



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 206**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02776075 .0**
96 Fecha de presentación : **01.10.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1432714**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2004**

54 Título: **Compuestos químicos.**

30 Prioridad: **02.10.2001 US 326506 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**
One Franklin Plaza-P.O. Box 7929
Philadelphia, Pennsylvania 19101, US

72 Inventor/es: **Adams, Jerry, Leroy;**
Kaspavec, Jiri;
Silva, Domingos y
Yuan, Catherine, C., K.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 309 206 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos químicos.

5 Fundamento de la invención

La presente invención se refiere a derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidina, a composiciones y a medicamentos que las contienen, así como a procedimientos para la preparación y el uso de tales compuestos, composiciones y medicamentos. Tales derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidina son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con una inapropiada angiogénesis.

El proceso de angiogénesis es el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, generalmente capilares, a partir de una vasculatura preexistente. La angiogénesis se define como el proceso en el que se implica: (i) la activación de células endoteliales; (ii) permeabilidad vascular aumentada; (iii) subsiguiente disolución de la membrana basal y extravasación de componentes del plasma que conduce a la formación de una matriz extracelular de gel de fibrina provisional; (iv) proliferación y movilización de células endoteliales; (v) reorganización de células endoteliales movilizadas para formar capilares funcionales; (vi) formación de lazos capilares; y (vii) deposición de la membrana basal y reclutamiento de células perivasculares para los vasos recién formados. La angiogénesis normal se activa durante el crecimiento del tejido desde el desarrollo embrionario a través de la madurez, y luego entra en un periodo de reposo relativo durante la edad adulta. La angiogénesis normal se activa también durante la cicatrización de las heridas, y en ciertas épocas del ciclo reproductor femenino. La angiogénesis inapropiada ha sido asociada con varios estados patológicos, incluyendo varias retinopatías; enfermedad isquémica; aterosclerosis; trastornos inflamatorios crónicos; y cáncer. El papel de la angiogénesis en los estados patológicos se discute, por ejemplo, en Fan *et al.*, Trends in Pharmacol. Sci. 16: 54-66; Shawver *et al.*, DDT Vol. 2, No. 2 February 1997; Folkmann, 1995, Nature Medicine 1: 27-31; Colville-Nash and Scott, Ann. Rheum. Dis., 51, 919, 1992; Brooks *et al.*, Cell, 79, 1157, 1994; Kahlon *et al.*, Can. J. Cardiol. 8, 60, 1992; Folkman, Cancer Biol, 3, 65, 1992; Denekamp, Br. J. Rad. 66, 181, 1993; Fidler and Ellis, Cell, 79, 185, 1994; O'Reilly *et al.*, Cell, 79, 315, 1994; Ingber *et al.*, Nature, 348, 555, 1990; Friedlander *et al.*, Science, 270, 1500, 1995; Peacock *et al.*, J. Exp. Med. 175, 1135, 1992; Peacock *et al.*, Cell. Immun. 160, 178, 1995; and Taraboletti *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. 87, 293, 1995.

En el cáncer, se ha demostrado que el crecimiento de tumores sólidos es dependiente de la angiogénesis (véase Folkmann, J., J. Natl. Cancer Inst., 1990, 82, 4-6). En consecuencia, el señalamiento como diana de rutas pro-angiogénicas es una estrategia muy buscada con el fin de proporcionar nuevas terapias en estas áreas de gran necesidad médica. El papel de las tirosina-quinazas implicadas en la angiogénesis y en la vascularización de los tumores sólidos ha suscitado interés. Hasta recientemente, la mayor parte del interés en esta área se ha enfocado sobre factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores llamados receptor o receptores del factor de crecimiento endotelial o vascular (VEGFR). El VEGF, un polipéptido, es mitogénico para células endoteliales *in vitro* y estimula respuestas angiogénicas *in vivo*. El VEGF ha sido también relacionado con la angiogénesis inapropiada (Pinedo, H.M. *et al.*, The Oncologist, vol. 5, n1 90001, 1-2, abril de 2000). Los VEGFRs son proteína tirosina quinazas (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de restos específicos de tirosilo en proteínas implicadas en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular (A.F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, Dev. Supp. 1, 1993, 57-64; J.A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401).

Los receptores de PTK para VEGF han sido identificados: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1) y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores están implicados en la angiogénesis y participan en la transducción de señal (Mustonen, T. *et al.*, J. Cell. Biol. 1995, 129: 895-898). De un interés particular es el VEGFR-2, que es un receptor de PTK transmembrana expresado principalmente en células endoteliales. La activación de VEGFR-2 por VEGF es un paso crítico en la ruta de transducción de señal que inicia la angiogénesis del tumor. La expresión de VEGF puede ser constitutiva para células tumorales y también puede ser regulada al alza en respuesta a ciertos estímulos. Uno de estos estímulos es la hipoxia, en la que la expresión de VEGF es regulada al alza tanto en tumores como en tejidos huésped asociados. El ligando VEGF activa a VEGFR-2 por unión con su sitio de unión de VEGF extracelular. Esto conduce a dimerización de receptor de VEGFRs y autofosforilación de restos de tirosina en el dominio de quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de quinasa trabaja transfiriendo un fosfato desde el ATP a los restos de tirosina, proporcionando así sitios de unión para proteínas señal aguas abajo de VEGFR-2 conduciendo finalmente a la iniciación de la angiogénesis (MacMahon, G., The Oncologist, Vol. 5, n1 90001, 3-10, abril de 2000).

La angiopoyetina 1 (Ang 1), un ligando para receptor específico del endotelio de tirosina quinasa TIE-2, es un nuevo factor angiogénico (Davis *et al.*, Cell, 1996, 87: 1161-1169; Partanen *et al.*, Mol. Cell. Biol., 12: 1698-1707 (1992); patentes de EE.UU. números 5.521.073, 5.879.672 y 6.030.831). El acrónimo TIE representa "tirosina quinasa que contiene dominios de homología de Ig y EGF". TIE se usa para identificar una clase de tirosina quinazas receptoras, que se expresan exclusivamente en células endoteliales vasculares y células hemopoyéticas tempranas. Típicamente, las quinazas receptoras TIE se caracterizan por la presencia de un dominio similar a EGF y un dominio similar a inmunoglobulina (IG), que consiste en unidades plegadas extracelulares estabilizadas por puentes disulfuro intracadenas (Partanen *et al.*, Curr. Topic Microbiol. Immunol., 1999, 237: 159-172). A diferencia de VEGF, que funciona durante las etapas tempranas del desarrollo vascular, Ang1 y su receptor TIE-2 funcionan en las últimas etapas del desarrollo vascular, es decir, durante el remodelado vascular (remodelado se refiere a la formación de la luz vascular)

y la maduración (Yancopoulos *et al.*, Cell, 1998, 93: 661-664; Peters, K.G., Circ. res., 1998, 83 (3): 342-3; Suri *et al.*, Cell 87, 1996: 1171-1180).

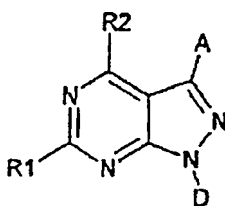
En consecuencia, sería de esperar que la inhibición de TIE-2 sirva para interrumpir la remodelación y maduración de los nuevos vasos sanguíneos iniciada por la angiogénesis, interrumpiendo así el proceso angiogénico. Además, la inhibición en el sitio de unión del dominio de quinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de restos de tirosina y serviría para interrumpir la iniciación de la angiogénesis. Entonces, presumiblemente la inhibición de TIE-2 y/o de VEGFR-2 debería prevenir la angiogénesis del tumor y serviría para retardar o erradicar el crecimiento del tumor. En consecuencia, podría proporcionarse un tratamiento para el cáncer y otros trastornos asociados con una angiogénesis inapropiada.

El documento US-A-5.593.997 (Dow *et al.*) describe ciertos compuestos de 4-aminopirazolo[3,4-d]pirimidina y sus sales y profármacos aceptables farmacéuticamente, como inhibidores de las enzimas de tirosina quinasa, útiles para la inmunodegradación y para el tratamiento del cáncer, la angiogénesis y la aterosclerosis.

Los autores de la presente invención han descubierto nuevos compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidina, que son inhibidores de la actividad de quinasa TIE-2, de la actividad de quinasa VEGFR-2 y de la actividad de quinasa VEGFR-3, p. ej. de una o de las dos actividades de quinasa TIE-2 y quinasa VEGFR-2. Tales derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidina son útiles en el tratamiento de trastornos mediados por al menos una de las actividades inapropiadas de quinasa TIE-2, quinasa VEGFR-2 y VEGFR-3 (que puede incluir cáncer y/o enfermedades que afligen a los mamíferos, que están caracterizadas por la proliferación celular en el área de los trastornos, asociada con la neovascularización y/o la permeabilidad vascular), y/o trastornos caracterizados por una angiogénesis inapropiada; y/o para tratar cáncer y/o otra enfermedad que aflige a los mamíferos que está caracterizada por la proliferación celular en el área de los trastornos asociados con la neovascularización y/o la permeabilidad vascular.

Breve resumen de la invención

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

A es arilo o heteroarilo sustituido con al menos un grupo -NHC(O)R^8 , $\text{-NHS(O)}_2\text{R}^9$ o -NHC(S)R^8 , los cuales arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente más sustituidos;

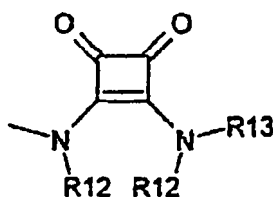
D es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -RR^3 , -C(O)OR^4 , $\text{-C(O)NR}^5\text{R}^6$, o -C(O)R^4 , los cuales alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente más sustituidos;

R se elige independientemente entre alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, o alquilenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$;

R^1 es $\text{-NR}^7\text{R}^7$ ó $\text{-NR}^7(\text{R}^{10}\text{NR}^{12}\text{R}^{13})$;

R^2 es H, $\text{-NR}^7\text{R}^7$ ó =NH ;

R^3 se elige independientemente entre halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalcoxi $\text{C}_3\text{-C}_7$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, aralquilo, ariloxi, heteroarilo, heterociclilo, -CN- , -NHC(O)R^4 , -NH-C(=N-CN)R^4 , -NHC(S)R^4 , $\text{-NR}^5\text{R}^6$, $\text{-RNR}^5\text{R}^6$, -SR^4 , -S(O)R^4 , $\text{-S(O)}_2\text{R}^4$, -RC(O)OR^4 , -C(O)OR^4 , -C(O)R^4 , $\text{-C(O)NR}^5\text{R}^6$, $\text{-NHS(O)}_2\text{R}^4$, $\text{-S(O)}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, -NHC(=NH)R^4 , y la estructura:



en la que los grupos alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi, arilo, aralquilo, ariloxi, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

ES 2 309 206 T3

R^4 se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-RR^3$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{10}NR^{12}R^{13}$ y $-NR^7(R^{10}NR^{12}R^{13})$; en donde los grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

5 R^5 se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cianoalquilo, $-R^{10}R^{11}$, arilo, aralquilo, heteroarilo, $-NHC(O)OR^{12}$, $-R^{10}NHC(O)OR^{12}$, $-R^{10}NHC(O)NR^{12}R^{13}$, y $-R^{10}C(O)OR^{12}$, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

10 R^6 se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cianoalquilo, $-R^{10}R^{11}$, arilo, aralquilo, heteroarilo, $-C(O)OR^{12}$ y $-R^{10}C(O)NR^{12}R^{13}$, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

15 R^7 se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-C(O)R^4$, arilo, heterociclilo y $-C(O)OR^{12}$, en donde los grupos alquilo, arilo, y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R^8 se elige independientemente entre $-NR^{12}R^{13}$ o $-NR^7(R^{10}NR^{12}R^{13})$;

20 R^9 se elige independientemente entre arilo o heteroarilo, los cuales grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R^{10} se elige independientemente entre alquilenos C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R^{11} se elige independientemente entre heteroalquilo opcionalmente sustituido y $NR^{12}R^{13}$;

25 R^{12} se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, aralquilo, heteroarilo y cicloalquilo C_3-C_7 , en donde los grupos alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

30 R^{13} se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_3-C_7 ; en donde los grupos alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos; en donde, a menos que se especifique otra cosa:

35 los sustituyentes opcionales de “arilo” o “ariloxi” se eligen entre: alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfenilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 , arilsulfonilamino, alquilcarboxi, alquilcarboxamida, oxo, hidroxi, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o acilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, arilo o heteroarilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroilo, aroilamino, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroarilo, alcoxycarbonilo, nitro, ciano, halógeno, heteroarilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido con arilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , o alquilsulfonilo C_1-C_6 , ureido, arilurea, alquilurea, cicloalquilurea, alquiltiurea, ariloxi o aralcoxi, estando permitidos múltiples grados de sustitución;

40 los sustituyentes opcionales de “heteroarilo” se eligen entre: alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfenilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , oxo, hidroxi, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroarilo, alcoxycarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo C_1-C_6 , heteroarilo o arilo, estando permitidos múltiples grados de sustitución;

50 los sustituyentes opcionales de “alquilo”, “haloalquilo”, “alcoxi”, “haloalquilo” o “cianoalquilo” se eligen entre: alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfenilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , oxo, hidroxi, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo C_1-C_6 , estando permitidos múltiples grados de sustitución;

55 los sustituyentes opcionales de “heterociclilo” se eligen entre: alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfenilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , oxo, hidroxi, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo C_1-C_6 , estando permitidos múltiples grados de sustitución;

60 los sustituyentes opcionales de “cicloalquilo” se eligen entre: alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfenilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , oxo, hidroxi, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo C_1-C_6 , estando permitidos múltiples grados de sustitución;

65 los sustituyentes opcionales de “aralquilo”, i) cuando el resto aromático de “aralquilo” es “arilo”, se eligen entre la lista que se expuso anteriormente para “arilo”, estando permitidos múltiples grados de sustitución; ii) cuando el resto aromático de “aralquilo” es “heteroarilo”, se eligen entre la lista que se expuso anteriormente para “heteroarilo”, estando permitidos múltiples grados de sustitución;

los sustituyentes opcionales de “cicloalquilo” se eligen entre: alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución.

En un aspecto particular de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) en la que R² es H, y A, D, R, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definieron anteriormente; o una sal o solvato del mismo.

En los aspectos precedentes, dichos A, D, R, R¹ a R⁷, y R¹⁰ a R¹³ pueden estar opcionalmente sustituidos como permita la valencia, a menos que se indique otra cosa.

En un aspecto, R¹⁰ se elige independientemente entre alquilenos C₂-C₃.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes aceptables farmacéuticamente.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, para su uso en terapia.

En otro aspecto más de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para ser usado en el tratamiento de un trastorno mediado por al menos una de las actividades inapropiadas de las quinasas TIE-2, VEGFR-2 y VEGFR-3.

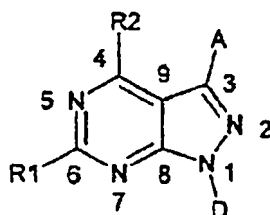
Otros aspectos de la presente invención serán evidentes a partir de esta descripción.

Descripción detallada

Todos los documentos citados o aludidos en el presente texto, incluyendo patentes expedidas, solicitudes de patente publicadas y no publicadas, y otras publicaciones, se incorporan al presente texto como referencia, como si estuviesen expuestos en su totalidad.

Como se usa en el presente texto, la expresión “cantidad efectiva (o eficaz)” significa aquella cantidad de un fármaco o de un agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o humano, que está siendo buscada, por ejemplo por un investigador o un clínico. Además, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” significa cualquier cantidad que, en comparación con un correspondiente sujeto que no ha recibido tal cantidad, tiene por resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de la enfermedad o el trastorno. La expresión incluye también dentro de su alcance cantidades efectivas para potenciar la función fisiológica normal.

Como se usa en el presente texto, la numeración del andamiaje de la pirazolo[3,4-d]pirimidina en la fórmula (I) se asigna como se muestra en la estructura siguiente:



Como se usa en el presente texto, el término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a doce átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con sustituyentes elegidos entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de “alquilo” como se usa en el presente texto incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, y similares.

Como se usa en el presente texto, la expresión “alquilo C₁-C₆” se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que contiene como mínimo 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos “alquilo C₁-C₆” de cadena lineal o ramificada útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo e isopentilo.

Como se usa en el presente texto, el término “alquilenio” se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a diez átomos de carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes elegidos entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno y perfluoralquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de “alquilenio” como se usa en el presente texto incluyen, pero sin limitarse a ellos, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, y similares.

Como se usa en el presente texto, las expresiones “alquilenio C₁-C₆” y “alquilenio C₁-C₃” se refieren a un grupo alquilenio, como se definió antes, que contiene como mínimo 1 y como máximo, respectivamente, 6 ó 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos “alquilenio C₁-C₃” útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, metileno, etileno y n-propileno.

Como se usa en el presente texto, el término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a diez carbonos y al menos un doble enlace carbono-carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes elegidos entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno y perfluoralquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de “alquenilo” como se usa en el presente texto incluyen etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo e iso-butenilo.

Como se usa en el presente texto, la expresión “alquenilo C₂-C₆” se refiere a un grupo alquenilo como se definió anteriormente que contiene como mínimo 2 y como máximo 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos “alquenilo C₂-C₆” útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo e isobutenilo.

Como se usa en el presente texto, el término “alquenileno” se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a diez átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes elegidos entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno y perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de “alquenileno” como se usa en el presente texto incluyen, pero sin limitarse a ellos, eteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, metileno-1,1-diilo, y similares.

Como se usa en el presente texto, las expresiones “alquenileno C₂-C₆” y “alquenileno C₂-C₃” se refieren a un grupo alquenileno como se definió anteriormente que contiene como mínimo 2 y como máximo, respectivamente, 6 ó 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos “alquenileno C₂-C₃” útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, eteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, metileno-1,1-diilo, y similares.

Como se usa en el presente texto, el término “alquinilo” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a diez átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes elegidos entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, arilo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno y perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de “alquinilo” como se usa en el presente texto incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetilenilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.

Como se usa en el presente texto, la expresión “alquinileno” se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a diez átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes elegidos entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno y perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de “alquinileno” como se usa en el presente texto incluyen, pero sin limitarse a ellos, etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo, y similares.

Como se usa en el presente texto, las expresiones “alquinileno C₂-C₆” y “alquinileno C₂-C₃” se refieren a un grupo alquinileno como se definió anteriormente que contiene como mínimo 2 y como máximo, respectivamente, 6 ó 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos “alquinileno C₂-C₃” útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo, y similares.

Como se usa en el presente texto, la expresión “halógeno” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I), y el término “halo” se refiere a los radicales halógeno fluoro, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente texto, la expresión “haloalquilo C₁-C₆” se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que contiene como mínimo 1 y como máximo 6 átomos de carbono, sustituido con al menos un grupo

halo, siendo el grupo halo como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos “haloalquilo C₁-C₆” de cadena lineal o ramificada útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos independientemente con uno más grupos halo, p. ej. fluoro, cloro, bromo y yodo, p. ej. trifluorometilo.

Como se usa en el presente texto, la expresión “cicloalquilo C₃-C₇” se refiere a un radical hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a siete átomos de carbono y que incluye opcionalmente un enlazador alquilo C₁-C₆ a través del cual puede unirse, y que está opcionalmente sustituido con sustituyentes elegidos entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno y perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución. El grupo alquilo C₁-C₆ es como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos “cicloalquilo C₃-C₇” incluyen, pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Como se usa en el presente texto, la expresión “cicloalquilenilo C₃-C₇” se refiere a un radical hidrocarburo cíclico no aromático divalente que tiene de tres a siete átomos de carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes elegidos entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno y perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de grupos “cicloalquilenilo” como se usan en el presente texto incluyen, pero sin limitarse a ellos, ciclopropil-1,1-diilo, ciclopropil-1,2-diilo, ciclobutil-1,2-diilo, ciclopentil-1,3-diilo, ciclohexil-1,4-diilo, cicloheptil-1,4-diilo o ciclooctil-1,5-diilo, y similares.

Como se usa en el presente texto, el término “heterocíclico” o el término “heterociclilo” se refieren a un anillo de tres a doce miembros que contiene una o más sustituciones heteroatómicas elegidas entre S, SO, SO₂, O, N ó N-óxido, opcionalmente sustituido con sustituyentes elegidos entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno o perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Tal anillo puede ser saturado o tener uno o más grados de saturación. Tal anillo puede estar opcionalmente fusionado con otro o más anillos “heterocíclicos” opcionalmente sustituidos, anillos arilo (incluyendo anillos de benceno), anillos heteroarilo o anillos cicloalquilo. Los ejemplos de restos “heterocíclicos” incluyen, pero sin limitarse a ellos, tetrahidrofuran, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno, y similares.

Como se usa en el presente texto, el término “heterociclileno” se refiere a un dirradical en anillo de tres a doce miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre S, SO, SO₂, O, N ó N-óxido, opcionalmente sustituido con sustituyentes elegidos entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno y perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Tal anillo tiene uno o más grados de insaturación. Tal anillo puede estar opcionalmente fusionado con otro o más anillos arilo opcionalmente sustituidos (incluyendo anillos de benceno), anillos heterocíclicos, anillos heteroarilo o anillos cicloalquilo. Los ejemplos de “heterociclileno” incluyen, pero sin limitarse a ellos, tetrahidrofuran-2,5-diilo, morfolin-2,3-diilo, piran-2,4-diilo, 1,4-dioxan-2,3-diilo, 1,3-dioxan-2,4-diilo, piperidin-2,4-diilo, piperidin-1,4-diilo, pirrolidin-1,3-diilo, morfolin-2,4-diilo y similares.

Como se usa en el presente texto, el término “arilo” se refiere a un anillo de benceno opcionalmente sustituido o a un anillo de benceno opcionalmente sustituido fusionado con uno o más anillos de benceno opcionalmente sustituidos, para formar un sistema de anillos. Los ejemplos de sustituyentes opcionales incluyen alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilcarboxi, alquilcarboxamida, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, heteroarilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroilo, aroilamino, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcocarbonilo, nitro, ciano, halógeno, heteroarilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, o alquilsulfonilo C₁-C₆, ureido, arilurea, alquilurea, cicloalquilurea, ariloxi o aralcoxi, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Tal anillo o sistema de anillos puede estar opcionalmente fusionado con uno o más anillos arilo opcionalmente sustituidos (incluyendo anillos de benceno) o anillos cicloalquilo. Los ejemplos de grupos “arilo” incluyen, pero sin limitarse a ellos, fenilo, 2-naftilo, tetrahidronaftilo, 1-naftilo, bifenilo, indanilo, antracilo, fenantrilo o naftilo, así como derivados sustituidos de los mismos.

Como se usa en el presente texto, el término “arileno” se refiere a un dirradical de anillo de benceno opcionalmente sustituido o a un dirradical de sistema de anillos de benceno que contiene un anillo de benceno opcionalmente sustituido fusionado con uno o más anillos de benceno opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de sustituyentes opcionales se eligen entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo,

acilo, aroflo, heteroaroflo, aciloxi, aroiloxi, heteroaroiloxi, alcoxicarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo C₁-C₆, heteroarilo y arilo, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Tal anillo o sistema de anillos puede estar opcionalmente fusionado con uno o más anillos arilo opcionalmente sustituidos (incluyendo anillos de benceno) o anillos cicloalquilo. Los ejemplos de grupos “arileno” incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno-1,4-diilo, 5 naftaleno-1,8-diilo, antraceno-1,4-diilo, y similares.

Como se usa en el presente texto, el término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo o heteroarilo, como se definió en le presente texto, unido mediante un enlazador alquilenos C₁-C₃, en el que el enlazador alquilenos C₁-C₃ es como se define en el presente texto. Los ejemplos de “aralquilo” incluyen, pero sin limitarse a ellos, bencilo, fenilpropilo, 2-10 piridilmetilo, 3-(1-metil-5-t-butil-pirazil)metilo, 3-isoxazolilmetilo y 2-imidazoliletilo.

Como se usa en el presente texto, el término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático monocíclico de cinco a siete miembros, opcionalmente sustituido, que contiene una o más sustituciones heteroatómicas elegidas entre S, SO, SO₂, O, N ó N-óxido, o a tal anillo aromático fusionado con uno o más, opcionalmente sustituidos, de tales anillos 15 heteroarilo, anillos arilo (incluyendo anillos de benceno), anillos heterocíclicos, o anillos cicloalquilo (p. ej. un sistema de anillos bicíclico o tricíclico). Los ejemplos de sustituyentes opcionales se eligen entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o 20 arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroflo, heteroaroflo, aciloxi, aroiloxi, heteroaroiloxi, alcoxicarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo C₁-C₆, heteroaroflo o arilo, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de grupos “heteroarilo” usados en el presente texto incluyen, pero sin limitarse a ellos, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxa-25 diazolilo, oxo-piridilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo, y versiones sustituidas de los mismos.

Como se usa en el presente texto, el término “heteroarileno” se refiere a un dirradical aromático monocíclico de cinco a siete miembros, o a un dirradical aromático policíclico, que contiene una o más sustituciones heteroatómicas elegidas entre S, SO, SO₂, O, N ó N-óxido, opcionalmente sustituidos con sustituyentes elegidos entre el grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, 30 hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, acilo, aroflo, heteroaroflo, aciloxi, aroiloxi, heteroaroiloxi, alcoxicarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo C₁-C₆, heteroaroflo o arilo, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Para dirradicales de sistema aromático policíclico, uno o más de los anillos pueden contener uno o más heteroátomos, y uno o más de los anillos pueden ser arilo, heterocíclico, hete-35 roarilo o cicloalquilo. Los ejemplos de “heteroarileno” usados en el presente texto son furan-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo, 1,3,4-tiadiazol-2,5-diilo, 1,3-tiazol-2,4-diilo, 1,3-tiazol-2,5-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,3-diilo, piridin-2,5-diilo, pirimidin-2,4-diilo, quinolein-2,3-diilo, y similares.

Como se usa en el presente texto, el término “alcoxi” se refiere al grupo R_aO-, en el que R_a es alquilo como se definió anteriormente, y la expresión “alcoxi C₁-C₆” se refiere a un grupo alcoxi como se define en el presente texto, en el que el resto alquilo contiene como mínimo 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos 40 alcoxi C₁-C₆ útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y t-butoxi.

Como se usa en el presente texto, la expresión “aralcoxi” se refiere al grupo R_bR_aO-, en el que R_a es alquilo y R_b es arilo, como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente texto, la expresión “ariloxi” se refiere al grupo R_aO-, en el que R_a es arilo como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente texto, la expresión “ureido” se refiere al grupo -NHC(O)NH₂.

Como se usa en el presente texto, la expresión “arilurea” se refiere al grupo -NHC(O)NHR_a en el que R_a es arilo como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente texto, la expresión “ariltiurea” se refiere al grupo -NHC(S)NHR_a en el que R_a es arilo como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente texto, la expresión “alquilurea” se refiere al grupo -NHC(O)NHR_a en el que R_a es alquilo como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente texto, la expresión “cicloalquilurea” se refiere al grupo -NHC(O)NHR_a en el que R_a es cicloalquilo como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente texto, la expresión “cicloalcoxi C₃-C₇” se refiere al grupo R_aO-, en el que R_a es cicloalquilo C₃-C₇ como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi C₃-C₇ útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, ciclopropoxi, ciclobutoxi y ciclopentoxi.

ES 2 309 206 T3

Como se usa en el presente texto, la expresión “haloalcoxi” se refiere al grupo R_aO- , en el que R_a es haloalquilo como se definió anteriormente y la expresión “haloalcoxi C_1-C_6 ” se refiere a un grupo haloalcoxi como se definió anteriormente, en el que el resto haloalquilo contiene como mínimo 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalcoxi C_1-C_6 útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse al mismo, trifluorometoxi.

5 Como se usa en el presente texto, la expresión “alquilsulfanilo” se refiere al grupo R_aS- , en el que R_a es alquilo como se definió anteriormente y la expresión “alquilsulfanilo C_1-C_6 ” se refiere a un grupo alquilsulfanilo como se define en el presente texto, en el que el resto alquilo contiene como mínimo 1 y como máximo 6 átomos de carbono.

10 Como se usa en el presente texto, la expresión “haloalquilsulfanilo” se refiere al grupo R_aS- , en el que R_a es haloalquilo como se definió anteriormente y la expresión “haloalquilsulfanilo C_1-C_6 ” se refiere a un grupo haloalquilsulfanilo como se define en el presente texto en el que el resto alquilo contiene como mínimo 1 y como máximo 6 átomos de carbono.

15 Como se usa en el presente texto, la expresión “alquilsulfenilo” se refiere al grupo $R_aS(O)-$, en el que R_a es alquilo como se definió anteriormente y la expresión “alquilsulfenilo C_1-C_6 ” se refiere a un grupo alquilsulfenilo como se define en el presente texto en el que el resto alquilo contiene como mínimo 1 y como máximo 6 átomos de carbono.

20 Como se usa en el presente texto, la expresión “alquilsulfonilo” se refiere al grupo $R_aS(O)_2-$, en el que R_a es alquilo como se definió anteriormente y la expresión “alquilsulfonilo C_1-C_6 ” se refiere a un grupo alquilsulfonilo como se define en el presente texto en el que el resto alquilo contiene como mínimo 1 y como máximo 6 átomos de carbono.

25 Como se usa en el presente texto, la expresión “alquilsulfonilamino” se refiere al grupo $-NHS(O)_2R_a$ en el que R_a es alquilo como se definió anteriormente y la expresión “alquilsulfonilamino C_1-C_6 ” se refiere a un grupo alquilsulfonilamino como se define en el presente texto en el que el resto alquilo contiene como mínimo 1 y como máximo 6 átomos de carbono.

30 Como se usa en el presente texto, la expresión “arilsulfonilamino” se refiere al grupo $-NHS(O)_2R_a$ en el que R_a es arilo como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente texto, la expresión “alquilcarboxiamida” se refiere al grupo $-NHC(O)R_a$ en el que R_a es alquilo, amino, o amino sustituido con alquilo, arilo, o heteroarilo como se describió anteriormente.

35 Como se usa en el presente texto, la expresión “alquilcarboxi” se refiere al grupo $-C(O)R_a$ en el que R_a es alquilo como se describió anteriormente.

Como se usa en el presente texto, la expresión “oxo” se refiere al grupo $=O$.

40 Como se usa en el presente texto, la expresión “mercapto” se refiere al grupo $-SH$.

Como se usa en el presente texto, la expresión “carboxi” se refiere al grupo $-C(O)OH$.

45 Como se usa en el presente texto, la expresión “ciano” se refiere al grupo $-CN$.

Como se usa en el presente texto, la expresión “cianoalquilo” se refiere al grupo $-R_aCN$, en el que R_a es alquilo como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos “cianoalquilo” útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, cianometilo, cianoetilo, y cianoisopropilo.

50 Como se usa en el presente texto, la expresión “aminosulfonilo” se refiere al grupo $-S(O)_2NH_2$.

Como se usa en el presente texto, la expresión “carbamoilo” se refiere al grupo $-C(O)NH_2$.

55 Como se usa en el presente texto, la expresión “sulfanilo” se referirá al grupo $-S-$.

Como se usa en el presente texto, la expresión “sulfenilo” se referirá al grupo $-S(O)-$.

Como se usa en el presente texto, la expresión “sulfonilo” se referirá al grupo $-S(O)_2-$ o $-SO_2-$.

60 Como se usa en el presente texto, la expresión “acilo” se refiere al grupo $R_aC(O)-$, en el que R_a es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo como se define en el presente texto.

Como se usa en el presente texto, la expresión “arilo” se refiere al grupo $R_aC(O)-$, en el que R_a es arilo como se define en el presente texto.

65 Como se usa en el presente texto, la expresión “aroilamino” se refiere al grupo $R_aC(O)NH-$, en el que R_a es arilo como se define en el presente texto.

ES 2 309 206 T3

Como se usa en el presente texto, la expresión “heteroarilo” se refiere al grupo $R_aC(O)-$, en el que R_a es heteroarilo como se define en el presente texto.

5 Como se usa en el presente texto, la expresión “alcocicarbonilo” se refiere al grupo $R_aOC(O)-$, en el que R_a es alquilo como se define en el presente texto.

Como se usa en el presente texto, la expresión “aciloxi” se refiere al grupo $R_aC(O)O-$, en el que R_a es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo como se define en el presente texto.

10 Como se usa en el presente texto, la expresión “ariloxi” se refiere al grupo $R_aC(O)O-$, en el que R_a es arilo como se define en el presente texto.

15 Como se usa en el presente texto, la expresión “heteroariloxi” se refiere al grupo $R_aC(O)O-$, en el que R_a es heteroarilo como se define en el presente texto.

Como se usa en el presente texto, la expresión “opcionalmente” significa que los eventos descritos a continuación de la misma pueden tener lugar o no, e incluye ambos tipos de eventos, los que tienen lugar y los que no tienen lugar.

20 Como se usa en el presente texto, el término “solvato” se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal o un derivado del mismo fisiológicamente funcional) y un disolvente. Tales disolventes para los fines de la invención no han de interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin ser limitantes, agua, etanol y ácido acético. Lo más preferentemente, 25 el disolvente usado es agua.

Como se usa en el presente texto, el término “sustituido” se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, estando permitidos múltiples grados de sustitución a menos que se indique otra cosa.

30 Algunos de los compuestos descritos en el presente texto contienen uno o más átomos quirales, o pueden de otra forma existir como dos enantiómeros. Los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. También están incluidos dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) anterior, así como cualquier mezcla de los mismos total o parcialmente equilibrada. La presente invención cubre también los isómeros individuales 35 de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos en las que están invertidos uno o más centros quirales. Se entiende también que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de fórmula (I) están incluidos dentro del alcance de los compuestos de fórmula (I).

40 Se ha de entender que la referencia a compuestos de fórmula (I) en el presente texto se refiere a todos los compuestos dentro del alcance de la fórmula (I) como se definió anteriormente con respecto a A, D, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} o R^{13} , a menos que se limite específicamente de otra forma.

En realizaciones particularmente preferidas el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula (I), en la que:

45 A es arilo, preferentemente fenilo, sustituido con al menos un grupo $-NHC(O)R^8$, $-NHS(O)_2R^9$ o $-NHC(S)R^8$ (preferentemente en posición para), el cual arilo puede opcionalmente estar más sustituido;

D es alquilo C_1-C_6 o $-RR^3$, en donde R es alquilenilo C_1-C_6 y R^3 es arilo, preferentemente alquilo C_1-C_3 o bencilo;

50 R^1 es $-NR^7R^7$, en donde uno de los grupos R^7 es H y el otro se elige entre alquilo C_1-C_6 , fenilo opcionalmente sustituido, $-C(O)R^4$, en donde R^4 es alquilo C_1-C_6 (especialmente alquilo C_1-C_3); y heterociclilo; y

R^2 es H;

55 o una sal o solvato del mismo.

En una realización particularmente preferida, los compuestos de fórmula (I) son ureas en las que:

60 A es fenilo sustituido en posición para con $-NHC(O)R^8$ y opcionalmente más sustituido;

R^8 es $-NHR^{13}$;

R^{13} es arilo o heteroarilo, los cuales arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

65 D es alquilo C_1-C_6 o aralquilo;

R^1 es NHR^7 ;

ES 2 309 206 T3

R^7 es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más grupos heterociclilo, alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, $-NR^5R^6$ en donde R^5 y R^6 son independientemente H o alquilo C_1-C_6 , arilo, $-NHS(O)_2R^4$, $-NHC(O)R^4$, o $-NHC(=NH)R^4$ en donde R^4 se elige entre alquilo C_1-C_6 y H; fenilo opcionalmente sustituido; $-C(O)R^4$ en donde R^4 es alquilo C_1-C_6 (especialmente alquilo C_1-C_3); o heterociclilo; en donde cualquiera de dichos heterociclilo, alcoxi, alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos; y

R^2 es H;

o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

Tales compuestos de urea incluyen aquellos en los que:

en el resto A, los grupos sustituyentes opcionales son uno o más grupos, preferentemente un grupo, elegido entre alquilo C_1-C_6 , halo, y trifluorometilo, p. ej. metilo, fluoro, trifluorometilo;

R^{13} es fenilo opcionalmente sustituido, preferentemente mono- o di-sustituido, con halo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , $C(O)R^4$ en donde R^4 es alquilo C_1-C_6 (p. ej., fluoro, cloro, trifluorometilo, etilo, acetilo); isoxazol-3-ilo; o naftilo;

D es metilo, isopropilo, o bencilo;

R^7 es hidroxietilo, 5-hidroxipentilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, (ácido 2-(fluoro-trifluorometil-fenil)-carbámico)etilo, 2-oxopirrolidin-2-il-propilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)propilo, 3-(2-metil-piperadin-1-il)propilo, (3-pirrolidin-1-il)propilo, (4-pirrolidin-1-il)butilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)etilo, 1-metil-1H-pirrol-2-il-etilo, (2-oxoimidazolidin-1-il)etilo, 3-imidazol-1-il-propilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, 2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etilo, 3-morfolin-4-il-propilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 2-piridin-4-il-etilo, 2-piridin-3-il-etilo, 2-piridin-2-il-etilo, piridin-4-il-metilo, piridin-3-il-metilo, 2-metoxi-etilo, 2-dietilamino-etilo, 4-dietilamino-butilo, 3-dimetilamino-propilo, 3-dietilamino-propilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, (1-metil-piperidin-4-il), acetilo, bencilo, 2-fenil etilo, 3-clorofenilo, propil metano sulfonamida, butil metano sulfonamida, 2-acetilamino-etilo o 4-guanidino-butilo.

En otra realización particularmente preferida, los compuestos de fórmula (I) son sulfonamidas en las que:

A es fenilo sustituido en posición para con $-NHS(O)_2R^9$ y opcionalmente más sustituido;

R^9 es fenilo o tiofeno, los cuales fenilo o tiofeno pueden estar opcionalmente sustituidos;

D es alquilo C_1-C_6 ;

R^1 es $-NHR^7$;

R^7 es: alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más grupos heterociclilo, alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, $-NR^5R^6$ en donde R^5 y R^6 son independientemente H o alquilo C_1-C_6 , arilo, $-NHS(O)_2R^4$, $-NHC(O)R^4$, o $-NHC(=NH)R^4$ en donde R^4 se elige entre alquilo C_1-C_6 y H; fenilo opcionalmente sustituido; $-C(O)R^4$ en donde R^4 es alquilo C_1-C_6 (especialmente alquilo C_1-C_3); o heterociclilo; especialmente alquilo C_1-C_6 sustituido por uno o más grupos heterociclilo, hidroxilo, $-NR^5R^6$ en donde R^5 y R^6 son independientemente H o alquilo C_1-C_6 , $-NHS(O)_2R^4$, $-NHC(O)R^4$, o $-NHC(=NH)R^4$ en donde R^4 se elige entre alquilo C_1-C_6 y H; $-C(O)R^4$ en donde R^4 es alquilo C_1-C_6 (especialmente alquilo C_1-C_3); o heterociclilo; en donde cualquiera de dichos grupos heterociclilo, alcoxi, alquilo, y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos; y

R^2 es H;

o una sal o solvato del mismo.

Tales sulfonamidas incluyen aquellas en las que:

A es fenilo sustituido en posición para con $-NHS(O)_2R^9$;

R^9 está sustituido, preferentemente mono- o di-sustituido, con halo, p. ej. fenilo cloro-sustituido o tiofeno cloro-sustituido (especialmente fenilo o tiofeno di-cloro-sustituido);

D es metilo o isopropilo; y

R⁷ es:

3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2-oxopirrolidin-2-il-propilo, 3-(4-metil-pipera-
 zin-1-il)propilo, 3-(2-metil-piperadin-1-il)propilo, (3-pirrolidin-1-il)propilo, (4-pirrolidin-1-il)butilo, 2-(1-metil-pirro-
 lidin-2-il)etilo, 1-metil-1H-pirrol-2-il-etilo, (2-oxoimidazolidin-1-il)etilo, 3-imidazol-1-il-propilo, 3-morfolin-4-il-
 propilo, 2-morfolin-4-il-etilo, (1-metil-piperidin-4-il), 3-dimetilamino-propilo, 3-dietilamino-propilo, 3-aminopropi-
 lo, 4-aminobutilo, acetilo, 4-metanosulfonil-amino-butilo, 2-acetilamino-etilo o 4-guanidino-butilo.

En otra realización particularmente preferida, los compuestos de fórmula (I) son tioureas en las que:

A es fenilo sustituido en posición para con -NHC(S)R⁸ y opcionalmente más sustituido;

R⁸ es -NHR¹³;

R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido;

D es alquilo C₁-C₆ o aralquilo;

R¹ es NHR⁷;

R⁷ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos heterociclilo, alcoxi C₁-C₆, hidroxil, -NR⁵R⁶ en donde R⁵ y R⁶ son independientemente H o alquilo C₁-C₆, arilo, -NHS(O)₂R⁴, -NHC(O)R⁴, o -NHC(=NH)R⁴ en donde R⁴ se elige entre alquilo C₁-C₆ y H; fenilo opcionalmente sustituido; -C(O)R⁴ en donde R⁴ es alquilo C₁-C₆ (especialmente alquilo C₁-C₃); o heterociclilo; especialmente alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más heterociclilo; en donde cualquiera de dichos heterociclilo, alcoxi, alquilo y arilo pueden ser opcionalmente sustituidos; y

R² es H;

o una sal o solvato del mismo.

Tales tioureas incluyen aquellas en las que:

en el resto A, los sustituyentes opcionales son alquilo C₁-C₆, p. ej. metilo, preferentemente 1 de tales sustituyentes;

R¹³ es fenilo sustituido, preferentemente mono- o di-sustituido, con trifluorometilo;

D es metilo o bencilo; y

R⁷ es 2-morfolin-4-il-etilo.

Los ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 29-58, 61-68, 70, 71, 77, 78, 81-101, 103-122, 127-132, y 134-163 descritos más adelante, o una sal o solvato de los mismos.

Típicamente, las sales de la presente invención son sales aceptables farmacéuticamente. Las sales comprendidas dentro de la expresión "sales aceptables farmacéuticamente" se refieren a las sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácido derivadas de un nitrógeno en un sustituyente en el compuesto de fórmula (I). Las sales representativas incluyen las sales siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato potásico, estearato sódico, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención, y estas forman otro aspecto de la invención.

Aunque es posible que, para su uso en terapia, puedan administrarse cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de fórmula (I), así como sales o solvatos de los mismos, como producto químico en crudo, es posible presentar el ingrediente activo como composición farmacéutica. En consecuencia, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades terapéuticamente efectivas de compuestos de fórmula (I) y/o sales o solvatos de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes aceptables farmacéuticamente. Los compuestos de fórmula (I) y las sales o solvatos de los mismos, son como se describieron anteriormente. El o los vehículos, diluyentes o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudiciales para el receptor de la misma. De acuerdo con otro aspecto de la invención, se

proporciona también un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o sales o solvatos del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes aceptables farmacéuticamente.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, más preferentemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula (I), dependiendo de la condición que se está tratando, la vía de administración, y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de
10 ingrediente activo por dosis unitaria. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, como se menciona en el presente texto, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

15 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser adaptadas para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden ser preparadas por cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo asociando el ingrediente activo con el o los vehículos o excipientes.

20 Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

25 Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o de cápsula, el componente del fármaco activo puede ser combinado con un vehículo inerte oral, no tóxico, aceptable farmacéuticamente, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan desmenuzando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico desmenuzado de la misma forma, tal como un hidrato de carbono comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saborizantes, conservantes, dispersantes y
30 colorantes.

Las cápsulas se hacen preparando una mezcla en polvo, como se describió antes, y rellenando fundas de gelatina conformadas. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes de deslizamiento y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato cálcico o polietilenglicol sólido, antes de la operación de rellenado. También
35 puede añadirse un agente desintegrante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desea o en caso necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los agentes desintegrantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o machacando, añadiendo un lubricante y desintegrante, y prensando en forma de comprimidos. Una
40 mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto adecuadamente desmenuzado, con un diluyente o base como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinil-pirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de absorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada humedeciéndola con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o polímeros, y forzando a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede pasarse a través de la máquina de comprimidos y el resultado son lingotes formados imperfectamente rotos en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados para prevenir que se peguen a las boquillas de formación de comprimidos
45 mediante la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se prensa después formando comprimidos. Los compuestos de la presente invención pueden también combinarse con un vehículo inerte desapelmazado, y prensarse formando comprimidos directamente, sin pasar por las etapas de granulación o formación de lingotes. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que comprende una capa de cierre de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polímero y un recubrimiento esmaltado de cera. Pueden añadirse
50 colorantes a estos recubrimientos para distinguir dosificaciones unitarias diferentes.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma de dosificación unitaria de forma que una cantidad dada contenga una cantidad de compuesto predeterminada. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan usando
65 un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen-sorbitol, conservantes, aditivos con sabores tales como aceite de menta o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

ES 2 309 206 T3

En caso apropiado, las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación puede también prepararse para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo recubriendo o embebiendo material en partículas en polímeros, cera o similares.

5 Los compuestos de fórmula (I), y sales o solvatos de los mismos, pueden también ser administrados en forma de sistemas de suministro en liposomas, tal como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de fórmula (I) y las sales o solvatos de los mismos, pueden suministrarse también usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos pueden acoplarse también con polímeros solubles tales como vehículos de fármaco que pueden servir como dianas. tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o poli óxido de etileno-polilisina sustituida con restos palmitoilo. Además, 15 los compuestos pueden ser acoplados a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo poli(ácido láctico) poliepsilon caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden ser presentadas en forma de parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede ser suministrado desde el parche por iontoforesis, como se describe de un modo general en Pharmaceutical Research, 1986, 3(6): 318.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden ser formuladas como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para tratamientos de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como pomada o crema tópica. Cuando se formulan en pomada, el ingrediente activo puede emplearse con 30 una base de pomada parafínica o bien soluble en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite-en-agua o una base de agua-en-aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen colirios en los que el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo aceptable, especialmente un disolvente acuoso.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen píldoras, pastillas y colutorios.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o 40 como enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas en el intervalo de por ejemplo 20 a 500 micrómetros, que se administra en la manera en la que se toma el rapé, es decir por inhalación rápida a través del paso nasal desde un 45 recipiente del polvo que se mantiene próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración como pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación incluyen polvos o nubes de partículas finas, que pueden ser generados por medio de varios tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores dosificadores 50 presurizados.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden ser presentadas como formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden ser presentadas en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en condiciones liofilizadas que requieren solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden ser preparadas a partir 60 de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

65 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión; por ejemplo aquellos que son adecuados para administración oral incluyen agentes saborizantes.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado concreto que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y finalmente quedará al criterio del médico o del veterinario. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo cáncer de colon o de mama, estará generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) y por día, y más habitualmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal y por día. Así, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día sería normalmente de 70 a 700 mg, y esta cantidad puede ser administrada en una dosis única al día o, más habitualmente, en varias subdosis al día (como dos, tres, cuatro, cinco o seis), de forma que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato de la misma, puede ser determinada como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) *per se*. Se prevé que dosis similares serían apropiadas para el tratamiento de las otras condiciones mencionadas en el presente texto.

Los compuestos de la presente invención y sus sales y solvatos, pueden ser empleados solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las condiciones mencionadas en el presente texto. En particular, en la terapia anticancerosa, se prevé la combinación con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o de anticuerpos, así como la combinación con terapia quirúrgica y/o radioterapia. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden entonces la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo aceptable farmacéuticamente, o un derivado del mismo fisiológicamente funcional, y el uso de al menos otro método de tratamiento del cáncer. Preferentemente, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo aceptable farmacéuticamente, y al menos otro agente farmacéuticamente activo, preferentemente un agente anti-neoplásico. El compuesto o los compuestos de fórmula (I) y el otro o los otros agentes farmacéuticamente activos pueden ser administrados juntos o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente por cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos de fórmula (I) y el otro u otros agentes farmacéuticamente activos, y los programas de administración relativos en el tiempo se elegirán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales o solvatos de los mismos, y al menos una terapia adicional de tratamiento del cáncer, pueden ser empleados en combinación al mismo tiempo o separadamente en cualquier combinación terapéuticamente apropiada con otras de tales terapias anticancerosas. En una realización, la otra terapia anticancerosa es al menos una terapia quimioterapéutica adicional que incluye la administración de al menos un agente antineoplásico. La administración en combinación de un compuesto de fórmula (I) o las sales o solvatos de los mismos, con otros agentes antineoplásicos puede ser en combinación de acuerdo con la invención mediante la administración concomitante en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos o (2) composiciones farmacéuticas separadas cada una de las cuales incluye uno de los compuestos. Alternativamente, la combinación puede ser administrada separadamente de una manera secuencial en la que un agente anti-neoplásico es administrado primero y el otro después, o viceversa. Tal administración secuencial puede ser próxima o remota en el tiempo.

Los agentes antineoplásicos pueden inducir efectos antineoplásicos de una manera específica del ciclo celular, es decir, son específicos de la fase y actúan como específicos de la fase del ciclo celular, o unen DNA y actúan de una manera no específica del ciclo celular, es decir, son no específicos del ciclo celular y operan por otros mecanismos.

Los agentes antineoplásicos útiles en combinación con los compuestos de fórmula (I) y sales o solvatos de los mismos incluyen los siguientes:

(1) los agentes anti-neoplásicos específicos del ciclo celular incluyen, pero no se limitan a ellos, diterpenoides tales como paclitaxel y su análogo docetaxel; alcaloides de vinca tales como vinblastina, vincristina, vindesina, y vinorelbina; epipodofilotoxinas tales como etoposide y teniposide; fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo y fluorodeoxyiridina; antimetabolitos tales como alopurinol, fludurabina, metotrexato, cladribina, citarabina, mercaptopurina y tioguanina; y camptotecinas tales como 9-amino-camptotecina, irinotecán, topotecán, CPT-11 y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina;

(2) agentes quimioterapéuticos citotóxicos incluyendo, pero sin limitarse a ellos, agentes alquilantes tales como melfalan, clorambucil, ciclofosfamida, mecloretamina, hexametilmelamina, busulfan, carmustina, lomustina, y dacarbazina; antibióticos antitumorales tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina; y complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino; y

(3) otros agentes quimioterapéuticos que incluyen, pero sin limitarse a ellos, anti-estrógenos tales como tamoxifen, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y iodoxifeno; progestrógenos tales como acetato de megestrol; inhibidores de aromatasas tales como anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestan; antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, y acetato de ciproterona; agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y luprolida; inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa tales como finasterida; inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastat; antiprogesterógenos; inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno uroquinasa; inhibidores de la función del factor de crecimiento tales como los inhibidores de las funciones del factor de crecimiento de hepatocitos; erb-B2, erb-B4, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento

derivado de las plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR, y TIE-2, distintos de los inhibidores de VEGFR y TIE-2 descritos en la presente invención); y otros inhibidores de la tirosina quinasa tales como los inhibidores de CDK2 e inhibidores de CDK4.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) y las sales o solvatos de los mismos, son activos como inhibidores de al menos una de las proteína quinasas TIE-2, VEGFR-2, y VEGFR-3.

La presente invención también proporciona por tanto compuestos de fórmula (I) y sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, para ser usados en terapia médica y en particular en el tratamiento de trastornos mediados por al menos una inapropiada actividad de quinasa TIE-2, VEGFR-2, y VEGFR-3.

La inapropiada actividad de quinasa TIE-2, VEGFR-2, y/o VEGFR-3 mencionada en el presente texto es cualquier actividad de quinasa TIE-2, VEGFR-2, y/o VEGFR-3 que se desvíe de la normal actividad de quinasa TIE-2, VEGFR-2, y/o VEGFR-3 esperada en un mamífero en particular. La inapropiada actividad de quinasa TIE-2, VEGFR-2, y/o VEGFR-3 puede tomar la forma, por ejemplo, de un aumento anómalo de la actividad o una aberración en el desarrollo cronológico y/o el control de la actividad de quinasa TIE-2, VEGFR-2, y/o VEGFR-3. Tal inapropiada actividad puede entonces resultar de la sobreexpresión o mutación de la proteína quinasa que conduce a una activación inapropiada o incontrolada. Además, se entiende también que una actividad de quinasa TIE-2, VEGFR-2, y/o VEGFR-3 no deseada puede residir en una fuente anómala, tal como un tumor maligno. Es decir, el nivel de actividad de quinasa TIE-2, VEGFR-2, y/o VEGFR-3 no tiene por qué ser anómalo para ser considerado inapropiado, sino que la actividad deriva de una fuente anómala.

Del mismo modo, la inapropiada angiogénesis mencionada en el presente texto es cualquier actividad angiogénica que se desvíe de la actividad angiogénica normal esperada en un mamífero particular. La angiogénesis inapropiada puede tomar la forma, por ejemplo, de un aumento anormal de la actividad, o una aberración en el desarrollo cronológico y/o el control de la actividad angiogénica. Tal actividad inapropiada puede resultar entonces, por ejemplo, de la sobreexpresión o mutación de una proteína quinasa, que conduce a la activación inapropiada o incontrolada. Además, se ha de entender también que la actividad angiogénica no deseada puede residir en una fuente anómala, tal como un tumor maligno. Es decir, el nivel de actividad angiogénica no tiene por qué ser anómalo para ser considerado inapropiado, sino que la actividad deriva de una fuente anómala.

La presente invención se dirige a métodos para regular, modular o inhibir la quinasa TIE-2, VEGFR-2, y/o VEGFR-3 para la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados con la inapropiada actividad de TIE-2, VEGFR-2 y/o VEGFR-3.

En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de formas susceptibles de cáncer, incluyendo crecimiento tumoral y metástasis. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser usados para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos con ciertas quimioterapias existentes contra el cáncer, y/o ser usados para restablecer la eficacia de ciertas quimioterapias existentes contra el cáncer y de la radiación.

Los compuestos de la presente invención son también útiles en el tratamiento de una o más enfermedades que afectan a los mamíferos, que están caracterizadas por la proliferación celular en el área de los trastornos asociados con neo-vascularización y/o permeabilidad vascular, incluyendo trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, incluyendo artritis y restenosis; trastornos fibróticos incluyendo cirrosis hepática y aterosclerosis; trastornos proliferativos de células mesangiales incluyendo glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes de órganos y glomerulopatías; y trastornos metabólicos incluyendo psoriasis, diabetes mellitus, cicatrización crónica, enfermedades inflamatorias (p. ej. artritis reumatoide), ataque cerebral y enfermedades neurodegenerativas; también retinopatía diabética; degeneración macular; otras enfermedades caracterizadas por la neovascularización ocular, y enfermedades caracterizadas por hemangiomas.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo aceptable farmacéuticamente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno caracterizado por al menos una inapropiada actividad de quinasa TIE-2, VEGFR-2, y VEGFR-3. En una realización preferida, el trastorno es cáncer, p. ej. tumores malignos. Este aspecto de la invención proporciona también tal uso, en el que el trastorno es una enfermedad que afecta a mamíferos, que se caracteriza por la proliferación celular en el área de los trastornos asociados con neo-vascularización y/o permeabilidad vascular, incluyendo los descritos en el presente texto.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo aceptable farmacéuticamente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, p. ej. tumores malignos.

El mamífero que requiere el tratamiento con un compuesto de la presente invención es típicamente un ser humano.

En otra realización, cantidades terapéuticamente efectivas de (a) los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos, y (b) agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento, pueden ser administradas en combinación a un mamífero para el tratamiento de un trastorno mediado por al menos una de las actividades inapropiadas de quinasas TIE-2, VEGFR-2 y VEGFR-3, por ejemplo en el tratamiento del cáncer, p. ej. de tumores

malignos. Tales receptores del factor de crecimiento incluyen, por ejemplo, EGFR, PDGFR, erbB3, erbB4, VEGFR y/o TIE-2. Los receptores del factor de crecimiento y los agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (6): 803-818, y en Shawver *et al.* DDT vol. 2, n° 2, febrero de 1997.

Los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos, y el agente para inhibir la función del receptor del factor de crecimiento, pueden ser empleados en combinación concomitantemente o secuencialmente en cualquier combinación terapéuticamente apropiada. La combinación puede ser empleada en combinación de acuerdo con la invención por administración concomitantemente en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos, o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluyen cada una de ellas uno de los compuestos. Alternativamente, la combinación puede ser administrada separadamente de una manera secuencial en la que uno se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar, o viceversa. Tal administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para ser usado en el tratamiento de un trastorno en un mamífero, estando dicho trastorno caracterizado por una inapropiada angiogénesis. En una realización, la actividad angiogénica inapropiada se debe a al menos una inapropiada actividad de VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 o TIE-2. En otra realización, la angiogénesis inapropiada es debida a al menos una inapropiada actividad de quinasa VEGFR2, VEGFR3 y TIE-2. En una realización preferida, la actividad angiogénica inapropiada se debe a al menos una inapropiada actividad de quinasa VEGFR2 y TIE-2. En otra realización más, el uso incluye además el uso de un inhibidor de VEGFR2 para preparar dicho medicamento. Preferentemente, el trastorno es cáncer, p. ej. tumores malignos. Este aspecto de la invención proporciona también tales usos en los que el trastorno es una enfermedad que afecta a mamíferos, que se caracteriza por la proliferación celular en el área de los trastornos asociados con la neovascularización y/o la permeabilidad vascular, incluyendo los descritos en el presente texto.

La combinación de un compuesto de fórmula (I) o sales o solvatos del mismo, con un inhibidor de VEGFR2, puede ser empleada en combinación de acuerdo con la invención mediante la administración concomitantemente en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos, o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluyen cada una de ellas uno de los compuestos. Alternativamente, la combinación puede ser administrada separadamente de una manera secuencial en la que uno se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar, o viceversa. Tal administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo.

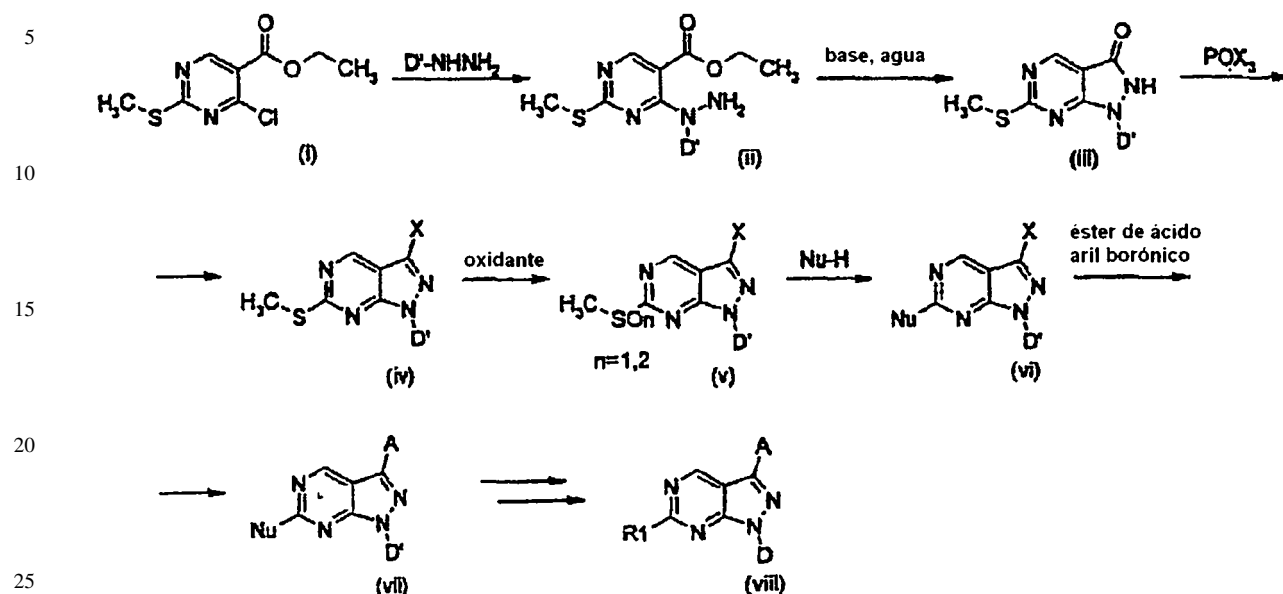
Los compuestos de esta invención pueden ser preparados por diversos métodos, incluyendo química estándar. Cualquier variable anteriormente definida continuará teniendo el significado definido anteriormente a menos que se indique otra cosa. Más adelante se exponen métodos de síntesis generales ilustrativos, y después los compuestos específicos de la invención se preparan en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica, como se expone en parte por los esquemas de síntesis que siguen. En todos los esquemas descritos a continuación, queda bien entendido que se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos, cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de la síntesis orgánica (T. W. Green and P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa de la síntesis del compuesto que sea conveniente, usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procedimientos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución serán consistentes con la preparación de compuestos de Fórmula (I). Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de Fórmula (I). En consecuencia, la presente invención incluye ambos posibles estereoisómeros, e incluye no solo los compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto en forma de enantiómero simple, puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, de un intermedio o de un material de partida, puede realizarse por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la secuencia de síntesis ilustrada en los Esquemas 1 y 2, que contienen una ruta general para la síntesis de las pirazolo[3,4-d]pirimidinas diana. Los detalles específicos de las rutas de síntesis de acuerdo con el Esquema 1 y 2 se muestran en los Ejemplos que siguen.

La pirazolopirimidina (iii) se prepara por el método descrito por Hauser *et al.* (J. Org. Chem. (1960), 1570; J. Org. Chem. (1961), 451). El cloruro (i) se hace reaccionar con una hidrazina apropiada para dar el compuesto (ii), que después es ciclizado para dar la pirazolopirimidina deseada (iii) por tratamiento con una base, tal como una solución acuosa de hidróxido potásico. Este compuesto se trata después con oxiclورو de fósforo para dar (iv). La reacción de (iv) con un oxidante, tal como mCBPA u Oxone pero sin limitarse a ellos, da el correspondiente sulfóxido (n=1) o sulfona (n=2). El tratamiento de (v) con un nucleófilo escogido da (vi). El acoplamiento de Suzuki de (v) con un ácido borónico en presencia de una base y un catalizador de metal de transición, tal como complejo de paladio, da el producto de acoplamiento deseado (vii). De acuerdo con la naturaleza específica de los sustituyentes Nu, D' y A', se realizan entonces manipulaciones químicas estándar para permitir el aislamiento del producto final deseado (viii).

Esquema 1

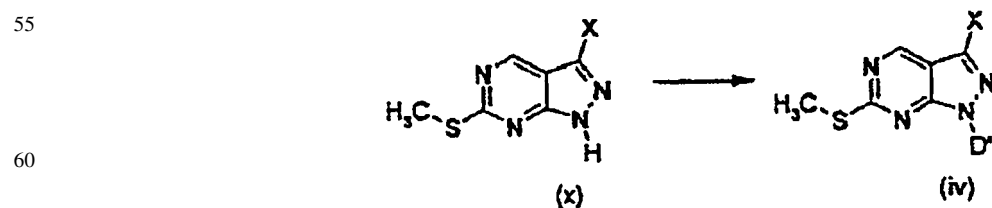


Alternativamente en el Esquema 1, podría realizarse una reacción de acoplamiento en el producto intermedio (iv), dando el producto intermedio (ix). La reacción de (ix) con un oxidante, seguida por el tratamiento con un nucleófilo, proporcionaría el producto intermedio (vi).



Alternativamente, en el Esquema 1, puede usarse hidrazina para proporcionar compuestos representados en el Esquema 2 (ix). Estos pueden ser sustituidos usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, desplazamientos de Mitsunobu, alquilación con electrófilos en presencia de una base, acoplamientos de arilo catalizados con metal de transición, adiciones de Michael, y acoplamientos de alilo π catalizados con metal de transición.

Esquema 2



Ejemplos

Ciertas realizaciones de la presente invención serán ahora ilustradas solamente a título de ejemplo. Los datos físicos dados para los compuestos ejemplificados son consistentes con la estructura asignada de esos compuestos.

ES 2 309 206 T3

Como se usa en el presente texto, los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos, son consistentes con los usados en la literatura científica actual, por ejemplo el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Se usan generalmente las abreviaturas estándar de una letra o de tres letras para designar restos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L, a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de suministradores comerciales y se usaron sin más purificación. Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden ser usadas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

g (gramos)

L (litros)

μ L (microlitros)

M (molar)

i.v. (intravenosa)

MHz (megahertz)

mmol (milimoles)

min (minutos)

p. de f. (punto de fusión)

Rt (tiempo de retención)

MeOH (metanol)

TEA (triethylamina)

TFAA (anhídrido trifluoroacético)

DMSO (dimetilsulfóxido)

DME (1,2-dimetoxietano)

DCE (dicloroetano)

DMPU (N,N'-dimetilpropilenurea)

CDI (1,1-carbonildiimidazol)

IBCF (cloroformiato de isobutilo)

HOAc (ácido acético)

HOSu (N-hidroxisuccinimida)

mg (miligramos)

mL (mililitros)

psi (libras por pulgada cuadrada)

mM (milimolar)

Hz (herzio)

mol (moles)

t.a. (temperatura ambiente)

h (horas)

TLC (cromatografía en capa fina)

ES 2 309 206 T3

	RP (fase inversa)
	i-PrOH (isopropanol)
5	TFA (ácido trifluoroacético)
	THF (tetrahidrofurano)
	AcOEt (acetato de etilo)
10	DCM (diclorometano)
	DMF (N,N-dimetilformamida)
15	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)
	mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico)
	EDC (hidrocloruro de etilcarbodiimida)
20	BOC (terc-butiloxycarbonilo)
	Fmoc (9-fluorofenilmetoxycarbonilo)
25	DCC (diciclohexilcarbodiimida)
	CBZ (benciloxycarbonilo)
	Ac (acetilo)
30	atm (atmósfera)
	TMS (trimetilsililo)
35	TBS (t-butiltrimetilsililo)
	BSA (albúmina de suero bovino)
	HRP (peroxidasa de rábano picante)
40	TMSE (2-(trimetilsilil)etilo)
	TIPS (triisopropilsililo)
45	DMAP (4-dimetilamino piridina)
	ATP (trifosfato de adenosina)
	DMEM (medio Eagle modificado por Dulbecco)
50	HPLC (cromatografía de líquidos de alta presión)
	BOP (bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico cloruro)
55	TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio)
	HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio)
	HEPES (ácido 4-(2-hidroxietyl(-1-piperazina-etanosulfónico)
60	DPPA (difenilfosforil-azida)
	fHNO ₃ (HNO ₃ fumante) y
65	EDTA (ácido etilendiaminatetraacético).

ES 2 309 206 T3

Todas las referencias a éter son al dietil-éter; el término salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte y a temperatura ambiente, a menos que se indique otra cosa.

Los espectros de ^1H NMR (en adelante, también "NMR") se obtuvieron en un instrumento Varian VXR-300, Varian-Unity-300, Varian-Unity-400, un Bruker AVANCE-400, un General Electric QE-300 o un espectrómetro Bruker AM 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades herzio (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades aparentes y se designan con s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete), m (multiplete), br ("broad", ancho).

Los espectros de masas se ejecutaron en un sistema LC/MS de acceso abierto usando ionización por electropulverización. Condiciones de LC: 4,5% a 90% de CH_3CN (0,02% de TFA) en 3,2 min. con una retención de 0,4 min. y un re-equilibrado de 1,4 min.; detección por MS, UV a 214 nm, y un detector de dispersión de luz (ELS). Columna: 1 X 40 mm Aquasil (C18).

Para HPLC analítica: se inyectaron apr. 0,05 mg de las mezclas de reacción en 5 μL de DMSO en una columna Zorbax Eclipse XDB-C18 de 4,6 X 150 mm d.i. a 3 mL/min con un gradiente de 10 min. de 5% de CH_3CN (0,1% de TFA) a 95% de CH_3CN (0,1% de TFA) en H_2O (0,1% de TFA).

Para HPLC preparativa: se inyectaron apr. 50 mg de los productos finales en 50 μL de DMSO en una columna YMC CombiPrep ODS-A de 50 X 200 mm d.i. a 20 mL/min con un gradiente de 10 min. de 10% de CH_3CN (0,1% de TFA) a 90% de CH_3CN (0,1% de TFA) en H_2O (0,1% de TFA) y una retención de 2 min. La cromatografía rápida se efectuó sobre gel de sílice Merck 60 (malla 230-400).

Los espectros de infrarrojos (IR) fueron obtenidos en un espectrómetro Nicolet 510 FT-IR usando una célula de NaCl de 1 mm. La mayor parte de las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina en placas de gel de sílice E. Merck de 0,25 mm (60F-254), se visualizaron con luz UV, ácido fosfomolibdico al 5% en etanol o solución de p-anisaldehído.

La nomenclatura se hace usando la utilidad autónoma de ISISDRAW.

Ejemplo 1

Preparación de éster etílico del ácido 4-(N-metil-hidrazino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico

Una solución de metil-hidrazina (4,0 g, 0,087 mol, 2 eq) en etanol (50 mL) fue añadida lentamente a una solución de 4-cloro-2-metiltio-5-pirimidinacarboxilato de etilo (10 g, 0,043 mol) en etanol (50 mL) mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 15°C. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se añadió agua (100 mL) y el producto formado fue aislado mediante filtración. Después de secar, el producto formado fue recrystalizado en una mezcla 1:1 de tolueno-hexano para dar 7,3 g (69%) de éster etílico del ácido 4-(N-metil-hidrazino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico deseado; LC/MS (m/e) = 243,1 (MH+), R_t = 1,15 min.

Ejemplo 2

Preparación de 1-metil-6-metilsulfanil-1,2-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

Se añadió éster etílico del ácido 4-(N-metil-hidrazino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (6,0 g, 0,025 mol) a una solución acuosa al 10% de hidróxido potásico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos, y después se enfrió a temperatura ambiente. El sistema se acidificó con una solución acuosa de ácido acético al 25% y el producto formado se aisló mediante filtración. El producto crudo fue recrystalizado en una mezcla 3:1 de etanol:agua para dar 4,6 g (95%) de 1-metil-6-metilsulfanil-1,2-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona pura; LC/MS (m/e) = 197,0 (MH+), R_t = 1,30 min.

Ejemplo 3

Preparación de 3-Cloro-1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidina

Se calentó 1-metil-6-metilsulfanil-1,2-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (2,0 g, 0,01 mol) con oxocloruro de fósforo (8 mL) en un tubo sellado a 140°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió después en hielo fundente y se alcalinizó con hidróxido amónico. El producto formado se aisló mediante filtración. El producto crudo se recrystalizó en una mezcla 1:1 de etanol-agua para dar 1,3 g (61%) de 3-cloro-1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina pura; LC/MS (m/e) = 215,0 (MH+), R_t = 1,94 min.

Ejemplo 4

Preparación de 3-bromo-1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se calentó a reflujo 1-metil-6-metilsulfanil-1,2-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (2,0 g, 0,01 mol) con oxibromuro de fósforo (6 g) en acetonitrilo (60 mL). Después se añadió agua (100 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 5°C, se mantuvo durante 1 hora y se filtró para dar 1,6 g (61%) de 3-bromo-1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina pura; ¹H-NMR (DMSO): δ 2,61 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 9,00 (s, 1H), LC/MS (m/e) = 260,8 (MH⁺), Rt = 1,89 min.

Ejemplo 5

Preparación de 3-cloro-6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

A una solución de 3-cloro-1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (214 mg, 1 mmol) en cloroformo (15 mL) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (549 mg, 3 mmol, 3 eq) y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 5 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron a la mezcla de reacción 10 mL de solución 1 M de Na₂CO₃ y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar 3-cloro-6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (250 mg, 95% de rendimiento); LC/MS (m/e) = 260,8 (MH⁺), Rt = 1,81 min.

Ejemplo 6

Preparación de 3-bromo-6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

A una solución de 3-bromo-1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (260 mg, 1 mmol) en cloroformo (15 mL) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (549 mg, 3 mmol, 3 eq) y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 5 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron a la mezcla de reacción 10 mL de solución 1 M de Na₂CO₃ y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar 3-bromo-6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (262 mg, 91% de rendimiento); LC/MS (m/e) = 291,0 (MH⁺). Rt = 1,39 min.

Ejemplo 7

Preparación de 1-bencil-3-bromo-6-metanosulfonil-1-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 1 partiendo de 4-cloro-2-metiltio-5-pirimidinacarboxilato y bencilhidrazina para dar el producto intermedio puro 1-bencil-6-metilsulfanil-1,2-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. La síntesis sigue después como en los Ejemplos 2 y 3 para dar 1-bencil-3-bromo-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina. A una solución de 1-bencil-3-bromo-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (334 mg, 1 mmol) en cloroformo (15 mL) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (549 mg, 3 mmol, 3 eq) y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 5 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron a la mezcla de reacción 10 mL de solución 1M de Na₂CO₃ y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar 1-bencil-3-bromo-6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (291 mg, 78% de rendimiento); LC/MS (m/e) = 369,0 (MH⁺), Rt = 1,95 min.

Ejemplo 8

Preparación de 2-(3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etanol

A una solución de 3-cloro-6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (131 mg, 0,5 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL) se añadió etanolamina (150 mg, 2,5 mmol, 5 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C. Al cabo de 1 hora se añadió agua (20 mL) seguida por acetato de etilo (20 mL). Las capas fueron separadas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo amarillo resultante fue purificado mediante cromatografía en columna (50% acetato de etilo-hexano) para dar 2-(3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etanol (100 mg, 87% de rendimiento); LC/MS (m/e) = 228,2 (MH⁺), Rt = 1,44 min.

Ejemplo 9

Preparación de 3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 8 partiendo de 3-cloro-6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona y N-aminoetilmorfolina para dar el compuesto del título (3-cloro-1-metil-1H-pirazolo

ES 2 309 206 T3

[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,54 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,02 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), LC/MS (m/e) = 297,2 (MH⁺), Rt = 0,95 min.

5 Ejemplo 10

Preparación de (3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-metoxi-etil)-amina

10 Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 8 partiendo de 3-cloro-6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona y 2-metoxietilamina para dar el compuesto del título (3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-metoxi-etil)-amina. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,42 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 8,56 (s, 1H). LC/MS (m/e) = 242,02 (MH⁺). Rt = 1,47 min.

15 Ejemplo 11

Preparación de N'-(3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-N,N-dietil-etano-1,2-diamina

20 Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 8 partiendo de 3-cloro-6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona y N,N-dietiletilendiamina para dar el compuesto del título N'-(3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-N,N-dietil-etano-1,2-diamina; LC/MS (m/e) = 283,0 (MH⁺), Rt = 1,20 min.

Ejemplo 12

25 *Preparación de N'-(3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-N,N-dietil-butano-1,4-diamina*

30 Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 8 partiendo de 3-cloro-6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona y N,N-dietil-1,4-butildiamina para dar el compuesto del título N'-(3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-N,N-dietil-butano-1,4-diamina. LC/MS (m/e) = 311,2 (MH⁺). Rt = 1,22 min.

Ejemplo 13

35 *Preparación de (3-Bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina*

40 Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 8 partiendo de 3-bromo-6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y N-aminoetilmorfolina para dar el compuesto del título (3-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina; ¹H-NMR (DMSO): δ 2,43 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 7,61 (br s, 1H), 8,63 (s, 1H); LC/MS (m/e) = 340,21 (MH⁺), Rt = 1,13 min.

Ejemplo 14

45 *Preparación de (1-bencil-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina*

50 Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 8 partiendo de 1-bencil-3-bromo-6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y N-aminoetilmorfolina para dar el compuesto del título (1-bencil-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina; LC/MS (m/e) = 419,2 (MH⁺), Rt = 1,47 min.

Ejemplo 15

Preparación de 2-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etanol

55 A una solución de 2-(3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etanol (244 mg, 1,07 mmol) en dioxano (21 mL) y H₂O (7 mL) se añadió carbonato potásico anhidro (443 mg, 3,21 mmol, 3 eq), seguido por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (350 mg, 1,6 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción fue desgasificada y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (61 mg, 0,053 mmol, 0,05 eq). Después el sistema se calentó a reflujo durante 24 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Las capas se separaron. La solución orgánica se trató con acetato de etilo (50 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica resultante fue después separada, lavada con salmuera, secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (100% acetato de etilo) para dar 130 mg (42% de rendimiento) de 2-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etanol puro; ¹H-NMR (DMSO): δ 3,44 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,70 (br s, 1H), 5,32 (br s, 2H), 6,65 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,23 (br s, 1 H) 7,64 (d, 2H, J=8,5 Hz), 9,05 (br, 1H); LC/MS (m/e) = 285,4 (MH⁺), Rt = 1,54 min.

ES 2 309 206 T3

Ejemplo 16

Preparación de [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina

- 5 Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 15 partiendo de (3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina para dar el compuesto del título [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina; LC/MS (m/e) = 354,4 (MH⁺), Rt = 1,12 min.

10 Ejemplo 17

Preparación de [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-metoxi-etil)-amina

- 15 Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 15 partiendo de (3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-metoxi-etil)-amina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina para dar el compuesto del título [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-metoxi-etil)-amina; LC/MS (m/e) = 299,0 (MH⁺), Rt = 1,42 min.

20 Ejemplo 18

Preparación de N-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N',N'-dietil-etano-1,2-diamina

- 25 Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 15 partiendo de N'-(3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-N,N-dietil-etano-1,2-diamina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina para dar el compuesto del título N-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N',N'-dietil-etano-1,2-diamina; ¹H-NMR (MeOH): δ 1,38 (m, 6H), 3,36 (m, 4H), 3,82 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,46 (d, 2H, J=8,4 Hz), 8,09 (d, 2H, J=8,4 Hz), 9,18 (s, 1H), LC/MS (m/e) = 340,2 (MH⁺), Rt = 0,98 min.

30 Ejemplo 19

Preparación de N-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N',N'-dietil-butano-1,4-diamina

- 35 Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 15 partiendo de N'-(3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-N,N-dietil-butano-1,4-diamina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina para dar el compuesto del título N-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N',N'-dietil-butano-1,4-diamina; ¹H-NMR (MeOH): δ 1,33 (m, 6H), 1,86 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,82 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,44 (d, 2H, J=8,4 Hz), 8,07 (d, 2H, J=8,4 Hz), 9,23 (s, 1H); LC/MS (m/e) = 368,2 (MH⁺), Rt = 1,20 min.

Ejemplo 20

- 45 *Preparación del terc-butil-éster del ácido {2-metil-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-carbámico*

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 15 partiendo de (3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y terc-butil-éster del ácido [2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-carbámico para dar el compuesto del título terc-butil-éster del ácido {2-metil-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-carbámico; LC/MS (m/e) = 468,2 (MH⁺), Rt = 1,40 min.

Ejemplo 21

55 *Preparación de [3-(3-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina*

- Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 15 partiendo de (3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y ácido 3-anilino-borónico para dar el compuesto del título [3-(3-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina; LC/MS (m/e) = 354,4 (MH⁺), Rt = 1,18 min.

65

Ejemplo 22

Preparación de terc-butil-éster del ácido {2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-carbámico

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 15 partiendo de (3-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pi-rimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y terc-butil-éster del ácido [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-carbámico para dar el compuesto del título terc-butil-éster del ácido {2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-carbámico; LC/MS (m/e) = 472,2 (MH⁺), Rt = 1,72 min.

Ejemplo 23

Preparación de [(amino-trifluorometil-fenil)-metil-1 H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 15 partiendo de (3-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y (4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-trifluorometil-fenilamina para dar el compuesto del título {[(amino-trifluorometil-fenil)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina; LC/MS (m/e) = 422,3 (MH⁺), Rt = 0,99 min.

Ejemplo 24

Preparación de [3-(4-amino-fenil)-1-bencil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N',N'-dietil-etano-1,2-diamina

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 15 partiendo de 1-bencil-3-bromo-6-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina para dar el compuesto del título [3-(4-amino-fenil)-1-bencil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N',N'-dietil-etano-1,2-diamina; LC/MS (m/e) = 429,0 (MH⁺), Rt = 1,42 min.

Ejemplo 25

Preparación de terc-butil éster del ácido {3-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-bencil}-carbámico

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 15 partiendo de (3-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y terc-butil-éster del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-carbámico para dar el compuesto del título terc-butil éster del ácido {3-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-bencil}-carbámico; LC/MS (m/e) = 468,4 (MH⁺), Rt = 1,39 min.

Ejemplo 26

Preparación de [3-(4-amino-3-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina

Se disolvió terc-butil-éster del ácido {2-metil-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-carbámico (468 mg, 1 mmol) en 10 mL de ácido trifluoroacético. Al cabo de una hora, la mezcla de reacción se evaporó, y se añadió metanol (10 mL) seguido por agua (10 mL). La mezcla de reacción fue después neutralizada con NaOH 1M hasta pH 8 y el producto se filtró y se secó para dar [3-(4-amino-3-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina puro; LC/MS (m/e) = 368,2 (MH⁺), Rt = 1,02 min.

Ejemplo 27

Preparación de [3-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 26 partiendo de terc-butil-éster del ácido {2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-carbámico para dar el compuesto del título [3-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina; LC/MS (m/e) = 372,0 (MH⁺), Rt = 1,12 min.

ES 2 309 206 T3

Ejemplo 28

Preparación de [3-(3-aminometil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina

- 5 Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 26 partiendo de terc-butil-éster del ácido {3-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-bencil}-carbámico para dar el compuesto del título [3-(3-aminometil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina; LC/MS (m/e) = 368,4 (MH⁺), Rt = 0,80 min.

10 Ejemplo 29

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

- 15 A una solución de 2-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etanol (25,4 mg, 0,1 mmol) en N-metilpiridina (0,5 mL) se añadió isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo (22 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, controlando mediante TLC. Después se evaporó la mezcla y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea pura en forma de su sal de TFA; ¹H-NMR (DMSO): δ 3,46 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,11 (br s, 1H), 4,72 (br s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,93 (m, 2H), 8,58 (br s, 1 H), 8,95 (m, 1H), 9,13 (br s, 1H), 9,40 (br s, 1H); LC/MS (m/e) = 490,2 (MH⁺).

25 Ejemplo 30

Preparación de 2-(3-{4-[3-(fluoro-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etil éster del ácido (fluoro-trifluorometil-fenil)-carbámico

- 30 A una solución de 2-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etanol (25,4 mg, 0,1 mmol) en N-metilpirrolidinina (0,5 mL) se añadió isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo (22 mg, 0,11 mmol, 2,1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente mientras se controla mediante TLC. La mezcla fue después evaporada y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 2-(3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etil éster del ácido (2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-carbámico; ¹H-NMR (DMSO): δ 3,71 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,34 (m, 2H), 7,41-7,60 (m, 4H), 7,92 (d, 2H, J=8,4 Hz), 8,11 (br s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,94 (s, 1 H), 9,15 (s, 1H), 9,36 (br s, 1H), 9,75 (br s, 1H); LC/MS (m/e) = 695,2 (MH⁺).

40 Ejemplo 31

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

- 45 Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo para dar el compuesto del título 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 559,2 (MH⁺), Rt = 1,95 min.

50 Ejemplo 32

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

- 55 Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-metoxi-etil)-amina e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo para dar el compuesto del título 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 504,0 (MH⁺), Rt = 2,29 min.

60

65

ES 2 309 206 T3

Ejemplo 33

Preparación de 1-{4-[(2-dietilamino-etilamino)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de N-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N',N'-dietil-etano-1,2-diamina e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil para dar el compuesto del título 1-{4-[(2-dietilamino-etilamino)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 545,0 (MH⁺), Rt = 2,07 min.

Ejemplo 34

Preparación de 1-{4-[(4-dietilamino-butilamino)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de N-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N',N'-dietil-butano-1,2-diamina e isocianato de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo para dar el compuesto del título 1-{4-[(4-dietilamino-butilamino)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 573,2 (MH⁺), Rt = 2,02 min.

Ejemplo 35

Preparación de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

A la solución de [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (110 mg, 0,31 mmol) en 5 mL de TF anhidro se añadió fenil-éster del ácido (5-terc-butil-isoxazol-3-il)-carbámico (96 mg, 0,37 mmol, 1,2 eq) seguido por trietilamina (37 mg, 0,37 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 16 horas y después se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH) para dar 82 mg de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea pura; LC/MS (m/e) = 520,4 (MH⁺), Rt = 2,16 min.

Ejemplo 36

Preparación de 1-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-tiourea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3-trifluorometil-feniltioisocianato para dar el compuesto del título 1-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-tiourea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 557,4 (MH⁺), Rt = 1,75 min.

Ejemplo 37

Preparación de 1-(cloro-trifluorometil-fenil)-3-{4-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 2-cloro-5-trifluorometil-fenilisocianato para dar el compuesto del título 1-(cloro-trifluorometil-fenil)-3-{4-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 574,8 (MH⁺), Rt = 2,12 min.

Ejemplo 38

Preparación de 1-(3-etil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3-etilfenilisocianato para dar el compuesto del título 1-(3-etil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 501,2 (MH⁺), Rt = 1,65 min.

ES 2 309 206 T3

Ejemplo 39

Preparación de 1-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-naftalen-2-il-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 2-naftilisocianato para dar el compuesto del título 1-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-naftalen-2-il-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 523,2 (MH⁺), Rt = 1,87 min.

Ejemplo 40

Preparación de 1-(3-acetil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3-acetilfenilisocianato para dar el compuesto del título 1-(3-acetil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 514,6 (MH⁺), Rt = 1,60 min.

Ejemplo 41

Preparación de 1-(bis-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3,5-bis(trifluorometil)fenilisocianato para dar el compuesto del título 1-(bis-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 609,4 (MH⁺), Rt = 2,04 min.

Ejemplo 42

Preparación de 1-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3-trifluorometilfenilisocianato para dar el compuesto del título 1-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 541,4 (MH⁺), Rt = 1,82 min.

Ejemplo 43

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{metil-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-3-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 2-fluoro-5-trifluorometilfenilisocianato para dar el compuesto del título 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{metil-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 573,2 (MH⁺), Rt = 1,90 min.

Ejemplo 44

Preparación de 1-(cloro-trifluorometil-fenil)-3-{metil-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-3-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 2-cloro-5-trifluorometilfenilisocianato para dar el compuesto del título 1-(cloro-trifluorometil-fenil)-3-{metil-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 589,0 (MH⁺), Rt = 2,00 min.

ES 2 309 206 T3

Ejemplo 45

Preparación de 1-(3-etil-fenil)-3-{2-metil-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-3-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3-etilfenilisocianato para dar el compuesto del título 1-(3-etil-fenil)-3-{2-metil-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 515,4 (MH⁺), Rt = 1,80 min.

Ejemplo 46

Preparación de 1-{2-metil-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-naftalen-2-il-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-3-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 2-naftilisocianato para dar el compuesto del título 1-(3-etil-fenil)-3-{2-metil-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 537,2 (MH⁺), Rt = 1,92 min.

Ejemplo 47

Preparación de 1-(bis-trifluorometil-fenil)-3-{metil-[metil-(2-morfolin-4-il-metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-3-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3,5-bis(trifluorometil)fenilisocianato para dar el compuesto del título 1-(bis-trifluorometil-fenil)-3-{metil-[metil-(2-morfolin-4-il-metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 623,0 (MH⁺), Rt = 2,14 min.

Ejemplo 48

Preparación de 1-{2-metil-4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil-amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-3-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3-trifluorometilfenilisocianato para dar el compuesto del título 1-{2-metil-4-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 555,2 (MH⁺), Rt = 1,85 min.

Ejemplo 49

Preparación de 1-{2-fluoro-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato para dar el compuesto del título 1-{2-fluoro-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 577,2 (MH⁺), Rt = 2,47 min.

Ejemplo 50

Preparación de 1-{4-[bencil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(fluoro-trifluorometil-fenil)-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-fenil)-1-bencil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato para dar el compuesto del título 1-{4-[bencil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(fluoro-trifluorometil-fenil)-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 635,2 (MH⁺), Rt = 2,12 min.

Ejemplo 51

Preparación de 1-{4-[bencil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(fluoro-trifluorometil-fenil)-tiourea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-fenil)-1-bencil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3-trifluorometil-feniltioisocianato para dar el compuesto del título 1-{4-[bencil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(fluoro-trifluorometil-fenil)-tiourea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 633,2 (MH⁺), Rt = 1,95 min.

Ejemplo 52

Preparación de 1-{4-[bencil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(etil-fenil)-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-fenil)-1-bencil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3-etil-fenil isocianato para dar el compuesto del título 1-{4-[bencil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(etil-fenil)-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 577,3 (MH⁺), Rt = 1,89 min.

Ejemplo 53

Preparación de 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3,5-bistrifluorometil-fenilisocianato para dar el compuesto del título 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 627,2 (MH⁺), Rt = 2,20 min.

Ejemplo 54

Preparación de 1-(3-acetil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3-acetil-fenilisocianato para dar el compuesto del título 1-(3-acetil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 533,2 (MH⁺), Rt = 1,64 min.

Ejemplo 55

Preparación de 1-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-naftalen-2-il-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 2-naftilisocianato para dar el compuesto del título 1-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-naftalen-2-il-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 541,4 (MH⁺), Rt = 2,17 min.

Ejemplo 56

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-(2-trifluorometil-fenil)-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [(amino-trifluorometil-fenil)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato para dar el compuesto del título 1-(2,5-fluoro-trifluorometil-fenil)-3-{[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-(2-trifluorometil-fenil)-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 627,0 (MH⁺), Rt = 2,49 min.

Ejemplo 57

Preparación de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]]pirimidin-3-il}-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 35 partiendo de [3-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina para dar el compuesto del título 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]]pirimidin-3-il}-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; ¹H-NMR (DMSO): δ 1,30 (s, 9H), 2,45 (m, 8H), 3,58 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,91 (s, 1H); LC/MS (m/e) = 538,2 (MH⁺), Rt = 1,90 min.

Ejemplo 58

Preparación de 1-{2-metil-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]]pirimidin-3-il}-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-tiourea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 29 partiendo de [3-(4-amino-3-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 3-trifluorometilfeniltioisocianato para dar el compuesto del título 1-{2-metil-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]]pirimidin-3-il}-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-tiourea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 571,2 (MH⁺), Rt = 1,77 min.

Ejemplo 59

Preparación de 4-(1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenilamina

A una solución de 3-bromo-1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (2,6 g, 10 mmol) en dioxano (40 mL) y H₂O (20 mL) se añadió carbonato potásico anhidro (4,14 g, 30 mmol, 3 eq), seguido por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,28 g, 15 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción fue desgasificada y se añadió tetraquis (trifenilfosfina)paladio (58 mg, 0,5 mmol, 0,05 eq). Después el sistema se calentó a reflujo durante 24 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con agua (150 mL) y se enfrió a 0°C y se dejó asentar durante tres horas. Después se filtró la mezcla resultante. El filtrado se secó en estufa bajo vacío durante la noche para dar 1,66 g (61% de rendimiento) de 4-(1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenilamina; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,69 (s, 3H), 3,90 (br s, 2H), 4,08 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 9,11 (s, 1H); LC/MS (m/e) = 272,4 (MH⁺). Rt = 1,57 min.

Ejemplo 60

Preparación de terc-butil-éster del ácido [4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico

A la solución de 4-(1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenilamina (680 mg, 2,4 mmol) en 10 mL de 1,4-dioxano anhidro se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (791 mg, 3,6 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 24 horas, después se añadieron 0,5 eq más de dicarbonato de di-terc-butilo. Al cabo de 18 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente, y la mezcla de reacción cruda se trituró con hexanos y se filtró para dar un sólido marrón claro (830 mg, 91% de rendimiento) de terc-butiléster del ácido [4-(1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico; LC/MS (m/e) = 372,5 (MH⁺).

A una solución de terc-butiléster del ácido [4-(1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico (830 mg, 2,2 mmol) en 20 mL de cloruro de metileno, se añadió ácido 3-cloro-peroxibenzoico (827 mg, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, pasadas las cuales se añadió 1 mmol más de ácido 3-cloro-peroxibenzoico. Al cabo de 2 horas se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa concentrada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El producto final se obtuvo mediante cromatografía en columna (0-5% metanol/cloruro de metileno) para dar terc-butil-éster del ácido [4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico (600 mg, 1,4 mmol) en forma de un sólido verde claro; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,58 (s, 9H), 3,8 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 6,67 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 9,46 (s, 1H); LC/MS (m/e) = 404,46 (MH⁺).

Ejemplo 61

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(4-{metil-6-(2-oxopirrolidin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-urea

A una solución de terc-butil-éster del ácido [4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico (162 mg, 0,4 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL) se añadió 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (112 µL, 0,8 mmol, 2 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C. Al cabo de 2 horas se añadió agua (20 mL), seguida por

ES 2 309 206 T3

cloruro de metileno (20 mL). Las capas fueron separadas. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó: LC/MS (m/e) = 466,2 (MH⁺), Rt = 2,05 min.

El material crudo se disolvió en 10 mL de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El TFA se eliminó, y el sólido resultante se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para dar 1-{3-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-propil}-pirrolidin-2-ona; HPLC analítica (Zorbax, C18) Rt = 3,515 min, LC/MS (m/e) = 366,44 (MH⁺).

A una solución de 1-{3-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-propil}-pirrolidin-2-ona (30 mg, 0,08 mmol) en DCM (1 mL) se añadió 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato (22 mg, 0,11 mmol) y 2 gotas de base de Hunigs. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente mientras se controla con TLC. La mezcla fue después evaporada y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-oxopirrolidin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea pura en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 490,2 (MH⁺), Rt = 2,15.

Ejemplo 62

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(bencilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 61 partiendo de terc-butil-éster del ácido [4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico y bencil-amina para proporcionar el compuesto del título 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(bencilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 536,0 (MH⁺), Rt = 2,6 min.

Ejemplo 63

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-cloroanilino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 61 partiendo de terc-butil-éster del ácido [4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico y 3-cloro-anilina para proporcionar el compuesto del título 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-cloroanilino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 556,0 (MH⁺), Rt = 2,99 min.

Ejemplo 64

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(4-metil-[3-(4-metil-piperazina-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 61 partiendo de terc-butil-éster del ácido [4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico y 4-metil-1-propilamino-piperazina para proporcionar el compuesto del título 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(4-metil-[3-(4-metil-piperazina-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 586,2 (MH⁺), Rt = 2,00 min.

Ejemplo 65

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(4-[metil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil)-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 61 partiendo del terc-butil éster del ácido [4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico y metil-piperidina-4-ilamina para proporcionar el compuesto del título 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(4-[metil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 543,5 (MH⁺).

Ejemplo 66

Preparación de 2,5-dicloro-{4-[1-metil-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-tiofeno-3-sulfonamida

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 61 partiendo de terc-butil éster del ácido [4-(6-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico, 4-metil-1-propilamino piperazina y cloruro de 2,5-dicloro tiofeno-3-sulfonilo para proporcionar el compuesto del título 2,5-dicloro-{4-[1-metil-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-tiofeno-3-sulfonamida en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 547,4 (MH⁺).

Ejemplo 67

Preparación de 2,3-dicloro-N-{4-(1-metil-6-(2-oxopirrolidin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-bencenosulfonamida

A una solución de terc-butil-éster del ácido [4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico (162 mg, 0,4 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL) se añadió 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (112 μ L, 0,8 mmol, 2 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C.

Al cabo de 2 horas, se añadió agua (20 mL), seguida por DCM (20 mL). Las capas fueron separadas. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó: LC/MS (m/e) = 466,2 (MH⁺), Rt = 2,05 min.

El material crudo se disolvió en 10 mL de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El TFA se eliminó, y el sólido resultante se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para dar 1-{3-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-propil}-pirrolidin-2-one; HPLC (Zorbax, C18) Rt = 3,515, LC/MS (m/e) = 366,44 (MH⁺).

A una solución de 1-{3-[3-(4-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-propil}-pirrolidin-2-ona (30 mg, 0,08 mmol) en DCM (1 mL) se añadió cloruro de 2,3-diclorofenilsulfonilo (27 mg, 0,11 mmol) y 2 gotas de base de Hunigs. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente mientras se controla mediante TLC. Después se evaporó la mezcla el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 2,3-dicloro-N-{4-(1-metil-6-(2-oxopirrolidin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-bencenosulfonamida en forma de su sal de TFA. LC/MS (m/e) = 574,0 (MH⁺), Rt = 2,12 min.

Ejemplo 68

Preparación de 2,3-dicloro-{4-[1-metil-6-[1-metil-piperadin-4-ilamino]-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-bencenosulfonamida

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 67 partiendo de terc-butil-éster del ácido [4-(6-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico y 1-metil-piperidina-4-ilamina para proporcionar el compuesto del título 2,3-dicloro-{4-[1-metil-6-[1-metil-piperadin-4-ilamino]-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-bencenosulfonamida en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 546,0 (MH⁺), Rt = 1,89 min.

Ejemplo 69

Preparación de terc-butil éster del ácido [4-(6-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico

A una solución de terc-butil-éster del ácido [4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico (140 mg, 0,34 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) en un tubo sellable, se añadieron 5 mL de NH_4OH . El tubo fue sellado y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente, y el sólido resultante se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el terc-butil éster del ácido [4-(6-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico deseado; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,9 (s, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 8,77 (s, 1H); LC/MS (m/e) = 342,0 (MH⁺), Rt = 1,64 min.

Ejemplo 70

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[6-acetilamino-1-metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-urea

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 61 partiendo de terc-butil-éster del ácido [4-(6-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico y anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[6-acetilamino-1-metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-urea en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 488,2 (MH⁺), Rt = 2,12 min.

Ejemplo 71

Preparación de 2,3-dicloro-N-{4-(6-(acilamino)-1-metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-bencenosulfonamida

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 67 partiendo de terc-butil-éster del ácido [4-(6-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il-fenil)]carbámico y anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título 2,3-dicloro-N-{4-(6-(acilamino)-1-metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-bencenosulfonamida en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 490,8 (MH⁺), Rt = 1,84 min.

Ejemplo 72

Preparación de 3-cloro-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidina

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 1 partiendo de 4-cloro-2-metiltio-5-pirimidinacarboxilato e hidrazina. La síntesis sigue después como en el Ejemplo 2 y 3 para dar 3-cloro-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en forma de un sólido amarillo claro; LC/MS (m/e) = 201,2 (MH⁺), Rt = 1,42 min.

Ejemplo 73

Preparación de 3-cloro-1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se disolvió trifenilfosfina (387 mg, 1,5 mmol) en THF (15 mL) y la solución se enfrió a -78°C. Se añadió lentamente azodicarboxilato de dietilo (225 µL, 1,5 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 5 min. y después se añadió isopropanol (115 µL, 1,5 mmol) gota a gota. Después de agitar 5 minutos más, se añadió la 3-cloro-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (305 mg, 1,6 mmol) en forma de un sólido. La suspensión resultante se mantuvo a -78°C durante 5 min y después se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar se obtuvo la 3-cloro-1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina deseada por cromatografía en columna (0-5% MeOH/cloruro de metileno); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,46 (d, 1H), 2,66 (s, 3H), 4,53 (q, 6H), 8,87 (s, 1H); LC/MS (m/e) = 243,0 (MH⁺), Rt = 2,25 min.

Ejemplo 74

Preparación de 3-cloro-1-isopropil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 5 partiendo de 3-cloro-1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina para proporcionar el compuesto del título; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,37 (d, 1H), 3,37 (s, 3H), 4,44 (q, 6H), 9,16 (s, 1H); LC/MS (m/e) = 243,0 (MH⁺), Rt = 2,25 min.

Ejemplo 75

Preparación de (3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 8 partiendo de 3-cloro-6-metanesulfonil-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona y N-aminoetilmorfolina para dar el compuesto del título (3-cloro-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina; LC/MS (m/e) = 324,81 (MH⁺), Rt = 1,40 min.

Ejemplo 76

Preparación de [3-(4-amino-fenil)-1-isopropil-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina

Se prepara como se describió anteriormente en el Ejemplo 15 partiendo de (3-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina para dar el compuesto del título [3-(4-amino-fenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina; LC/MS (m/e) = 382,2 (MH⁺), Rt = 1,17 min.

Ejemplo 77

Preparación de 2,3-dicloro-N-{4-(1-isopropil-6-(2-morfolin-4-il-éter)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-bencenosulfonamida

La [3-(4-amino-fenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (20 mg, 0,05 mmol) se disolvió en piridina (1 mL) y se añadió el cloruro de 2,3-diclorofenilsulfonilo (15 mg, 0,06 mmol). Al cabo de 2 horas la mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar 2,3-dicloro-N-{4-(1-metil-6-(2-morfolin-4-il-éter)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-bencenosulfonamida en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 590,0 (MH⁺), Rt = 2,05 min.

Ejemplo 78

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(2-morfolin-4-il-etil)-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea

A una solución de [3-(4-amino-fenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (20 mg, 0,05 mmol) disuelta en piridina (1 mL) y se añadió 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato (22 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue purificada mediante

ES 2 309 206 T3

HPLC preparativa para dar 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(2-morfolin-4-il-etil)-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea pura en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 587,2 (MH⁺), Rt = 2,19 min.

5 Ejemplo 79

Preparación de 4-(6-metanosulfonyl-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil-amina

Se trató el *tert*-butil-éster del ácido [4-(6-metanosulfonyl-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]carbámico (1,49 g, 3,70 mmol) con TFA (30% en CH₂Cl₂, 40 ml) a temperatura ambiente durante 1 hr. El disolvente se eliminó en rotavapor, el residuo se recogió en 5% Na₂CO₃ (50 ml) y el producto se extrajo mediante CH₂Cl₂ x 10, los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron dejando 750 mg en forma de un sólido amarillo claro; LC/MS (m/e) = 304 (MH⁺).

15 Ejemplo 80

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

Se trató 4-(6-metanosulfonyl-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil-amina (413 mg, 1,36 mmol) del Ejemplo 79 con 2-fluoro-5-trifluorometil-fenil isocianato (237 µl, 1,2 equiv.) en CH₂Cl₂ (50 ml) durante 16 horas. La mezcla se concentró en rotavapor hasta aproximadamente 5 ml y el producto se recogió mediante filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 1 ml), y dio 370 mg en forma de un sólido blanquecino; LC/MS (m/e) = 508,8 (MH⁺).

25 Ejemplo 81

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-fenetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

Una mezcla de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea (25 mg, 0,049 mmol) del Ejemplo 80 y fenetilamina (2,5 equiv., 15 µl) en DMF (0,5 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas y se controló mediante LC/MS. La mezcla de reacción cruda se purificó después mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 550,0 (MH⁺), Rt = 2,67 min.

35 Ejemplo 82

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(5-hidroxi-pentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 5-amino-pentan-1-ol se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 532,0 (MH⁺), Rt = 2,19 min.

45 Ejemplo 83

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por serinol se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 520,2 (MH⁺), Rt = 1,90 min.

Ejemplo 84

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 4-(3-aminopropil)morfolina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 573,0 (MH⁺), Rt = 1,89 min.

Ejemplo 85

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 1-(3-aminopropil)-2-pipecolona se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 585,0 (MH⁺), Rt = 2,09 min.

ES 2 309 206 T3

Ejemplo 86

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-pirrolidin-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil}urea

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 1-(3-aminopropil)-pirrolidina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 557,2 (MH⁺), Rt = 2,24 min.

Ejemplo 87

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-dimetilamino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil}urea

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por N,N-dimetil-1,3-propanodiamina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 531,2 (MH⁺).

Ejemplo 88

20 *Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-dietilamino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil}urea*

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por N,N-dietil-1,3-propanodiamina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 559,0 (MH⁺), Rt = 2,04 min.

Ejemplo 89

30 *Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil}urea*

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 557,0 (MH⁺), Rt = 2,04 min.

Ejemplo 90

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil}urea

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidinona se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 558,0 (MH⁺), Rt = 2,28 min.

Ejemplo 91

45 *Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-[(4-pirrolidin-1-il)-butilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil}urea*

50 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 4-pirrolidinobutilamina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 571,2 (MH⁺), Rt = 2,14 min.

Ejemplo 92

55 *Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-hidroxi-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil}urea*

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 3-amino-1-propanol se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 504,2 (MH⁺), Rt = 2,22 min.

Ejemplo 93

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(4-hidroxi-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil}urea

65 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 4-amino-1-butanol se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 518,2 (MH⁺), Rt = 2,10 min.

ES 2 309 206 T3

Ejemplo 94

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-amino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 1,3-diaminopropano se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 503,3 (MH⁺), Rt = 1,91 min.

10 Ejemplo 95

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(4-amino-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 1,4-diaminobutano se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 517,4 (MH⁺), Rt = 2,07 min.

Ejemplo 96

- 20 *Preparación de N-[3-(3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-propil]-metanosulfonamida*

- 25 Se trató el 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-amino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea del Ejemplo 94 con cloruro de metanosulfonilo en piridina a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló mediante LC/MS. La mezcla de reacción cruda se purificó después por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 581,4 (MH⁺), Rt = 2,04 min.

30 Ejemplo 97

Preparación de N-[4-(3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-butil]-metanosulfonamida

- 35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 96, la 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(4-amino-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea del Ejemplo 17 dio el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 595,2 (MH⁺), Rt = 2,08 min.

40 Ejemplo 98

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-acetilamino-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

- 45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por N-acetiletildiamina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 531,2 (MH⁺), Rt = 2,12 min.

Ejemplo 99

- 50 *Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(4-guanidino-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea*

- 55 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por Agmatina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 559,2 (MH⁺), Rt = 1,92 min.

Ejemplo 100

- 60 *Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-imidazol-1-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea*

- 65 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 1-(3-aminopropil)imidazol se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 554,2 (MH⁺), Rt = 2,05 min.

ES 2 309 206 T3

Ejemplo 101

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-[1-metil-1H-pirrol-2-il]-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por (2-aminoetil)-1-metil pirrol se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 553,2 (MH⁺), Rt = 2,49 min.

Ejemplo 102

Preparación de 2,3-dicloro-N-[4-(6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida

Se añadió cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (342 mg, 1,5 equiv.) a una mezcla de 4-(6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil-amina (283 mg, 0,93 mmol) y DIEA (325 µl, 2 equiv.) en CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas, la mezcla se diluyó mediante CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10% y salmuera, y el secado y la concentración dejaron 420 mg en forma de un sólido amarillo dorado; LC/MS (m/e) = 512,0 (MH⁺).

Ejemplo 103

Preparación de 2,3-dicloro-N-[4-(6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida

Una mezcla de 2,3-dicloro-N-[4-(6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida del Ejemplo 24 y 4-(3-aminopropil)morfolina (2,5 equiv.) en DMF (0,5 mL) se calentó a 60°C durante 2 horas y se controló por LC/MS. La mezcla de reacción cruda se purificó después mediante HPLC preparativa y se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 576,0 (MH⁺), Rt = 1,75 min.

Ejemplo 104

Preparación de 2,3-dicloro-N-[4-(6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por 1-(3-aminopropil)-2-pipecolina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 588,2 (MH⁺), Rt = 1,79 min.

Ejemplo 105

Preparación de 2,3-dicloro-N-[4-(6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por 1-(3-aminopropil)pirrolidina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 560,0, Rt = 1,66 min.

Ejemplo 106

Preparación de 2,3-dicloro-N-[4-(6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por N,N-dimetil-1,3-propanodiamina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 533,8 (MH⁺), Rt = 1,59 min.

Ejemplo 107

Preparación de 2,3-dicloro-N-[4-(6-metanosulfonil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por N,N-dimetil-1,3-propanodiamina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 533,8 (MH⁺), Rt = 1,59 min.

ES 2 309 206 T3

Ejemplo 108

Preparación de 2,3-dicloro-N-(4-{1-metil-6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 562,0 (MH⁺), Rt = 1,71 min.

10 Ejemplo 109

Preparación de 2,3-dicloro-N-(4-{1-metil-6-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidinona se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 561,0 (MH⁺), Rt = 1,92 min.

20 Ejemplo 110

Preparación de 2,3-dicloro-N-(4-{1-metil-6-(4-pirrolidin-1-il-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por 4-pirrolidinobutilamina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 574,0 (MH⁺), Rt = 1,71 min.

30 Ejemplo 111

Preparación de 2,3-dicloro-N-(4-{1-metil-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperizina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 589,0 (MH⁺), Rt = 1,59 min.

40 Ejemplo 112

Preparación de 2,3-dicloro-N-(4-{1-metil-6-(3-hidroxi-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por 3-amino-1-propanol se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 507,2 (MH⁺), Rt = 1,81 min.

50 Ejemplo 113

Preparación de 2,3-dicloro-N-(4-{1-metil-6-(4-hidroxi-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida

55 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por 4-amino-1-butanol se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 521,0 (MH⁺), Rt = 1,96 min.

Ejemplo 114

60 *Preparación de 2,3-dicloro-N-(4-{1-metil-6-(5-hidroxi-pentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida*

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por 5-amino-1-pentanol se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 535,0 (MH⁺), Rt = 1,99 min.

ES 2 309 206 T3

Ejemplo 115

Preparación de 2,3-dicloro-N-{4-[1-metil-6-(2-acetilamino-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por N-acetiletilendiamina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 533,8 (MH⁺), Rt = 1,90 min.

10 Ejemplo 116

Preparación de 2,3-dicloro-N-{4-[1-metil-6-(3-imidazol-1-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por 1-(3-aminopropil)imidazol se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 556,8 (MH⁺), Rt = 1,6 min.

Ejemplo 117

20 *Preparación de 2,3-dicloro-N-(4-{1-metil-6-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida*

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por (2-aminoetil)-1-metilpirrol se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 556,0 (MH⁺), Rt = 2,35 min.

Ejemplo 118

30 *Preparación de 2,3-dicloro-N-{4-[1-metil-6-(2-hidroxil-1-hidroximetil-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida*

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por Serinol se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 523,0 (MH⁺), Rt = 1,67 min.

Ejemplo 119

40 *Preparación de 2,3-dicloro-N-{4-[1-metil-6-(3-amino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida*

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por 1,3-diaminopropano se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 506,2 (MH⁺), Rt = 1,64 min.

Ejemplo 120

50 *Preparación de 2,3-dicloro-N-{4-[1-metil-6-(4-amino-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida*

55 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por 1,4-diaminobutano se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 520,0 (MH⁺), Rt = 1,62 min.

Ejemplo 121

60 *Preparación de 2,3-dicloro-N-{4-[1-metil-6-(4-guanidino-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida*

65 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103, reemplazando la 4-(3-aminopropil)morfolina por Agmatina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 562,0 (MH⁺), Rt = 1,77 min.

Ejemplo 122

Preparación de 2,3-dicloro-N-{4-[1-metil-6-(4-metanosulfonilamino-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 96, 2,3-dicloro-N-{4-[1-metil-6-(4-amino-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida del Ejemplo 120 dio el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 597,8(MH⁺), Rt = 1,99 min.

Ejemplo 123

Preparación de terc-butil-éster del ácido [2-fluoro-4-(1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]carbámico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, 3-bromo-1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y terc-butil-éster del ácido [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]carbámico dieron el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino; LC/MS (m/e) a 390,2 (MH⁺), Rt = 2,56 min.

Ejemplo 124

Preparación de terc-butil-éster del ácido [2-fluoro-4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-carbámico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, el terc-butil-éster del ácido [2-fluoro-4-(1-metil-6-metilsulfanil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-carbámico se convirtió en el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo mostaza; LC/MS (m/e) a 422,8 (MH⁺), Rt = 2,12 min.

Ejemplo 125

Preparación de [2-fluoro-4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]amina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 79, el terc-butil-éster del ácido [2-fluoro-4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-carbámico se convirtió en el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro; LC/MS (m/e) = 322,0(MH⁺), Rt = 1,59 min.

Ejemplo 126

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 80, la [2-fluoro-4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]amina se convirtió en el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino; LC/MS (m/e) = 527,0 (MH⁺), Rt = 2,35 min.

Ejemplo 127

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, la 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea y la 4-(3-aminopropil)morfolina dieron el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 590,8 (MH⁺), Rt = 2,27 min.

Ejemplo 128

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, la 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea y la 1-(3-aminopropil)-2-pipecolona dieron el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 603,2 (MH⁺), Rt = 2,39 min.

Ejemplo 129

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-dietilamino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, la 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea y la N,N-dietil-1,3-propanodiamina dieron el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 577,0 (MH⁺), Rt = 2,27 min.

10 Ejemplo 130

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, la 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea y la 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina dieron el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 575,0 (MH⁺), Rt = 2,2 min.

20 Ejemplo 131

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea

- 25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, la 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea y la 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperizina dieron el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 604,4 (MH⁺), Rt = 1,75 min.

30 Ejemplo 132

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-(imidazol-1-il propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}}urea

- 35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, la 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}}urea y el 1-(3-aminopropil)imidazol dieron el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 572,4 (MH⁺), Rt = 1,86 min.

40 Ejemplo 133

Preparación de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}}urea

- 45 Una mezcla de 2-fluoro-4-(1-metil-6-metilsulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenilamina (440 mg, 1,37 mmol), fenil éster del ácido (5-terc-butil-isoxazol-3-il)-carbámico (712,4 mg, 2 equiv.) y Et₃N (477 µl, 2,5 equiv.) en TF se desgasificó y se calentó a reflujo bajo argón durante la noche. El disolvente se eliminó en rotavapor y el residuo se trató con CH₂Cl₂ (5 ml) y CH₃OH (0,5 ml). El producto se recogió por filtración, se lavó con CH₂Cl₂, y se secó dejando 260 mg en forma de un sólido blanquecino; LC/MS (m/e) = 488,2 (MH⁺), Rt = 3,54 min.

50 Ejemplo 134

Preparación de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}}urea

- 55 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}}urea y 4-(3-aminopropil)morfolina dieron el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 552,4 (MH⁺), Rt = 2,01 min.

60 Ejemplo 135

Preparación de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}}urea

- 65 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}}urea y 1-(3-aminopropil)-2-pipecolina dieron el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 564,2 (MH⁺), Rt = 2,03 min.

Ejemplo 136

Preparación de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-dietilamino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 81, 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfo-
nil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea y N,N-dietil-1,3-propanodiamina dieron el compuesto del título en
forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 538,4 (MH⁺), Rt = 2,07 min.

Ejemplo 137

*Preparación de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino)-1H-pira-
zolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea*

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 81, 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfo-
nil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea y 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina dieron el compuesto del título
en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 536,4 (MH⁺), Rt = 2,0 min.

Ejemplo 138

*Preparación de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino)-1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea*

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 81, 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfo-
nil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea y 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperizina dieron el compuesto del título
en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 565,0 (MH⁺), Rt = 1,67 min.

Ejemplo 139

*Preparación de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-(imidazol-1-il-propilamino)-1H-pirazolo
[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}}urea*

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 81, 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-metanosulfo-
nil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea y 1-(3-aminopropil)imidazol dieron el compuesto del título en forma
de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 532,6 (MH⁺), Rt = 1,92 min.

Ejemplo 140

*Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-piridin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]piri-
midin-3-il]-fenil}}urea*

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 4-(2-aminoetil)piridina se obtuvo
el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 551,0 (MH⁺), Rt = 1,91 min.

Ejemplo 141

*Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]piri-
midin-3-il]-fenil}}urea*

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 3-(2-aminoetil)piridina se obtuvo
el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 551,2 (MH⁺), Rt = 1,84 min.

Ejemplo 142

*Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-piridin-2-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]piri-
midin-3-il]-fenil}}urea*

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 2-(2-aminoetil)piridina se obtuvo
el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 551,2 (MH⁺), Rt = 2,05 min.

Ejemplo 143

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(piridin-4-ilmetil)-amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 4-(aminometil)piridina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 537,0 (MH⁺), Rt = 2,02 min.

Ejemplo 144

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 3-(aminometil)piridina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 537,2 (MH⁺), Rt = 2,06 min.

Ejemplo 145

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-[1H-imidazol-4-il)-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

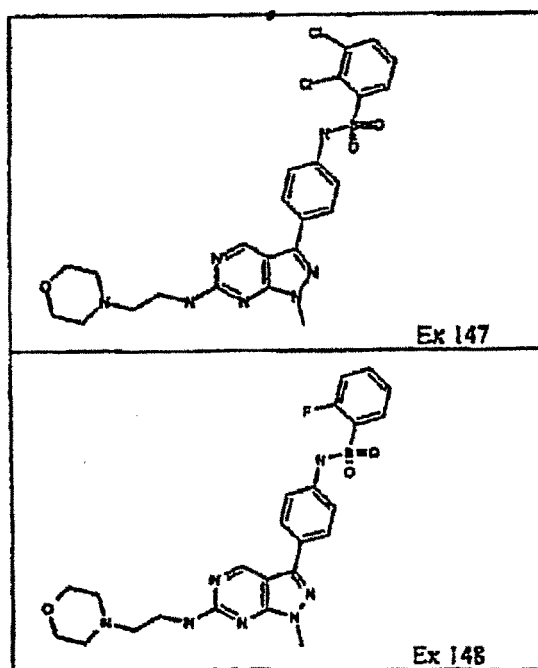
Seguendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por histamina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 540,4 (MH⁺), Rt = 1,96 min.

Ejemplo 146

Preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-[3-metil-3H-imidazol-4-il)-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 81, reemplazando la fenetilamina por 3-metilhistamina se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de TFA; LC/MS (m/e) = 554,2 (MH⁺), Rt = 2,04 min.

Los compuestos que siguen fueron preparados de una manera análoga a los compuestos experimentales anteriores. Todos fueron preparados como la sal de TFA.



5

10

15

20

25

30

35

40

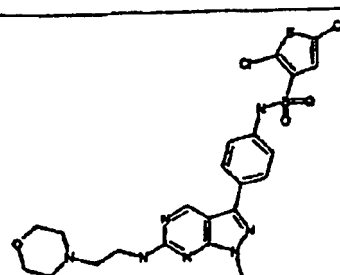
45

50

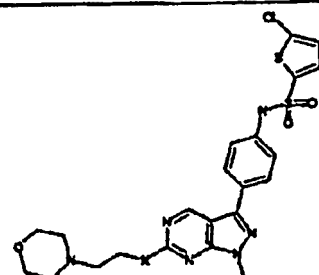
55

60

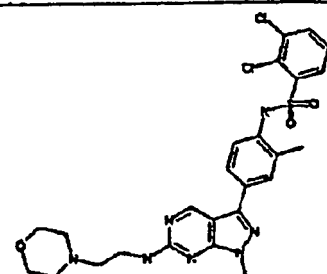
65



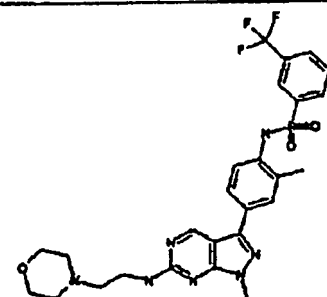
Ex 149



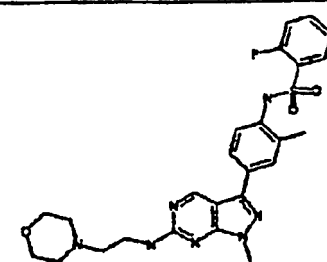
Ex 150



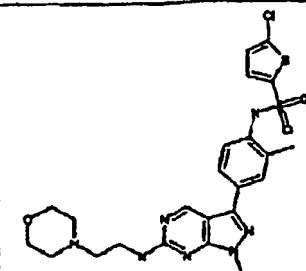
Ex 151



Ex 152



Ex 153



Ex 154

5

10

15

20

25

30

35

40

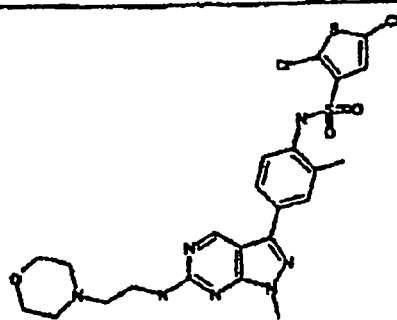
45

50

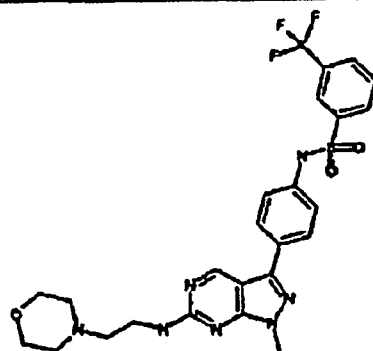
55

60

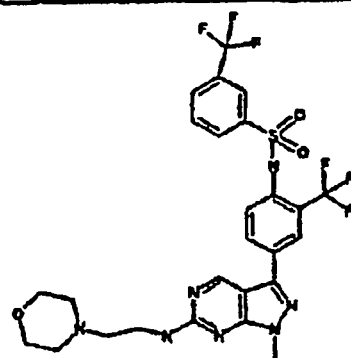
65



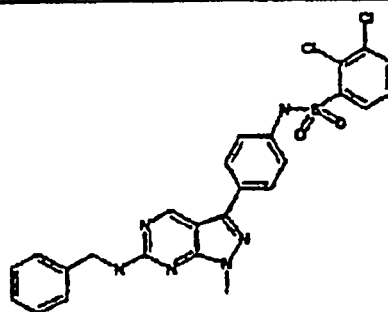
Ex 155



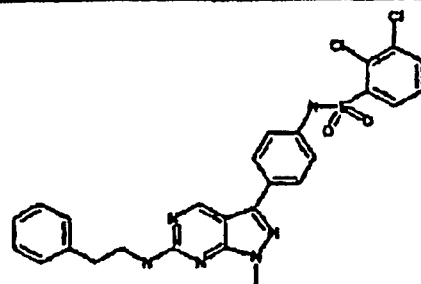
Ex 156



Ex 157

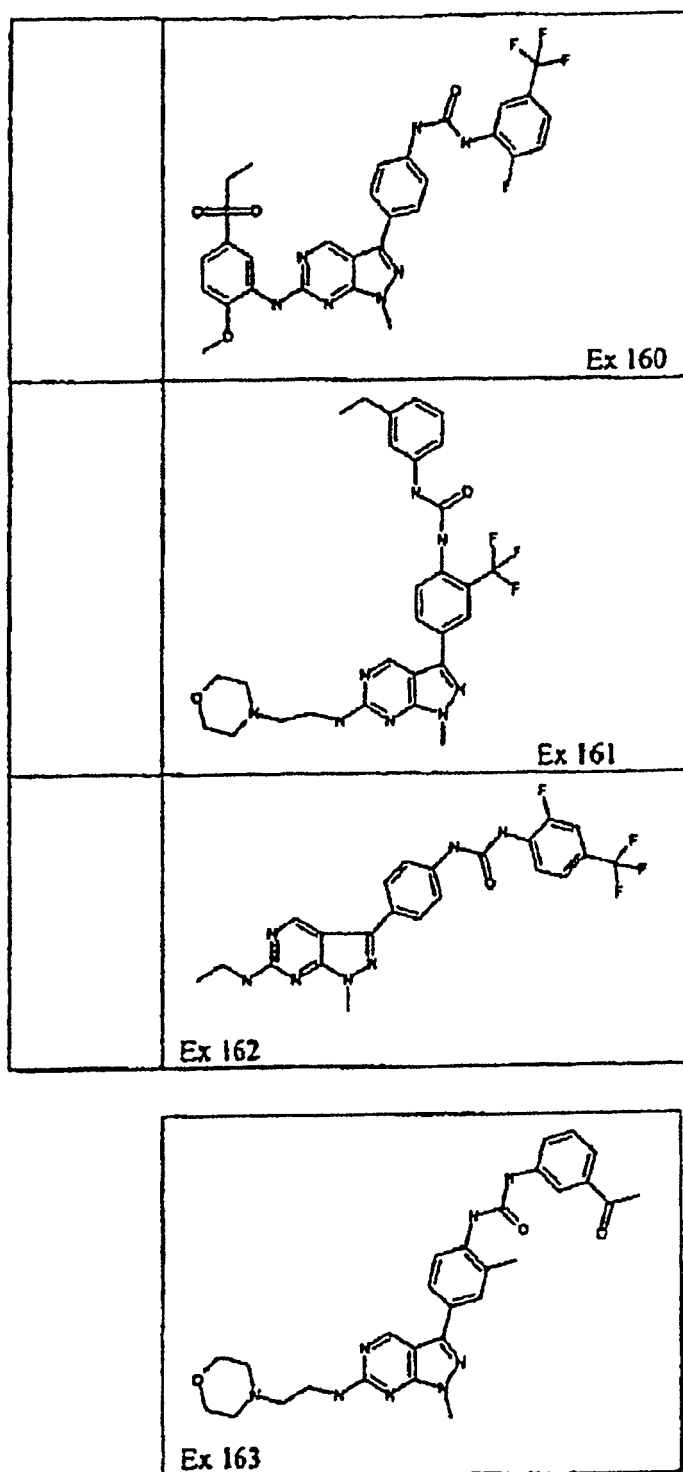


Ex 158



Ex

159



Datos biológicos

Los compuestos se ensayan en relación con la actividad de inhibición de quinasa TIE-2 y quinasa VEGFR de acuerdo con uno o más de los métodos siguientes:

Ensayo enzimático de TIE-2 (TIE2-E)

El ensayo enzimático de TIE-2 utiliza el método LANCE (Wallac) y GST-TIE2, construcciones recombinantes expresadas en baculovirus de los dominios intracelulares de TIE2 humana (aminoácidos 762 a 1104, GenBank n° de entrada L06139) etiquetados por GST. El método mide la capacidad de las enzimas purificadas para catalizar la

transferencia del γ -fosfato desde el ATP en restos de tirosina en un péptido sintético biotinilado, D1-15 (biotina-C6-LEARLVAYEGWVAGKKKamida). Esta fosforilación de péptido se detecta usando el procedimiento siguiente: para la preactivación de la enzima, se incuba GST-TIE2 durante 30 minutos a temperatura ambiente con ATP 2 mM, MgCl_2 5 mM y DTT 12,5 mM en tampón de HEPES 22,5 mM (pH 7,4). La GST-TIE2 preactivada se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente en placas de 96 pocillos con péptido D1-15 1 μM , ATP 80 μM , MgCl_2 10 mM, 0,1 mg/ml de BSA y el compuesto de ensayo (diluido a partir de una solución madre en DMSO 10 mM, concentración final en DMSO es 2,4%) en HEPES 1 mM (pH 7,4). La reacción se detiene mediante la adición de EDTA (concentración final 45 mM). Después se añaden APC ligado a estreptavidina (aloficocianina, Molecular Probe) y anticuerpo anti-tirosina fosforilada marcado con europio (Wallac) a la concentración final de 17 $\mu\text{g/pocillo}$ y 2,1 $\mu\text{g/pocillo}$ respectivamente. La señal de APC se mide usando un contador Multilabel ARVO (Wallac Berthold Japón). El porcentaje de inhibición de actividad se calcula en relación con pocillos testigos de blanco. La concentración de compuesto de ensayo que inhibe el 50% de actividad (IC_{50}) se interpola usando regresión no lineal (Levernberg-Marquardt) y la ecuación $y = V_{\text{max}} (1-x/(K+x)) + Y_2$, en la que "K" es igual a la IC_{50} . Los valores de IC_{50} se convierten en valores pIC_{50} , es decir $-\log \text{IC}_{50}$ en concentración molar.

15 *Ensayo enzimático de TIE-2 (TIE2-E2)*

El ensayo enzimático de TIE-2 utiliza el método LANCE (Wallac) y GST-TIE2, construcciones recombinantes expresadas en baculovirus de los dominios intracelulares de TIE2 humana (aminoácidos 762 a 1104, GenBank n° de entrada L06139) etiquetados por GST). El método mide la capacidad de las enzimas purificadas para catalizar la transferencia del γ -fosfato desde el ATP en restos de tirosina en un péptido sintético biotinilado, D1-15 (biotina-C6-LEARLVAYEGWVAGKKKamida). Esta fosforilación de péptido se detecta usando el procedimiento siguiente: para la preactivación de la enzima, se incuba GST-TIE2 durante 2 horas a temperatura ambiente con ATP 80 μM , MgCl_2 10 mM, 0,1 mg/ml de BSA, 0,01% de Tween 20 y DTT 1 mM en tampón de HEPES 100 mM (pH 7,4). La GST-TIE2 preactivada 5 nM se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente en placas de 96 pocillos con péptido D1-15 1 μM , ATP 80 μM , MgCl_2 10 mM, 0,1 mg/ml de BSA, 0,01% de Tween 20 y el compuesto de ensayo titulado (diluido a partir de una solución madre en DMSO 10 mM, concentración final en DMSO es 2,4%) en HEPES 100 mM (pH 7,4). La reacción se detiene mediante la adición de EDTA (concentración final 45 mM). Después se añaden APC ligado a estreptavidina (aloficocianina, Perkin Elmer) y anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio (Perkin Elmer) a la concentración final de 8 nM y 1 nM respectivamente. La señal de APC se mide usando un contador Wallac Multilabel 1420 (Wallac Berthold Japón). El porcentaje de inhibición de actividad se calcula en relación con pocillos testigos de blanco. La concentración de compuesto de ensayo que inhibe el 50% de actividad (IC_{50}) se interpola usando regresión no lineal (Levernberg-Marquardt) y la ecuación $y = V_{\text{max}} (1-x/(K+x)) + Y_2$, en la que "K" es igual a la IC_{50} . Los valores de la IC_{50} se convierten en valores pIC_{50} , es decir $-\log \text{IC}_{50}$ en concentración molar.

35 *Ensayo de autofosforilación de TIE-2 (TIE2-C)*

El ensayo de autofosforilación de TIE-2 usa un método ELISA y una línea de células 3T3 de ratón que expresan una proteína quimérica de dominio intracelular TIE-2/dominio extracelular c-fms. Este ensayo mide el nivel de autofosforilación de la proteína TIE2 expresada en células. Las células se cultivan en placas de 96 pocillos y se desarrollan en DMEM alto en glucosa que contiene 10% de suero, a 37°C en un incubador con 90% aire y 10% de CO_2 humidificado. El día del ensayo, el medio que contiene suero se retira de las células y se reemplaza con medio libre de suero durante una hora. El compuesto de ensayo (diluido desde una solución madre 10 mM en DMSO, la concentración final en DMSO es 0,1%) se incuba con células que expresan TIE-2/c-fms durante 30 minutos en DMEM libre de suero. La desfosforilación celular intrínseca del receptor se bloquea mediante la adición del inhibidor de tirosina fosfatasa, ortovanadato sódico, desde una solución acuosa madre 100 mM hasta una concentración final de 1 mM. El medio de cultivo se elimina mediante aspiración y las células se incuban durante 30 a 60 minutos en hielo con tampón para lisis que contiene NaCl 137 mM, EDTA 2 mM, 10% de glicerol, ortovanadato sódico 1 mM, 1 x cóctel de inhibidor de tirosina fosfatasa (Sigma) y cóctel inhibidor de proteasa completo (Roche) en Tris-HCl 20 mM (pH 8,0). Los extractos celulares se transfieren a placas de 96 pocillos recubiertos con anticuerpo anti-c-fms de rata (Zymed - clon 12-2d6) (2,5 mg/ml) y se incuban durante 12 horas a 4 grados. Los extractos se eliminan mediante aspiración y la placa se lava en un tampón que comprende PBS, 0,5% de Tween 20, 0,05% de NP-40 y 5% de SuperBlock (Pierce), seguido por incubación con un anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con HRP (peroxidasa de rábano picante) (Upstate Biotech). Las placas se lavan de nuevo con el tampón de lavado antes mencionado y se añade el sustrato colorimétrico de la HRP, TMB. La reacción prosigue durante 90 segundos y se para mediante la adición de H_2SO_4 2 M. La densidad óptica a 450 nm derivada del TMB catalizado por HRP se mide con el lector de placas capaz de leer en la longitud de onda apropiada (p. ej. SpectroMax de Molecular Dynamics). El porcentaje de inhibición de la actividad se calcula en relación con los pocillos testigo no tratados con vanadato. La concentración del compuesto de ensayo que inhibe el 50% de la actividad (IC_{50}) se interpola usando regresión no lineal (Levernberg-Marquardt) y la ecuación $y = V_{\text{max}} (1-x/(K+x)) + Y_2$, en la que "K" es igual a la IC_{50} .

60 *Ensayo de actividad de quinasa de polarización de fluorescencia de Tie2 (TIE2-FP)*

65 *Activación de Tie2 recombinante*

La GST-Tie2 recombinante se activa incubando la enzima en Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, MgCl_2 12 mM, NaCl 100 mM, vanadato sódico 20 μM , DTT 1 mM y ATP 300 μM a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de activación se pasa después a través de una columna de desalinación NAP-25 (Pharmacia Biotech n° de cat. 17-0852-

02) para eliminar el ATP libre. La enzima activada se almacena en partes alícuotas a -80°C en Tris-HCl 20 mM, pH 7,5 y NaCl 100 mM.

Condiciones de ensayo

Las condiciones de ensayo finales son HEPES 50 mM, pH 7,5, 5% de DMSO (cuando se hace cribado de compuestos), ATP 200 μ M, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, vanadato sódico 50 μ M, enzima activada 1 nM y péptido 200 μ M. Los valores de IC₅₀ de los compuestos se miden subsaturando ATP (200 μ M) y concentraciones variables de Tie2 activada y sustrato de péptido (RFWKYEFWR-OH; Pm 1873 Da, sal de TFA). Se usan anticuerpo anti-fosfotirosina Panvera (nº de cat. P2840) y PTK Green Tracer (nº de cat. P2842) para detectar el péptido fosforilado. La polarización se mide en un aparato TECAN Polarion en ciclos de 138 minutos durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se determinan los valores de las IC₅₀ a partir del % de polarización usando métodos de cálculo normales. Los valores de IC₅₀ se convierten en valores pIC₅₀, es decir -log IC₅₀ en concentración molar.

Ensayo enzimático de VEGF-R2 (VEGF-E)

El ensayo enzimático de VEGF utiliza el método LANCE (Wallac) y GST-VEGFR2, construcciones recombinantes expresadas en baculovirus de los dominios intracelulares de TIE2 humana etiquetados por GST. El método mide la capacidad de las enzimas purificadas para catalizar la transferencia del γ -fosfato desde el ATP en restos de tirosina en un péptido sintético biotinilado (biotina-aminohexil-EEEEYFELVAKKKK-NH₂). Esta fosforilación de péptido se detecta usando el procedimiento siguiente: se incuba GST-VEGFR2 durante 40-60 minutos a temperatura ambiente con ATP 75 μ M, MgCl₂ 5 mM, DTT 0,1 mM, 0,1 mg/ml de BSA, y el compuesto de ensayo (diluido a partir de una solución madre en DMSO 10 mM, para la concentración deseada) en tampón HEPES 100 mM. La reacción se detiene mediante la adición de EDTA (concentración final 50 mM). Después se añaden APC ligado a estreptavidina (aloficocianina, Molecular Probe) y anticuerpo anti-tirosina fosforilada marcado con europio (Wallac) a la concentración final de 15 nM y 1 nM respectivamente. La señal de APC se mide usando un contador Multilabel ARVO (Wallac Berthold Japón). El porcentaje de inhibición de actividad se calcula en relación con pocillos testigos de blanco. La concentración de compuesto de ensayo que inhibe el 50% de actividad (IC₅₀) se interpola usando regresión no lineal (Levenberg-Marquardt) y la ecuación $y = V_{max} (1-x/(K+x)) + Y_2$, en la que "K" es igual a la IC₅₀. Los valores de la IC₅₀ se convierten en valores pIC₅₀, es decir -log IC₅₀ en concentración molar.

Ensayo enzimático de VEGF-R2 (VEGF-E2)

El ensayo enzimático de VEGF utiliza el método LANCE (Wallac) y GST-VEGFR2, construcciones recombinantes expresadas en baculovirus de los dominios intracelulares de TIE2 humana etiquetados por GST. El método mide la capacidad de las enzimas purificadas para catalizar la transferencia del γ -fosfato desde el ATP en restos de tirosina en un péptido sintético biotinilado (biotina-aminohexil-EEEEYFELVAKKKK-NH₂). Esta fosforilación de péptido se detecta usando el procedimiento siguiente: se incuba GST-VEGFR2 durante 40-60 minutos a temperatura ambiente con ATP 75 μ M, MgCl₂ 5 mM, DTT 0,1 mM, 0,1 mg/ml de BSA, y el compuesto de ensayo (diluido a partir de una solución madre en DMSO 10 mM, para la concentración deseada) en tampón HEPES 100 mM. La reacción se para mediante la adición de EDTA (concentración final 50 mM). Después se añaden APC ligado a estreptavidina (aloficocianina, Molecular Probe) y anticuerpo anti-tirosina fosforilada marcado con europio (Wallac) a la concentración final de 15 nM y 1 nM respectivamente. La señal de APC se mide usando un contador Multilabel ARVO (Wallac Berthold, Japón). El porcentaje de inhibición de actividad se calcula en relación con pocillos testigos de blanco. La concentración de compuesto de ensayo que inhibe el 50% de actividad (IC₅₀) se interpola usando regresión no lineal (Levenberg-Marquardt) y la ecuación $y = V_{max} (1-x/(K+x)) + Y_2$, en la que "K" es igual a la IC₅₀. Los valores de la IC₅₀ se convierten en valores pIC₅₀, es decir -log IC₅₀ en concentración molar.

Ensayo de proliferación celular impulsada por VEGF: ensayo de incorporación de BrdU (VEGF-C)

Células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC, Clonetics, CC2519) son pasadas en discos petri de 100 mm recubiertos con colágeno de Tipo I, en medio EGM-MV (Clonetics, CC3125) a 37°C en un incubador con 95% de aire y 5% de CO₂ humidificado (Las HUVEC pasadas más de seis veces *in vitro* se desechan y no se someten a ensayo). Las células se recolectan usando tripsina/EDTA, se recuentan usando un hemocitómetro y se ponen en placa a razón de 5000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos recubiertos con colágeno de Tipo I (Becton Dickinson, 354407) en medio M199 (Gibco BRL, 12340-030) que contiene 5% de FBS (Hyclone, A 1115-L) y gentamicina (a razón de 50 μ g/ml, GIBCO BRL). Después de la incubación durante la noche a 37°C, los medios se reemplazan con 100 μ l de medio M199 libre de suero que contiene compuestos a diversas concentraciones con 0,6% de DMSO y gentamicina. Los compuestos de diluyen en medio M199 libre de suero desde soluciones madre preparadas en DMSO 100%. Al cabo de 30 minutos de incubación a 37°C, las células se alimentan con 100 μ l de medio M199 libre de suero que contiene gentamicina, 0,2% de albúmina de suero bovino de calidad para cultivo (BSA, Sigma A1993) y 20 ng/ml de VEGF (R&D Systems, 293-VE) o 0,6 ng/ml de FGF básico (R&D Systems, 233-FB), y se cultivan a 37°C durante otras 24 horas. Las células se pulsan con bromodesoxiuridina (BrdU a 10 μ M en M199 libre de suero) a 37°C durante 24 horas más. La incorporación de BrdU en las HUVEC en proliferación se analiza usando ELISA para proliferación de células BrdU (Roche Molecular Biochemicals, 1647229) siguiendo los protocolos del fabricante. La densidad óptica a 450 nm se mide con un contador Multilabel (ARVO SX, Wallac). El porcentaje de inhibición del crecimiento celular se calcula en relación con los pocillos testigo de blanco. La concentración del compuesto de ensayo que inhibe el 50% del crecimiento celular (IC₅₀) se interpola usando regresión no lineal (Levenberg-Marquardt) y la

ES 2 309 206 T3

ecuación $y = V_{\max} (1-x/(K+x)) + Y_2$, en la que “K” es igual a la IC_{50} . Los valores de la IC_{50} se convierten en valores pIC_{50} , es decir $-\log IC_{50}$ en concentración molar.

Ensayo de fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo de VEGFR-3 (VEGFR-3-HTRF)

Este ensayo establece la actividad inhibidora de quinasa tirosina del factor de crecimiento endotelial vascular 3 (VEGFR3) en ensayos de fosforilación de sustrato. El ensayo examina la capacidad de compuestos orgánicos de molécula pequeña para inhibir la fosforilación de tirosina de un sustrato peptídico.

Los ensayos de fosforilación de sustrato usan el dominio catalítico de VEGFR3, que se expresa en células de insectos *Sf. 9* como una proteína de fusión etiquetada con GST amino-terminal. El dominio catalítico de VEGFR3 humana (restos de aminoácidos n° 819 a n° 1298 basado en GenBank n° de entrada XM003852) es clonado por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) a partir de cDNA de placenta humana Marathon Ready (Clontech). El producto de la PCR se subclona en el vector pFastBac1 que contiene una etiqueta GST N-terminal. El vector resultante pFB/GST/VEGFR3icd es usado para generar un baculovirus recombinante para la expresión de proteína. La secuencia traducida del dominio catalítico de VEGFR3 es:

MSPILGYWKI	KGLVQPTRL	LEYLEEKYEE	HLYERDEGDK	WRNKKFELGL
EFPNLPYYID	GDVKLTQSMA	IIRYIADKHN	MLGGCPKERA	EISMLEGAVL
DIRYGVSRIA	YSKDFETLKV	DFLSKLP EML	KMFEDRLCHK	TYLNGDHVTH
PDFMLYDALD	VVLYMDPMCL	DAFPKLVCFK	KRIEAI PQID	KYLKSSKYIA
WPLQGWQATF	GGGDHPPKSD	LLVPRGSPEF	KGLPGEVPLE	EQCEYLSYDA
SQWEFPRERL	HLGRVLGYGA	FGKVVEASAF	GIHKGSSCDT	VAVKMLKEGA
TASEQRALMS	ELKILIHIGN	HLNVVNLLGA	CTKPQG PLMV	IVEFCKYGNL
SNFLRAKRDA	FSPCAEKSPE	QRGRFRAMVE	LARLDRRRPG	SSDRVLFARF
SKTEGGARRA	SPDQEAEDLW	LSPLTMEDLV	CYSFQVARGM	EFLASRKCIH
RDLAARNILL	SESDVVKICD	FGLARDIYKD	PDYVRKGSAR	LPLKWMAPES
IFDKVYTTQS	DVWSFGVLLW	EIFSLGASPY	PGVQINEEFC	QRLRDGTRMR
APELATPAIR	RIMLNCWSGD	PKARPAFSEL	VEILGDLLQG	RGLQEEEEVC
MAPRSSQSSE	EGSFSQVSTM	ALHIAQADAE	DSPPSLQRHS	LAARYYNWVS
FPGCLARGAE	TRGSSRMKTF	EEFPMTPPTY	KGSVDNQ TDS	GMVLASEEFE
QIESRHRQES	GFR			

La autofosforilación permite que las enzimas sean totalmente activadas antes de la adición de sustratos peptídicos. Los ensayos se realizan usando una enzima que ha sido activada por autofosforilación a través de una preincubación en tampón con ATP y magnesio. La enzima activada se diluye después y se añade a compuesto valorado y a la mezcla de sustrato.

La enzima VEGFR3 200 nM es activada durante 45 minutos a temperatura ambiente incubando la enzima en tampón que contiene HEPES 100 mM (pH 7,2), ATP 75 μ M, DTT 0,3 mM, 0,1 mg/ml de BSA y $MgCl_2$ 10 mM. Después de la activación, la VEGFR3 se diluye 100 veces en 2x tampón para dilución: HEPES 200 mM (pH 7,5), 0,2 mg/ml de BSA, DTT 0,6 mM. Se añaden 20 μ l de la mezcla de enzima diluida a 20 μ l de 2x mezcla de sustrato (ATP 150 μ M, $MgCl_2$ 20 mM, péptido biotinilado 0,72 μ M) en las placas de ensayo. Las condiciones finales del ensayo son: HEPES 100 mM (pH 7,2), ATP 75 μ M, $MgCl_2$ 10 mM, 0,1 mg/ml de BSA, DTT 0,3 mM, péptido biotinilado 0,36 μ M, y enzima VEGFR3 1 nM. Las placas de ensayo se incuban durante 1,5 horas a temperatura ambiente antes de la adición de 30 μ l de EDTA 100 mM a los pocillos para parar la reacción enzimática. Se añaden después 40 μ L/pocillo de mezcla HTRF a las placas de ensayo para la detección de sustrato fosforilado. Las concentraciones finales del ensayo son: HEPES 100 mM (pH 7,2), 0,1 mg/ml de BSA, alofocianina marcada con estreptavidina 15 nM (Perkin Elmer), y anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio 1 nM (Perkin Elmer). Las placas de ensayo se dejan sin sellar y se recuentan en un contador Wallac Multilabel 1420 (Perkin Elmer).

Los datos para respuestas a la dosis se representan como % del testigo calculado con la fórmula de reducción de datos $100 \cdot (U1-C2)/(C1-C2)$ frente a la concentración de compuesto, en donde U es el valor desconocido, C1 es el valor medio del testigo obtenido para DMSO, y C2 es el valor medio del testigo obtenido para EDTA 0,1 M. Los datos se ajustan a la curva descrita por la ecuación: $y = (V_{\max} \cdot x)/(K+x)$, en la que $V_{\max}$ es la asíntota superior y K es la IC_{50} .

ES 2 309 206 T3

Los compuestos experimentales (Ejemplos 29 a 58, 61 a 68, 70, 71, 77, 78, 81 a 101, 103 a 122, 127 a 132 y 134 a 163) fueron ensayados en relación con la actividad de quinasa TIE2, quinasa VEGFR2 y/o quinasa VEGFR3. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Ej. nº	PIC50 de TIE2 Ensayo TIE2-E2	PIC50 de VEGFR2 Ensayo VEGFR- E2	PIC50 de VEGFR3 Ensayo VEGFR- 3-HTRF	IC50 de TIE2 Ensayo TIE2-FP	% inhibi- ción (a 10µM) Ensayo TIE2-FP	TIE2 Ensayo TIE2-C
29				xx		
30	+	nd	nd			
31	+++	+	+			
32	+++	+	+			
33		nd	nd	x		
34		+	+	xxx		
35	+++	+	++			
36	++	nd	nd			
37	+++	-	+			
38	+++	nd	nd			
39	++	+	+			
40	+	nd	nd			
41	++	--	nd			
42	++++	nd	+			
43	+++	nd	nd			
44	++	nd	nd			
45	++	nd	nd			
46	++	--	nd			
47	++	nd	nd			

ES 2 309 206 T3

	48	++	nd	nd			
5	49	++++	+	+			
	50		++	+	xxx		
10	51		+	+		0	
	52		+	+	xx		
15	53	+++	+	nd			
	54	++	nd	nd			
20	55	+	-	nd			
	56	+	+	nd			
25	57	++++	+	+			xx
	58	+	nd	nd			
30	61	+++	++	+			
	62	+	nd	nd			
35	63	++	nd	nd			
	64	++++	--	--			x
40	65	+	nd	nd			
	66	+++	--	--			
45	67	+	+	+			
	68	++	nd	nd			
50	70	++	+	nd			
	71	+	+	++			
55	77	++	+	+			
	78	+++	+	+			x
60	81	+	nd	nd			
65							

ES 2 309 206 T3

5	82	+++	--	--			
	83	++	--	nd			
10	84	++++	+	--	xxx		x
	85	++++	nd	--		0	x
15	86	++++	nd	nd	xx		
	87	++++	nd	nd			
20	88	++++	nd	nd			x
	89	++++	nd	nd			x
25	90	+++	+	+			x
	91	++++	+	+			xx
30	92	++++	+	+			xxx
	93	++++	+	+			xx
35	94	+++	nd	nd			
	95	++++	nd	nd			
40	96	+++	+	+			
45	97	+++	--	+			
	98	++++	+	--			
50	99	+++	nd	nd			
	100	++++	++	+			x
55	101	++++	+	+			
	103	--	nd	nd			
60	104	--	nd	nd			
65	105	--	nd	nd			

ES 2 309 206 T3

	106	--	nd	nd			
5	107	--	nd	nd			
	108	--	nd	nd			
10	109	--	+	++			
	110	--	nd	nd			
15	111	+	nd	--			
	112	--	+	+			
20	113	+	+	+			
	114	+	+	+			
25	115	--	nd	+			
	116	--	nd	--			
30	117	nd	nd	+			
35	118	--	nd	nd			
	119	+	nd	--			
40	120	+	nd	nd			
	121	+	nd	--			
45	122	+	--	+			
	127	++++	nd	nd			
50	128	++++	nd	nd			
	129	++++	nd	nd			
55	130	++++	nd	nd			
60	131	++++	nd	nd			
	132	++++	+	+			
65	134	++++	--	nd			xx

ES 2 309 206 T3

5	135	++++	nd	nd			x
	136	++++	nd	nd			x
10	137	++++	nd	nd			x
	138	++++	nd	nd			xx
15	139	++++	+	+			xx
	140	+++	nd	++			
20	141	++	nd	--			
	142	++	nd	nd			
25	143	++	+	--			
	144	++	nd	nd			
30	145	+++	nd	+			x
35	146	+++	nd	++			x
	147		nd	nd		49	
40	148		nd	nd		36	
	149		nd	nd		38	
45	150		nd	nd		41	
	151		--	nd		41	
50	152		nd	nd		13	
	153		xxx	nd		44	
55	154		nd	nd		37	
	155		nd	nd		23	
60	156		nd	nd		23	
65	157	nd	--	nd		0	

ES 2 309 206 T3

158	nd	nd	nd			
159	nd	nd	nd			
160	nd	nd	nd			
161						
162	+	nd	nd			
163	--	nd	nd		25	

blanco = no ensayado

nd = no concluyente*

-- = PIC50 menor que 5,00

+

= PIC50 = de 5,00 a menor que 6,00

++ = PIC50 = de 6,00 a menor que 7,00

+++ = PIC50 = de 7,00 a menor que 7,40

++++ = PIC50 = mayor que o igual a 7,40

x = ≥ 300 nm

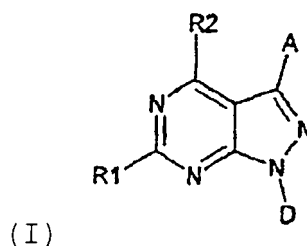
xx = ≥ 100 a < 300 nm

xxx = < 100 nm

Un resultado no concluyente o % de inhibición cero se da cuando, bajo las condiciones del ensayo, no se observa una actividad detectable. Aunque ciertos compuestos mostraron resultados no concluyentes o un % de inhibición cero bajo las condiciones del ensayo, tales compuestos pueden mostrar una actividad más elevada y detectable bajo otras condiciones de ensayo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

A es arilo o heteroarilo sustituido con al menos un grupo $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^9$ o $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^8$, los cuales arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente más sustituidos;

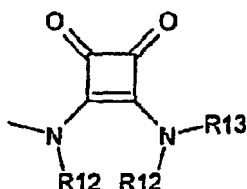
D es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{RR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, los cuales alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente más sustituidos;

R se elige independientemente entre alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenileno $\text{C}_2\text{-C}_6$, o alquinileno $\text{C}_2\text{-C}_6$;

R^1 es $-\text{NR}^7\text{R}^7$ ó $-\text{NR}^7(\text{R}^{10}\text{NR}^{12}\text{R}^{13})$;

R^2 es H, $-\text{NR}^7\text{R}^7$ ó $=\text{NH}$;

R^3 se elige independientemente entre halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalcoxi $\text{C}_3\text{-C}_7$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, aralquilo, ariloxi, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{CN}$ -, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{R}^4$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{RNR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^4$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{RC}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{R}^4$, y la estructura:



en la que los grupos alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi, arilo, aralquilo, ariloxi, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R^4 se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{RR}^3$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{10}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ y $-\text{NR}^7(\text{R}^{10}\text{NR}^{12}\text{R}^{13})$; en donde los grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R^5 se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cianoalquilo, $-\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, arilo, aralquilo, heteroarilo, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, y $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R^6 se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cianoalquilo, $-\text{R}^{10}\text{R}^{11}$, arilo, aralquilo, heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ y $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$, en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R^7 se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, arilo, heterociclilo y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, en donde los grupos alquilo, arilo, y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R^8 se elige independientemente entre $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ o $-\text{NR}^7(\text{R}^{10}\text{NR}^{12}\text{R}^{13})$;

R^9 se elige independientemente entre arilo o heteroarilo, los cuales grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R^{10} se elige independientemente entre alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido;

R¹¹ se elige independientemente entre heteroalquilo opcionalmente sustituido y NR¹²R¹³;

R¹² se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, aralquilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃-C₇, en donde los grupos alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R¹³ se elige independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃-C₇; en donde los grupos alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

en donde, a menos que se especifique otra cosa:

los sustituyentes opcionales de “arilo” o “ariloxi” se eligen entre: alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, arilsulfonilamino, alquilcarboxi, alquilcarboxamida, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o acilo, carboxi, tetrazolilo, carbamilo opcionalmente sustituido con alquilo, arilo o heteroarilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroflo, aroilamino, heteroaroflo, aciloxi, aroiloxi, heteroaroiloxi, alcoxi-carbonilo, nitro, ciano, halógeno, heteroarilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido con arilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, o alquilsulfonilo C₁-C₆, ureido, arilurea, alquilurea, cicloalquilurea, alquiltiurea, ariloxi o aralcoxi, estando permitidos múltiples grados de sustitución;

los sustituyentes opcionales de “heteroarilo” se eligen entre: alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, tetrazolilo, carbamilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroflo, heteroaroflo, aciloxi, aroiloxi, heteroaroiloxi, alcoxycarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo C₁-C₆, heteroarilo o arilo, estando permitidos múltiples grados de sustitución;

los sustituyentes opcionales de “alquilo”, “haloalquilo”, “alcoxi”, “haloalquilo” o “cianoalquilo” se eligen entre: alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución;

los sustituyentes opcionales de “heterociclilo” se eligen entre: alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución;

los sustituyentes opcionales de “cicloalquilo” se eligen entre: alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución;

los sustituyentes opcionales de “aralquilo”, i) cuando el resto aromático de “aralquilo” es “arilo”, se eligen entre la lista que se expuso anteriormente para “arilo”, estando permitidos múltiples grados de sustitución; ii) cuando el resto aromático de “aralquilo” es “heteroarilo”, se eligen entre la lista que se expuso anteriormente para “heteroarilo”, estando permitidos múltiples grados de sustitución;

los sustituyentes opcionales de “cicloalquilo” se eligen entre: alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, carboxi, carbamilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución.

2. Un compuesto según la reivindicación 1ª, en el que:

A es arilo sustituido con al menos un grupo -NHC(O)R⁸, -NHS(O)₂R⁹ o -NHC(S)R⁸, el cual arilo puede opcionalmente estar más sustituido;

D es alquilo C₁-C₆ o -RR³, en donde R es alquilenilo C₁-C₆ y R³ es arilo;

R¹ es -NR⁷R⁷, en donde uno de los grupos R⁷ es H y el otro se elige entre alquilo C₁-C₆, fenilo opcionalmente sustituido, -C(O)R⁴, en donde R⁴ es alquilo C₁-C₆, y heterociclilo; y

R² es H;

o una sal o solvato del mismo.

ES 2 309 206 T3

3. Un compuesto según la reivindicación 1ª, en el que:

A es fenilo sustituido en posición para con -NHC(O)R^8 y opcionalmente más sustituido;

R^8 es -NHR^{13} ;

R^{13} es arilo o heteroarilo, los cuales arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

D es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o aralquilo;

R^1 es NHR^7 ;

R^7 es:

alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más grupos heterociclilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxilo, $\text{-NR}^5\text{R}^6$ en donde R^5 y R^6 son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, $\text{-NHS(O)}_2\text{R}^4$, -NHC(O)R^4 , o -NHC(=NH)R^4 en donde R^4 se elige entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y H;

fenilo opcionalmente sustituido;

-C(O)R^4 en donde R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; o

heterociclilo;

en donde cualquiera de dichos heterociclilo, alcoxi, alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos; y

R^2 es H;

o una sal o solvato del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1ª, en el que:

A es fenilo sustituido en posición para con $\text{-NHS(O)}_2\text{R}^9$ y opcionalmente más sustituido;

R^9 es fenilo o tiofeno, los cuales grupos fenilo o tiofeno pueden estar opcionalmente sustituidos;

D es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^1 es -NHR^7 ;

R^7 es:

alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con uno o más grupos heterociclilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxilo, $\text{-NR}^5\text{R}^6$ en donde R^5 y R^6 son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, $\text{-NHS(O)}_2\text{R}^4$, -NHC(O)R^4 , o -NHC(=NH)R^4 en donde R^4 se elige entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y H;

fenilo opcionalmente sustituido;

-C(O)R^4 en donde R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; o

heterociclilo;

en donde cualquiera de dichos grupos heterociclilo, alcoxi, alquilo, y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R^2 es H;

o una sal o solvato del mismo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1ª, en el que:

A es fenilo sustituido en posición para con -NHC(S)R^8 y opcionalmente más sustituido;

R^8 es -NHR^{13} ;

R^{13} es fenilo opcionalmente sustituido;

ES 2 309 206 T3

D es alquilo C₁-C₆ o aralquilo;

R¹ es NHR⁷;

5 R⁷ es:

alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos heterociclilo, alcoxi C₁-C₆, hidroxil, -NR⁵R⁶ en donde R⁵ y R⁶ son independientemente H o alquilo C₁-C₆, arilo, -NHS(O)₂R⁴, -NHC(O)R⁴, o -NHC(=NH)R⁴ en donde R⁴ se elige entre alquilo C₁-C₆ y H;

10 fenilo opcionalmente sustituido;

-C(O)R⁴ en donde R⁴ es alquilo C₁-C₆; o

15 heterociclilo;

en donde cualquiera de dichos heterociclilo, alcoxi, alquilo y arilo pueden ser opcionalmente sustituidos; y

R² es H;

20 o una sal o solvato del mismo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1^a, elegido entre los siguientes compuestos:

25 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

30 2-(3-{4-[3-(Fluoro-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etil éster del ácido (fluoro-trifluorometil-fenil)-carbámico;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

35 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

40 1-{4-[(2-Dietilamino-etilamino)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;

1-{4-[(4-Dietilamino-butilamino)-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;

45 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

1-{4-[1-Metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-tiourea;

50 1-(Cloro-trifluorometil-fenil)-3-{4-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

1-(3-Etil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

55 1-{4-[1-Metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-naftalen-2-il-urea;

1-(3-Acetil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

60 1-(Bis-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

1-{4-[1-Metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;

65 1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{metil-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

ES 2 309 206 T3

1-(Cloro-trifluorometil-fenil)-3-{metil-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

1-(3-Etil-fenil)-3-{2-metil-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

1-{2-Metil-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-naftalen-2-il-urea;

1-(Bis-trifluorometil-fenil)-3-{metil-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

1-{2-Metil-4-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;

1-{2-Fluoro-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea;

1-{4-[Bencil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(fluoro-trifluorometil-fenil)-urea;

1-{4-[Bencil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(fluoro-trifluorometil-fenil)-tiourea;

1-{4-[Bencil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(etil-fenil)-urea;

1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

1-(3-Acetil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

1-{2-Fluoro-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-naftalen-2-il-urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{[metil-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-(2-trifluorometil-fenil)}-urea;

1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

1-{2-Metil-4-[1-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-tiourea;

1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(4-{metil-6-(2-oxopirrolidin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-urea;

1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(bencilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-cloroanilino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(4-metil-[3-(4-metil-piperazina-1-il)-propilamino]1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil)-urea;

1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-(4-[metil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil)-urea;

2,5-Dicloro-{4-{1-metil-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-tiofeno-3-sulfonamida;

2,3-Dicloro-N-{4-(1-metil-6-(2-oxopirrolidin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-{4-{1-metil-6-[1-metil-piperadin-4-ilamino]-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[6-acetilamino-1-metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

2,3-Dicloro-N-{4-(6-(acilamino)-1-metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

ES 2 309 206 T3

2,3-Dicloro-N-{4-(1-isopropil-6-(2-morfolin-4-il-éter)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}-bencenosulfonamida;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(2-morfolin-4-il-etil)-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-[1-metil-1H-pirrol-2-il]-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(5-idroxi-pentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-idroxi-1-idroximetil-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-pirrolidin-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-dimetilamino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-dietilamino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-[(4-pirrolidin-1-il)-butilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-idroxi-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(4-idroxi-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-amino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(4-amino-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea;

N-[3-(3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-propil]-metanesulfonamida;

N-[4-(3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-butil]-metanesulfonamida;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(2-acetilamino-etilamino))-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(4-guanidino-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[1-metil-6-(3-imidazol-1-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-[1-metil-1H-pirrol-2-il]-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil}urea;

ES 2 309 206 T3

2,3-Dicloro-N-(4-{1-metil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-(4-{1-metil-6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-(4-{1-metil-6-(3-pirrolidin-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-(4-{1-metil-6-(3-dimetilamino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-(4-{1-metil-6-(3-dietilamino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-(4-{1-metil-6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-(4-{1-metil-6-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-{4-[1-metil-6-(4-pirrolidin-1-il-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-(4-{1-metil-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-{4-[1-metil-6-(3-idroxi-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-{4-[1-metil-6-(4-idroxi-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-{4-[1-metil-6-(5-idroxi-pentilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil)-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-{4-[1-metil-6-(2-acetilamino-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-(4-{1-metil-6-(3-imidazol-1-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-(4-{1-metil-6-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etilamino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-(4-{1-metil-6-(2-idroxi-1-idroximetil-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-fenil)-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-{4-[1-metil-6-(3-amino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-{4-[1-metil-6-(4-amino-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-{4-[1-metil-6-(4-guanidino-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-N-{4-[1-metil-6-(4-metanosulfonilamino-butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-dietilamino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-fenil}}urea;

ES 2 309 206 T3

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-(imidazol-1-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-dietilamino-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[1-metil-6-(3-(imidazol-1-il-propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-piridin-4-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-piridin-2-il-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(piridin-4-il-metil)-amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(piridin-3-il-metil)-amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-[1H-imidazol-4-il)-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-[(1-metil-6-(2-[3-metil-3H-imidazol-4-il)-etilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]}urea;

o una sal o solvato de los mismos.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, o una sal o solvato del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes aceptables farmacéuticamente.

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7^a que contiene un agente adicional elegido entre agentes anti-neoplásicos, agentes que inhiben la angiogénesis, o una combinación de los mismos.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, o una sal o solvato del mismo, para su uso en terapia.

10. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, o una sal o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para ser usado en el tratamiento de un trastorno elegido entre cáncer y enfermedades que afectan a mamíferos, que están **caracterizadas** por la proliferación celular y que están en el área de los trastornos asociados con la neovascularización y/o la permeabilidad vascular.