22 y HTB-132), y el ensayo de viabilidad celular Alamar Blue (Resazurina) (O'Brien et al. Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000). La resazurina se reduce a la resorufina fluorescente mediante actividad de

deshidrogenasa celular, que se correlaciona con células proliferantes viables. Los compuestos de ensayo se disolvieron como disoluciones 10 mM en DMSO, y se diluyeron subsiguientemente. Se sembraron células MCF7 o MDA-MB-434 en placas de fondo plano de 96 pocillos, a una densidad de 10000 células/pocillo (MCF7) o 5000 células/pocillo (MDA-MB-468), en un volumen de 200 μ l/pocillo. Veinticuatro horas después de sembrar, se añade 1 μ l de cada una de las diluciones de compuestos en cada pocillo de las placas de 96 pocillos. Cada dilución de compuestos se ensaya al menos por duplicado. Los pocillos que contienen células del control no tratadas se llenaron con 200 μ l de DMEM que contiene 0,5% v/v de DMSO. Las células se incubaron entonces con las sustancias durante 48 horas a 37°C en una atmósfera húmeda que contiene 5% de dióxido de carbono. Para determinar la viabilidad celular, se añaden 20 μ l de una disolución de resazurina (Sigma; 90 mg/l). Después de 4 horas de incubación a 37°C, la fluorescencia se mide a una extinción de 544 nm, y una emisión de 590 nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, USA). Para el cálculo de la viabilidad celular, el valor de emisión a partir de células no tratadas se ajusta como 100% de viabilidad, y las velocidades de emisión de las células tratadas se ajustan con relación a los valores de las células no tratadas. Las viabilidades se expresan como % de los valores. Los valores de IC₅₀ correspondientes de los compuestos para la actividad citotóxica se determinan a partir de las curvas de concentración frente al efecto por medio de regresión no lineal. El análisis de los datos se lleva a cabo usando un programa bioestadístico (GraphPad Prism, USA).

En la siguiente tabla H se presentan los valores de IC₅₀ representativos para la potencia anti-proliferativa / citotóxica, determinados en el ensayo mencionado anteriormente, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Tabla H:

Actividad anti-proliferativa / citotóxica:

Compuestos	IC ₅₀ MCF7 (μ mol/l)	IC ₅₀ MDA468 (μ mol/l)
1, 2, 17 a 20, 23, 24, 27 a 29, 32 a 35, 38, 39, 41 a 43, 45 a 47, 50, 52, 53, 55 a 59, 61, 63, 65, 67 a 70, 78, 80, 81, 83, 85 y 87	Los valores inhibidores de estos Ejemplos listados son $\leq$ 16,9	Los valores inhibidores de estos Ejemplos listados son $\leq$ 13,6

Cualquiera o todos los compuestos de fórmula I que se dan en una o más de las tablas A a H, así como sus sales, son un objeto preferido de la presente invención.

Ensayo de quimiosensibilización

Los compuestos descritos aquí se evaluaron para determinar la capacidad para sensibilizar células cancerígenas frente a estímulos apoptóticos. Los compuestos descritos en esta invención se ensayan solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos y agentes terapéuticos contra el cáncer seleccionados, para determinar el efecto sobre la inducción de la apoptosis. Las células cancerígenas se sembraron en placas de 96 pocillos a concentraciones que oscilan desde 2×10^3 hasta 1×10^4 células por pocillo en sus medios de crecimiento respectivos. 48-72 horas más tarde, el ensayo de apoptosis se monta según lo siguiente:

a) Para ensayos de combinación con un agente quimioterapéutico como un inhibidor de topoisomerasa, tal como, por ejemplo, camptotecina o análogos de camptotecina, los compuestos se añaden a concentraciones respectivas indicadas, y las placas se incuban a 37°C en una incubadora de CO₂ durante 18 horas. Para ensayos de combinación estándar que utilizan el tratamiento con camptotecina, se añaden al mismo tiempo a las concentraciones respectivas indicadas.

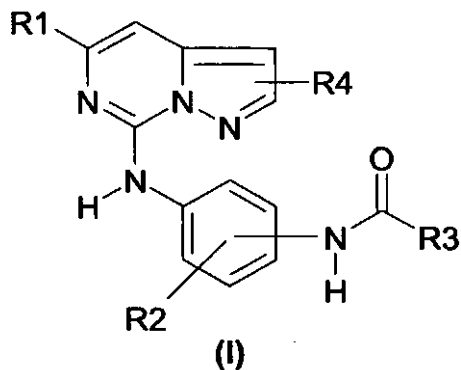
b) Para ensayos de combinación que implican la adición de agentes proapoptóticos como el ligando del receptor de la muerte, tal como, por ejemplo, TRAIL/Apo2L (Research Diagnostics), los compuestos se añaden durante 1,5 horas antes de la adición de TRAIL, y las placas se incuban 3 a 4 horas adicionales después de la adición de TRAIL. En el caso del transcurso del tiempo, las placas se incuban durante 2, 3, 4 y 6 horas con el ligando TRAIL antes de terminar el ensayo.

Para ambos procedimientos, los volúmenes finales totales no superaron 250 μ l. Al final del tiempo de incubación, las células se transformaron en peletes mediante centrifugación (200 x g; 10 min. a RT), y se desechó el sobrenadante. Las células se resuspendieron e incubaron usando tampón de lisis durante 30 min. a RT (Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, n° de cat. 11 774 425 001). Después de que se repitió la centrifugación (200 x g; 10 min. a RT), se transfirió una alícuota del sobrenadante a un pocillo revestido con estreptavidina de una microplaca., seguido de la incubación (2h, RT) y unión de nucleosomas en el sobrenadante con dos anticuerpos monoclonales, anti-histona (marcado con biotina) y anti-ADN (conjugado con peroxidasa; Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, n° de cat. 11 774 425 001). Los complejos anticuerpo-nucleosoma se unen a la microplaca. Los complejos anticuerpo-histona inmovilizados se lavaron tres veces a RT para eliminar los componentes celulares que no son

- 5 inmunorreactivos. Se añade la disolución de sustrato (ABTS; Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, nº de cat. 11 774 425 001), y las muestras se incuban durante 15 min., RT. La cantidad de producto coloreado (y de este modo, de complejos anticuerpo-histona inmovilizados) se determina espectrofotométricamente (absorbancia a 405 nm). Los datos se expresaron como porcentaje de actividad de control, con cisplatino usado como control positivo. La inducción de la apoptosis mediante 50 μ M de cisplatino se define arbitrariamente como 100 unidades de cisplatino (100 CPU).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



5 en la que

R1 es Ar1, o Har1, Har2 o Har3, o Cyc1, o Hh1, Ah1 o Ha1, en el que

Ar1 está opcionalmente sustituido con R11, y es fenilo, naftilo, fluorenilo o Aa1, en el que

Aa1 es un radical bisarílico formado por dos grupos arílicos, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo y naftilo, y que están enlazados juntos vía un enlace sencillo,

10 R11 es alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4-alcoxi de C2-4, halógeno, nitro, hidroxilo, fenoxi, fenil-alcoxi de C1-4, hidroxil-alcoxi de C2-4, carboxi-alcoxi de C1-4 o alquilo de C1-4-carbonilamino,

Har1 está opcionalmente sustituido con R12, y es un radical heteroarílico de 5 ó 6 miembros monocíclico insaturado que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que

15 R12 es alquilo de C1-4,

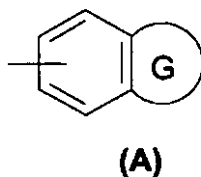
Har2 está opcionalmente sustituido con R13, y es un radical heteroarílico de 9 ó 10 miembros bicíclico condensado insaturado que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que

R13 es alquilo de C1-4,

20 Har3 está opcionalmente sustituido con R14, y es un radical heteroarílico de 13 ó 14 miembros tricíclico condensado insaturado que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que

R14 es alquilo de C1-4,

Cyc1 es un grupo de fórmula A



25

en la que

G es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 ó 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y azufre, pr cuyo medio

dicho sistema anular Cyc1 está unido al grupo molecular progenitor vía cualquier átomo de carbono benzoanular sustituible,

Hh1 está opcionalmente sustituido con R15, y es un radical bisheteroarílico formado por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están enlazados juntos vía un enlace sencillo, en el que

R15 es alquilo de C1-4,

Ah1 está opcionalmente sustituido con R16, y es un radical arilheteroarílico formado por un grupo arilo seleccionado de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, y un grupo heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, por cuyo medio dichos grupos arilo y heteroarilo están enlazados juntos vía un enlace sencillo, en el que

R16 es alquilo de C1-4,

Ha1 está opcionalmente sustituido con R17, y es un radical heteroarilarílico formado por un grupo heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, por cuyo medio dichos grupos heteroarilo y arilo están enlazados juntos vía un enlace sencillo, en el que

R17 es alquilo de C1-4,

por cuyo medio cada uno de los radicales Har1, Har2, Har3, Hh1 y Ah1 está enlazado vía un átomo de carbono anular a la estructura de pirazolopirimidina;

R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C1-4;

R3 es -T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

T es alquileo de C1-4,

R30 es -N(R301)R302, ciano, amidino, carbamoilo, guanidino, ureido, alquilo de C1-4-sulfonilo, o Het2, en el que

R301 es hidrógeno, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4-carbonilo, hidroxi-alquilo de C2-4 o alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4,

R302 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

o R301 y R302, juntos, y con inclusión del átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman a radical Het1, en el que

Het1 es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros monocíclico que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R301 y R302, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de un grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, N(R303) y azufre, en el que

R303 es hidrógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4-carbonilo,

Het2 es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros monocíclico, que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de un grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, N(R304) y azufre, por cuyo medio dicho radical Het2 está unido al grupo molecular progenitor vía un átomo de carbono anular, en el que

R304 es alquilo de C1-4,

U es un enlace, alquileo de C1-4, o alquileo de C1-4 sustituido con amino-alquilo de C1-4,

Ar2 es fenilo, o fenilo sustituido con R31 y/o R32, en el que

R31 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, halógeno, trifluorometilo, o -W-R311, en el que

W es un enlace o alquileo de C1-4,

R311 tiene uno de los significados de R30 como se define en la reivindicación 1,

R32 es halógeno,

V es un enlace,

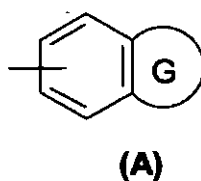
5 Har4 está opcionalmente sustituido con R33, y es un radical heteroarílico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico condensado, que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, por cuyo medio dicho radical Har4 está unido al resto V vía un átomo de carbono anular, en el que

R33 es -Z-R331, en el que

Z es alquileo de C1-4,

R331 tiene uno de los significados de -N(R301)R302 como se define en la reivindicación 1,

10 Cyc2 es un grupo de fórmula A



en la que

15 G es un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, por cuyo medio dicho sistema anular Cyc2 está unido al grupo molecular progenitor vía cualquier átomo de carbono benzoanular sustituible;

R4 es hidrógeno o halógeno;

y las sales de estos compuestos.

20 2. Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que

R1 es Ar1, o Har1, Har2 o Har3, o Cyc1, o Hh1, Ah1 o Ha1, en el que

Ar1 está opcionalmente sustituido con R11, y es fenilo, naftilo, fluorenilo o Aa1, en el que

Aa1 es un radical bisarílico formado por dos grupos arilo, que se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, y que están enlazados juntos vía un enlace sencillo,

25 R11 es alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4-alcoxi de C2-4, halógeno, hidroxilo, fenoxi, fenil-alcoxi de C1-4, hidroxialcoxi de C2-4, carboxi-alcoxi de C1-4 o alquilo de C1-4-carbonilamino,

Har1 está opcionalmente sustituido con R12, y es un radical heteroarílico insaturado monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que

30 R12 es alquilo de C1-4,

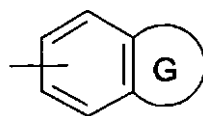
Har2 está opcionalmente sustituido con R13, y es un radical heteroarílico de 9 ó 10 miembros bicíclico condensado insaturado que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que

R13 es alquilo de C1-4,

35 Har3 está opcionalmente sustituido con R14, y es un radical heteroarílico de 13 ó 14 miembros tricíclico condensado insaturado que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que

R14 es alquilo de C1-4,

Cyc1 es un grupo de fórmula A



(A)

en la que

G es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y azufre, por cuyo medio dicho sistema anular Cyc1 está unido al grupo molecular progenitor vía cualquier átomo de carbono benzoanular sustituible,

Hh1 está opcionalmente sustituido con R15, y es un radical bisheteroarílico formado por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están enlazados juntos vía un enlace sencillo, en el que

R15 es alquilo de C1-4,

Ah1 está opcionalmente sustituido con R16, y es un radical arilheteroarílico formado por un grupo arilo seleccionado de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, y un grupo heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, por cuyo medio dichos grupos arilo y heteroarilo están enlazados juntos vía un enlace sencillo, en el que

R16 es alquilo de C1-4,

Ha1 está opcionalmente sustituido con R17, y es un radical heteroarilarílico formado por un grupo heteroarilo seleccionado de un grupo que consiste en radicales heteroarílicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de un grupo que consiste en fenilo y naftilo, por cuyo medio dichos grupos heteroarilo y arilo están enlazados juntos vía un enlace sencillo, en el que

R17 es alquilo de C1-4,

por cuyo medio cada uno de los radicales Har1, Har2, Har3, Hh1 y Ah1 está enlazado vía un átomo de carbono anular a la estructura de pirazolopirimidina;

R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C1-4;

R3 es -T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

T es alquilenos de C1-4,

R30 es -N(R301)R302, ciano, amidino, carbamilo, guanidino, ureido, o Het2, en el que

R301 es hidrógeno, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4-carbonilo, hidroxi-alquilo de C2-4 o alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4,

R302 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

o R301 y R302, juntos, y con inclusión del átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman a radical Het1, en el que

Het1 es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros monocíclico que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R301 y R302, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de un grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, N(R303) y azufre, en el que

R303 es hidrógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4-carbonilo,

Het2 es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros monocíclico, que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de un grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, N(R304) y azufre, por cuyo medio dicho radical Het2 está unido al grupo molecular progenitor vía un átomo de carbono anular, en el que

5 R304 es alquilo de C1-4,

U es un enlace, alquileo de C1-4, o alquileo de C1-4 sustituido con amino-alquilo de C1-4,

Ar2 es fenilo, o fenilo sustituido con R31 y/o R32, en el que

R31 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, halógeno, trifluorometilo, o -W-R311, en el que

W es un enlace o alquileo de C1-4,

10 R311 tiene uno de los significados de R30 como se define en la reivindicación 2,

R32 es halógeno,

V es un enlace,

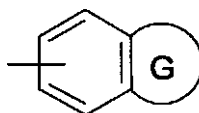
15 Har4 está opcionalmente sustituido con R33, y es un radical heteroarílico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico condensado que comprende uno a cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, por cuyo medio dicho radical Har4 está unido al resto V vía un átomo de carbono anular, en el que

R33 es -Z-R331, en el que

Z es alquileo de C1-4,

R331 tiene uno de los significados de -N(R301)R302 como se define en la reivindicación 2,

20 Cyc2 es un grupo de fórmula A



(A)

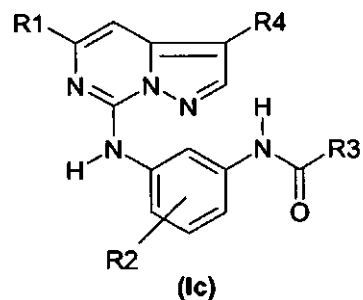
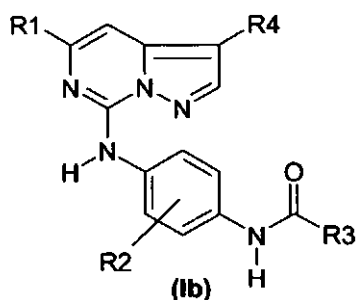
en la que

25 G es un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, por cuyo medio dicho sistema anular Cyc2 está unido al grupo molecular progenitor vía cualquier átomo de carbono benzoanular sustituible;

R4 es hidrógeno;

y las sales de estos compuestos.

30 3. Los compuestos según la reivindicación 1, que son o bien de fórmula Ib o de fórmula Ic,



y en las que

R1 es Ar1, o Har3, o Ah1 o Ha1, en el que

Ar1 está opcionalmente sustituido con R11, y es fenilo, naftilo o Aa1, en el que

5 Aa1 es bifenilo,

R11 es alcoxi de C1-4, alcoxi de C1-4-alcoxi de C2-4, halógeno, hidroxilo, nitro, fenoxi, fenil-alcoxi de C1-4, hidroxi-alcoxi de C2-4, carboxi-alcoxi de C1-4 o alquilo de C1-4-carbonilamino,

Har3 es dibenzofuranilo,

Ah1 es el radical fenil-piridilo,

10 Ha1 está opcionalmente sustituido con R17 en el que resto pirazolílicos, y es el radical pirazolil-fenílico, en el que

R17 es alquilo de C1-4;

R2 es hidrógeno;

R3 es T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

15 T es alquileo de C1-4,

R30 es -N(R301)R302, en el que

R301 es hidrógeno, alquilo de C1-4 o hidroxi-alquilo de C2-4,

R302 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

o bien

20 U es un enlace,

Ar2 es fenilo sustituido con R31, o fenilo sustituido con R31 y R32, en el que

R31 es amidino, guanidino, Het2 o -W-R311, en el que

Het2 es piperidinilo o pirrolidinilo, por cuyo medio dicho radical Het2 está unido al grupo molecular progenitor vía un átomo de carbono anular,

25 W es un enlace o alquileo de C1-4,

R311 tiene uno de los significados de R30 como se define en la reivindicación 3, y

R32 es halógeno,

o

U es alquileo de C1-4 sustituido con amino-alquilo de C1-4,

30 Ar2 es fenilo sustituido con R31 y R32, en el que

R31 es halógeno, y

R32 es halógeno,

V es un enlace,

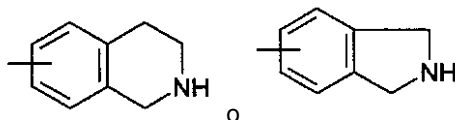
Har4 es piridilo sustituido con R33, tiofenilo sustituido con R33 o furanilo sustituido con R33, en el que

R33 es -Z-R331, en el que

Z es alquileo de C1-4,

5 R331 tiene uno de los significados de R30 como se define en la reivindicación 3,

Cyc2 es



por cuyo medio el sustituyente -N(H)C(O)R3 está unido en la posición meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenilo está enlazado al resto pirazolopirimidinil-amino;

10 R4 es hidrógeno o bromo;

y las sales de estos compuestos.

4. Los compuestos según la reivindicación 1, que son o bien de fórmula Ib o de fórmula Ic como se muestra en la reivindicación 3, y en los que

R1 es Ar1, o Har3, o Ah1 o Ha1, en el que

15 o bien

Ar1 es naftalen-2-ilo o 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en el que

R11 es alcoxi de C1-2, 2-metoxietoxi, hidroxilo, benciloxi o 2-hidroxietoxi,

o

20 Ar1 es bifen-3-ilo, bifen-4-ilo, 2'-(R11)-bifen-3-ilo, 3'-(R11)-bifen-3-ilo, 4'-(R11)-bifen-3-ilo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo o 4'-(R11)-bifen-4-ilo, en el que

R11 es alcoxi de C1-2, nitro, alquilo de C1-2-carbonilamino o halógeno,

o

Ar1 es 3-(R11)-fenilo o 4-(R11)-fenilo, en el que

R11 es halógeno,

25 Har3 es dibenzofuran-4-ilo,

Ah1 es fenil-piridilo,

Ha1 es 3-(pirazol-1-il)-fenilo, 3-(1N-H-pirazolil)-fenilo, 3-[1N-(alquilo de C1-2)-pirazolil]-fenilo, 4-(pirazol-1-il)-fenilo, 4-(1N-H-pirazolil)-fenilo o 4-[1N-(alquilo de C1-2)-pirazolil]-fenilo;

R2 es hidrógeno;

30 R3 es -T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

T es alquileo de C1-4,

R30 es amino,

o bien

U es un enlace, y

35 Ar2 es 2-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo o 4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es amino,

o

U es un enlace, y

Ar2 es 3-(R31)-fenilo o 4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es guanidino, amidino o 1 N-H-piperidinilo,

5 o

U es un enlace, y

Ar2 es 3-(R31)-fenilo, 4-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo sustituido con R32, o 4-(R31)-fenilo sustituido con R32, en el que

R31 es -W-R311, en el que

10

W es alquileo de C1-4,

R311 es -N(R301)R302, en el que

R301 es hidrógeno, alquilo de C1-2 o 2-hidroxietilo,

R302 es hidrógeno, y

R32 es flúor,

15 or

U es alquileo de C1-4 sustituido con amino-alquilo de C1-4, y

Ar2 es fenilo sustituido con R31 y R32, en el que

R31 es cloro, y

R32 es cloro,

20

V es un enlace,

Har4 es piridilo sustituido con R33, o furanilo sustituido con R33, en el que

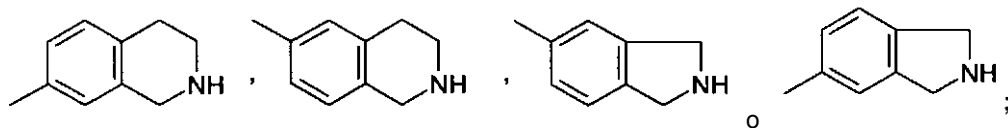
R33 es -Z-R331, en el que

Z es alquileo de C1-4,

R331 es amino,

25

Cyc2 es uno cualquiera de los siguientes radicales:



R4 es hidrógeno o bromo;

y las sales de estos compuestos.

5. Los compuestos según la reivindicación 1, que son o bien de fórmula Ib o de fórmula Ic como se muestra en la reivindicación 3, y en los que

30

R1 es Ar1, o Har3, o Ah1 o Ha1, en el que

o bien

Ar1 es naftalen-2-ilo, o 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en el que

R11 es alcoxi de C1-2, 2-metoxietoxi, hidrixilo, benciloxi o 2- hidroxietoxi,

35

o

Ar1 es bifen-3-ilo, bifen-4-ilo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo, 4'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bi-fen-3-ilo o 4'-(R11)-bifen-3-ilo, en el que

R11 es alcoxi de C1-2, nitro, flúor o alquilo de C1-2-carbonilamino,

o

5 Ar1 es 3-(R11)-fenilo o 4-(R11)-fenilo, en el que

R11 es bromo o yodo,

Har3 es dibenzofuran-4-ilo,

Ah1 es 6-fenil-piridin-3-ilo,

Ha1 es 4-[1N-(alquilo de C1-2)-pirazol-4-il]-fenilo;

10 R2 es hidrógeno;

R3 es -T-R30, -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

T es alquileo de C1-4 de cadena lineal,

R30 es amino,

o bien

15 U es un enlace, y

Ar2 es 4-(R31)-fenilo o 3-(R31)-fenilo, en el que

R31 es guanidino,

o

U es un enlace, y

20 Ar2 es 4-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo o 2-fluoro-4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es -W-R311, en el que

W es metileno o etileno,

R311 es -N(R301)R302, en el que

R301 es hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo,

25 R302 es hidrógeno,

o

U es metileno sustituido con amino-alquilo de C1-2, y

Ar2 es 3,4-dicloro-fenilo,

V es un enlace,

30 Har4 es piridilo sustituido con R33, o furanilo sustituido con R33, en el que

R33 es -Z-R331, en el que

Z es metileno,

R331 es amino,

Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo;

35 R4 es hidrógeno o bromo;

y las sales de estos compuestos.

6. Los compuestos según la reivindicación 1, que son o bien de fórmula Ib o de fórmula Ic como se ha muestra en la reivindicación 3, y en los que

R1 es Ar1, o Har3, o Ah1 o Ha1, en el que

o bien

5 Ar1 es 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en el que

R11 es alcoxi de C1-2, 2-metoxietoxi, hidrixilo, benciloxi o 2- hidroxietoxi,

o

Ar1 es bifen-3-ilo, bifen-4-ilo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo, 4'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'- (R11)-bi-fen-3-ilo o 4'-(R11)-bifen-3-ilo, en el que

10 R11 es metoxi, flúor, acetilamino o nitro,

Har3 es dibenzofuran-4-ilo,

Ah1 es 6-fenil-piridin-3-ilo,

Ha1 es 4-(1 N-metil-pirazol-4-il)-fenilo;

R2 es hidrógeno;

15 R3 es -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

o bien

U es un enlace, y

Ar2 es 4-(R31)-fenilo o 3-(R31)-fenilo, en el que

R31 es guanidino,

20 o

U es un enlace, y

Ar2 es 4-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo o 2-fluoro-4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es -W-R311, en el que

W es metileno o etileno,

25 R311 es -N(R301)R302, en el que

R301 es hidrógeno o metilo,

R302 es hidrógeno,

V es un enlace,

30 Har4 es 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo o 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, o 5-(aminometil)-furan-2-ilo,

Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo;

R4 es hidrógeno;

y las sales de estos compuestos.

35 7. Los compuestos según la reivindicación 1, que son o bien de fórmula Ib o de fórmula Ic como se muestra en la reivindicación 3, y en los que

R1 es Ar1, o Har3, o Ah1 o Ha1, en el que

o bien

Ar1 es 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en el que

R11 es alcoxi de C1-2, 2-metoxietoxi, hidroxilo, benciloxi o 2-hidroxietoxi,

o

Ar1 es bifen-3-ilo, bifen-4-ilo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo, 4'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-3-ilo o 4'-(R11)-bifen-3-ilo, en el que

5 R11 es metoxi, flúor, acetilamino o nitro,

Har3 es dibenzofuran-4-ilo,

Ah1 es 6-fenil-piridin-3-ilo,

Ha1 es 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo;

R2 es hidrógeno;

10 R3 es -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

o bien

U es un enlace, y

Ar2 es 4-(R31)-fenilo o 3-(R31)-fenilo, en el que

R31 es guanidino,

15 U es un enlace, y

Ar2 es 4-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo o 2-fluoro-4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es -W-R311, en el que

W es metileno o etileno,

R311 es -N(R301)R302, en el que

20 R301 es hidrógeno o metilo,

R302 es hidrógeno,

V es un enlace,

Har4 es 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo o 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, o 5-(aminometil)-furan-2-ilo,

25 Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo,

R4 es bromo;

y las sales de estos compuestos.

8. Los compuestos según la reivindicación 2, que son o bien de fórmula Ib o de fórmula Ic como se muestra en la reivindicación 3, y en los que

30 R1 es Ar1, o Har3, o Ha1, en el que

o bien

Ar1 es 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en el que

R11 es alcoxi de C1-2, 2-metoxietoxi, hidroxilo, benciloxi o 2-hidroxietoxi,

o

35 Ar1 es bifen-4-ilo, 3'-acetilamino-bifen-4-ilo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo, o 4'-(R11)-bifen-4-ilo, en el que

R11 es metoxi, o flúor,

Har3 es dibenzofuran-4-ilo,

Ha1 es 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo;

R2 es hidrógeno;

R3 es -U-Ar2, -V-Har4, o Cyc2, en el que

o bien

5 U es un enlace, y

Ar2 - es 4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es guanidino,

o

U es un enlace, y

10 Ar2 es 4-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo, o 2-fluoro-4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es -W-R311, en el que

W es metileno o etileno,

R311 es -N(R301)R302, en el que

R301 es hidrógeno o metilo,

15 R302 es hidrógeno,

V es un enlace,

Har4 es 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo o 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, o 5-(aminometil)-furan-2-ilo,

Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo;

20 R4 es hidrógeno;

y las sales de estos compuestos.

9. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que son o bien de fórmula Ib o de fórmula Ic como se muestra en la reivindicación 3, y que comprenden uno o más de los siguientes:

R1 es uno cualquiera seleccionado de Ar1, Har3, Ah1 y Ha1, en el que

25 o bien

Ar1 es naftalen-2-ilo, o 6-(R11)-naftalen-2-ilo, en el que

R11 es metoxi, etoxi, 2-metoxietoxi, hidroxilo, benciloxi o 2-hidroxietoxi,

o

30 Ar1 es bifen-4-ilo, bifen-3-ilo, 2'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-4-ilo, 4'-(R11)-bifen-4-ilo, 3'-(R11)-bifen-3-ilo o 4'-(R11)-bifen-3-ilo, en el que

R11 es metoxi, flúor, nitro o acetilamino,

Har3 es dibenzofuran-4-ilo,

Ah1 es fenil-piridinilo, tal como, por ejemplo, 6-fenil-piridin-3-ilo,

Ha1 es (1 N-metil-pirazolil)-fenilo, tal como, por ejemplo, 4-[1 N-metil-pirazol-4-il]-fenilo;

35 R2 es hidrógeno; y

R3 es uno cualquiera seleccionado de -T-R30, -U-Ar2, -V-Har4 y Cyc2, en el que

T es alquileo de C1-4 de cadena lineal,

R30 es amino,

o bien

U es un enlace, y

Ar2 es 4-(R31)-fenilo, o 3-(R31)-fenilo, en el que

R31 es guanidino,

5 o

U es un enlace, y

Ar2 es 4-(R31)-fenilo, 3-(R31)-fenilo o 2-fluoro-4-(R31)-fenilo, en el que

R31 es -W-R311, en el que

W es metileno o etileno,

10 R311 es -N(R301)R302, en el que

R301 es hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo,

R302 es hidrógeno,

V es un enlace,

Har4 es piridilo sustituido con R33, o furanilo sustituido con R33, en el que

15 R33 es -Z-R331, en el que

Z es metileno,

R331 es amino,

Cyc2 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo;

y las sales de estos compuestos.

20 10. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que son o bien de fórmula Ib o de fórmula Ic como se muestra en la reivindicación 3, y que comprenden uno o más de los siguientes:

25 R1 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en: bifen-4-ilo, bifen-3-ilo, 4'-metoxi-bifen-4-ilo, 3'-metoxi-bifen-4-ilo, 2'-metoxi-bifen-4-ilo, 4'-fluoro-bifen-4-ilo, 3'-fluoro-bifen-4-ilo, 2'-fluoro-bifen-4-ilo, 3'-acetilamino-bifen-4-ilo, 3'-nitro-bifen-4-ilo, 4'-metoxi-bifen-3-ilo, 3'-metoxi-bifen-3-ilo, 3'-acetilamino-bifen-3-ilo, 6-metoxi-naftalen-2-ilo, 6-etoxi-naftalen-2-ilo, 6-(2-metoxietoxi)-naftalen-2-ilo, 6-hidroxi-naftalen-2-ilo, 6-benciloxi-naftalen-2-ilo, 6-(2-hidroxietoxi)-naftalen-2-ilo, 4-[1N-metil-pirazol-4-il]-fenilo, 6-fenil-piridin-3-ilo, y dibenzofuran-4-ilo;

R2 es hidrógeno; y

30 R3 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en: 4-(aminometil)-fenilo, 3-(aminometil)-fenilo, 4-(2-aminoetil)-fenilo, 3-aminopropilo, 2-fluoro-4-(aminometil)-fenilo, 4-(N-metil-aminometil)-fenilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 4-guanidino-fenilo, 4-[N-(2-hidroxietil)-aminometil]-fenilo, 6-(aminometil)-piridin-3-ilo, 2-(aminometil)-piridin-4-ilo, 6-(aminometil)-piridin-2-ilo, 5-(aminometil)-piridin-3-ilo, 5-(aminometil)-piridin-2-ilo, y 5-(aminometil)-furan-2-ilo;

y las sales de estos compuestos.

35 11. Compuestos según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de enfermedades.

12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según la reivindicación 1 junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

13. Uso de compuestos según la reivindicación 1 para la producción de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento, prevención o mejora de neoplasia benigna o maligna.

40 14. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades (hiper)proliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

15. Uso según la reivindicación 14, en el que las enfermedades (hiper)proliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis son neoplasia benigna o maligna.

16. Uso según la reivindicación 13 o 15, en el que la neoplasia benigna o maligna es cáncer.

5 17. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para inhibir una o más isoformas de Akt en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

18. Una combinación que comprende

un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y

10 un segundo ingrediente activo, que es el menos un agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste en agentes anticancerígenos quimioterapéuticos y agentes anticancerígenos específicos de dianas,

para el uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o cronológicamente escalonado en terapia de cáncer.

15 19. Uso de una combinación según la reivindicación 18 para la preparación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis en un paciente, que comprende administrar separadamente, simultáneamente, concurrentemente, secuencialmente o cronológicamente escalonada a dicho paciente que lo necesite

una cantidad de un primer compuesto activo, que es un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y

20 una cantidad de al menos un segundo compuesto activo, siendo dicho segundo compuesto activo un agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste en agentes anticancerígenos quimioterapéuticos y agentes anticancerígenos específicos de dianas,

en el que las cantidades del primer compuesto activo y de dicho segundo compuesto activo dan como resultado un efecto terapéutico.

25 20. La combinación según la reivindicación 18, en la que dichos agentes anticancerígenos quimioterapéuticos se seleccionan de (i) agentes alquilantes/carbamilantes, incluyendo Ciclofosfamida, Ifosfamida, Tiotepa, Melfalan, y cloroetilnitrosourea; (ii) derivados de platino, incluyendo cis-platino, oxaliplatino y carboplatino; (iii) agentes antimitóticos / inhibidores de tubulina, incluyendo alcaloides de la vinca, tales como por ejemplo vincristina, vinblastina o vinorelbina, taxanos tales como por ejemplo Paclitaxel, Docetaxel y análogos, así como formulaciones y conjugados de los mismos, y epotilonas tales como por ejemplo epotilona B, azaepotilona o ZK-EPO; (iv) inhibidores de topoisomerasa, incluyendo antraciclina tales como por ejemplo doxorubicina, epipodofilotoxinas tales como por ejemplo etopósido, y camptotecina y análogos de camptotecina, tales como por ejemplo irinotecan o topotecan; (v) antagonistas de pirimidina, incluyendo 5-fluorouracilo, capecitabina, arabinosilcitosina / citarabina o gemcitabina; (vi) antagonistas de purina, incluyendo 6-mercaptopurina, 6-tioguanina o fludarabina, y (vii) antagonistas del ácido fólico, incluyendo metotrexato y pemetrexed.

35 21. La combinación según la reivindicación 18 en la que dichos agentes anticancerígenos específicos de dianas se seleccionan de (i) inhibidores de cinasas, incluyendo Imatinib, ZD-1839 / Gefitinib, BAY43-9006 / Sorafenib, SU11248 / Sunitinib u OSI-774 / Erlotinib; (ii) inhibidores de proteasoma, incluyendo PS-341 / Bortezomib; (iii) inhibidores de histona desacetilasas, incluyendo SAHA, PXD101, MS275, MGCD0103, CI-994, Depsipeptido / FK228, NVP-LBH589, LAQ-824, ácido valproico (VPA) y butiratos; (iv) inhibidores de la proteína 90 de choque térmico, incluyendo 17-alilaminogeldanamycin (17-AAG); (v) agentes dirigidos contra la vasculatura (VTA), incluyendo fosfato de combretastatina A4 y AVE8062 / AC7700, y fármacos antiangiogénicos, incluyendo los anticuerpos de VEGF, tales como por ejemplo Bevacizumab, e inhibidores de KDR tirosina cinasas, tales como por ejemplo PTK787/ZK222584 (Vatalanib); (vi) anticuerpos monoclonales, incluyendo Trastuzumab, Rituximab, Alemtuzumab, Tositumab, C225 / Cetuximab y Bevacizumab, así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, tales como por ejemplo Gemtuzumab ozogamicina o lbrutumomab tiuxetan, y fragmentos de anticuerpos; (vii) agentes terapéuticos a base de oligonucleótidos, incluyendo G-3139 / Oblimersen; (viii) agonistas del receptor similar a Toll / TLR 9, incluyendo Promune®; (ix) inhibidores de proteasas; (x) compuestos terapéuticos hormonales, incluyendo antiestrógenos, tales como por ejemplo Tamoxifeno o Raloxifeno, antiandrógenos, tales como por ejemplo Flutamida o Casodex, análogos de LHRH, tales como por ejemplo Leuprolida, Goserelina o Triptorelina, e inhibidores de aromatasa; bleomicina; retinoides, incluyendo ácido todo-trans retinoico (ATRA); 50 inhibidores de ADN metiltransferasa, incluyendo el derivado de 2-desoxicitidina Decitabina; alanosina; citocinas, incluyendo interleucina-2; interferones, incluyendo interferón α 2 e interferón- γ , y agonistas del receptor de la muerte, incluyendo TRAIL, anticuerpos agonistas de DR4/5, FasL y agonistas de TNF-R.

55 22. El uso según la reivindicación 16, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de la mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas, esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma,

sarcoma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, de intestino delgado, de tejido blando, testículos, estómago, piel, uréter, vagina y vulva;

cánceres heredados, retinoblastoma y tumor de Wilms,

- 5 leucemia, linfoma, enfermedad no de Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T; síndrome mielodisplásico, neoplasia celular plasmática, síndromes paraneoplásicos, cánceres de sitio primario desconocido, y cánceres relacionados con SIDA.