



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 476**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/56** (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01) **A61K 31/416** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06802808 .3**

96 Fecha de presentación : **31.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1931641**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54

Título: **Nuevos derivados de 4-ciano, 4-amino y 4-aminometilo de compuestos de pirazolo[1,5-a]piridinas, pirazolo[1,5-c]pirimidinas y 2H-indazol y derivados de 5-ciano, 5-amino y 5-aminometilo de compuestos de imidazo[1,2-a]piridinas e imidazo[1,5-a]pirazinas, como inhibidores de cinasa dependiente de ciclina.**

30

Prioridad: **09.09.2005 US 715621 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.01.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.01.2011**

73

Titular/es: **SCHERING CORPORATION**  
**2000 Galloping Hill Road**  
**Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US**

72

Inventor/es: **Mallams, Alan, K.;**  
**Madison, Vincent y**  
**Paruch, Kamil**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 349 476 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).

NUEVOS DERIVADOS DE 4-CIANO, 4-AMINO Y 4-AMINOMETILO DE  
COMPUESTOS DE PIRAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS, PIRAZOLO[1,5-c]-  
PIRIMIDINAS Y 2H-INDAZOL Y DERIVADOS DE 5-CIANO, 5-AMINO Y 5-  
AMINOMETILO DE COMPUESTOS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS E  
5 IMIDAZO[1,5-a]PIRAZINAS, COMO INHIBIDORES DE CINASA  
DEPENDIENTE DE CICLINA

Descripción

Campo de la invención

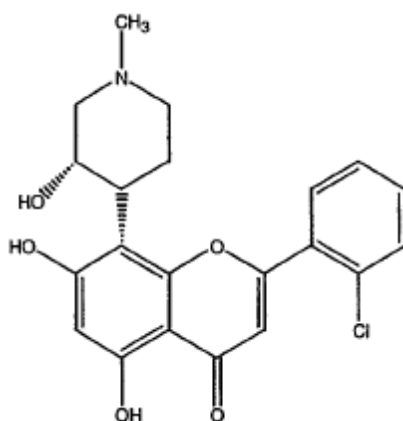
10 La presente invención se refiere a derivados 4-ciano, 4-amino y 4-aminometil de compuestos pirazolo[1,5-a]piridina y pirazolo-[1,5-c]pirimidina y 5-ciano, 5-amino y a derivados 5-aminometilo de compuestos de imidazo[1,2-a]piridina útiles como inhibidores de proteína cinasa, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y al uso de los compuestos para  
15 la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades fúngicas.

Antecedentes de la invención

20 Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) son proteínas cinasas serina/treonina, que son la fuerza conductora detrás del ciclo celular y de la proliferación celular. Las CDK individuales, tales como, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y similares, realizan distintas funciones en la evolución del ciclo celular y pueden clasificarse como enzimas en fase G1, S  
25 o G2M. La proliferación incontrolada es una característica de las células cancerosas, y la regulación errónea de la función de CDK sucede con mucha frecuencia en muchos tumores sólidos importantes. La CDK2 y CDK4 son de particular interés porque sus actividades están frecuentemente reguladas erróneamente en una amplia diversidad de cánceres humanos. Para la  
30 evolución a través de G1 hasta la fase S del ciclo celular se requiere la actividad de CDK2, y CDK2 es uno de los componentes clave del punto de control de G1. Los puntos de control sirven para mantener la secuencia apropiada de los acontecimientos del ciclo celular y permiten a la célula responder a lesiones o a señales proliferativas, mientras que, en las células  
35 cancerosas, la pérdida de control del punto de control apropiado contribuye a la

tumorigénesis. La ruta de CDK2 influye en la tumorigénesis a nivel de la función supresora tumoral (por ejemplo, p52, RB y p27) y en la activación de oncogenes (ciclina E). Muchos artículos han demostrado que tanto el coactivador, ciclina E, como el inhibidor, p27, de CDK2 se sobreexpresan o se subexpresan, respectivamente, en cánceres de mama, de colon, de células no pequeñas de pulmón, gástrico, de próstata, de vejiga, linfoma no hodgkiniano, de ovario y otros. Se ha demostrado que su expresión modificada se correlaciona con niveles aumentados de actividad de CDK2 y con escasa supervivencia general. Esta observación hace a la CDK2 y a las rutas reguladoras dianas convincentes durante el transcurso de los años, en la bibliografía se han descrito varias moléculas orgánicas pequeñas competitivas de adenosina 5'-trifosfato (ATP) así como péptidos como inhibidores de CDK para el posible tratamiento de cánceres. El documento U.S. 6.413.974, col. 1, línea 23 - col. 15, línea 10 ofrece una buena descripción de las diversas CDK y su relación con diversos tipos de cáncer.

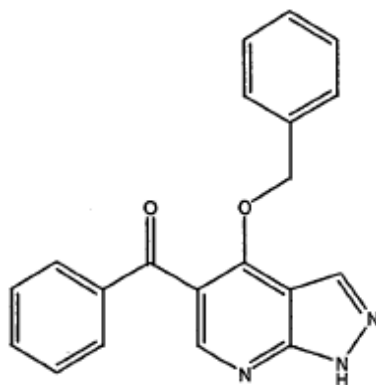
Los inhibidores de CDK son conocidos. Por ejemplo, el flavopiridol (Fórmula I) es un inhibidor de CDK no selectivo que está actualmente sometido a estudios clínicos en seres humanos, A.M. Sanderowicz *et. al.*, *J. Clin. Oncol.* (1998) 16, 2986-2999.



Fórmula I

Otros inhibidores conocidos de las CDK incluyen, por ejemplo, olomucina (J. Vesely *et. al.*, *Eur. J. Biochem.*, (1994), 224, 771-786) y roscovitina (I. Meijer *et. al.*, *Eur. J. Biochem.*, (1997), 243, 527-536). El documento U.S. N° 6.107.305 describe determinados compuestos de

pirazolo[3,4-b]piridina como inhibidores de CDK. Un compuesto ilustrativo de la patente U.S. N° 6.107.305 tiene la Fórmula II:

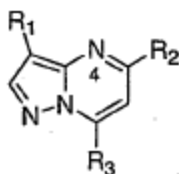


5

Fórmula II

K.S. Kim *et. al.*, *J. Med. Chem.* 45 (2002), 3905-3927 y el documento WO 02/10162 describen determinados compuestos de aminotiazol como inhibidores de CDK.

10 Las pirazolopirimidinas son conocidas. Por ejemplo, los documentos WO 92/18504, WO 02/50079, WO 95/35298, WO 02/40485, EP 94304104.6, EP 0628559, (equivalentes a las Patentes de Estados Unidos 5.602.136, 5.602.137 y 5.571.813), U.S. 6.383.790, WO 04/022561, WO 04/026229, WO 04/022559, WO 04/022062, WO 04/022560, *Chem. Pharm. Bull.*, (1999) 47, 928, *J. Med.*  
 15 *Chem.*, (1977) 20, 296, *J. Med. Chem.*, (1976) 19, 517 y *Chem. Pharm. Bull.*, (1962) 10, 620 describen diversas pirazolopirimidinas.

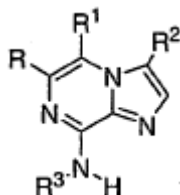


#### Pirazolo[1,5-a]pirimidinas

20

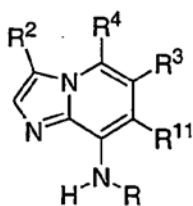
Las imidazopirazinas son también conocidas. Por ejemplo, los documentos WO 04/026877 y WO 04/026310 describen diversas

imidazopirazinas.

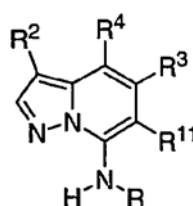


en la que: R<sup>1</sup> es H, halógeno o alquilo.

- 5 Además, se conocen las imidazopiridinas y las pirazolopiridinas. Por ejemplo, el documento WO 04/026867 describe diversas imidazopiridinas y el documento WO 04/026872 describe diversas pirazolopiridinas.



**Imidazopiridina**

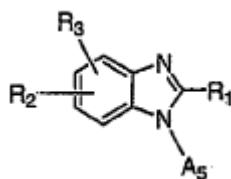


**pirazolopiridina**

10

en las que R<sup>4</sup> no incluye ningún sustituyente ciano ni amino.

Los bencimidazoles son conocidos. Por ejemplo, el documento 6.897.208 describe diversos bencimidazoles.



15

Los documentos US 2004/063715, US 2004/067951, US 2004/072835, WO 2004/026877 y WO 2004/026310 describen imidazopiridin-8-ilaminas y su uso como inhibidores de cinasa.

El documento US 2004/102452 describe compuestos de pirazolo-  
20 pirimidina como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina.

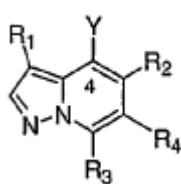
Los documentos FR 2.836.915 y WO 2004/014864 describen diversos compuestos de 1H-indazol 3-sustituidos.

Existe una necesidad de nuevos compuestos, formulaciones, tratamientos y terapias para tratar enfermedades y trastornos asociados a las CDK. Por consiguiente, un objeto de esta invención es proporcionar compuestos útiles en el tratamiento, la prevención o la mejora de dichas enfermedades y trastornos.

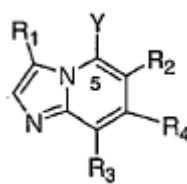
#### Sumario de la invención

En sus muchas realizaciones, la presente invención proporciona una nueva clase de derivados de 4-ciano, 4-amino y 4-aminometilo de compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina y de pirazolo[1,5-c]pirimidina y de determinados derivados de 5-ciano, 5-amino y 5-aminometilo de compuestos de imidazo[1,2-a]piridina como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, métodos de preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, métodos de preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos y la utilización de dichos compuestos para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o más enfermedades asociadas a las CDK.

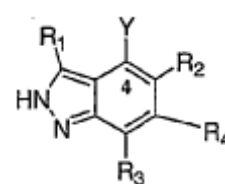
En un aspecto, la presente solicitud describe un compuesto, o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la Fórmula III o la Fórmula IV:



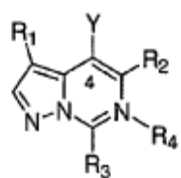
Fórmula III



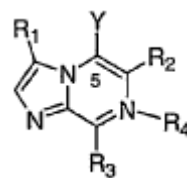
Fórmula V



Fórmula VII



Fórmula IV



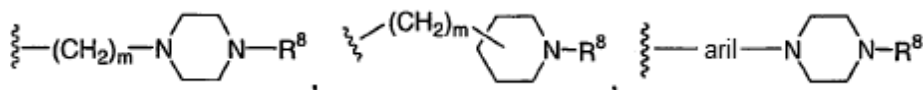
Fórmula VI

en las que:

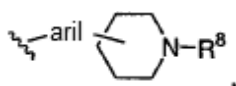
Y se selecciona entre el grupo que consiste en CN, NH<sub>2</sub>, y CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, R<sup>9</sup>, NH<sub>2</sub>,

5 CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, CF<sub>3</sub>, heterociclilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, C(O)OR<sup>4</sup>, alquilo sustituido con 1 a 6 grupos R<sup>9</sup> que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre la lista de R<sup>9</sup> mostrada más adelante,



y



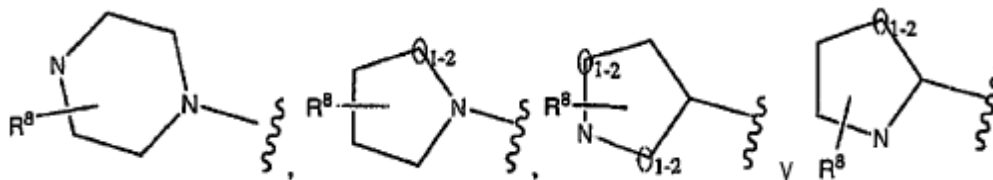
10

en las que el arilo en las definiciones indicadas anteriormente para R<sup>1</sup> puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, NH<sub>2</sub>, -OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>3</sub>H, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CF<sub>3</sub> y -OCF<sub>3</sub>;

15

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>4</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo,

20



25

en la que cada uno de dichos restos de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R<sup>2</sup> y heterociclilo, cuyas estructuras se muestran inmediatamente antes para R<sup>2</sup> pueden estar insustituidas u

- opcionalmente sustituidas independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^6$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{R}^5\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  $-\text{SR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ;
- $\text{R}_3$  se selecciona entre el grupo que consiste en amina, alquilamina, cicloalquilamina, arilalquilamina, heteroarilamina, heteroarilalquilamina, hidroxialquilamina, heterocicloalquilalquilamina, en el que cada uno de dicho amina, alquilamina, cicloalquilamina, arilalquilamina, heteroarilamina, heteroarilalquilamina, hidroxialquilamina y heterocicloalquilalquilamina, puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más restos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{SR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ;
- $\text{R}^4$  es H, halógeno, CN o alquilo;
- $\text{R}^5$  es H o alquilo;
- $\text{R}^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, puede estar sin sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{Boc}$ ,  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ;
- $\text{R}^{10}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, puede estar sin sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto del grupo que consiste en

5 halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ ,  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ; opcionalmente (i)  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^{10}$  en el resto  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ , o (ii)  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  en el resto  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ , pueden estar unidos para formar un resto cicloalquilo o heterocicloalquilo, estando cada uno de dicho resto

10 cicloalquilo o heterocicloalquilo sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos  $\text{R}^9$ ;

$\text{R}^7$  puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto del grupo que consiste en

15 halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ;

$\text{R}^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^4$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^7$  y  $\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ;

20  $\text{R}^9$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^4$ ,  $-(\text{CO}_2)\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{SR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ;

$m$  es 0 a 4; y

25  $n$  es 1 a 4.

Los compuestos de las fórmulas III-VII pueden ser útiles como inhibidores de la proteína cinasa y pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades proliferativas, por ejemplo, cáncer, inflamación y artritis. También pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades

30 neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades fúngicas.

#### Descripción detallada

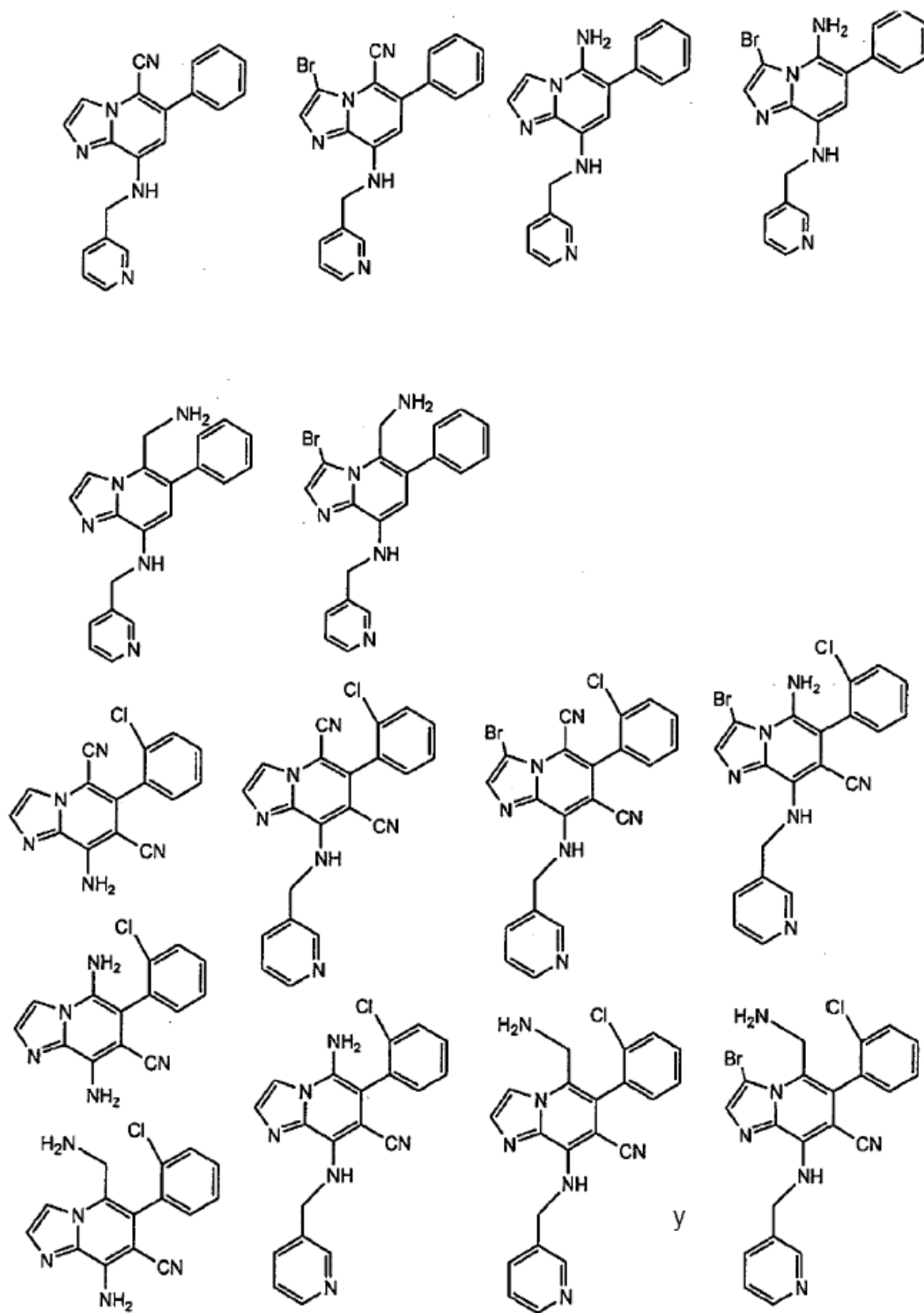
En una forma de realización, la presente invención describe compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina que se representan por la fórmula estructural III o una

35 sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que diversos

restos son como se han descrito anteriormente.

En otra forma de realización, la presente invención describe compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que se representan por la fórmula estructural IV o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que  
5 diversos restos son como se han descrito anteriormente.

Aún en otra realización, la presente invención describe compuestos de imidazo[1,2-a]piridina que se seleccionan entre el grupo que consiste en:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de imidazol[1,2-a]piridina, que se representan por la fórmula estructural V o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los

mismos, en la que diversos restos son como se han descrito anteriormente.

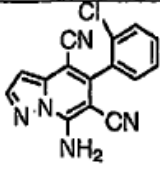
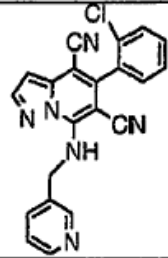
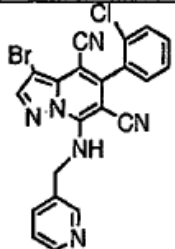
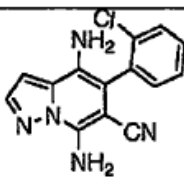
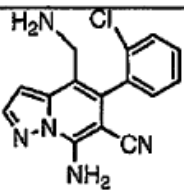
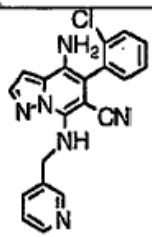
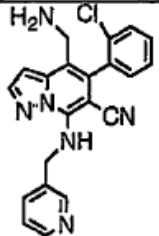
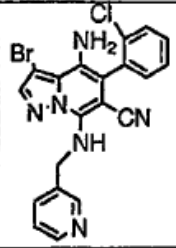
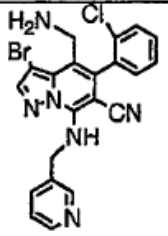
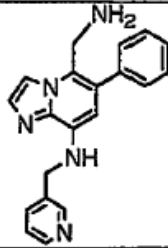
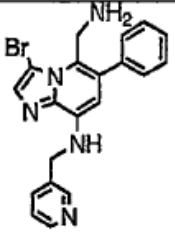
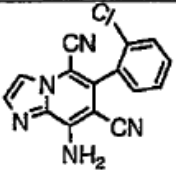
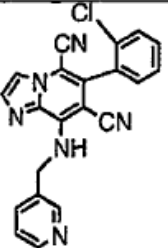
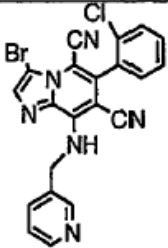
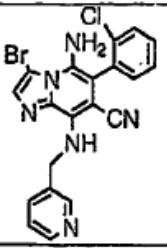
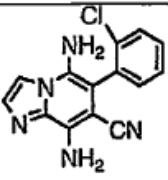
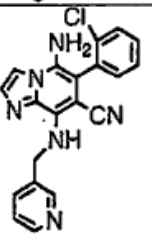
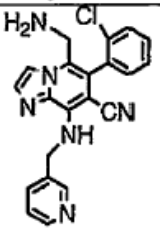
Los compuestos de imidazol[1,5-a]pirazina, que se representan por la fórmula estructural VI o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que diversos restos son como se han descrito anteriormente, y

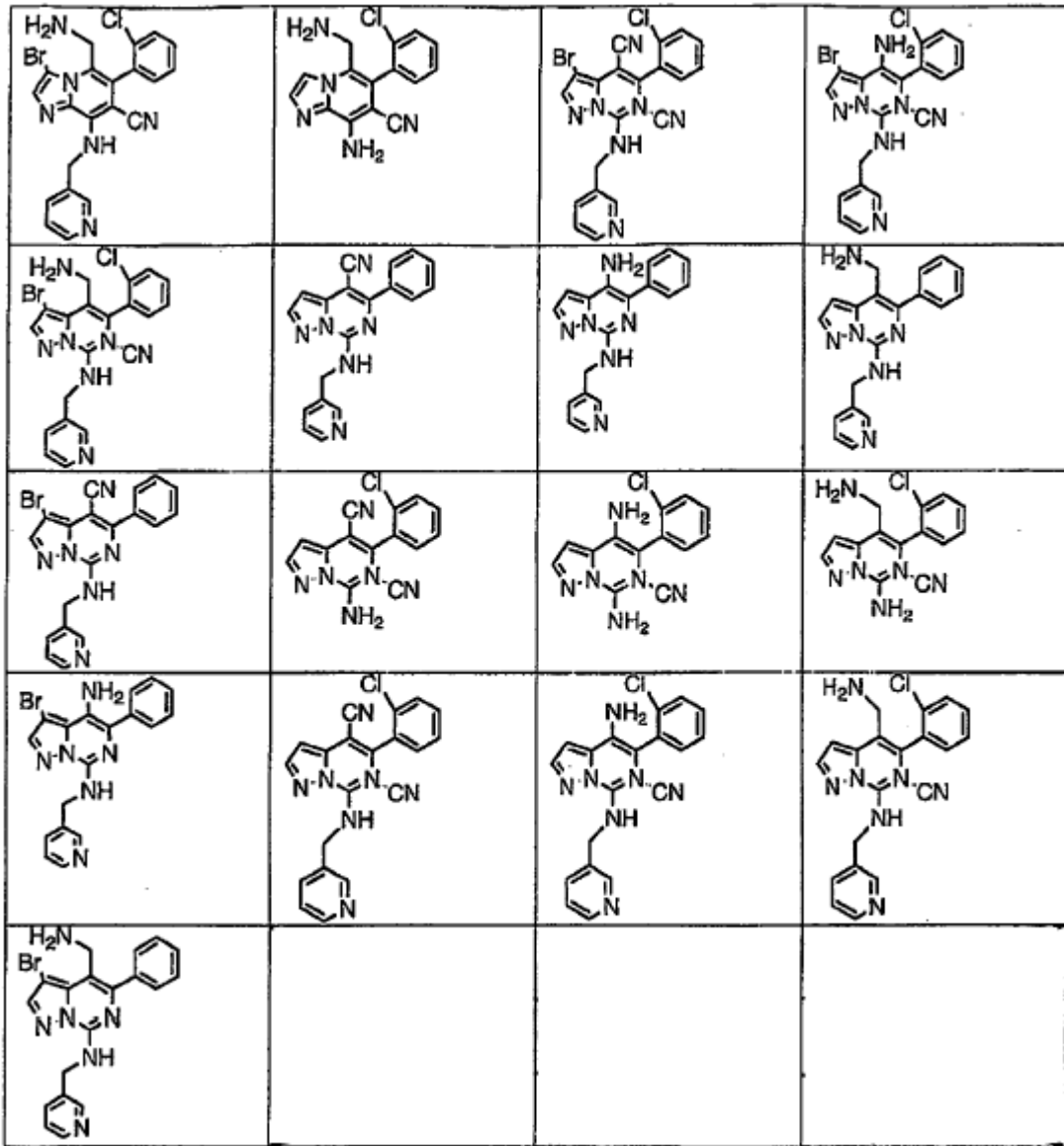
5 los compuestos de 2H-indazol, que se representan por la fórmula estructural VII o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que diversos restos son como se han descrito anteriormente, son también inhibidores de cinasas dependientes de ciclina.

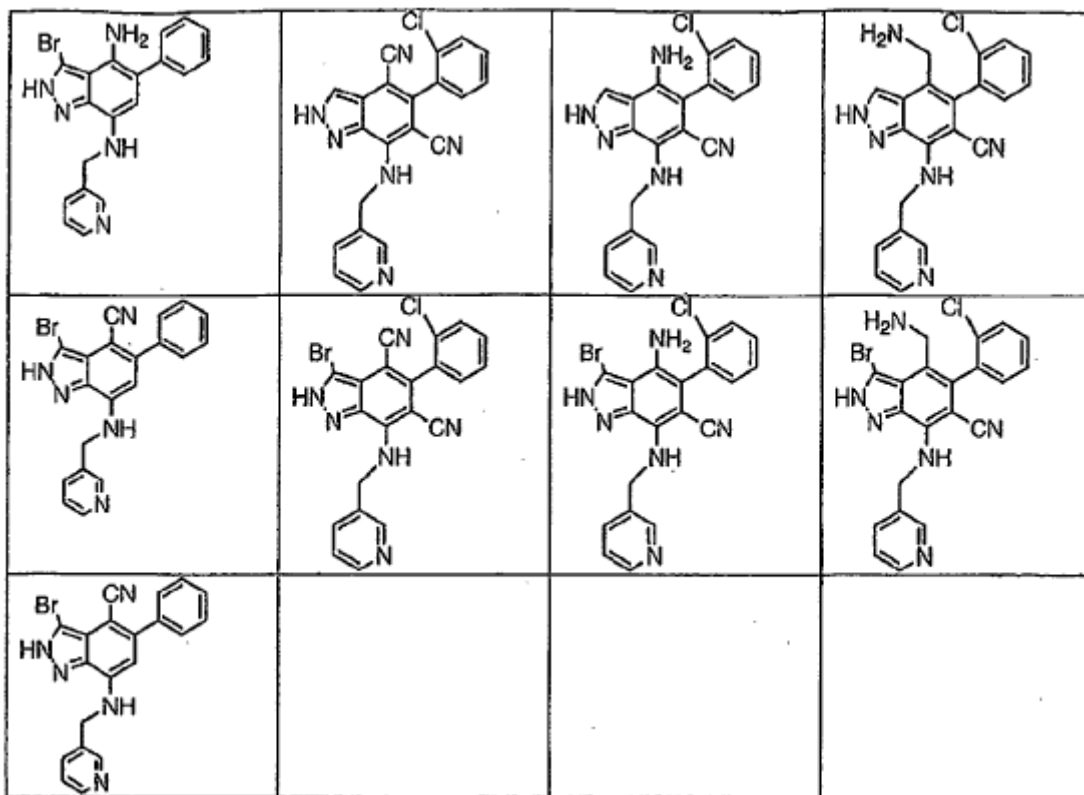
En la Tabla 1, se muestra un grupo de compuestos de la invención.

10

TABLE 1





Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de toda la descripción, deberá entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

- 5 "Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.  
 "Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.  
 "Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tal como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal.
- 10
- 15 "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tal como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-butenilo y 3-metilbutenilo.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tal como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquenilo lineal. "Alquinilo inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butenilo y 3-metilbutinilo.

"Arilo" significa un sistema del anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema del anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

"Heteroarilo" significa un sistema del anillo aromático, monocíclico o

multicíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos del anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo

5 nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema del anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento.

10 El prefijo aza, oxa o tia delante del nombre raíz del heteroarilo significa que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, como átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados

15 incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo,

20 tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidinilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. "Aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo aril-alquil- en el que el arilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no

25 limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace al resto de partida es a través del alquilo. "Alquilarilo" significa un grupo alquil-aril- en el que el alquilo y el arilo son como se han descrito previamente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Un ejemplo no limitante de un

30 grupo alquilarilo adecuado es el tolilo. El enlace al resto de partida es a través del arilo. "Cicloalquilo" significa un sistema del anillo no aromático, mono- o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a

35 aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo

preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema del anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Los

5 ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro y

10 bromo.

"Sustituyente del sistema del anillo" significa un sustituyente unido a un sistema del anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema del anillo. Los sustituyentes del sistema del anillo pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada

15 uno independientemente entre grupo que consiste en arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroaril-sulfonilo, alquiltio, ariltio,

20 heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo,  $Y_1Y_2N-$ ,  $Y_1Y_2N$ -alquil-,  $Y_1Y_2NC(O)-$  y  $Y_1Y_2NSO_2-$ , en las que  $Y_1$  e  $Y_2$  pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo.

"Heterociclilo" o "Heterocicloalquilo" significa un sistema del anillo

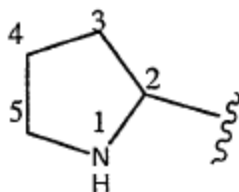
25 aromático, monocíclico o multicíclico, saturado que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema del anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o

30 azufre, solo o en combinación. No existe ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema del anillo. Los heterociclilos o heterocicloalquilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclilo o el heterocicloalquilo significa que al

35 menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está

presente como un átomo del anillo. Cualquier -NH en un anillo heterociclilo puede existir protegido como tal, por ejemplo, como un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similar; dichos restos protegidos también se consideran parte de esta invención. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema del anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en la presente memoria. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos de heterociclilo monocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y similares.

Debe indicarse que en los sistemas de anillo que contienen heteroátomo de esta invención, no hay grupos hidroxilo en los átomos de carbono adyacentes a un N, O o S, así como no existen grupos con N o S en el carbono adyacente a otro heteroátomo. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo:



no hay ningún -OH unido directamente a los carbonos marcados con 2 y 5.

"Alquinilalquilo" significa un grupo alquilalquilo- en el que alquilo y alquilo son como se describieron previamente. Los alquilalquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior y un alquilo inferior. El enlace al resto de partida es a través del alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilalquilo adecuados incluyen propargilmetilo.

"Heteroalquilo" significa un grupo heteroalquilo- en el que heteroalquilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los heteroalquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen piridil-metilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace al resto de partida es a través del alquilo.

"Hidroalquilo" significa un grupo HO-alquilo- en el que el alquilo es como se ha definido previamente. Los hidroalquilos preferidos contienen alquilo

inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

"Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquil-C(O)-, en el que los diversos grupos son como se han descrito previamente. El enlace al  
5 resto de partida es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoílo.

"Aroílo" significa un grupo aril-C(O)-, en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. El enlace al resto de partida es a través del carbonilo.  
10 Los ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoílo y 1-naftoílo.

"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace al resto de partida es a través del oxígeno del éter.

15 "Arioxi" significa un grupo aril-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos arioxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace al resto de partida es a través del oxígeno del éter.

20 "Aralquiloxi" significa un grupo aralquil-O- en el que el grupo aralalquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquiloxi adecuados incluyen benciloxi y 1- ó 2-naftalenmetoxi. El enlace al resto de partida es a través del oxígeno del éter.

25 "Alquiltio" significa un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio y etiltio. El enlace al resto de partida es a través del azufre.

"Arlitio" significa un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilitio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace al resto de partida es a través del azufre.

30 "Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito anteriormente. Un ejemplo no limitante de grupo aralquiltio adecuado es benciltío. El enlace al resto de partida es a través del azufre.

35 "Alcoxycarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO-. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace al resto de partida es a través del carbonilo.

"Ariloxycarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupos ariloxycarbonilo adecuados incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo. El enlace al resto de partida es a través del carbonilo.

5 "Aralcoxicarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)-. Un ejemplo no limitante de grupo aralcoxicarbonilo adecuado es benciloxicarbonilo. El enlace al resto de partida es a través del carbonilo.

"Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-S(O<sub>2</sub>)-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace al resto de partida es a través del sulfonilo.

10 "Ariilsulfonilo" significa un grupo aril-S(O<sub>2</sub>)-. El enlace al resto de partida es a través del sulfonilo.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado en las  
15 circunstancias existentes y que la sustitución de cómo resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente fuerte para superar el aislamiento hasta un grado útil de  
20 pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

También debe observarse que cualquier heteroátomo con las valencias  
25 insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas en el presente documento se supone que tienen el átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", significa que el grupo está en forma modificada para impedir las reacciones  
30 secundarias no deseadas en el punto protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la materia, así como por alusión a los libros de texto convencionales, tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et. al.*, *Protective Groups In organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

35 Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R<sup>2</sup>, etc.)

aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de la presente invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada caso diferente.

5 Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se obtenga, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

10 También se contemplan solvatos de los compuestos de la invención en el presente documento.

"Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica varios grados de enlace iónico y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo  
15 cuando uno o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" incluye tanto solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H<sub>2</sub>O.

20 "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" describe una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz en la inhibición de las CDK y produciendo de este modo el efecto terapéutico, de mejorada, inhibidor o preventivo deseado.

Los compuestos de esta invención pueden formar sales, que también  
25 están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de esta invención en el presente documento se entiende que incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. Los términos "sal" o "sales", como se emplean en el presente documento, indican sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas  
30 formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de esta invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero se limitación, una piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro de los términos "sal" o "sales" como se usan en el presente documento.  
35 Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas,

fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de la presente invención, pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de esta invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización. Se analizan ácidos (y bases) que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos ácidos o básicos, por ejemplo, por S. Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al.*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), *Academic Press*, Nueva York; en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C, en su sitio web); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wemuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, págs. 330-331. Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento como referencia al mismo

Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos, adipatos, arginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietano-sulfonatos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, sulfatos de metilo, 2-naftalen-sulfonatos, nicotinos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tal como los mencionados en la presente memoria), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosيلات), undecanoatos y similares.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales sódicas, litio y potásicas, sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales cálcicas y de magnesio, sales de aluminio, sales de cinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como benzatinas, dietilaminas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina,

y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Pueden cuaternizarse grupos que contienen nitrógeno básico con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Se pretende que todas estas sales ácidas y sales básicas sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y que todas las sales ácidas y básicas se consideren equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

Los compuestos de la presente invención, y las sales, solvatos y profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos de la presente invención (incluyendo los de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos, así como las sales y solvatos de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, atropisómeras, y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los demás, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en las recomendaciones de la *IUPAC* 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "profármaco" y similares, pretende que se apliquen igualmente a la sal, solvato, profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos de la presente invención pueden ser inhibidores de proteína cinasas tales como las cinasas dependientes de

ciclina (CDK), por ejemplo, CDC2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7 y CDK8. Se espera que los nuevos compuestos de la presente invención sean útiles en la terapia de enfermedades proliferativas tales como cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades fúngicas, trastornos neurológicos/neurodegenerativos, artritis, inflamación, enfermedades anti-proliferativas (p. ej., retinopatía ocular), neuronales, alopecia y cardiovasculares. Muchas de estas enfermedades y trastornos se enumeran en la patente de Estados Unidos 6.413.974 citada anteriormente, cuya descripción se incorpora en la presente memoria.

10 Más específicamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de una diversas de cánceres, incluyendo (pero sin limitación) los siguientes:

carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluyendo el carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkins, linfoma no hodgkiniano, linfoma de células vellosas y linfoma de Burkett;

20 tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo las leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

tumores de origen mesenquimático, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomiosarcoma;

25 tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentoso, keratoacanthoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

30

Debido a la función clave de las CDK en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso patológico que presente proliferación celular anómala, p. ej., hiperplasia de próstata benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis,

35

ateroesclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis posterior a angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatrices hipertróficas, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplante, choque endotóxico e infecciones fúngicas.

5 Los compuestos de la presente invención pueden también ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tal como sugieren los recientes descubrimientos de que la CDK5 está implicada en la fosforilación de la proteína tau (*J. Biochem.*, (1995) 117, 741-749).

10 Los compuestos de la presente invención pueden inducir o inhibir la apoptosis. La respuesta apoptótica es anómala en diversas enfermedades humanas. Los compuestos de la presente invención, como moduladores de la apoptosis, serán útiles en el tratamiento del cáncer (incluyendo pero sin limitación los tipos anteriormente mencionados en la presente memoria), infecciones virales (incluyendo pero sin limitación herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por el VIH, enfermedades autoinmunitarias (incluyendo pero sin limitación lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo pero sin limitación la enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia del músculo espinoso y degeneración del cerebelo), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada a infartos de miocardio, ictus y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, 20 enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo pero sin limitación anemia crónica y a la anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo pero sin limitación osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, 25 nefropatías y dolor por cáncer.

30 Los compuestos de la presente invención, como inhibidores de las CDK, pueden modular el nivel de síntesis celular del ARN y del ADN. Estos agentes por lo tanto serían útiles en el tratamiento de infecciones virales (incluyendo pero sin limitación el VIH, virus del papiloma humano, herpesvirus, poxvirus, 35 virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus).

Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles en la quimioprevención del cáncer. Quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo del cáncer invasor por bloqueo del inicio del episodio mutágeno o por bloqueo de la evolución de las células precancerosas que ya han sufrido  
5 una lesión o inhibición de la recaída tumoral.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles inhibiendo la angiogénesis y la metástasis tumoral.

Los compuestos de la presente invención pueden actuar también como inhibidores de otras proteínas cinasas, p. ej., proteína cinasa C, her2, raf1,  
10 MEK1, MAP cinasa, receptor de EGF, receptor de PDGF, receptor de IGF, PI3 cinasa, wee1 cinasa, Src, Abl y de este modo ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas a otras proteína cinasas.

Otro aspecto de la presente invención es un método de tratamiento de un mamífero (p. ej., un ser humano) que tiene una enfermedad o afección  
15 asociada a las CDK administrando al mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Una dosificación preferida es de aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de la presente invención. Una dosificación  
20 especialmente preferida es de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal/ día de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con uno o más  
25 tratamientos anti-cancerosos tales como radioterapia, y/o uno o más agentes anti-cancerosos seleccionados entre el grupo que consiste en agentes citostáticos, agentes citotóxicos (tales como, por ejemplo, pero sin limitación, agentes que interaccionan con ADN (tales como cisplatino o doxorubicina)); taxanos (por ejemplo, taxotere, taxol); inhibidores de topoisomerasa II (tal como etopósido); inhibidores de topoisomerasa I (tal como irinotecán (o CPT-11), camptostar o topotecán); agentes que interaccionan con tubulina (tales como paclitaxel, docetaxel o las eptilonas); agentes hormonales (tales como tamoxifen); inhibidores de timidilato sintasa (tal como 5-fluorouracilo); antimetabolitos (tales como metotrexato); agentes alquilantes (tal como  
30 temozolomida (TEMODAR<sup>TM</sup> de Schering-Plough Corporation, Kenilworth,

Nueva Jersey), ciclofosfamida); inhibidores de farnesil proteína transferasa (tal como, SARASAR<sup>TM</sup> (4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridin-11-il]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-1-piperidincarboxamida o SCH 66336 de Schering-Plough Corporation, 5 Kenilworth, Nueva Jersey), tipifarnib (Zarnestra® o R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778.123 (inhibidor de farnesil proteína transferasa de Merck & Company, Whitehouse Station, Nueva Jersey), BMS 214662 (inhibidor de farnesil proteína transferasa de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, Nueva Jersey); inhibidores de transducción de señal (tales como, 10 Iressa (de Astra Zeneca Pharmaceuticals, Inglaterra), Tarceva (inhibidores de EGFR cinasa), anticuerpos contra EGFR (por ejemplo, C225), GLEEVEC<sup>TM</sup> (inhibidor de C-abl cinasa de Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, Nueva Jersey), interferones tales como, por ejemplo, intrón (de Schering-Plough Corporation), Peg-Intron (de Schering-Plough Corporation); combinaciones de 15 terapia hormonal, combinaciones de aromatasa; ara-C, adriamicina, citoxano y gemcitabina.

Otros agentes anti-cancerosos (conocidos también como anti-neoplásicos) incluyen pero sin limitación mostaza de Uracilo, Clormetina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucilo, Pipobromán, Trietilenmelamina, 20 Trietilentiofosforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, oxaliplatino, leucovirina, oxaliplatino (ELOXATIN<sup>TM</sup> de Sanofi-Syntelabo Pharmaceuticals, Francia), Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorrubicina, 25 Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Desoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Tenipósido 170-Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, acetato de Magestrol, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, 30 Estramustina, acetato de Medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, Goserelina, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrozol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, o Hexametilmelamina.

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación 35 emplean los compuestos de la presente invención en el intervalo de

dosificación descrito en la presente memoria y los demás agentes farmacéuticamente activos o tratamiento dentro de su intervalo de dosificación. Por ejemplo, se ha descubierto que la olomucina inhibidor de CDC2 actúa sinérgicamente con agentes citotóxicos conocidos induciendo apoptosis (*J. Cell. Sci.*, (1995) 108, 2897). Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también secuencialmente con agentes anti-cancerosos o citotóxicos conocidos cuando es inapropiada una formulación de la combinación. La invención no se limita a la secuencia de administración; los compuestos de la presente invención pueden administrarse antes o después de la administración del agente anti-canceroso o citotóxico conocido. Por ejemplo, la actividad citotóxica del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina flavopiridol está influenciada por la secuencia de administración con agentes anti-cancerosos. *Cancer Research*, (1997), 57, 3375. Dichas técnicas están dentro de los conocimientos de los expertos en la materia así como de los médicos tratantes.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención incluye combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y una cantidad de uno o más tratamientos anti-cancerosos y agentes anti-cancerosos enumerados anteriormente en los que las cantidades de los compuestos/tratamientos producen un efecto terapéutico deseado.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse por varios ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ilustrativos, que se describen después se han realizado con los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacológicas, que comprenden al menos uno de los compuestos de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos en la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 95 por ciento del ingrediente activo. Se conocen en

la técnica vehículos sólidos adecuados, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Pueden usarse comprimidos, polvos, obleas y cápsulas como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para administración oral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de preparación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Genaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse soluciones en agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, p. ej., nitrógeno.

Se incluyen también las preparaciones en forma sólida que se desean transformar, brevemente antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden estar incluidas en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito como son convencionales en la técnica con este objeto.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por vía subcutánea.

Preferentemente el compuesto se administra por vía oral.

Preferentemente la preparación farmacéutica está en forma farmacéutica unitaria. En dicha forma la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis de preparación unitaria puede variarse o ajustarse desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente

100 mg, preferentemente desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, más preferentemente desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

5 La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en partes durante el día según se requiera.

10 La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regulará según el criterio del médico tratante considerando factores tales como la edad, afección y talla del paciente, así como la gravedad de los síntomas que se están tratando. Un régimen de dosificación diaria recomendada típica  
15 para la administración oral, puede variar desde aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, preferentemente 1 mg/día a 200 mg/día, dividido en dos a cuatro dosis.

20 Otro aspecto de la presente invención es un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Otro aspecto más de la presente invención es un kit que comprende una cantidad de al menos un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y una cantidad de al menos un agente para la terapia contra el cáncer y/o un agente anti-canceroso enumerado anteriormente, en el que las cantidades de los dos o más ingredientes producen un efecto terapéutico deseado.

30 La invención descrita en la presente memoria se ilustra mediante las preparaciones y ejemplos siguientes, que no deben considerarse como que limitan el alcance de la descripción. Las rutas mecánicas alternativas y las estructuras análogas serán evidentes para los expertos en la materia.

35 Cuando se presentaron los datos de la RMN, se obtuvieron espectros de  $^1\text{H}$  en un Varian VXR-200 (200 MHz,  $^1\text{H}$ ), Varian Gemini-300 (300 MHz) o XL-400 (400 MHz) y se expresan en ppm campo abajo de  $\text{Me}_4\text{Si}$  con numerosos

protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento en Hercios indicados entre paréntesis. Cuando se presentaron datos de LC/MS, los análisis se realizaron utilizando un espectrómetro de masas API-100 de Applied Biosystems y la columna de CL SLC-10A de Shimadzu: platinum C18 de Altech, 3 micrómetros, 33 mm x 7 mm de D.I.; caudal de gradiente: 0 min-CH<sub>3</sub>CN al 10%, 5 min-CH<sub>3</sub>CN al 95%, 7 min-CH<sub>3</sub>CN al 95%, 7,5 min-CH<sub>3</sub>CN al 10%, 9 min-final. Se proporcionan el tiempo de retención y el ion de partida observado.

Los disolventes, reactivos, condiciones y técnicas siguientes pueden mencionarse por sus abreviaturas:

Cromatografía en capa fina: TLC  
diclorometano: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
acetato de etilo: AcOEt o EtOAc  
metanol: MeOH  
trifluoroacetato: TFA  
trietilamina: Et<sub>3</sub>N o TEA  
butoxicarbonilo: n-Boc o Boc  
espectroscopia de resonancia magnética nuclear: RMN  
espectrometría de masas con cromatografía líquida: LCMS  
espectrometría de masas de alta resolución: HRMS  
mililitros: ml  
milimoles: mmol  
microlitros: µl  
gramos: g  
miligramos: mg  
temperatura ambiente o t.a.: aproximadamente 25°C.

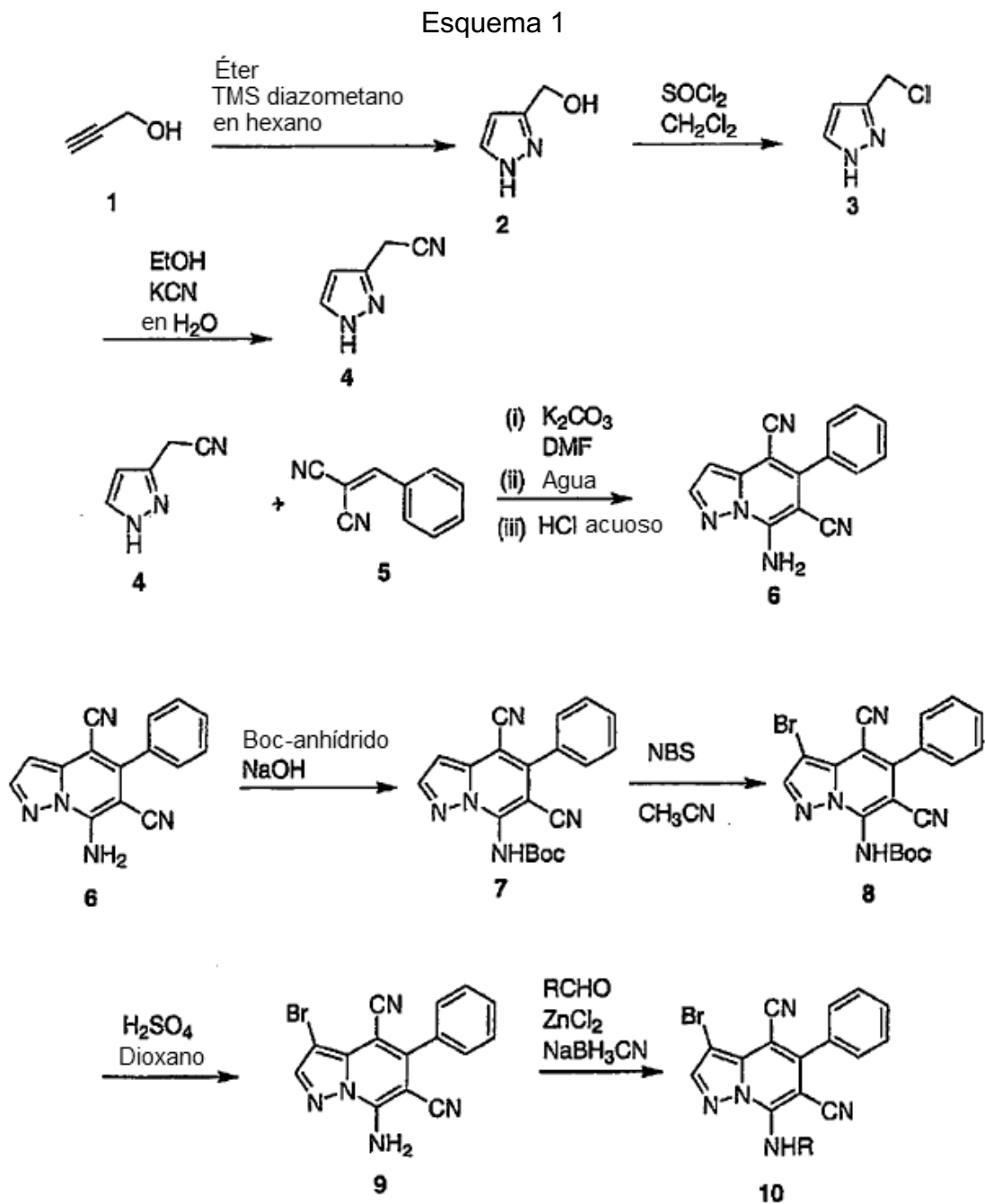
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos conocidos a partir de materiales de partida conocidos en la técnica o preparados por métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por varios métodos. Los ejemplos no limitantes de métodos adecuados se ilustran en los esquemas a continuación.

#### EJEMPLOS

Los compuestos de la presente invención y los ejemplos comparativos pueden prepararse por las rutas generales descritas a continuación.

En el Esquema 1 a continuación, se describe la síntesis de pirazolo[1,5-a]piridinas (Fórmula III).

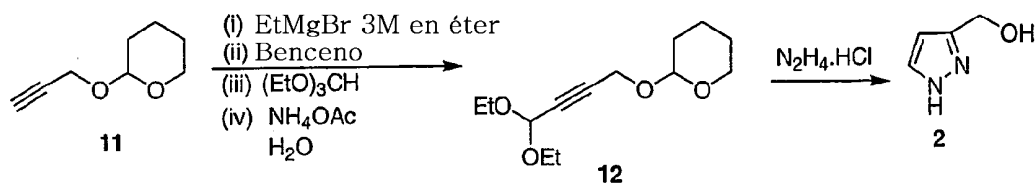


5

R se ha definido anteriormente.

La síntesis alternativa del intermedio 2 se ilustra en el Esquema 1a:

Esquema 1a

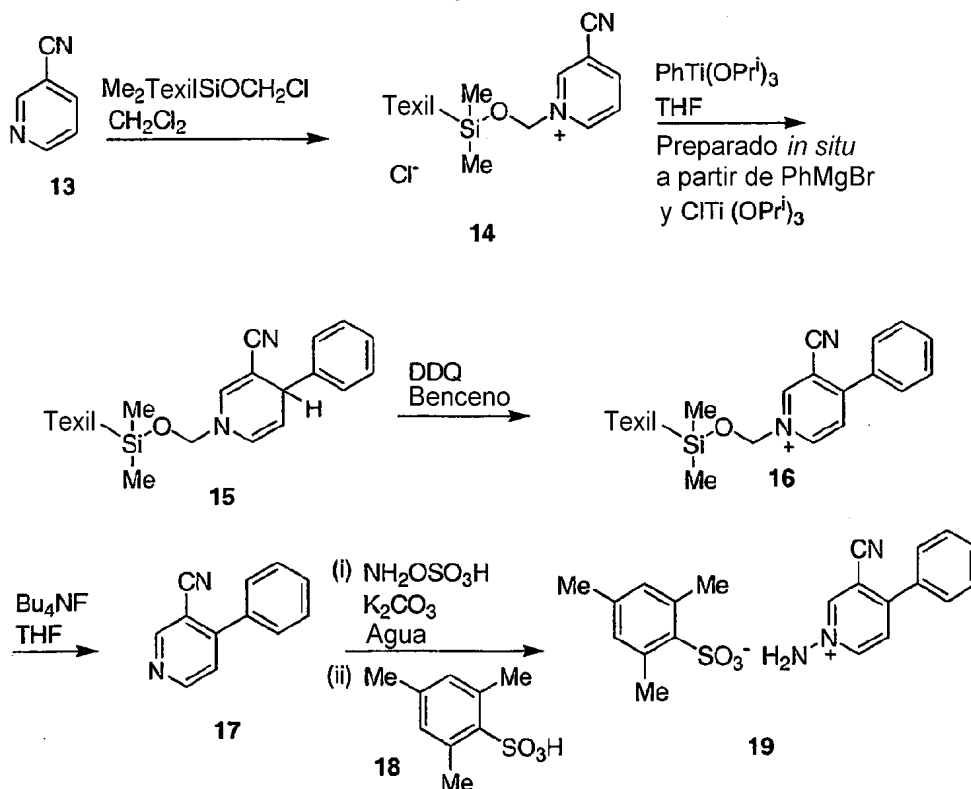


Generalmente, un método de preparación de una pirazolo[1,5-a]piridina implica combinar (1H-pirazolo-3-il)-acetonitrilo con 2-benciliden-malononitrilo para formar una pirazolo[1,5-a]piridina sustituida con 7-amino que se hace reaccionar adicionalmente con el aldehído apropiado para conseguir la pirazolo[1,5-a]piridina diana como se muestra en los Esquemas 1 y 1a.

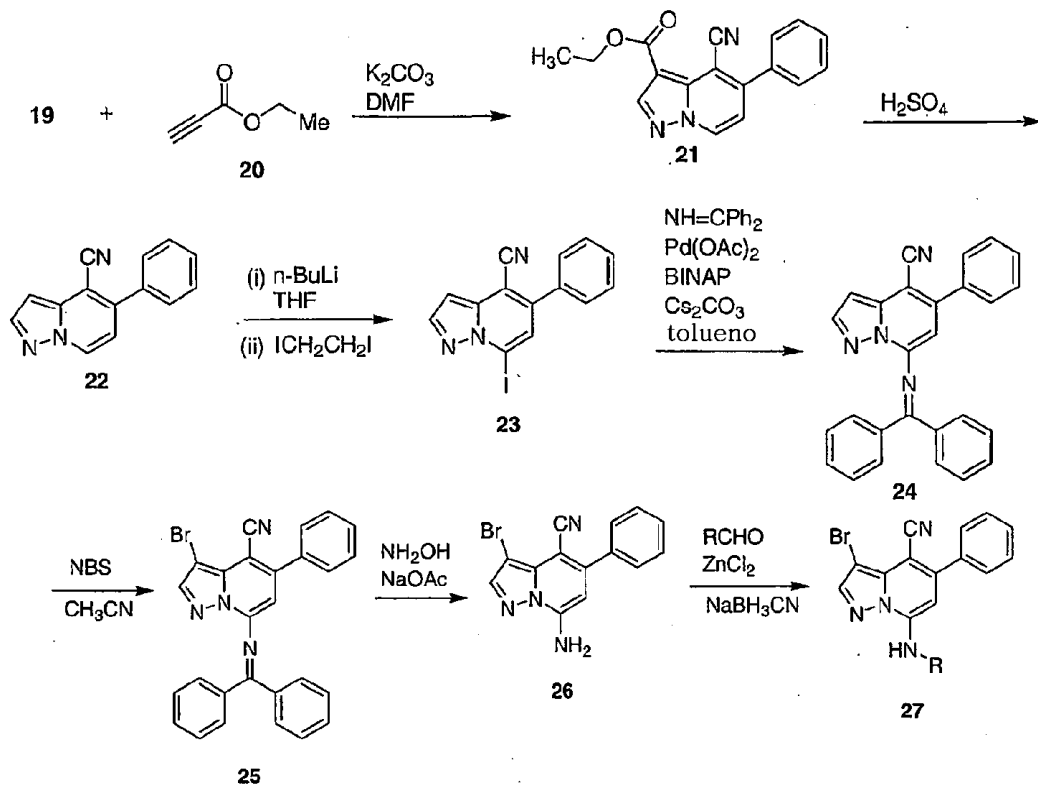
Se ilustra otro método para sintetizar una pirazolo[1,5-a]piridina en el Esquema 1b.

10

Esquema 1b



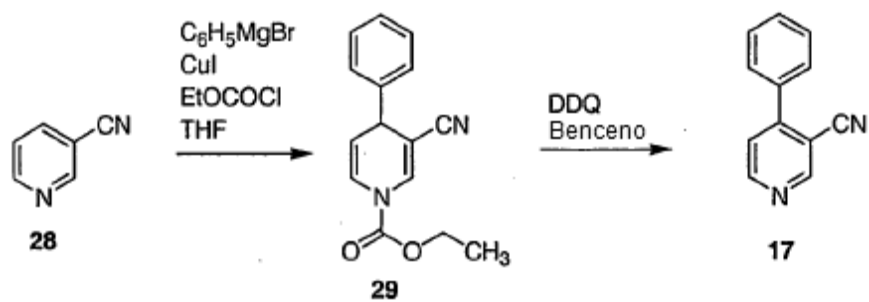
34



El esquema 1c ilustra una ruta alternativa para el intermedio 17, 3-ciano-4-fenilpiridina.

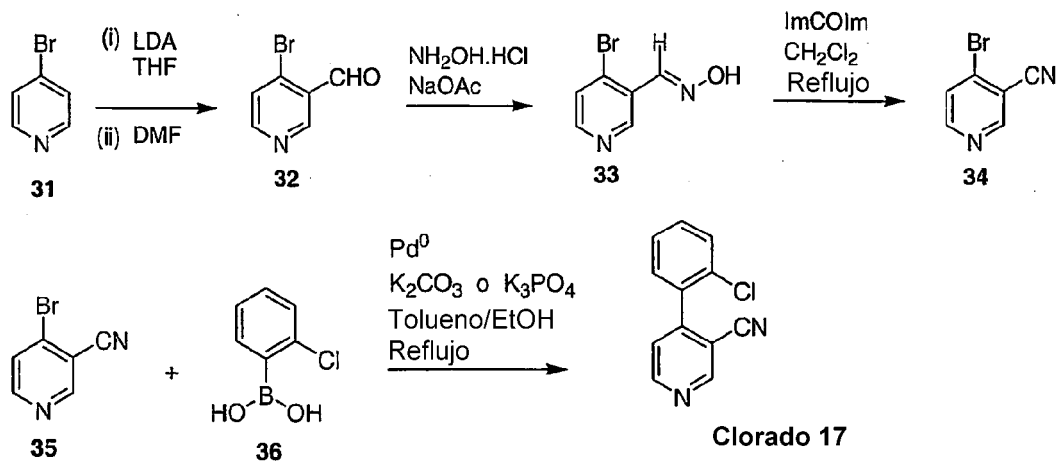
Esquema 1c

5



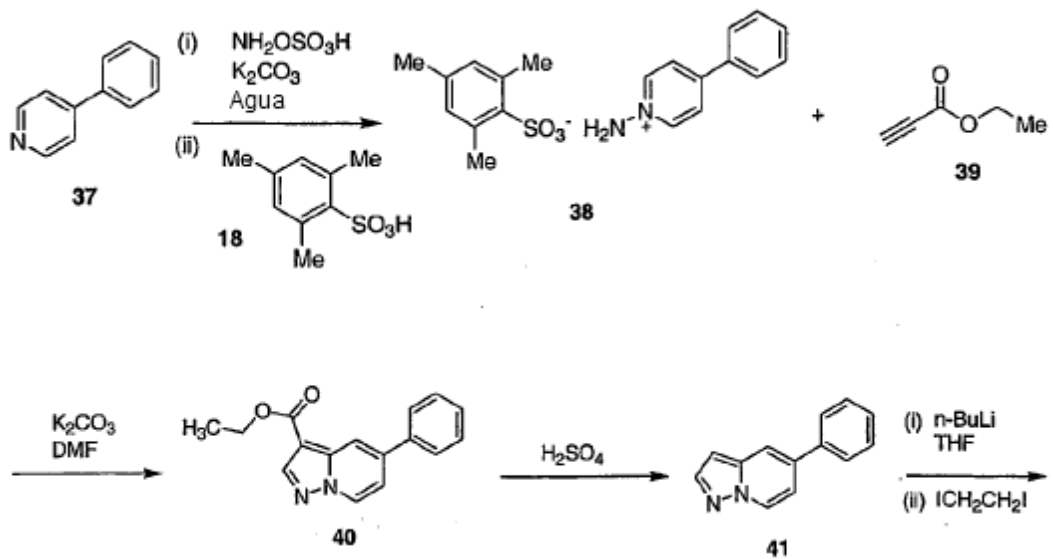
El Esquema 1d ilustra una forma clorada del intermedio 17, 3-ciano-4-fenilpiridina.

## Esquema 1d

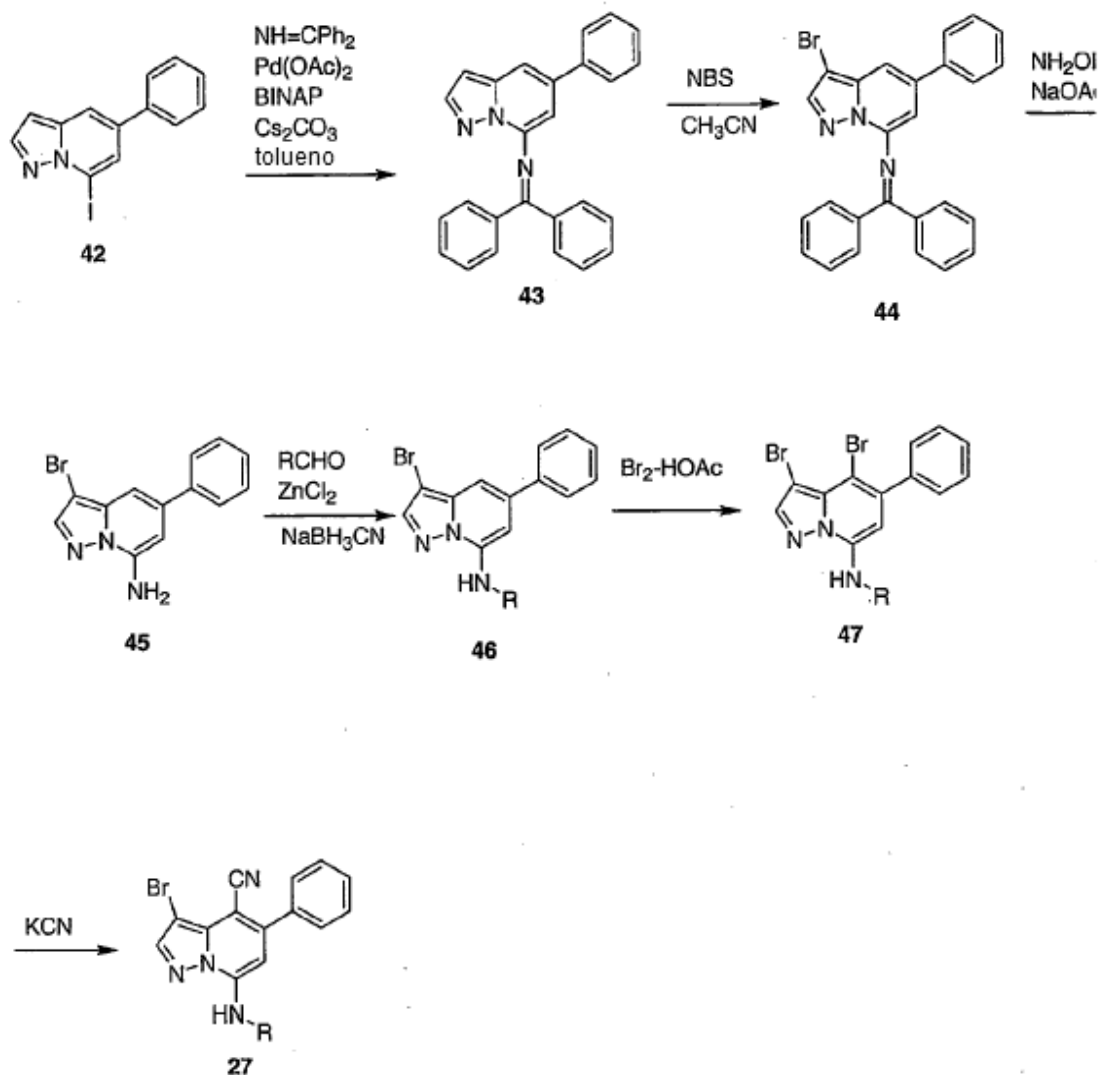


Se ilustra una ruta alternativa a la diana pirazolo[1,5-a]piridina en el 5 Esquema 1e.

## Esquema 1e



36

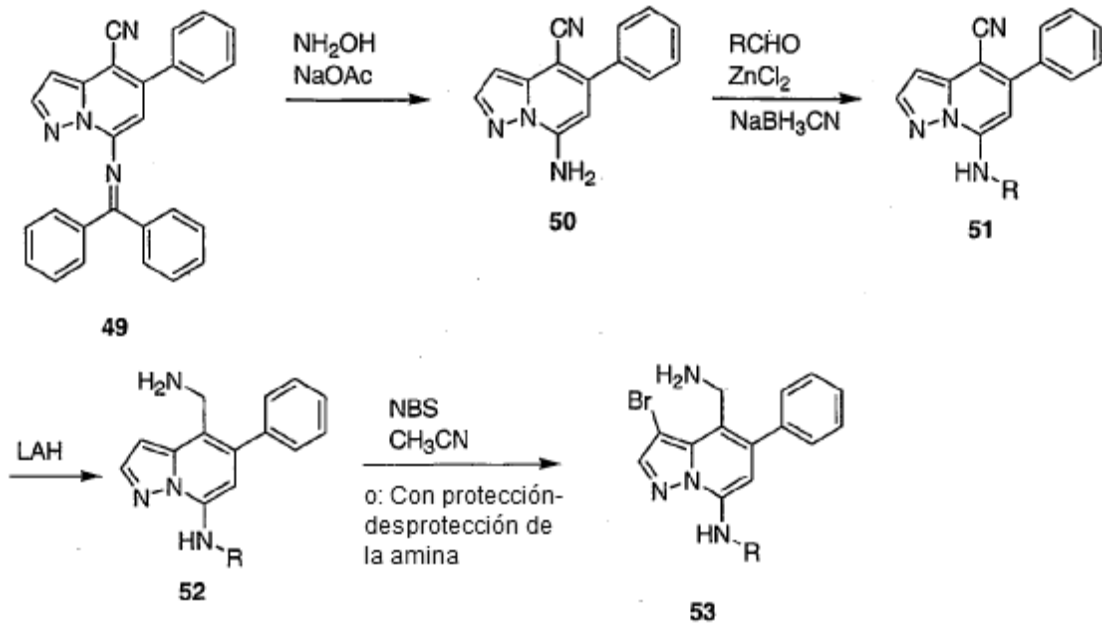


Puede utilizarse una fenilpiridina insustituida en lugar de la 3-ciano-4-fenilpiridina como se muestra en los Esquemas 1b a d en la síntesis de la pirazolo[1,5-a]piridina diana sustituida con carbonitrilo. En cuyo caso, el grupo ciano se añade durante las últimas etapas de la síntesis bromando la posición 4 y después sustituyendo el bromo con un grupo carbonitrilo como se muestra en el Esquema 1e.

Se forma un derivado de 4-metilamino pirazolo[1,5-a]piridina reduciendo el grupo 4-ciano utilizando hidruro de litio y aluminio como se muestra en el Esquema 1f.

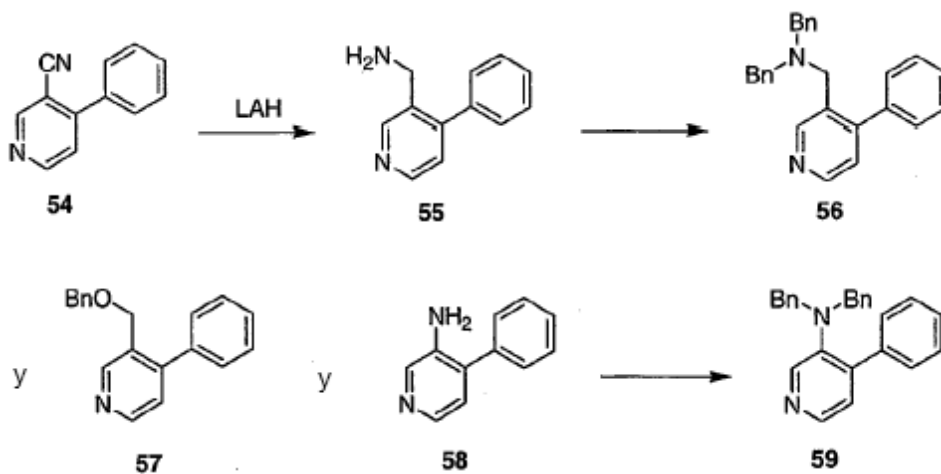
37

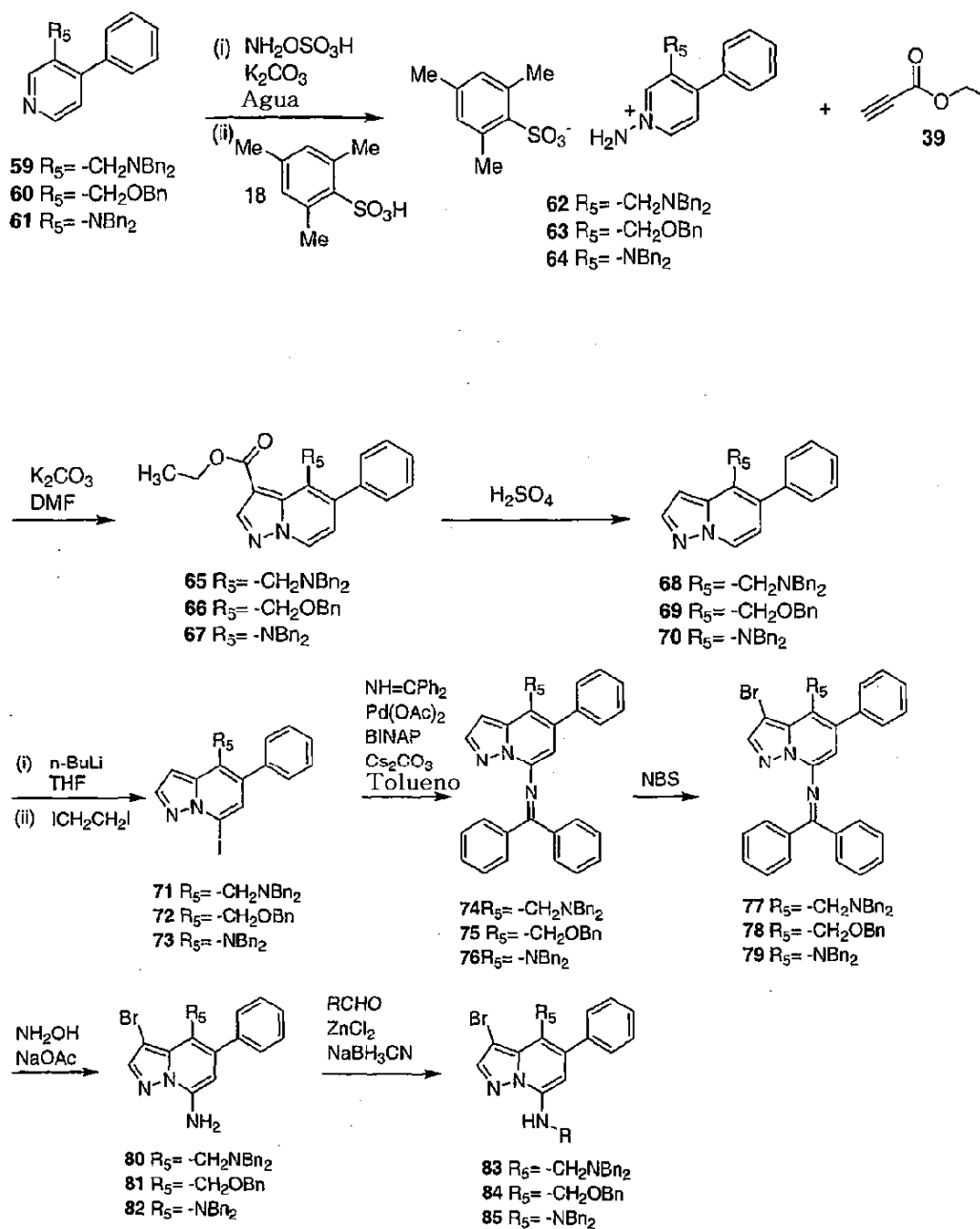
Esquema 1f



Se ilustra la síntesis de otros compuestos diana de pirazolo[1,5-a]piridina 5 en el Esquema 1g.

Esquema 1g



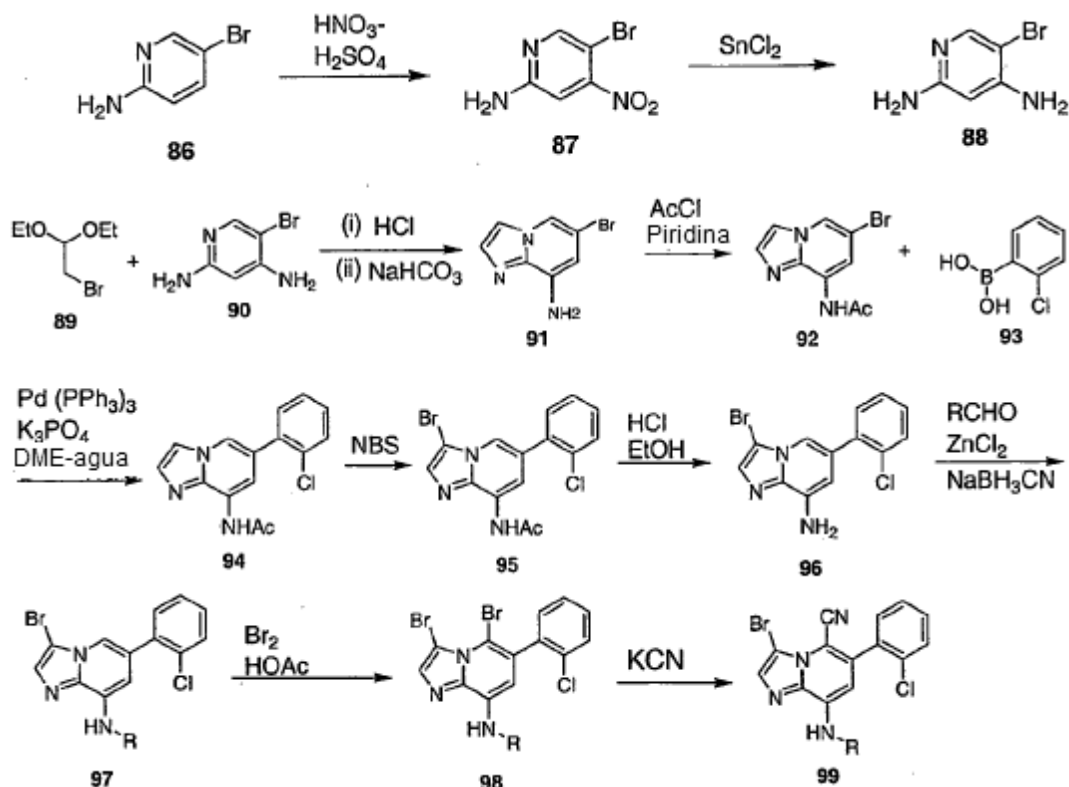


Pueden prepararse diversos derivados de bencilo de los compuestos diana pirazolo[1,5-a]piridina reduciendo el grupo 3-ciano de la 3-ciano-4-fenil piridina tratando el compuesto con hidruro de litio y aluminio que forma el derivado de metilamino que se modifica adicionalmente como se muestra en el Esquema 1g a continuación procesado usando la síntesis que se ha descrito anteriormente en los Esquemas 1b-1d.

A continuación, en el Esquema 2 se describe una síntesis general de imidazo[1,2-a]piridina (Fórmula V).

Esquema 2

5



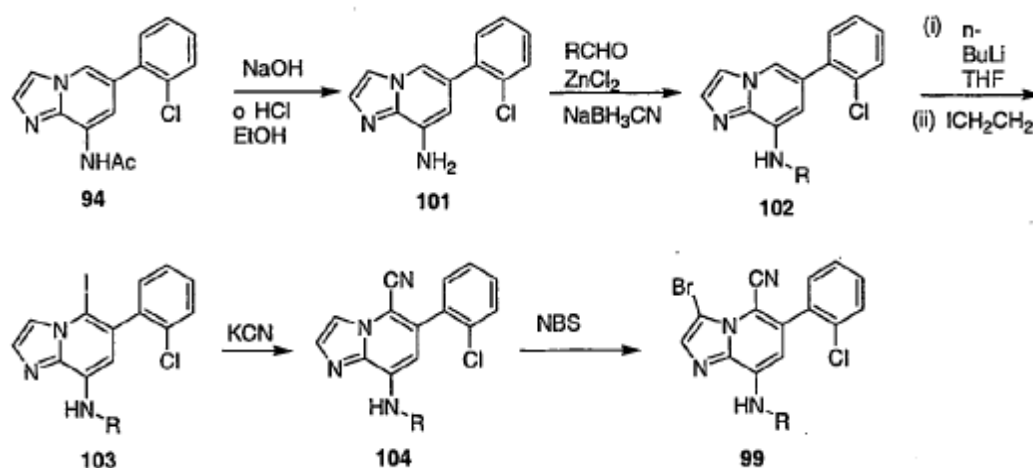
El tratamiento de la 2-amino-5-bromopiridina 86 de partida con ácido nítrico y ácido sulfúrico introduce un grupo nitro, que se convierte en una amina por reacción con  $\text{SnCl}_2$ . El tratamiento de esta 5-bromo-4-nitro-piridin-2-ilamina 90 con el 2-bromo-1,1-dietoxi-etano 89 en presencia de ácido clorhídrico seguido de bicarbonato sódico proporciona la 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamina 91. El grupo amino se acetila tratándolo con cloruro de acetilo en presencia de piridina, que durante la adición del ácido bórico aromático 93 en  $\text{Pd(PPh}_3)_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , y éter dimetílico en agua proporciona el intermedio de la N-[6-(2-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-acetamida 94. El tratamiento del compuesto 94 con NBS da origen al intermedio N-[3-bromo-6-(2-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-acetamida 95, que en presencia de ácido clorhídrico etanólico forma el intermedio 3-bromo-6-(2-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamina 96, que reacciona con el aldehído apropiado en cloruro de cinc y

cianoborohidruro sódico para dar el intermedio de amina 97 deseado. El tratamiento con bromo y ácido acético proporciona el derivado de 3,5-dibromo-6-(2-cloro-fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamina 98 deseado, que se convierte en el compuesto diana del derivado de 8-amino-3-bromo-6-(2-cloro-fenil)imidazo[1,2-a]piridina-5-carbonitrilo 99.

Se ilustra una ruta alternativa para sintetizar el derivado de carbonitrilo de imidazo[1,2-a]piridina en el Esquema 2a.

Esquema 2a

10

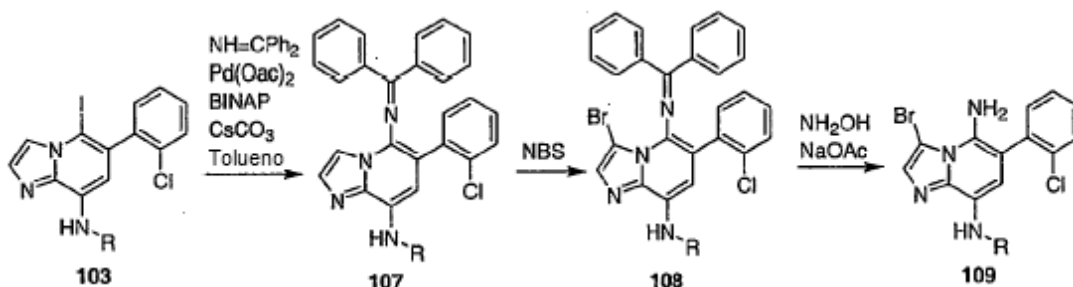


El tratamiento del intermedio N-[6-(2-cloro-fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-acetamida 94 con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico etanólico convierte la acetamida en su amina, que después se trata con un aldehído apropiado en presencia de cloruro de cinc y cianoborohidruro sódico que da origen a un intermedio de amina 102 derivatizado. El intermedio 102 se litia y se yoda en la posición 5 y después se trata con cianuro potásico para reemplazar el grupo yoduro por un grupo carbonitrilo en el intermedio 104. El tratamiento de 104 con NBS proporciona el compuesto diana bromado 8-amino-3-bromo-6-(2-cloro-fenil)imidazo[1,2-a]piridin-5-carbonitrilo modificado 99.

20

Se ilustra una ruta general para sintetizar el derivado amino de imidazo[1,2-a]piridina en el Esquema 2 b.

## Esquema 2b

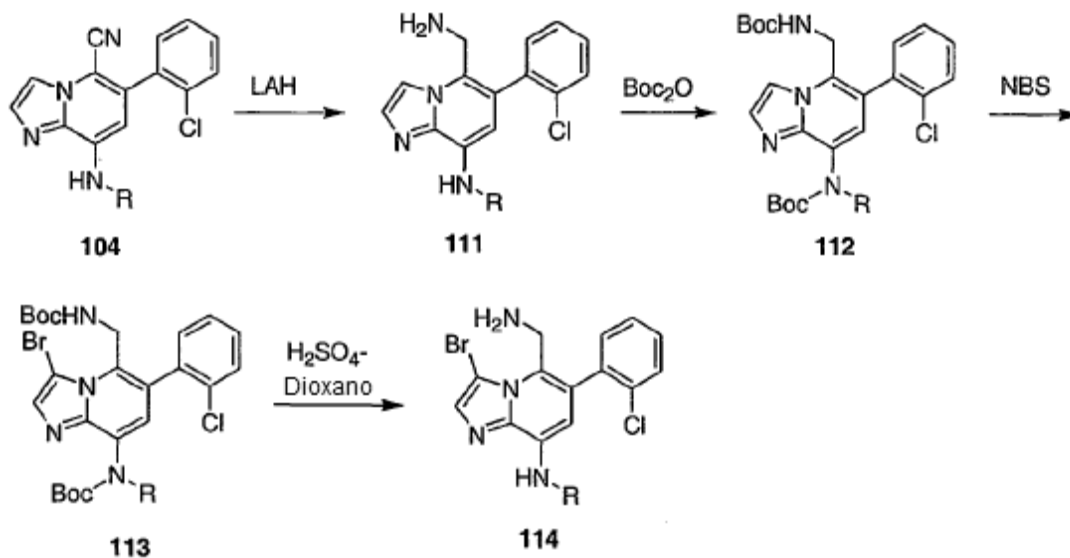


El intermedio 103 yodado se convierte en una amina tratando en primer lugar 103 con benzohidrilidenamina,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil) (BINAP), carbonato de cesio y tolueno para formar el intermedio 107, que después se trata con NBS para bromar el grupo imidazo para formar el intermedio 108. El intermedio 108 se convierte en la amina mediante tratamiento con amoniaco y acetato sódico para producir el derivado de amina del compuesto diana de la imidazo[1,2-a]piridina 109.

En el Esquema 2c se ilustra una ruta general para sintetizar el derivado de metil amino de imidazo[1,2-a]piridina.

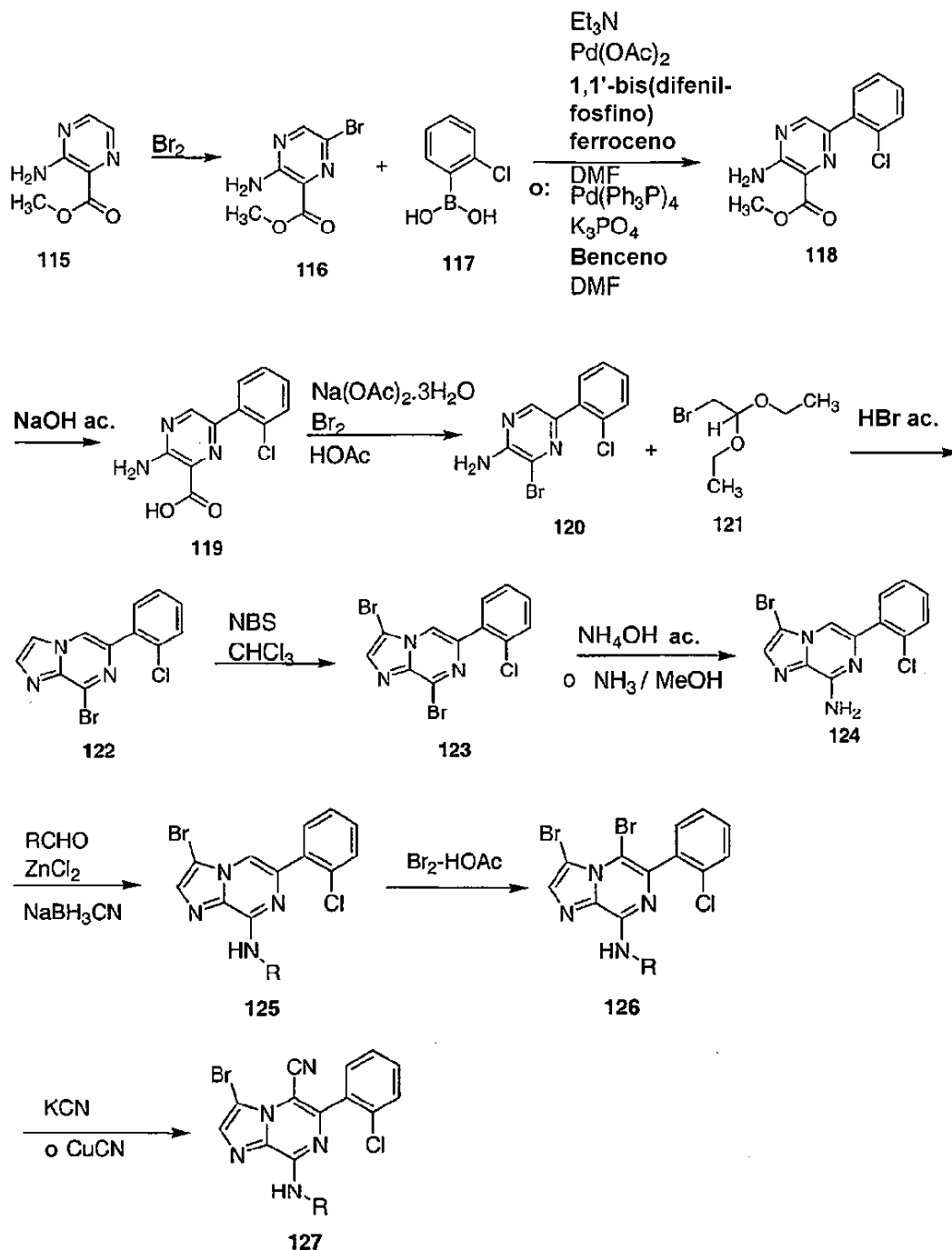
## Esquema 2c

15



- El grupo carbonitrilo del derivado 8-amino de imidazo[1,2-a]piridina-5-carbonitrilo se reduce para dar un grupo metilamino usando hidruro de litio y aluminio para producir el intermedio 111. Cada uno de los sustituyentes amino del intermedio 111 se protegen con un grupo de protección de
- 5 tercbutiloxicarbonilo (BOC) mediante la reacción con un reactivo de anhídrido de BOC. El anillo imidazo del intermedio protegido se broma con NBS y después el compuesto se desprotege con ácido sulfúrico en dioxano para producir el derivado del compuesto diana 5-aminometil-3-bromo-6-(2-cloro-
- 10 fenil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-ilamina 114.
- A continuación, en el Esquema 3 se describe una síntesis general de la imidazo[1,5-a]piridazina (Fórmula VI).

## Esquema 3



El tratamiento del compuesto de partida éster metílico del ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico 115 disponible en el mercado con bromo

5 proporciona el derivado 6-bromo del compuesto 115, que experimenta una reacción de acoplamiento de Suzuki por tratamiento del compuesto 115 con un ácido arilbórico en presencia de trietilamina, diacetato de paladio, 1,1-

bis(difenil-fosfina)ferroceno, dimetilformamida, trifenilfosfato de tetrapaladio, fosfato potásico y benceno que forman el éster metílico del ácido 3-amino-6-(2-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico. El éster metílico se hidroliza en hidróxido sódico acuoso dejando que el ácido carboxílico 119, que se reemplaza por un

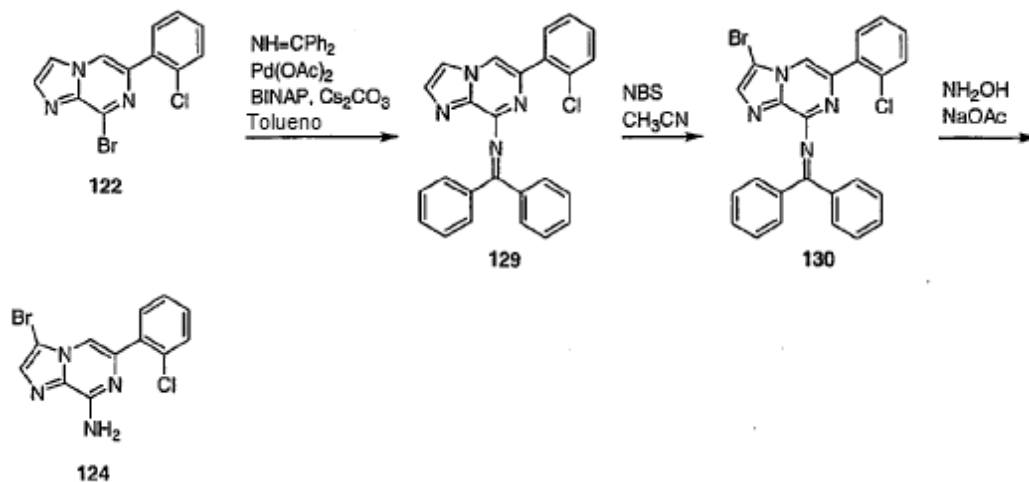
5 sustituyente de bromo después del tratamiento con diacetato sódico y bromo en ácido acético, se combine con 2-bromo-1,1-dietoxi-etano 121 en ácido bromhídrico acuoso que produce la imidopirazina 122. El grupo imidazo se broma por tratamiento con NBS en cloroformo para producir el intermedio 123. El reemplazo selectivo del bromo con una amina se produce por tratamiento del

10 intermedio 123 con hidróxido amónico o amoniaco en etanol que forma el compuesto del intermedio 124. El intermedio 124 se hace reaccionar con el aldehído apropiado en presencia de cloruro de cinc seguido de cianoborohidruro sódico para dar origen al derivado del intermedio 3-bromo-6-(2-cloro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina-8-ilamina 125. El intermedio 125 se broma

15 adicionalmente en la posición 5 mediante el tratamiento con bromo en ácido acético para proporcionar el intermedio 126. El intermedio 126 se convierte en el compuesto diana 8-aminoderivado-3-bromo-6-(2-cloro-fenil)imidazo[1,2-a]pirazina-5-carbonitrilo 127 después del tratamiento con cianuro potásico o de cobre.

20 En el Esquema 3a se ilustra la ruta alternativa para la síntesis del intermedio 124.

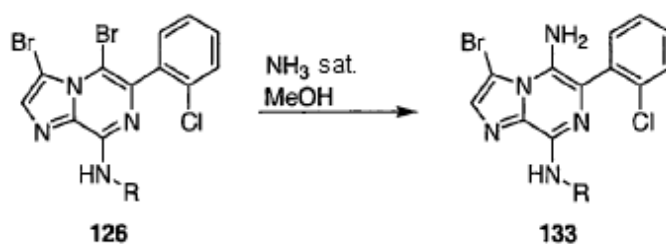
## Esquema 3a



El tratamiento del compuesto 122 con benzohidrilidenamina en presencia de diacetato de paladio, BINAP, carbonato de cesio y tolueno produce el intermedio 129, que se broma en su anillo imidazo mediante tratamiento con NBS en acetonitrilo para producir el intermedio 130. El intermedio 130 se amina usando amoníaco en acetato sódico para formar el intermedio 124.

En el Esquema 3b se ilustra la ruta para el derivado amino de imidazo[1,2-a]pirazina.

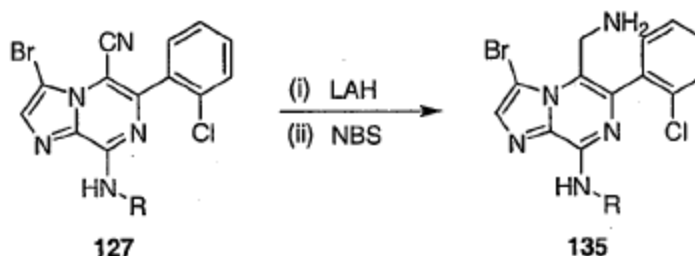
## Esquema 3b



El tratamiento del intermedio 126 con amoníaco saturado en etanol reemplaza selectivamente el grupo bromo de la posición 5' con un grupo amino que produce la imidazo[1,2-a]pirazina sustituida con la amino diana.

En el Esquema 3c se ilustra la ruta para el derivado metilamino de imidazo[1,2-a]pirazina.

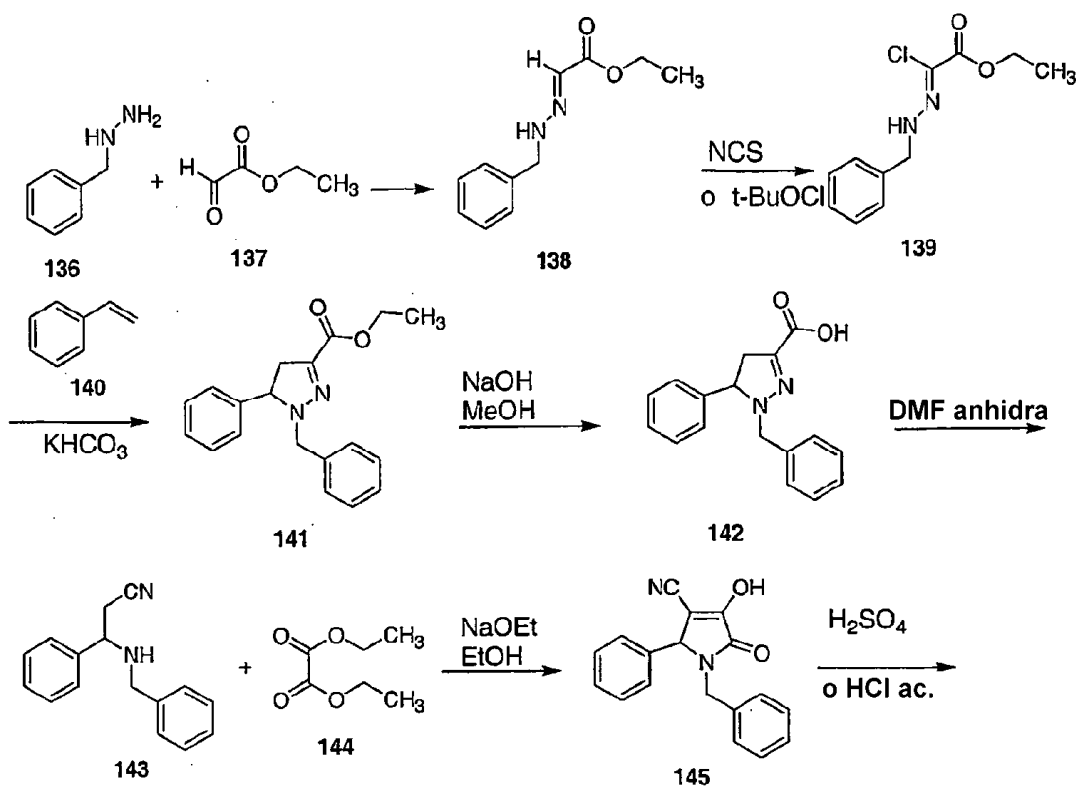
Esquema 3c

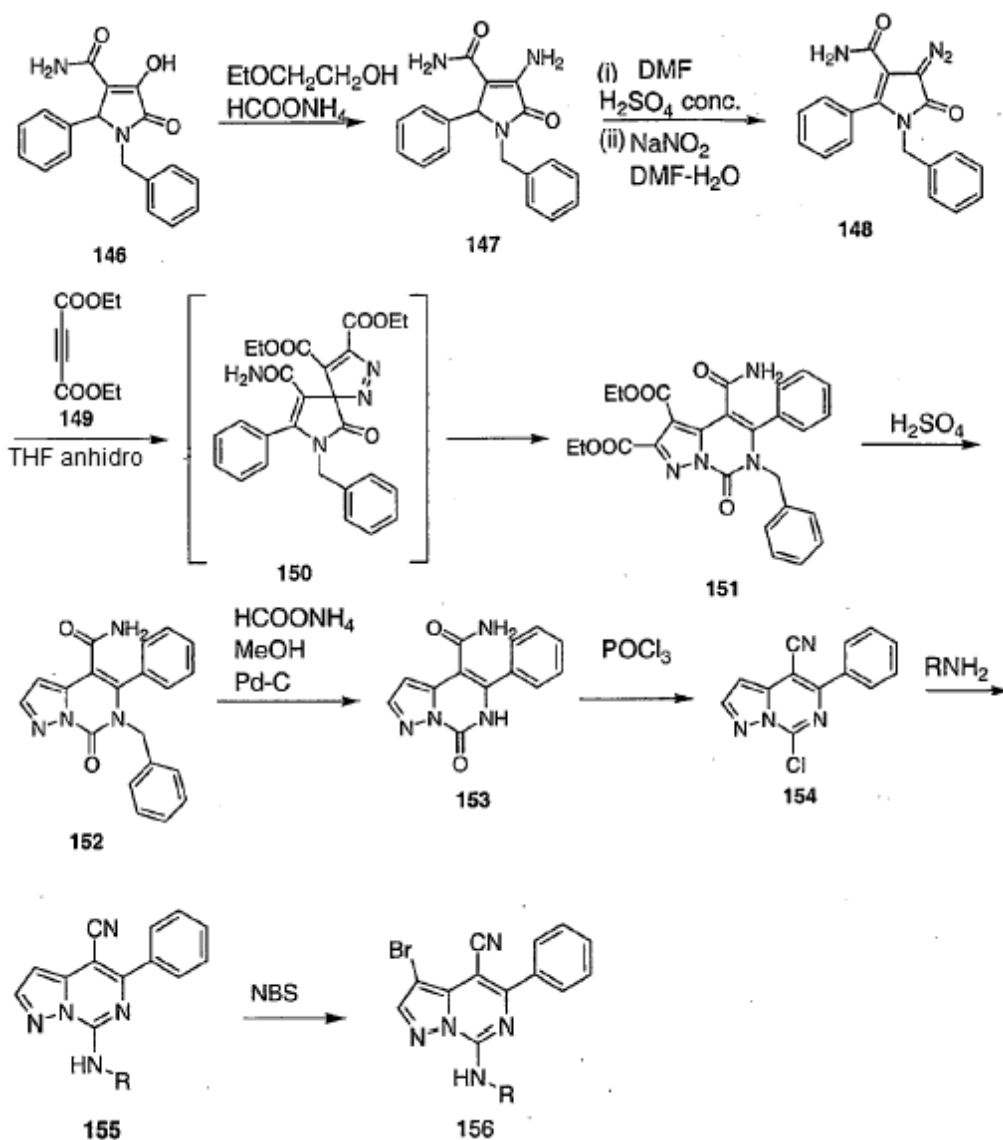


- 5 La imidazo[1,2-a]pirazina 127 sustituida con ciano se trata con hidruro de litio y aluminio que reduce el grupo carbonitrilo para dar la imidazo[1,2-a]pirazina sustituida con el metilamino diana y elimina los grupos 3-bromo, que se vuelven a introducir posteriormente con NBS para proporcionar 135.

A continuación, en el Esquema 4 se describe una síntesis general de  
10 pirazolo[1,5-c]pirimidina (Formula IV).

Esquema 4



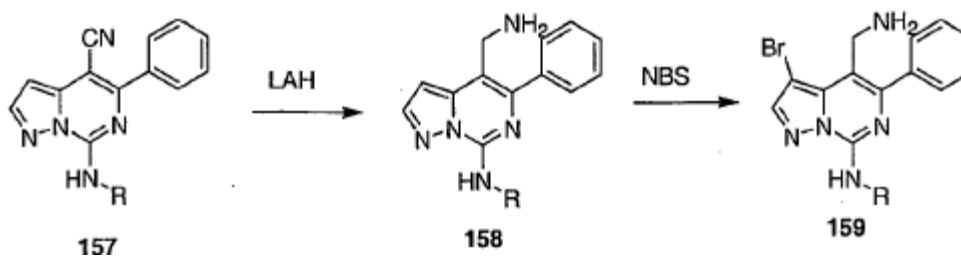


La combinación de la bencil-hidrazina 136 de partida con el éster etílico del ácido oxo-acético 137 da origen al éster etílico del ácido (bencil-hidrazono) del intermedio 138, que se clora por tratamiento con N-clorometil succinamida o cloruro de butoxiterciario para formar el intermedio 139. La combinación del intermedio 139 con vinilbenceno 140 forma el intermedio éster del éster etílico del ácido 1-bencil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo-3-carboxílico. La saponificación del intermedio éster 141 da origen al ácido 1-bencil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo-3-carboxílico del intermedio 142 que da origen al intermedio de cianoamina 143 cuando se calienta a altas temperaturas en dimetilformamida anhidra. Tras la reacción adicional del intermedio 143 con

oxalato de dietilo 144 se proporciona el intermedio 2-3-dioxo-4-cianopirrolidina 145, que forma el intermedio amida del ácido 1-bencil-4-hidroxi-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico 146 en condiciones ácidas y un grupo amino reemplaza al grupo OH que forma el intermedio amida del ácido 4-amino-1-bencil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico 147. El tratamiento del intermedio 147 con dimetilformamida y nitrito sódico forma el intermedio amida del ácido 1-bencil-4-imino-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico 148 y una combinación con el compuesto éster dietílico del ácido but-2-inodioico 149 forma un intermedio 150 éster dietílico del ácido 7-bencil-9-carbamoil-6-oxo-8-fenil-1,2,7-triaza-spiro[4,4]nona-1,3,8-trieno-3,4-dicarboxílico, que convierte al intermedio éster dietílico del ácido 6-bencil-4-carbamoil-7-oxo-5-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-c]pirimidina-2,3-dicarboxílico 151. El calentamiento a reflujo del intermedio 151 en presencia del ácido da origen al intermedio amida del ácido 6-bencil-7-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-pirazolo[1,5-c]pirimidina-4-carboxílico 152. Calentando a reflujo la mezcla de ácido fórmico e ión amonio en metanol y Pd al 10%-C se elimina el grupo bencilo que forma el intermedio amida del ácido 7-oxo-5-fenil-6,7-dihidro-pirazolo[1,5-c]pirimidina-4-carboxílico 153. El reflujo de 153 en oxiclورو de fósforo forma el intermedio 7-cloro-5-fenil-pirazolo[1,5-c]pirimidina-4-carbonitrilo 154 y el tratamiento con la amina apropiada representada como Y-NH<sub>2</sub> produce una sustitución del ión cloruro de 154 con el intermedio derivado de amina 155 descrito. El tratamiento de 155 con NBS forma el compuesto diana 7-amino derivado-3-bromo-5-fenil-pirazolo[1,5-c]pirimidina-4-carbonitrilo 156.

A continuación, en el Esquema 4a se describe una ruta para la síntesis del metilaminopirazolo[1,5-c]pirimidina.

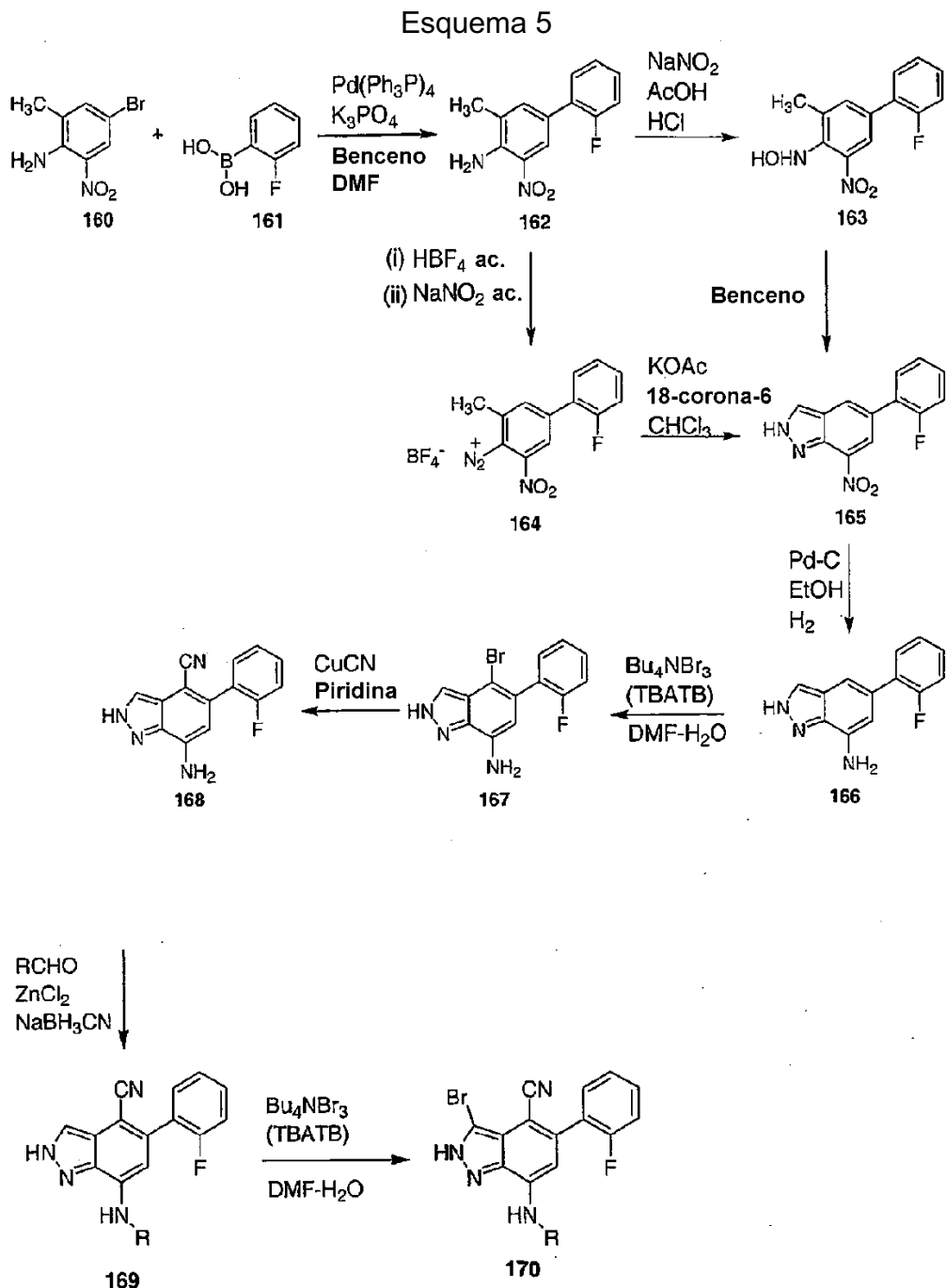
Esquema 4a



El tratamiento del intermedio 157 con hidruro de litio y aluminio seguido por NBS forma el compuesto diana derivado de 4-aminometil-3-bromo-5-fenil-

pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamina 159.

A continuación, en el Esquema 5 se describe una síntesis general de 2H-indazoles (Fórmula VII).



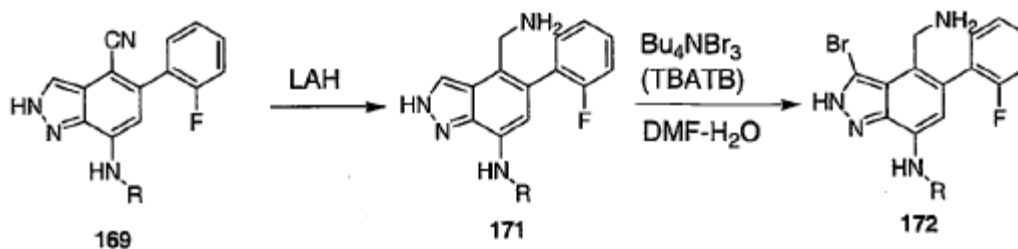
5

El reflujo de una combinación de compuestos de partida 4-bromo-2-metil-6-nitrofenilamina 160 y ácido bórico aromático 161 en presencia de  $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , benceno y dimetilformamida da origen al intermedio 2'-

fluoro-5-metil-3-nitro-bifenil-4-ilamina 162. El intermedio tricíclico 5-(2-fluorofenil)-7-nitro-2H-indazol 165 se forma a partir del intermedio 162 utilizando una de dos reacciones. La reacción implica el tratamiento del intermedio 162 con nitrito sódico, ácido acético y ácido clorhídrico para formar el intermedio N-(2'-fluoro-5-metil-3-nitro-bifenil-4-il)-hidroxilamina 163 y después el calentado a reflujo a continuación el intermedio 163 en benceno para formar el intermedio 165. La segunda reacción implica el tratamiento del intermedio 162 con  $\text{HBF}_4$  y nitrito sódico que forma el intermedio 2'-fluoro-5-metil-3-nitro-bifenil-4-diazonio<sup>+</sup>  $\text{BF}_4^-$  164 y después el tratamiento del intermedio 164 con acetato potásico y 18-corona-6 en cloroformo para formar el intermedio 165. El intermedio 165 se trata con Pd-C en etanol e hidrógeno, que reduce el sustituyente nitro del intermedio 165 para dar una amina que forma el intermedio 166 5-(2-fluoro-fenil)-2H-indazol-7-ilamina. El tratamiento del intermedio 166 con el intermedio 166 bromado con  $\text{Bu}_4\text{NBr}_3$  (TBATB) y DMF- $\text{H}_2\text{O}$  para formar el intermedio 4-bromo-5-(2-fluoro-fenil)-2H-indazol-7-ilamina 167. El bromo del intermedio 167 se reemplaza por un grupo carbonitrilo calentado a reflujo en cianuro de cobre en piridina que forma el intermedio 7-amino-5-(2-fluoro-fenil)-2H-indazol-4-carbonitrilo 168. La alquilación reductora del intermedio 168 se realiza mediante el tratamiento del intermedio 168 con el aldehído apropiado en presencia de cloruro de cinc y cianoborohidruro sódico que forma el intermedio 169, que se bromo por tratamiento con  $\text{Bu}_4\text{NBr}_3$  (TBATB) en DMF- $\text{H}_2\text{O}$  formando el compuesto diana derivado del 7-amino-3-bromo-5-(2-fluoro-fenil)-2H-indazol-4-carbonitrilo 170.

En el Esquema 5a se ilustra la ruta al derivado aminometílico de 2H-indazol.

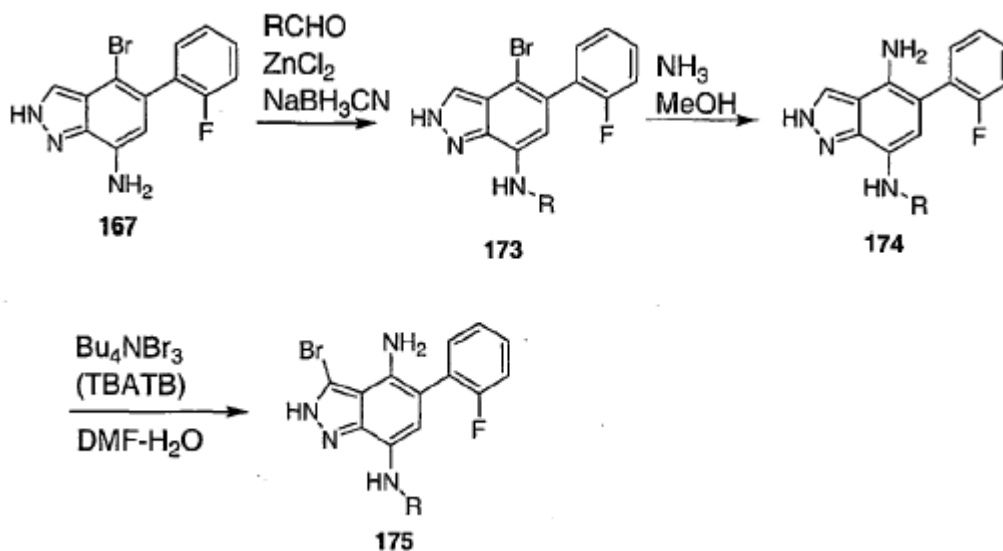
Esquema 5a



El grupo carbonitrilo del intermedio 169 se reduce con hidruro de litio y aluminio dando el grupo sustituyente metilamino del intermedio 171. El intermedio 171 se broma por tratamiento con  $\text{Bu}_4\text{NBr}_3$  (TBATB) y DMF- $\text{H}_2\text{O}$  para formar el compuesto diana 4-aminometil-3-bromo-5-(2-fluoro-fenil)-2H-indazol-7-ilamina 172.

En el Esquema 5b se ilustra la ruta al derivado de amino de 2H-indazol.

Esquema 5b



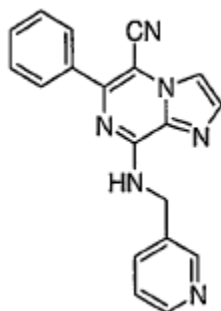
10

El intermedio 167 experimenta alquilación reductora para formar el compuesto intermedio 173. El grupo bromo se reemplaza con un sustituyente amino por calentamiento a reflujo en amoniaco y metanol para formar el intermedio 174. El anillo imidazo del intermedio 174 se broma por tratamiento con TBATB y dimetilformamida en agua para formar el compuesto diana derivado de 3-bromo-5-(2-fluoro-fenil)-2H-indazol-4,7-diamina 175.

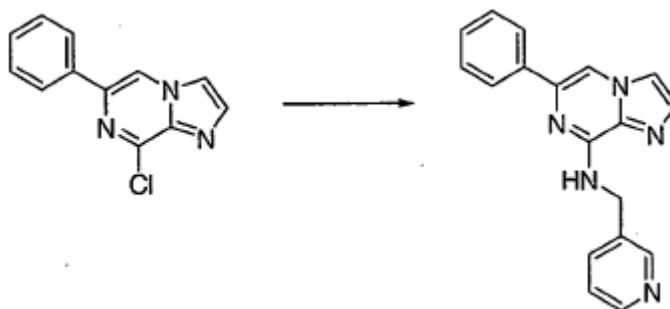
15

## Ejemplos preparativos

## EJEMPLO PREPARATIVO 1:



## 5 Etapa A:

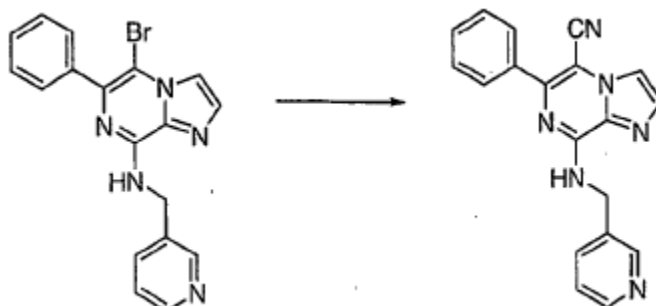


Una mezcla del material de partida preparado como en el documento WO 2004/026877 (640 mg, 2,78 mmoles), 3-(aminometil)piridina (360 mg, 3,34 mmoles), diisopropiletilamina (3,2 ml) y dioxano anhidro (8 ml) se agitó a 90°C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 72 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (40:1). Se obtuvo un sólido de color blanco (720 mg, 86%). LCMS: MH<sup>+</sup> = 302.

## 15 Etapa B:

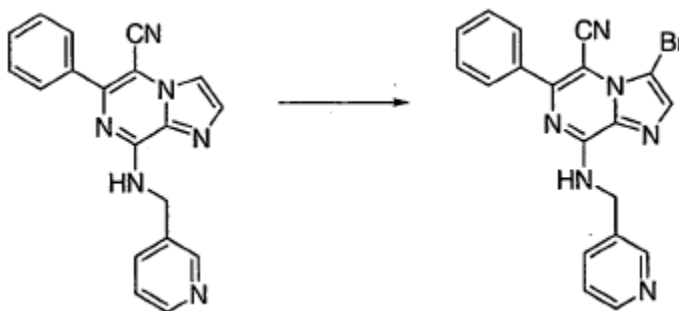
Se añadió una solución de N-bromosuccinimida ("NBS") (424 mg, 2,36 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (20 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a una solución agitada del producto de la Etapa A (710 mg, 2,36 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y después el disolvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/MeOH (20:1) proporcionó un sólido de color blanco (710 mg, 79%). LCMS: M<sup>+</sup> = 380, P.F. = 169-170°C.

Etapa C:



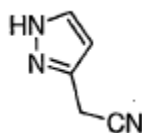
Una mezcla del producto de la Etapa B (500 mg, 1,31 mmoles),  $Zn(CN)_2$  (300 mg, 2,56 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (150 mg, 0,16 mmoles) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio (150 mg, 0,29 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se agitó a 140°C en una atmósfera de  $N_2$  durante 20 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna y después por TLC preparativa en gel de sílice con  $PhCH_3/MeOH$  (10:1). Se obtuvo un sólido de color naranja pálido (9 mg, 2%). LCMS:  $MH^+ = 327$ .

EJEMPLO PREPARATIVO 2:



Se añadió una solución de N-bromosuccinimida ("NBS") (2,7 mg, 0,015 mmoles) en  $CH_3CN$  anhidro (0,2 ml) en una atmósfera de  $N_2$  a una solución agitada del producto del Ejemplo preparativo 1, Etapa C (5,0 mg, 0,015 mmoles) en  $CH_3CN$  anhidro (0,5 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 24 h y después el disolvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice con  $PhCH_3/MeOH$  (7:1) proporcionó un sólido incoloro (3 mg, 48%). LCMS:  $M^+ = 405$ .

## EJEMPLO PREPARTIVO 3:



## 5 Etapa A:



Se añadió alcohol propargílico (10,0 g, 78 mM) en una atmósfera de argón a una solución agitada de trimetilsilil diazometano 2,0 M en hexanos (89 ml, 178 mM) en Et<sub>2</sub>O anhidro (200 ml). La solución se agitó durante 11 días a 25°C y después el disolvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (30 x 5 cm) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) proporcionó el producto (3,15 g, 18%) (Jones, Reuben, *JACS*, 71, 3994-4000, 1949).

## Etapa B:



15

Se añadió SOCl<sub>2</sub> (3,45 ml, 47,3 mM) a una mezcla bifásica con agitación vigorosa de (1H-pirazol-3-il)-metanol (2,59 g, 26,4 mM) de la Etapa A en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h y después el disolvente y el SOCl<sub>2</sub> en exceso se evaporaron, formando 3-clorometil-1H-pirazol. El 3-clorometil-1H-pirazol se usó sin purificación para la Etapa C (Jones, Reuben, *JACS*, 71, 3994-4000, 1949).

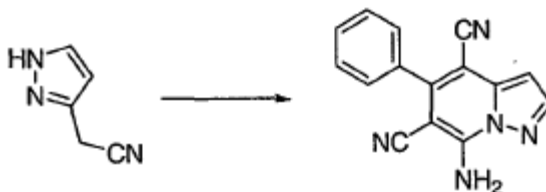
20

Etapa C:



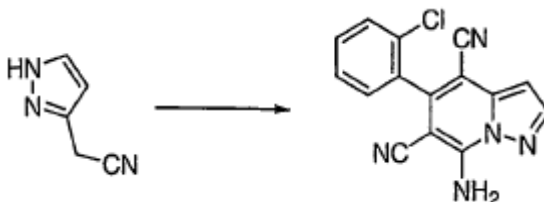
A una solución agitada de KCN (15,86 g, 243 mM) en H<sub>2</sub>O (30 ml) a 0°C se le añadió gota a gota durante 0,33 h, una solución de 3-clorometil-1H-pirazol (3,08 g, 26,4 mM) de la Etapa B en EtOH absoluto (62 ml). Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se filtró, los sólidos se lavaron con EtOH absoluto (2 x 50 ml) y el filtrado se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (30 x 5 cm) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97,5:2,5) proporcionó (1H-pirazol-3-il)-acetonitrilo (1,93 g, 68%) (Jones, Reuben, *JACS*, 71, 3994-4000, 1949).

EJEMPLO 4 DE PREPARACIÓN:



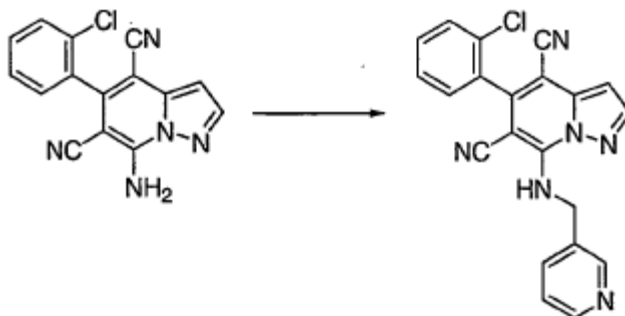
A una solución agitada de (1H-pirazol-3-il)-acetonitrilo (100 mg, 0,93 mM) de la Etapa C del Ejemplo preparativo 3 en EtOH absoluto (4,7 ml) a 25°C se le añadieron benciliden-malonitrilo (144 mg, 0,93 mM) y piperidina (0,009 ml, 0,09 mM). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 1,0 h. El disolvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (60 x 2,5 cm) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionó 7-amino-5-fenil-pirazolo[1,5-a]piridina-4,6-dicarbonitrilo (34,6 mg, 14%). LCMS: MH<sup>+</sup> = 260; HRMS: m/z 260.0938 (MH<sup>+</sup>), Calc. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>: m/z 260.0936; δ<sub>c</sub> (DMSO) CH: 99,0, 128,5, 128,5, 128,8, 128,8, 129,8, 145,4; C: 75,4, 86,9, 115,5, 116,0, 134,8, 148,1, 149,4.

## EJEMPLO PREPARATIVO 5:



A una solución agitada de (1H-pirazol-3-il)-acetonitrilo (1,56 g, 14,5 mM) de la Etapa C del Ejemplo preparativo 3 en EtOH absoluto (73 ml) a 25°C se le añadieron *o*-clorobenciliden-malonitrilo (2,74 mg, 14,5 mM) y piperidina (0,14 ml, 1,45 mM). La mezcla se calentó a reflujo a continuación durante 1,75 h. El disolvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (30 x 5 cm) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionó 7-amino-5-(2-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]piridina-4,6-dicarbonitrilo (0,62 g, 15%). HRMS: *m/z* = 293,0472 (M<sup>+</sup>), Calc. C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>Cl<sub>1</sub>: *m/z* 293,0468; δ<sub>c</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH: 99,3, 127,6, 129,6, 130,8, 131,6, 145,5; C: 75,7, 86,9, 114,8, 115,1, 131,5, 133,8, 138,4, 145,6, 149,2.

## EJEMPLO PREPARATIVO 6:

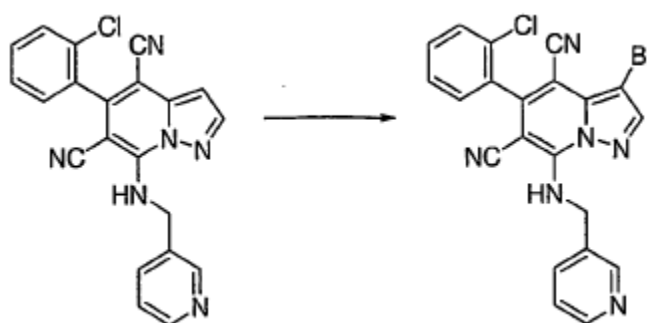


15

Se añadió NaH (52 mg, 2 mM) a una solución agitada de 7-amino-5-(2-cloro-fenil)-pirazolo[1,5-a]piridin-4,6-dicarbonitrilo (0,30 g, 1 mM) del Ejemplo preparativo 5 en DMF anhidra (6 ml) a 25°C. Después de 0,5 h, se añadió hidrocloruro de cloruro de 3-picolinilo (167 mg, 1 mM). La mezcla se agitó a 25°C durante 0,5 h y a continuación a 60°C durante 17 h. La mezcla se añadió a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (60 ml). La cromatografía sobre gel de sílice (15 x 5 cm) dio material de partida sin reaccionar (121 mg, 41%) y 5-(2-cloro-fenil)-7-([piridina-3-ilmetil]-amino)-pirazolo[1,5-a]piridina-4,6-

dicarbo-nitrilo (147 mg, 37%). LCMS:  $MH^+ = 385$ ; HRMS:  $m/z$  385,0967 ( $MH^+$ )  
 Calc.  $C_{21}H_{14}N_6Cl$ :  $m/z$  385.0968;  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ )  $CH_2$ : 45,5;  $CH$ : 100,8, 124,1, 127,5,  
 130,3, 130,5, 131,7, 135,7, 144,8, 149,4, 150,2;  $C$ : 76,6, 91,7, 114,5, 115,8,  
 133,0, 133,5, 138,4, 146,5, 146,7.

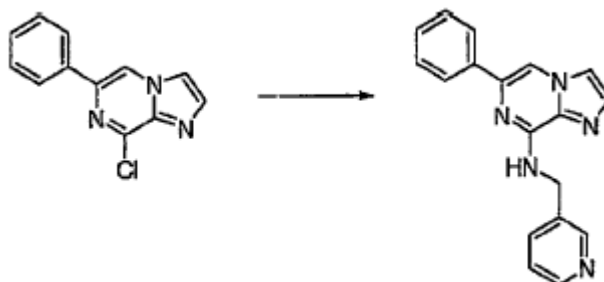
5 EJEMPLO 7 DE PREPARACIÓN:



Se añadió N-bromosuccinimida (64 mg, 0,34 mM) a una solución agitada  
 del Ejemplo preparativo 6, 5-(2-cloro-fenil)-7-([piridina-3-ilmetil]-amino)-  
 10 pirazolo[1,5-a]piridina-4,6-dicarbonitrilo, (140 mg, 0,34 mM) en  $CH_2Cl_2$  anhidro  
 (7 ml) y  $CH_3CN$  (7 ml) a  $25^\circ C$ . La mezcla se agitó a  $25^\circ C$  durante 90 h. La  
 mezcla se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado medio y el sólido se  
 lavó con  $CH_2Cl_2$  (3 x 25 ml). El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a  
 15 cromatografía sobre gel de sílice (15 x 2,5 cm) con  $CH_2Cl_2$  y después una  
 solución al 0,5% de  $(NH_4OH)$  al 10% en MeOH) en  $CH_2Cl_2$  para proporcionar 3-  
 bromo-5-(2-cloro-fenil)-7-[(piridina-3-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]piridina-4,6-  
 dicarbonitrilo en bruto (59,5 mg). Esta muestra se purificó adicionalmente  
 mediante una extracción con  $CH_2Cl_2/NaHCO_3$  acuoso saturado y se  
 20 cromatografió sobre gel de sílice (15 x 2 cm) con solución al 0,5% de  $(NH_4OH)$   
 al 10% en MeOH) en  $CH_2Cl_2$  seguido de una extracción con  $Et_2O/H_2O$ , y  
 finalmente un análisis por TLC preparativa sobre cuatro placas de gel de sílice  
 de 20 x 20 cm de 250 micrómetros desarrolladas en una solución al 2,0% de  
 $(NH_4OH)$  al 10% en MeOH) en  $CH_2Cl_2$ . Esto proporcionó 3-bromo-5-(2-  
 25 clorofenilo)-7-[(piridina-3-ilmetil)-amino]-pirazolo[1,5-a]piridina-4,6-dicarbonitrilo.  
 LCMS:  $MH^+ = 465$ ;  $\delta_C$  (DMSO)  $CH_2$ : 43,7;  $CH$ : 123,5, 127,6, 129,6, 130,7,  
 131,7, 134,8, 145,6, 147,7, 148,0;  $C$ : 75,9, 86,3, 87,7, 113,4, 115,6, 131,5,  
 133,3, 133,7, 147,0, 148,6.

## EJEMPLO COMPARATIVO 1:

Etapa A:

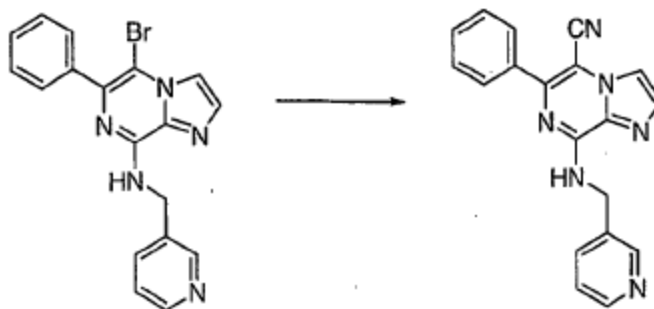


- 5 Una mezcla del material de partida preparado como en el documento WO 2004/026877 (640 mg, 2,78 mmoles), 3-(aminometil)piridina (360 mg, 3,34 mmoles), diisopropiletilamina (3,2 ml) y dioxano anhidro (8 ml) se agitó a 90°C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 72 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (40:1). Se obtuvo un sólido de color blanco (720 mg, 86%). LCMS: MH<sup>+</sup> = 302.

Etapa B:

- 15 Se añadió una solución de N-bromosuccinimida ("NBS") (424 mg, 2,36 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (20 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a una solución agitada del material de partida de la etapa A (710 mg, 2,36 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y después el disolvente se evaporó. La cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc/MeOH (20:1) proporcionó un sólido de color blanco (710 mg, 79%). LCMS: MH<sup>+</sup> = 380. P.F. = 169-170°C.

20 Etapa C:



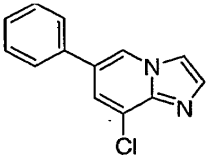
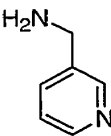
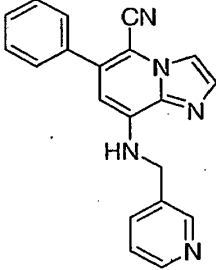
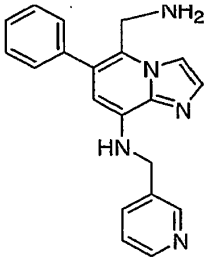
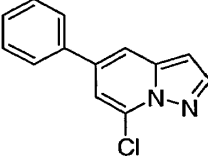
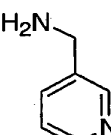
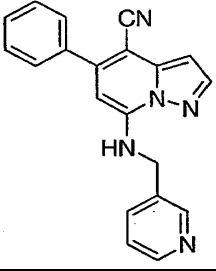
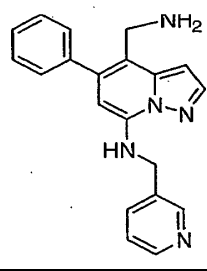
Una mezcla del producto de la Etapa B (500 mg, 1,31 mmoles),  $Zn(CN)_2$  (300 mg, 2,56 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (150 mg, 0,16 mmoles) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio (150 mg, 0,29 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se agitó a 140°C en una atmósfera de  $N_2$  durante 20 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna y después por TLC preparativa sobre gel de sílice con  $PhCH_3/MeOH$  (10:1). Se obtuvo un sólido de color naranja pálido (9 mg, 2%). LCMS:  $MH^+ = 327$ .

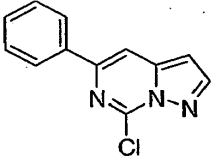
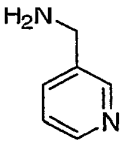
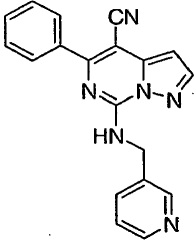
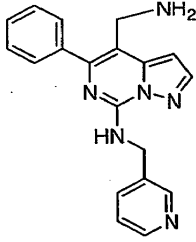
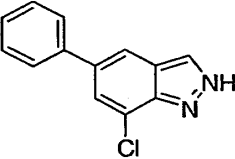
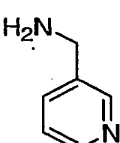
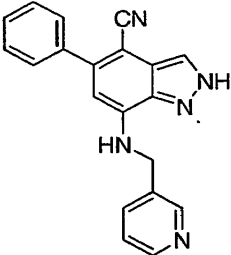
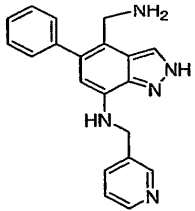
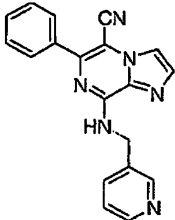
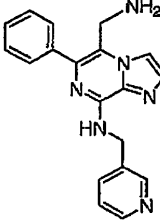
## EJEMPLOS 2-6

Los compuestos de la columna 4 mostrados en la Tabla 2 se preparan básicamente por el mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1, sustituyendo únicamente el compuesto mostrado en la columna 2 y la amina mostrada en la columna 3. El sustituyente ciano de los productos mostrados en la columna 4 se reduce para dar un grupo metilamino como se muestra en la columna 5 usando hidruro de litio y aluminio como se ha ilustrado en el Esquema 1f anterior. El Ejemplo 6 es el producto del Ejemplo 1 que también se ha reducido en hidruro de litio y aluminio.

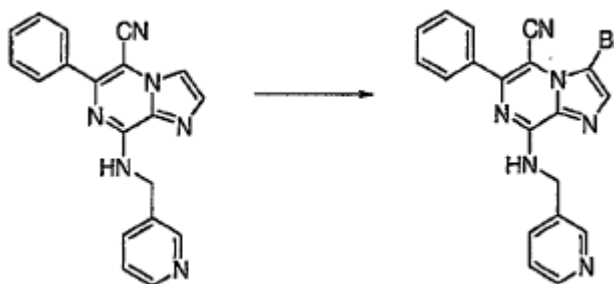
Los Ejemplos 5 y 6 son ejemplos comparativos que no están de acuerdo con la presente invención.

TABLA 2

Ejemplo	Columna 2	Columna 3	Columna 4	Columna 5
2				
3				

Ejemplo	Columna 2	Columna 3	Columna 4	Columna 5
4				
5				
6				

## EJEMPLO COMPARATIVO 7:



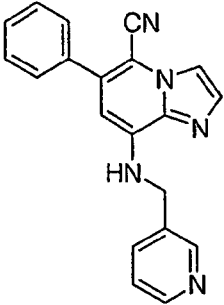
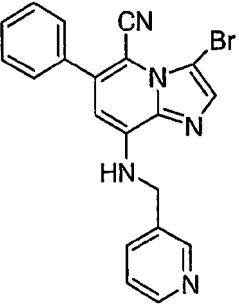
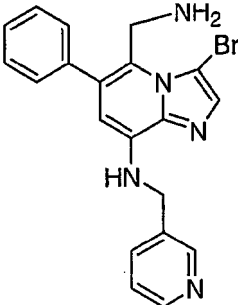
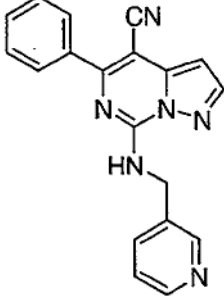
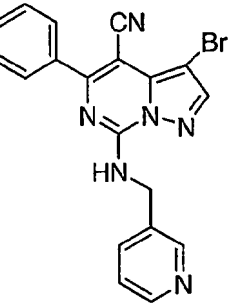
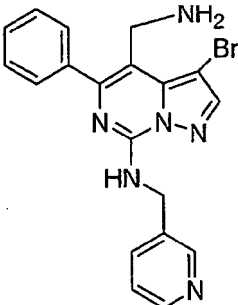
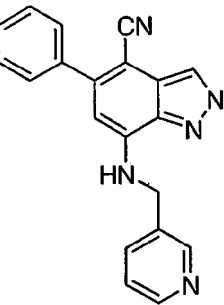
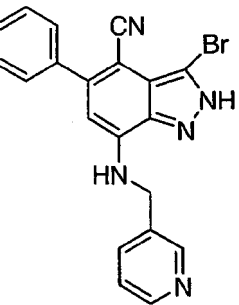
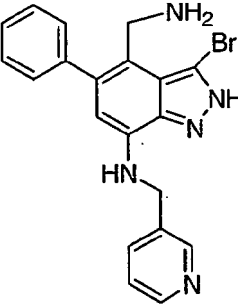
- 5 Se añadió una solución de N-bromosuccinimida ("NBS") (2,7 mg, 0,015 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (0,2 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a una solución agitada del producto del Ejemplo preparativo 1, etapa C (5,0 mg, 0,415 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (0,5 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 24 h y después el disolvente se evaporó. La cromatografía en columna sobre gel de sílice con
- 10 PhCH<sub>3</sub>/MeOH (7:1) proporcionó un sólido incoloro (3 mg, 48%). LCMS: MH<sup>+</sup> = 405.

## EJEMPLOS 8-11:

Los compuestos de la columna 3 mostrados en la Tabla 3 se preparan básicamente por el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo 7, sustituyendo únicamente el compuesto mostrado en la columna 2. De nuevo, el sustituyente ciano de los productos mostrados en la columna 3 se reduce para dar un grupo metilamino como se muestra en la columna 4 usando anhídrido de litio y aluminio como se ilustra en el Esquema 1 anterior. El Ejemplo 11 es la versión sustituida de metilamino del Ejemplo 7 anterior.

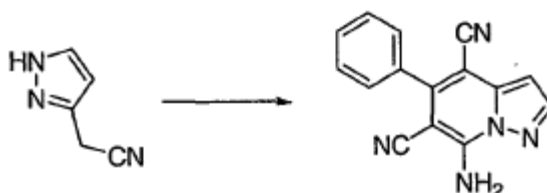
Los Ejemplos 10 y 11 son ejemplos comparativos que no están de acuerdo con la presente invención.

TABLA 3

Ejemplos	Columna 2	Columna 3	Columna 4
8			
9			
10			

Ejemplos	Columna 2	Columna 3	Columna 4
11			

## EJEMPLO 12:



A una solución agitada de (1H-pirazol-3-il)-acetonitrilo (100 mg, 0,93  
5 mM) en EtOH absoluto (4,7 ml) a 25°C se le añadieron benciliden-malonitrilo  
(144 mg, 0,93 mM) y piperidina (0,009 ml, 0,09 mM). Después, la mezcla se  
calentó a reflujo durante 1,0 h. El disolvente se evaporó. La cromatografía  
sobre gel de sílice (60 x 2,5 cm) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionó 7-amino-5-fenil-  
pirazolo[1,5-a]piridina-4,6-dicarbonitrilo (34,6 mg, 14%). LCMS: MH<sup>+</sup> = 260;  
10 HRMS: m/z 260,0938 (MH<sup>+</sup>), Calc. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>: m/z 260,0936; δ<sub>c</sub> (DMSO) CH:  
99,0, 128,5, 128,5, 128,8, 128,8, 129,8, 145,4; C: 75,4, 86,9, 115,5, 116,0,  
134,8, 148,1, 149,4.

## EJEMPLO 13:



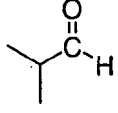
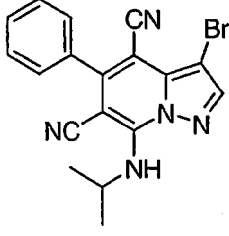
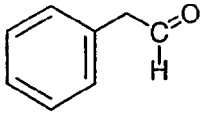
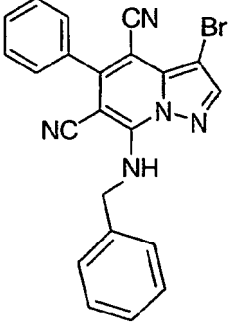
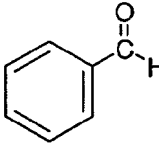
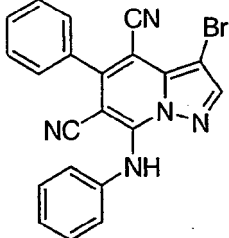
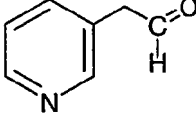
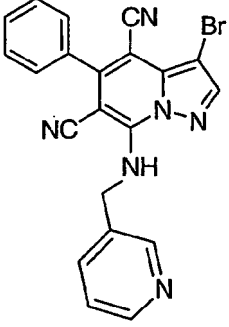
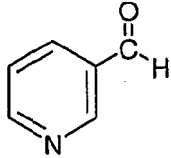
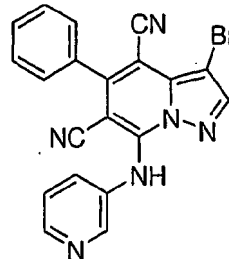
15 Al producto del Ejemplo 12 se le añadieron Boc-anhídrido y NaOH para  
proteger su amina en forma de un derivado de N-Boc. Se añadió una solución  
de N-bromosuccinimida ("NBS") en CH<sub>3</sub>CN anhidro y se agitó en una atmósfera

de N<sub>2</sub> en CH<sub>3</sub>CN anhidro. La mezcla se agitó a 25°C durante 24 h y después el disolvente se evapora. El grupo Boc puede eliminarse de la amina por agitación con ácido sulfúrico en dioxano para dar el producto 7-amino-5-fenil-pirazolo[1,5-a]piridina-4,6-dicarbonitrilo.

5 EJEMPLOS 14-20:

La amina libre del producto del Ejemplo 13 se agita en presencia de ZnCl<sub>2</sub> y NaBH<sub>3</sub>CN con el aldehído apropiado como se muestra en la columna 2 de la Tabla 4 a continuación para producir diversos derivados amino ilustrados en la columna 3:

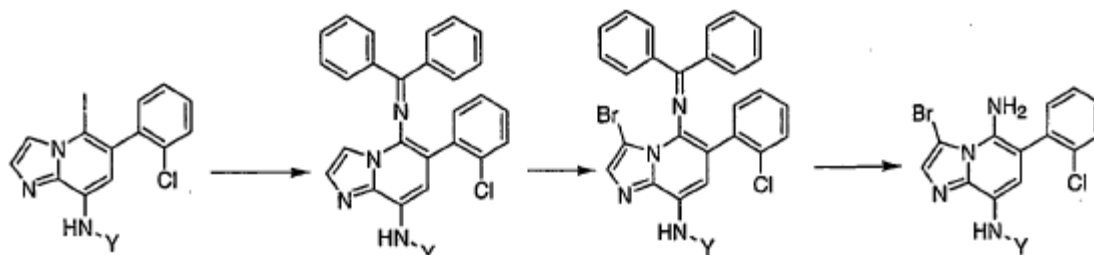
TABLA 4

Ejemplos	Columna 2	Columna 3
14		
15		
16		
17		
18		

Ejemplos	Columna 2	Columna 3
19		
20		

## EJEMPLOS 21-27:

Los derivados de amina de los compuestos de esta invención se preparan siguiendo una serie de reacciones en el orden descrito a continuación. El material de partida es el mismo que el del Esquema 2 anterior (compuesto 86). Se sigue la serie de reacciones ilustrada en el Esquema 2 desde el compuesto 86 hasta el compuesto 94. A continuación, se usa el compuesto 94 según la serie de reacciones ilustrada en el Esquema 2a, comenzando con el compuesto 94 hasta el compuesto 103. Por último se usa el compuesto 103 según la serie de reacciones ilustrada en el Esquema 2b. La serie de reacciones del Esquema 2b también se ilustran y se describen a continuación:

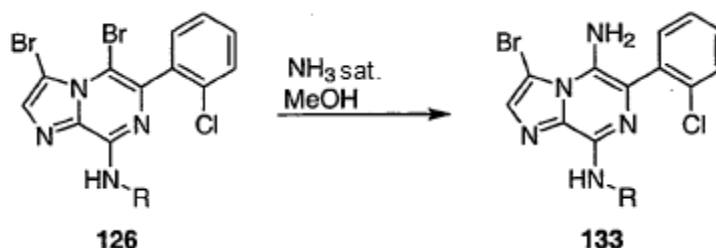


El intermedio yodado se convierte en una amina tratándolo en primer lugar con benzohidrilidenamina,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil) (BINAP), carbonato de cesio y tolueno para formar el intermedio 5-8-diamina, que después se trata con NBS para bromar el grupo imidazo. El intermedio de 5,5-diamina bromado se convierte en la amina mediante tratamiento con  $\text{NH}_2\text{OH}$  y  $\text{NaOAc}$  para producir el derivado amina de los compuestos diana de imidazo[1,2-a]piridina.

Como alternativa, los derivados de amina se forman siguiendo básicamente el mismo procedimiento descrito en el Esquema 3b, en el que los intermedios que corresponden al intermedio 126 para cada compuesto de la presente invención se tratan con amoníaco saturado en metanol, que reemplaza selectivamente al grupo bromo con un grupo amino dando el compuesto amino sustituido diana tal como se ilustra a continuación:

Esquema 3b

15

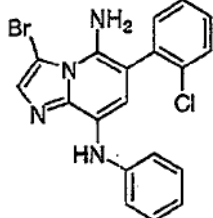
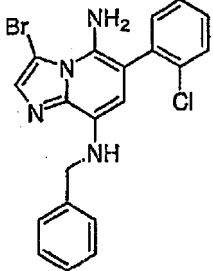
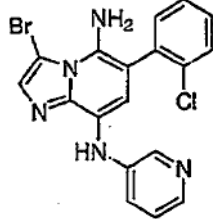
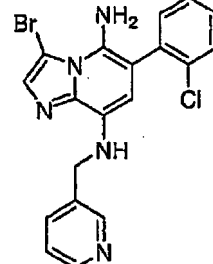
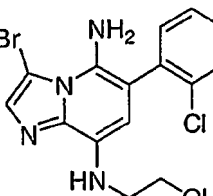
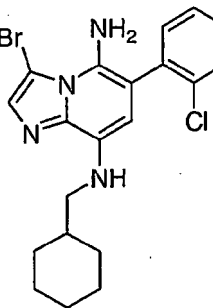


En la columna 2 se ilustran algunos ejemplos representativos de la Tabla 5 a continuación. Los ejemplos 21 a 24 y 26 a 27 son ejemplos comparativos que no están de acuerdo con la presente invención.

20

TABLA 5

Ejemplo	Columna 2
21	

22	
23	
24	
25	
26	
27	

ENSAYO: El ensayo en los compuestos de la presente invención puede

realizarse de la siguiente manera:

CONSTRUCCIONES DE BACULOVIRUS: Se clonó ciclina E en pVL 1393 (Pharmingén, La Jolla, California) por PCR, con la adición de 5 restos de histidina en el extremo amino terminal para permitir la purificación en resina de níquel. La proteína expresada es de aproximadamente 45 kDa. Se clonó CDK2 en el pVL 1393 por PCR, con la adición de una etiqueta epitópica de hemaglutinina en el extremo carboxi-terminal (YDVDPDYAS). La proteína expresada tiene aproximadamente un tamaño de 34 kDa.

PRODUCCIÓN DE ENZIMAS: Se infectaron conjuntamente baculovirus recombinantes que expresaban Ciclina E y CDK2 en células SF9 a igual multiplicidad de infección ( $MOI = 5$ ), durante 48 h. Se recogieron las células por centrifugación a 1000 rpm durante 10 minutos, después se realizó la lisis de los sedimentos en hielo durante 30 minutos en cinco veces el volumen del sedimento del tampón de lisis que contenía Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 150 mM, NP40 al 1%, DTT 1 mM e inhibidores de proteasa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). Los lisados se centrifugaron a 15.000 rpm durante 10 minutos y el sobrenadante se conservó. Se lavaron 5 ml de perlas de níquel (para un litro de células SF9) tres veces en tampón de lisis (Qiagen GmbH, Alemania). Se añadió imidazol al sobrenadante de baculovirus a una concentración final de 20 mM, después se incubó con las perlas de níquel durante 45 minutos a 4°C. Las proteínas se eluyeron con tampón de lisis que contenía imidazol 250 mM. El eluato se dializó durante una noche en 2 litros de tampón cinasa que contenía Tris 50 mM pH 8,0, DTT 1 mM,  $MgCl_2$  10 mM, ortovanadato sódico 100  $\mu$ M y glicerol al 20%. La enzima se almacenó en alícuotas a -70°C.

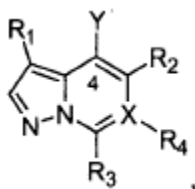
ENSAYO CINASA IN VITRO: Se realizaron ensayos con ciclina E/cinasa CDK2 en placas de 96 pocillos con poca proteína de unión (Corning Inc., Corning, Nueva York). Se diluyó la enzima hasta una concentración final de 50  $\mu$ g/ml en tampón cinasa que contenía Tris 50 mM pH 8,0,  $MgCl_2$  10 mM, DTT 1 mM y ortovanadato sódico 0,1 mM. El sustrato usado en estas reacciones es un péptido biotinilado derivado de Histona H1 (de Amersham, UK). El sustrato se descongeló en hielo y se diluyó a 2  $\mu$ M en tampón cinasa. Se diluyeron los compuestos en DMSO al 10% hasta concentraciones deseables. Para cada reacción cinasa, se mezclaron 20  $\mu$ l de los 50  $\mu$ g/ml de solución de enzima (1  $\mu$ g de enzima) y 20  $\mu$ l de la solución de sustrato 2  $\mu$ M, a continuación se

combinaron con 10  $\mu$ l del compuesto diluido en cada pocillo para ensayo. La reacción de cinasa comenzó con la adición de 50  $\mu$ l de ATP 2  $\mu$ M y 0,1  $\mu$ Ci de  $^{33}\text{P}$ -ATP (de Amersham, UK). La reacción se dejó desarrollar durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo añadiendo 200  $\mu$ l del tampón de terminación que contenía Tritón X-100 al 0,1%, ATP 1 mM, EDTA 5 mM y 5 mg/ml de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina (Amersham, UK) durante 15 minutos. Después, las perlas de SPA se capturaron en una placa de filtro GF/B de 96 pocillos (Packard/Perkin Elmer Life Sciences) usando un colector universal Filtermate (Packard/Perkin Elmer Life Sciences). Se eliminaron las señales inespecíficas lavando las perlas dos veces con NaCl 2 M a continuación dos veces con NaCl 2 M con ácido fosfórico al 1%. La señal radioactiva se midió a continuación usando un contador de centelleo líquido para 96 pocillos TopCount (de Packard/Perkin Elmer Life Sciences).

DETERMINACIÓN DEL VALOR DE  $\text{IC}_{50}$ : Se representaron curvas de respuesta a la dosis a partir de los datos de inhibición generados, cada uno por duplicado, de 8 puntos de diluciones en serie de compuestos inhibidores. La concentración del compuesto se representó frente al % de actividad cinasa, calculado por CPM de las muestras tratadas dividido por el CPM de las muestras sin tratar. Para generar los valores de  $\text{IC}_{50}$ , las curvas de respuesta a la dosis se ajustaron a continuación a una curva sigmoidea patrón y los valores de  $\text{IC}_{50}$  derivan del análisis de regresión no lineal.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural:



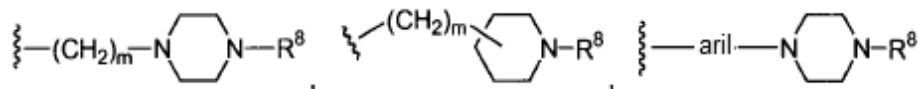
5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en la que:

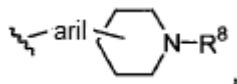
X es C o N;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en CN, NH<sub>2</sub>, y CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

- 10 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, R<sup>9</sup>, NH<sub>2</sub>,  
CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, CF<sub>3</sub>, heterociclilalquilo,  
arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilalquilo, cicloalquilo,  
cicloalquilalquilo, C(O)OR<sup>4</sup>, alquilo sustituido con 1 a 6 grupos R<sup>9</sup> que  
15 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente  
entre la lista de R<sup>9</sup> mostrada a continuación,

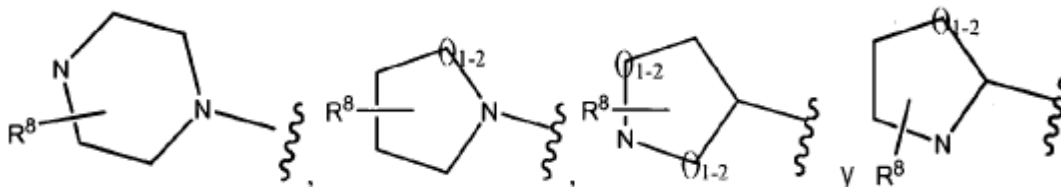


y



- 20 en las que el arilo en las definiciones que se han indicado anteriormente  
para R<sup>1</sup> puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o  
más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada  
resto independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN,  
NH<sub>2</sub>, -OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>3</sub>H, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -  
25 NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CF<sub>3</sub> y -OCF<sub>3</sub>;  
R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -  
C(O)OR<sup>4</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo,



5 en la que cada uno de dichos restos de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^2$  y heterociclilo, cuyas estructuras se muestran inmediatamente antes para  $R^2$ , pueden estar sin sustituir u  
 10 opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-(CR^4R^5)_nOR^6$ ,  $-OR^5$ ,  $-R^5OR^5$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-(CR^4R^5)_nNR^5R^6$ ,  $-C(O_2)R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^6R^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O_2)R^6$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  y  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ;

15  $R_3$  se selecciona entre el grupo que consiste en amino, alquilamino cicloalquilamino, arilalquilamino, heteroarilamino, heteroarilalquilamino, hidroxialquilamino, heterocicloalquilalquilamino, en el que cada uno de dicho amino, alquilamino, cicloalquilamino, arilalquilamino, heteroarilamino, heteroarilalquilamino, hidroxialquilamino y heterocicloalquilalquilamino, puede estar sin sustituir u  
 20 opcionalmente sustituido independientemente con uno o más restos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-C(R^4R^5)_nOR^5$ ,  $-C(O_2)R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O_2)R^7$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  y  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ;

$R^4$  es H, halógeno, CN o alquilo;

30  $R^5$  es H o alquilo;

$R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilo,

- arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, puede estar sin sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más restos que pueden ser iguales
- 5 o diferentes, seleccionándose cada resto del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{Boc}$ ,  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ;
- 10  $\text{R}^{10}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, que puede estar sin sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más restos que pueden
- 15 ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ ,  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ; opcionalmente (i)  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^{10}$  en el resto  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ , o (ii)  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  en el resto  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ , pueden estar unidos para formar un resto cicloalquilo o heterocicloalquilo, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterocicloalquilo sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos  $\text{R}^9$ ;
- 20  $\text{R}^7$  puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ;
- 25  $\text{R}^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^4$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^7$  y  $\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ;
- 30  $\text{R}^9$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^4$ ,  $-(\text{CO}_2)\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{SR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ;
- 35 m es 0 a 4; y

n es 1 a 4,

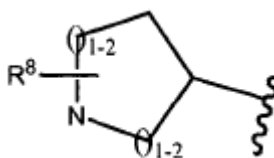
en la que, a menos que se indique otra cosa, cada uno de los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo en las definiciones que se han indicado anteriormente puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes del sistema del anillo que son iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre grupo que consiste en arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aróilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo,  $Y_1Y_2N-$ ,  $Y_1Y_2N$ -alquilo-,  $Y_1Y_2NC(O)-$  e  $Y_1Y_2NSO_2-$ , en las que  $Y_1$  e  $Y_2$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo.

15

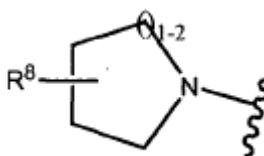
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es F, Cl, Br,  $CF_3$ , CN, alquilo inferior, cicloalquilo o  $-(CH_2)_nOR_6$ .

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es H, alquilo inferior, cicloalquilo,  $-C(O)OR^4$ , arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,

20



o



25

en el que dichos restos alquilo inferior, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo que se han mostrado anteriormente para  $R^2$  están sin

sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo que consiste en halógeno,  $\text{CF}_3$ , alquilo inferior,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  y  $\text{CN}$ .

5

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^4$  es H o  $\text{CN}$ .

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en (piridin-3-ilmetil)-amino, (piridin-2-ilmetil)-amino, (piridin-4-ilmetil)-amino, isopropilamino, fenilamino, bencilamino, piridin-3-ilamino, 10 4-ilmetil)-amino, isopropilamino, fenilamino, bencilamino, piridin-3-ilamino, piridin-2-ilamino, piridin-4-ilamino, 2-amino-etanol y 1-amino-etanol.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y se selecciona entre el grupo que consiste en  $\text{CN}$ ,  $\text{NH}_2$  y  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ .

15

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es  $\text{CN}$ .

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es  $\text{NH}_2$ .

20 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ .

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^3$  es (piridin-3-ilmetil)-amino.

25 11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^3$  es (piridin-2-ilmetil)-amino.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^3$  es (piridin-4-ilmetil)-amino.

30

13. El compuesto de la reivindicación 2, en el que dicho  $\text{R}^1$  es Br.

14. El compuesto de la reivindicación 2, en el que dicho  $\text{R}^1$  es Cl.

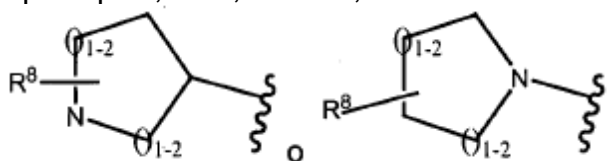
35 15. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $\text{R}^1$  es isopropilo o etilo.

16. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es  $\text{CH}_2\text{OH}$  o  $-\text{C}_2\text{OCH}_3$ .

17. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es  $\text{CN}$ .

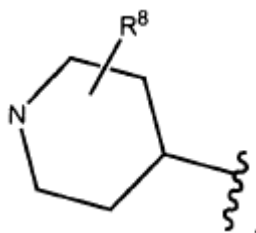
5

18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,



19. El compuesto de la reivindicación 18, en el que  $R^2$  es

10

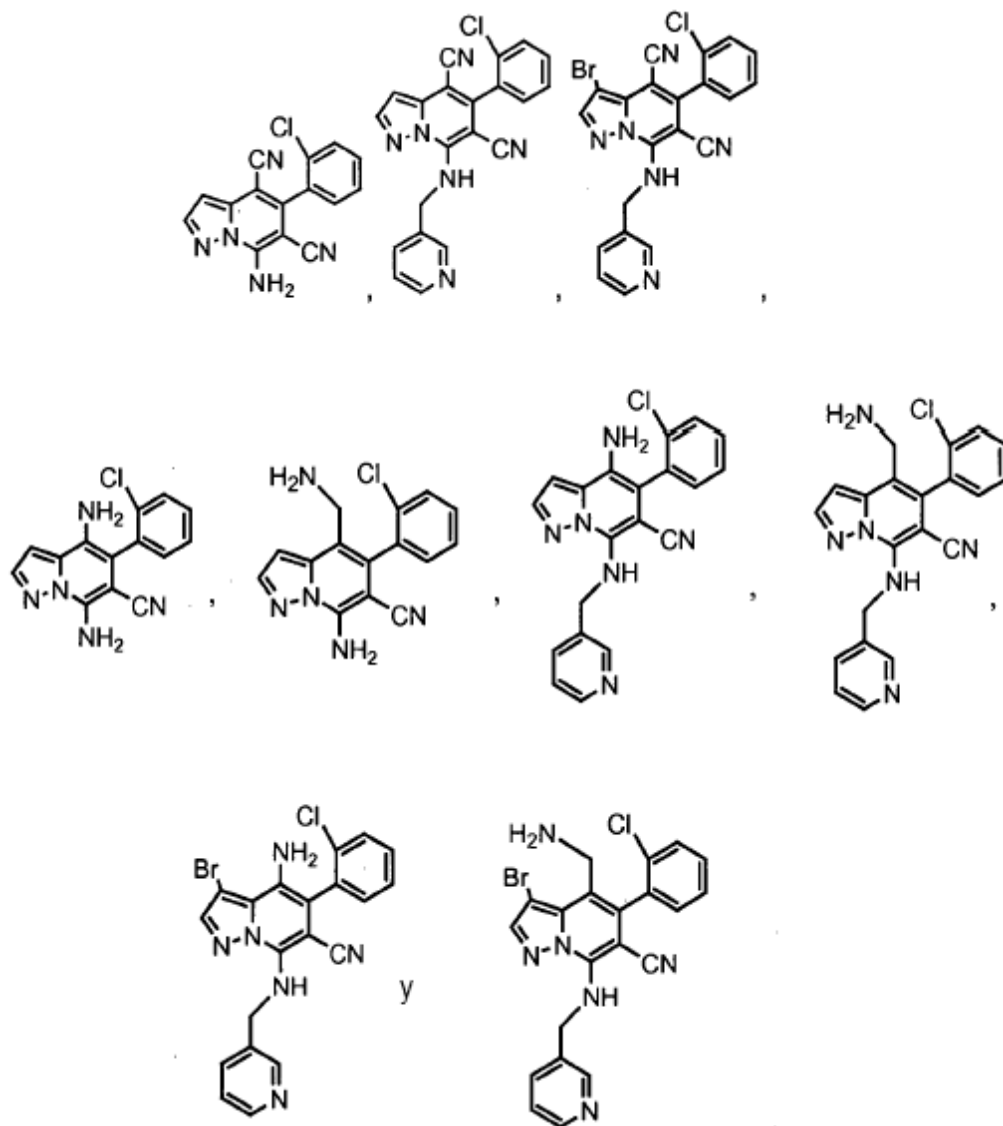


20. El compuesto de la reivindicación 18, en el que  $R^2$  es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con uno o más restos seleccionado entre el grupo que consiste en F, Br, Cl, OMe,  $\text{CH}_3$  y  $\text{CF}_3$ .

15

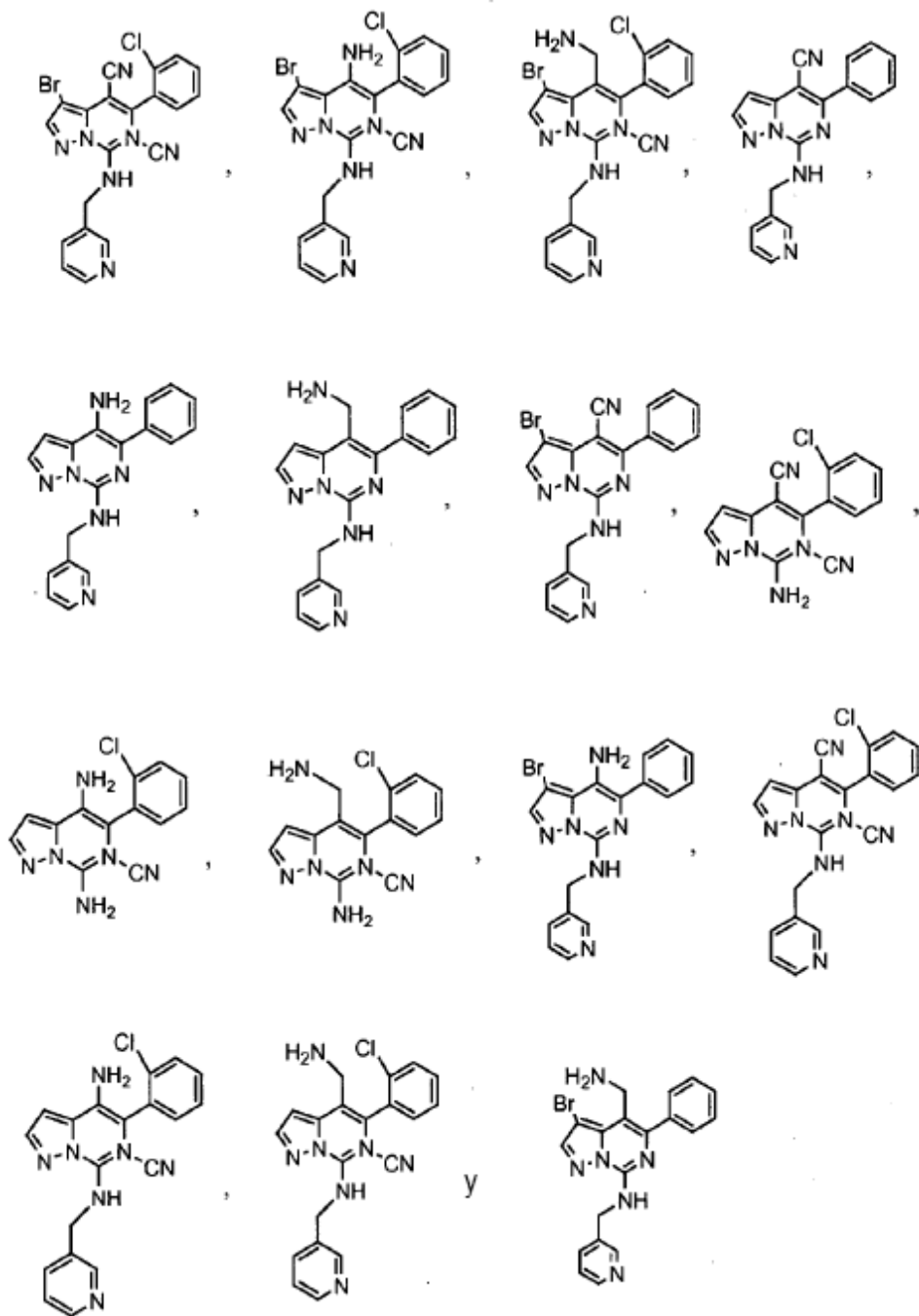
21. El compuesto de la reivindicación 18, en el que  $R^2$  es ciclohexilmetilo.

22. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 23. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso como un medicamento.

25. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 23 para la preparación de un medicamento destinado a inhibir uno o más cinasas dependientes de ciclina.

26. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para la preparación de un medicamento destinado a  
5 tratar una o más enfermedades asociadas a la cinasa dependiente de ciclina.

27. Uso de la reivindicación 25, en el que dicha cinasa dependiente de ciclina es CDK2.

10 28. El uso de la reivindicación 26, en la que dicha enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en: cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, cáncer de células pequeñas de pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, carcinoma de células escamosas; leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia  
15 linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma no hodgkiniano, linfoma de células vellosas y linfoma de Burkett; linfoma de Burkett; leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica; fibrosarcoma, rhabdomiosarcoma; astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; melanoma, seminoma,  
20 teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentoso, keratoacanthoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

29. El uso de la reivindicación 26, en la que el medicamento está en una forma para administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una  
25 cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

y

una cantidad de al menos un segundo compuesto, siendo dicho segundo  
30 compuesto un agente anti-canceroso;  
en la que las cantidades del primer compuesto y de dicho segundo compuesto producen un efecto terapéutico deseado.

35 30. El uso de la reivindicación 29, en la que el medicamento está en una

forma de administración que adicionalmente comprende radioterapia.

31. El uso de la reivindicación 29, en la que dicho agente anti-canceroso se selecciona entre el grupo que consiste en un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán (o CPT-11), camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, 4-[2-[4-[(11 R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-1-piperidincarboxamida, tipifarnib, L778.123 (inhibidor de farnesil proteína transferasa), BMS 214662 (inhibidor de farnesil proteína transferasa), Iressa, Tarceva, anticuerpos contra EGFR, Gleevec, intrón, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de Uracilo, Clormetina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucilo, Pipobromán, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, oxaliplatino, leucovirina, oxaliplatino, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Desoxicofomicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Tenipósido 17 $\alpha$ -Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, acetato de Magestrol, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, acetato de Medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, Goserelina, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrozol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina y Hexametilmelamina.

32. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en combinación con al menos un transportador farmacéuticamente aceptable.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, que comprende adicionalmente uno o más agentes antineoplásicos seleccionados entre el grupo constituido por un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, CPT-11, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel,

docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, metotrexato, 5-fluorouracilo, temozolomida, ciclofosfamida, 4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-b]-piridin-11-il-]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-1-piperidincarboxamida, Zamestra® (tipifarnib), L778.123 (inhibidor de farnesil proteína transferasa),

5 BMS 214662 (inhibidor de farnesil proteína transferasa), Iressa, Tarceva, anticuerpos contra EGFR, Gleevec, intrón, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de Uracilo, Clorometina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucilo, Pipobromán, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina,

10 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Desoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Tenipósido 17 $\alpha$ -Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona,

15 Testolactona, acetato de Magestrol, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clortrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, acetato de Medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, Goserelina, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno,

20 Anastrozol, Letrozol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina y Hexametilmelamina.