



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 631**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06816244 .5**
96 Fecha de presentación : **04.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1934224**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Pirazolopirimidinas como inhibidores de quinasa dependiente de ciclina para el tratamiento del cáncer.**

30 Prioridad: **06.10.2005 US 244772**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.09.2010

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

72 Inventor/es: **Guzi, Timothy, J.;**
Paruch, Kamil y
Dwyer, Michael, P.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Pirazolopirimidinas como inhibidores de quinasa dependiente de ciclina para el tratamiento del cáncer.

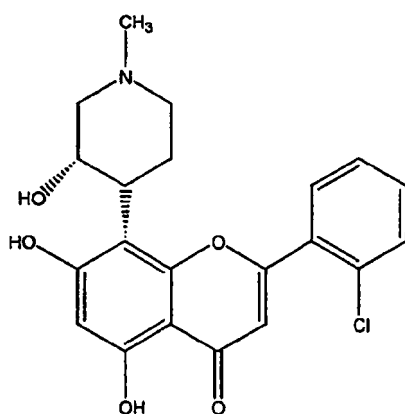
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos pirazolo[1,5-a]pirimidina útiles como inhibidores de la proteína quina-
 10 nasa, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y al uso de los compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades fúngicas. Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de la Patente Provisional de Estados Unidos N° 601408.029 presentada del 4 de septiembre del 2002.

15 **Antecedentes de la invención**

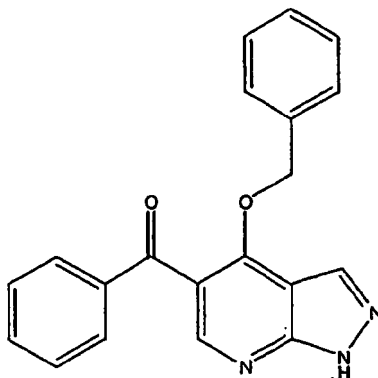
Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) son proteínas serina/treonina quinasas, que son la fuerza conductora detrás del ciclo celular y la proliferación celular. Las CDK individuales, tales como, las CDK, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK7, CDK8 y similares, realizan distintas funciones en la progresión del ciclo celular y pueden clasificarse como enzimas de la fase G1, S, o G2M. La proliferación incontrolada es una característica de las células cancerígenas y la regulación errónea de la función de la CDK ocurre con elevada frecuencia en muchos tumores sólidos importantes. La CDK2 y la CDK4 son de particular interés porque frecuentemente sus actividades se regulan erróneamente en una amplia diversidad de cánceres humanos. La actividad de CDK2 es necesaria para la progresión a través de la fase G1 a la fase S del ciclo celular y la CDK2 es uno de los componentes clave del punto de comprobación de G1. Los puntos de comprobación sirven para conservar la secuencia correcta de los eventos del ciclo celular y permiten que la célula responda a lesiones o a señales proliferativas, mientras que la pérdida del control del punto de comprobación correcto en las células cancerígenas contribuye a la tumorigénesis. La ruta de la CDK2 influye en la tumorigénesis al nivel de la función supresora del tumor (por ejemplo, p52, RB y p27) y activación oncogénica (ciclina E). Muchos informes han demostrado que tanto el co-activador, ciclina E como el inhibidor, p27 de la CDK2 están sobre- o subexpresados, respectivamente, en cáncer de mama, de colon, de pulmón, de células no pequeñas, gástrico, de próstata, de vejiga, linfoma no Hodgkin, de ovario y otros cánceres. Se ha demostrado que su expresión modificada se correlaciona con niveles de actividad de CDK2 aumentados y escasa supervivencia global. Esta observación hace que la CDK2 y sus rutas reguladoras sean dianas irresistibles durante los años de desarrollo, en la bibliografía se han descrito varias moléculas orgánicas pequeñas competitivas de adenosina 5'-trifosfato (ATP) así como péptidos como inhibidores de la CDK para el tratamiento potencial 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.

Se conocen inhibidores de CDK. Por ejemplo, el flavopiridol (Fórmula I) es un inhibidor de CDK no selectivo con el que actualmente se experimenta en ensayos 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. 6.107.305 describe determinados compuestos pirazolo[3,4-b]piridina como inhibidores de la CDK. Un compuesto ilustrativo de la Patente 6.107.305 tiene la Fórmula II:



Fórmula II

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

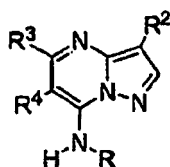
Se conocen las pirazolopirimidinas. Por ejemplo, los documentos WO 04/087707, WO 04/076458, WO 04/026229 WO92/18504, WO02/50079, WO96/35298, WO02/404 EP94304104.6, EP0628559 (equivalente a las Patentes de Estados Unidos 5.602.136, 5.602.137 y 5.571.813), el documento U.S. 6.383.790, Chem. Pharm. Bull., (1999) 47 928, J. Med. Chem., (1977) 20, 296, J. Med. Chem., (1976) 19 517 y Chem. Pharm. Bull., (1962) 10 620 describe diversas pirazolopirimidinas.

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

Sumario de la invención

En sus muchas realizaciones, la presente invención proporciona una nueva clase de compuestos de pirazolo[1,5-a] pirimidina como inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, métodos de preparación de tales compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos, métodos de preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos y el uso de tales compuestos o composiciones farmacéuticas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o más enfermedades asociadas con las CDK.

En un aspecto, la presente solicitud desvela un compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o ésteres de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general que se muestra en la Fórmula III:



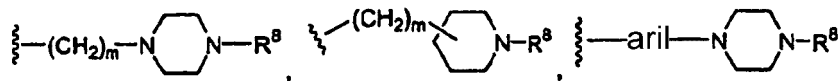
Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de dicho compuesto, en la que:

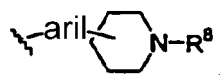
R es un arilo sustituido con uno o más heteroarilo;

ES 2 345 631 T3

R² se selecciona entre el grupo constituido por R⁹, alquilo, alquinilo, alquinilalquilo, cicloalquilo, -CF₃, -C(O₂) R⁶, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido con 1-6 grupos R⁹ que pueden ser iguales o diferentes seleccionándose cada R⁹ independientemente, arilo sustituido con 1-3 grupos arilo o heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre grupos fenilo, piridilo, tiofenilo, furanilo y tiazolo,



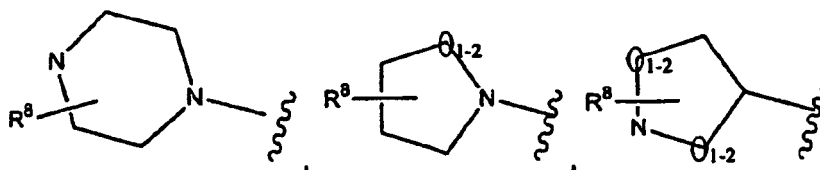
y



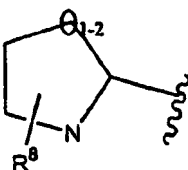
y

heteroarilo sustituido con 0-3 grupos arilo o heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre grupos alquilo, fenilo, piridilo, tiofenilo, furanilo y tiazolo;

R³ se selecciona entre el grupo constituido por H, halógeno, -C(O)NR⁵R⁶, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo,



y



en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R³ y los restos heterociclilo, cuyas estructuras se muestran inmediatamente antes para R³ pueden estar sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, CF₃, CN, -OCF₃, -(CR⁴R⁵)_nOR⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -(CR⁴R⁵)_nNR⁵R⁶, -C(O₂)R⁵, -C(O) R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -SR⁶, -S(O₂)R⁶, -S(O₂)NR⁵R⁶, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ y -N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶; R⁴ es H, halo o alquilo;

R⁵ es H o alquilo;

R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo puede estar sin sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF₃, OCF₃, CN, -OR⁵, -NR⁵R¹⁰, -N(R⁵)Boc, -(CR⁴R⁵)_nOR⁵, -C(O₂)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R¹⁰, -SO₃H, -SR¹⁰, -S(O₂)R⁷, -S(O₂)NR⁵R¹⁰, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ y -N(R⁵)C(O)NR⁵R¹⁰;

R^{10} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo puede estar sin sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-OR^5$, $-NR^4R^5$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^4R^5)_nOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-C(O)R^5$, $-SO_3H$, $-SR^5$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^4R^5$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^4R^5$;

u opcionalmente (i) R^5 y R^{10} en el resto $-NR^5R^{10}$, o (ii) R^5 y R^6 en el resto $-NR^5R^6$, pueden unirse para formar un resto cicloalquilo o heterociclilo, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir o estando opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos R^9 ;

R^7 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo y arilalquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-OR^5$, NR^5R^{10} , $-CH_2OR^5$, $-C(O_2)R^5$, $C(O)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^5$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

R^a se selecciona entre el grupo constituido por R^6 , $-C(O)NR^5R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $C(O)R^7$ y $-S(O_2)R^7$;

R^9 se selecciona entre el grupo constituido por halógeno, CN , $-NR^5R^{10}$, $-C(O_2)R^6$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

m es de 0 a 4, y

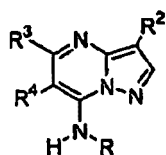
n es de 1 a 4.

Los compuestos de Fórmula III pueden usarse como inhibidores de la proteína quinasa y pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades proliferativas, por ejemplo cáncer, inflamación y artritis. También pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades virales y enfermedades fúngicas.

Descripción detallada

En una realización, la presente invención desvela compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que se representados por la Fórmula III estructural, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de los mismos, en los que los diferentes restos son como se han descrito anteriormente.

En una realización adicional, la presente invención desvela un compuesto representado por la fórmula estructural:

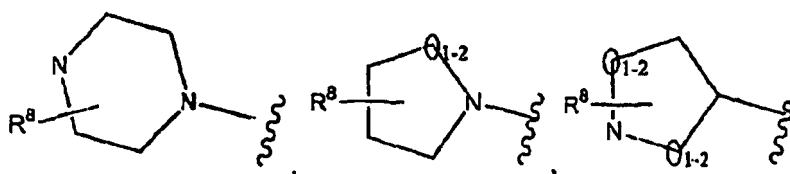


o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de dicho compuesto, en la que:

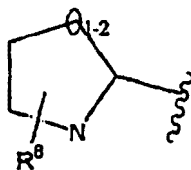
R es arilo sustituido con heteroarilo;

R^2 es heteroarilo;

R^3 se selecciona entre el grupo constituido por H, halógeno, $-C(O)NR^5R^6$, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo,



y



en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^3 y los restos heterociclilo, cuyas estructuras se muestran inmediatamente antes para R^3 , puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, CF_3 , CN , $-OCF_3$, $-(CR^4R^5)_nOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^4R^5)_nNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^8$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^8$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^8$;

R^4 es H, halo o alquilo;

R^5 es H o alquilo,

R^6 se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo puede estar sin sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^4R^5)_nOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-SO_3H$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

R^{10} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo puede estar sin sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-OR^5$, $-NR^4R^5$, $-N(R^5)Boc$; $-(CR^4R^5)_nOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-C(O)R^5$, $-SO_3H$, $-SR^5$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^4R^5$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^4R^5$;

u opcionalmente (i) R^5 y R^{10} en el resto $-NR^5R^{10}$, o (ii) R^5 y R^6 en el resto $-NR^5R^6$, pueden unirse para formar un resto cicloalquilo o heterociclilo, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos R^9 ;

R^7 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo y arilalquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-CH_2OR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^5$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

R^8 se selecciona entre el grupo constituido por R^6 , $-C(O)NR^5R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^7$ y $-S(O_2)R^7$;

R^9 se selecciona entre el grupo constituido por halógeno, CN , $-NR^5R^{10}$, $-C(O_2)R^6$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

m es de 0 a 4 y

n es de 1 a 4

con las siguientes condiciones: (i) que cuando R es un fenilo sin sustituir, R^2 no sea alquilo, $-C(O_2)R^6$, arilo ni cicloalquilo, y (ii) que cuando R es un fenilo sustituido con un grupo hidroxilo, R^2 sea únicamente un halógeno.

En otra realización de Fórmula III, R es un arilo sin sustituir o un arilo sustituido con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por halógeno, CN , $-OR^5$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-SO_3H$, CH_2OR^5 , $-S(O_2)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-CF_3$, $-OCF_3$, heteroarilo y heterociclilo.

En otra realización de Fórmula III, R^2 es halógeno, CF_3 , CN , heteroarilo, alquilo inferior y cicloalquilo.

ES 2 345 631 T3

En otra realización de Fórmula III, R^3 es H, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, arilo sustituido con uno o más restos elegidos entre el grupo constituido por halógeno, CN, $-OR^5$, CF_3 , $-OCF_3$, alquilo y cicloalquilo inferiores, heteroarilo sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, CN, $-OR^5$, CF_3 , $-OCF_3$, alquilo y cicloalquilo y heterociclilo.

En otra realización de Fórmula III, R^4 es H o alquilo inferior.

En otra realización de Fórmula III, R^5 es H o alquilo inferior.

En otra realización de Fórmula III, n es 1 ó 2.

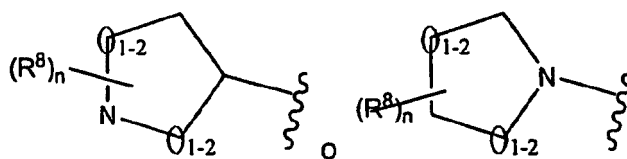
En una realización adicional de Fórmula III, R es fenilo sin sustituir.

En una realización adicional de Fórmula III, R es fenilo sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo constituido por F, Cl, Br, CN, $-SO_3H$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-S(O_2)CH_3$, $-OH$, CF_3 , imidazolilo y morfolinilo.

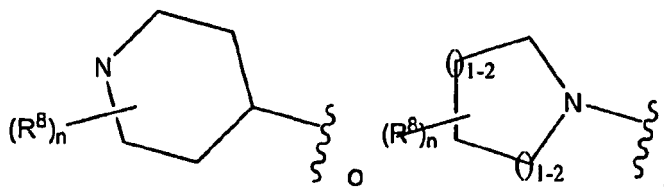
En una realización adicional de Fórmula III, R^2 es F, Cl, Br, CF_3 , alquilo inferior, ciclopropilo, ciclobutilo, pirazolo, 1 -metilpirazol-4-ilo o ciclopentilo.

En una realización adicional de Fórmula III, R^3 es H, arilo en el que dicho arilo puede estar sin sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por F, Cl, Br, CF_3 , alquilo inferior, metoxi y CN, alquilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilo sustituido con al menos un hidroxialquilo.

En una realización adicional de Fórmula III, R^3 es 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo,



En una realización adicional de Fórmula III, R^3 es:



En una realización adicional de Fórmula III, R^4 es H.

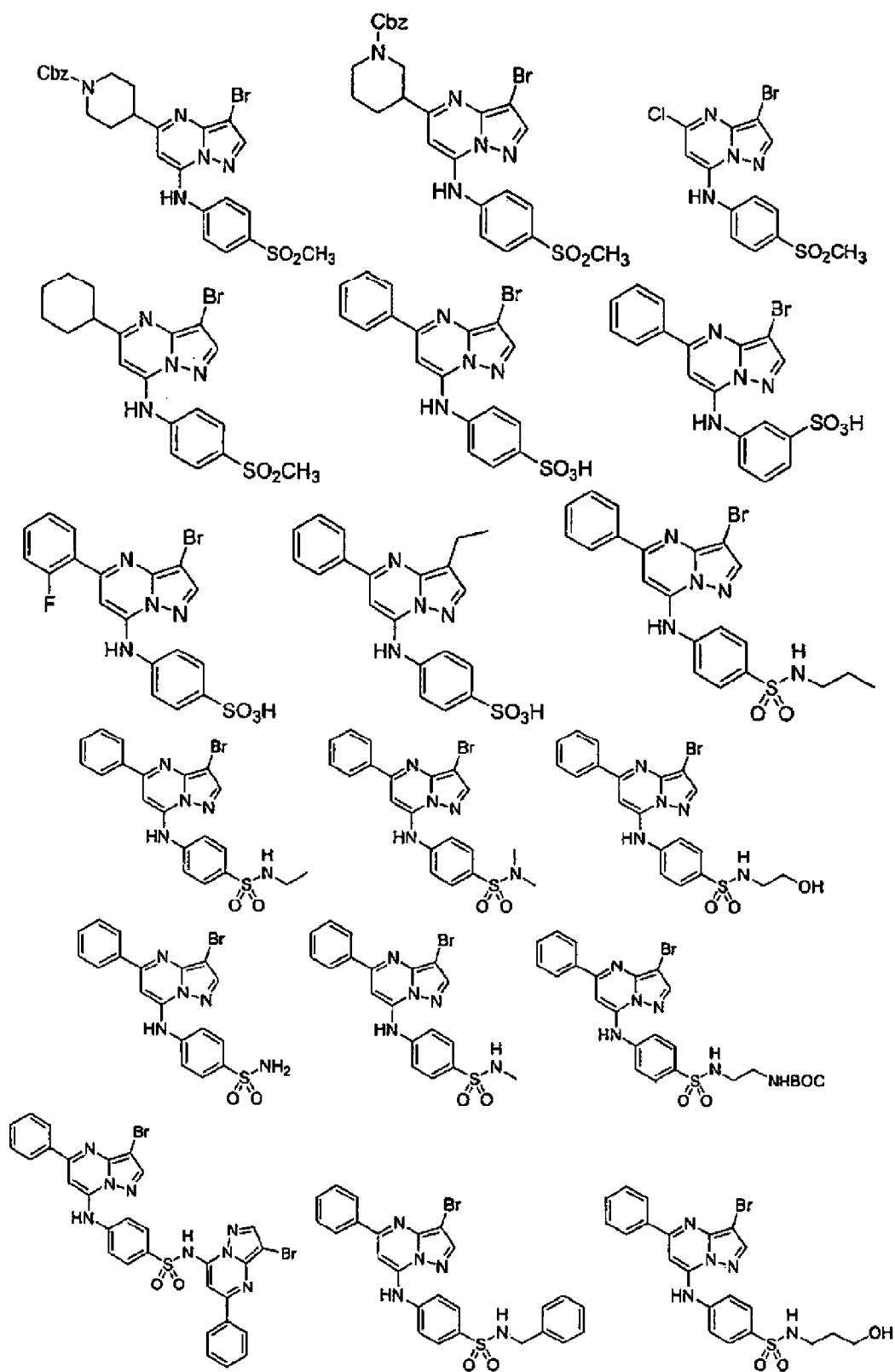
En una realización adicional de Fórmula III, R^5 es H.

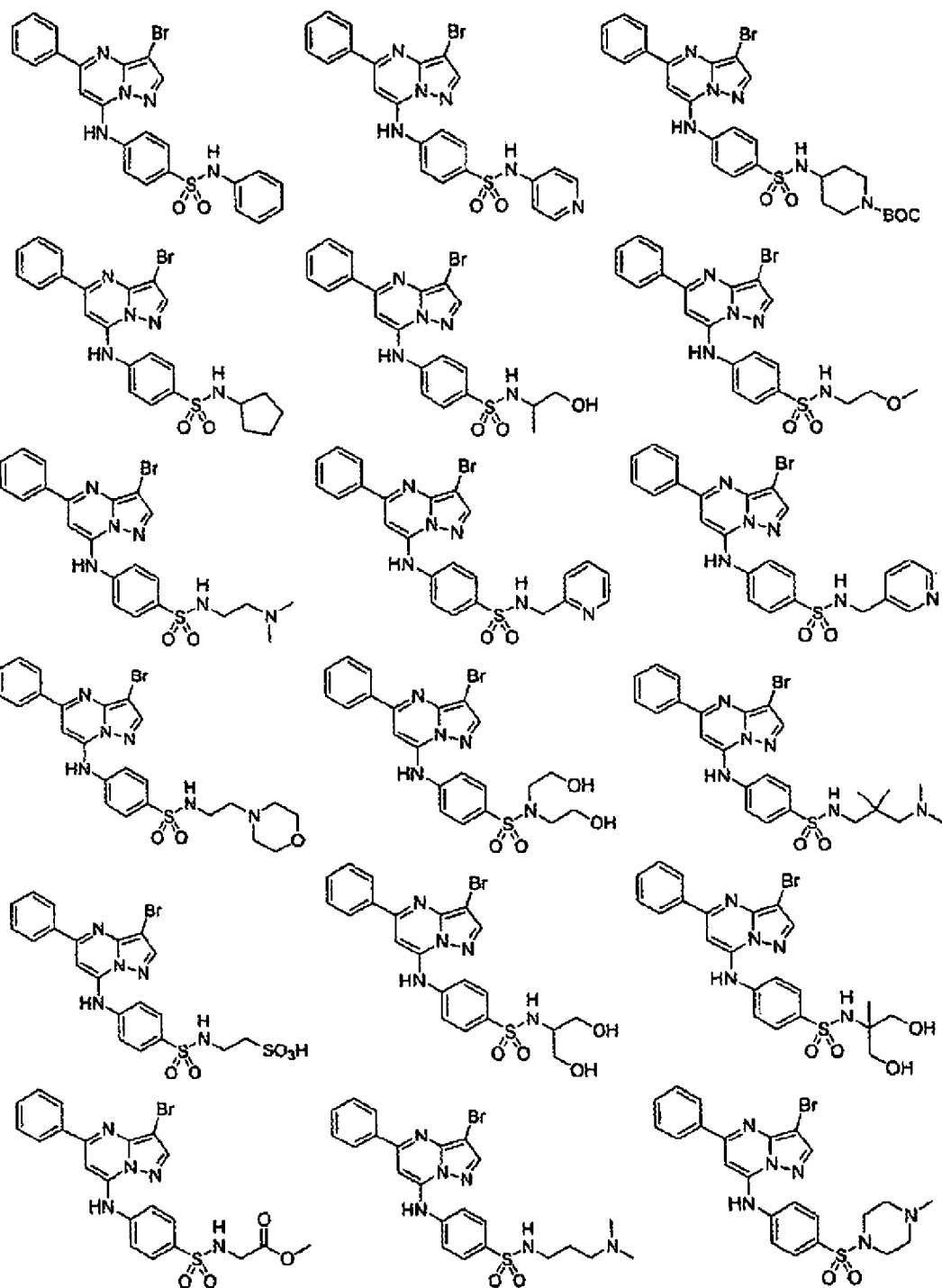
En la Tabla 1 se muestra un grupo de compuestos de la invención.

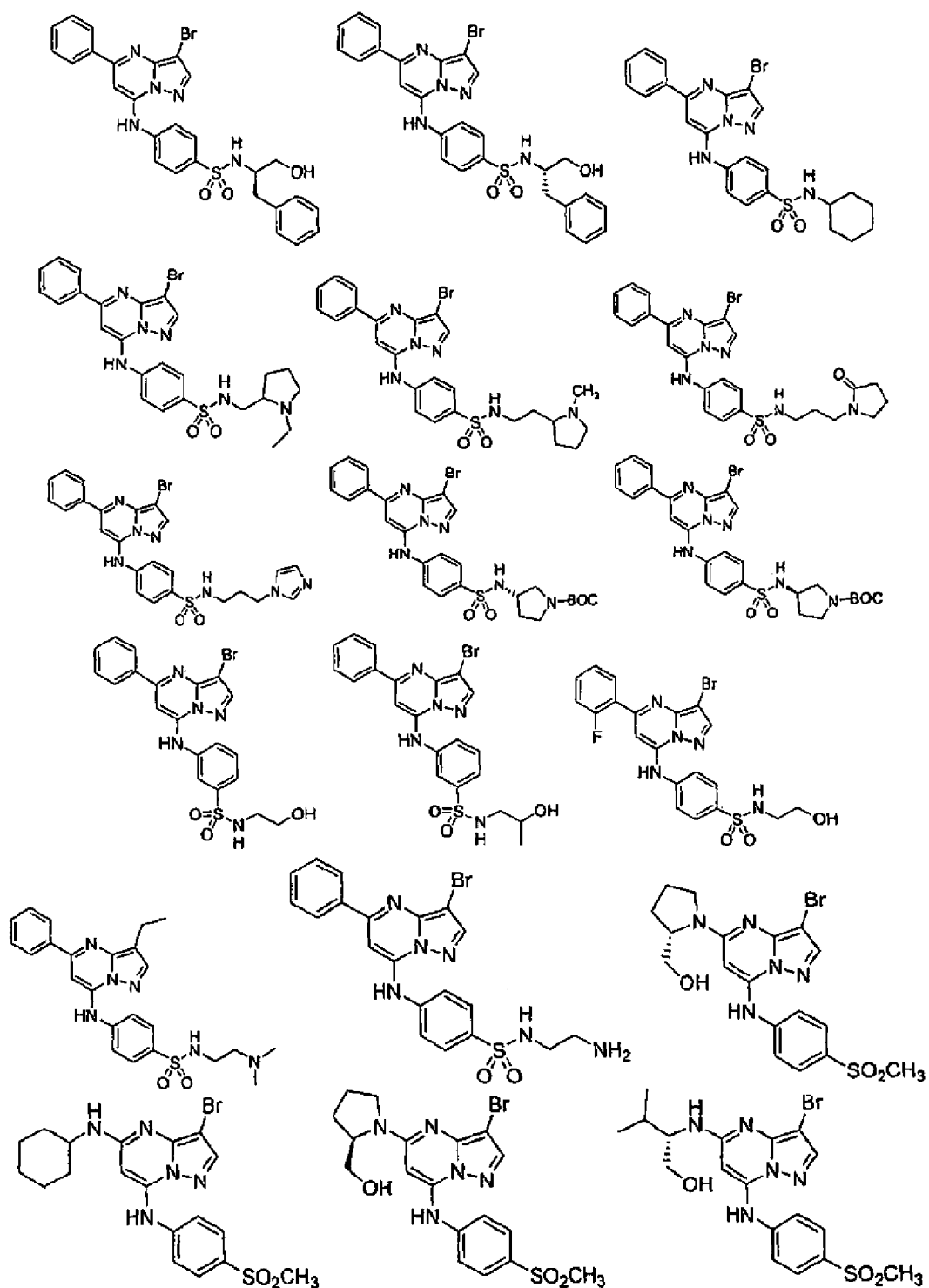
10

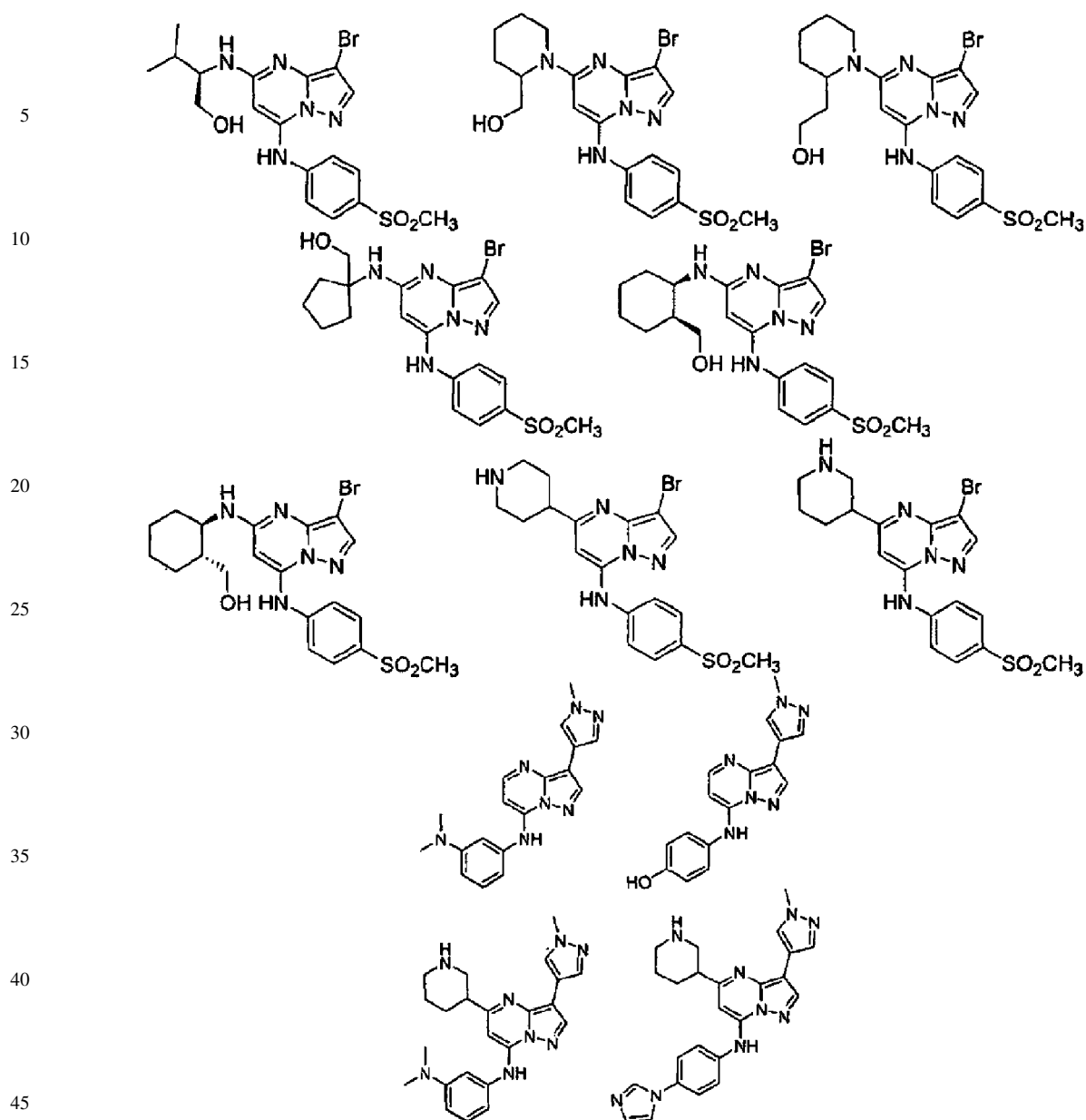












Como se ha usado anteriormente, y como se usa a lo largo de toda esta divulgación, a menos que se indique otra cosa, se entenderá que los siguientes términos tienen los siguientes significados:

“Paciente” incluye tanto seres humanos como animales.

“Mamíferos” se refiere a seres humanos y a otros animales mamíferos.

“Alquilo” se refiere a 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 se refiere a que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. “Alquilo inferior” se refiere a que un grupo tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. “Alquilo” puede estar sin sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

“Alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble 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 alquenilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado se refiere a que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, se unen a una cadena alquenilo lineal. “Alquenilo inferior” se refiere a de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. “Alquenilo” puede estar sin sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y -S(alquilo). Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

“Alquilenilo” se refiere a un grupo difuncional obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de alquilenilo incluyen metileno, etileno y propileno.

“Alquinilo” se refiere a 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 preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado se refiere a que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, se unen a una cadena alquinilo lineal. “Alquinilo inferior” se refiere a 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, 12-butenilo y 3-metilbutinilo. “Alquinilo” puede estar sin sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo constituido por alquilo, arilo y cicloalquilo.

“Arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se ha definido en este documento. Ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

“Heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos, que comprenden de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos por anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos por anillo, en los que uno o más de los átomos del anillo son otro elemento que no es carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos por anillo. El “heteroarilo” puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido en este documento. El prefijo aza, oxa o tia antepuesto a la raíz heteroarilo se refiere a que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término “heteroarilo” también se refiere a restos heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo y similares.

“Aralquilo” o “arilalquilo” se refiere a un grupo aril-alquil- en el que el arilo y el alquilo son como se ha descrito previamente. Los alquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace al resto parental se realiza a través del alquilo.

“Alquilarilo” se refiere a un grupo alquil-aril- en el que el arilo y el alquilo son como se han definido previamente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. El tolo es un ejemplo no limitante de un grupo alquilarilo adecuado. El enlace al resto parenteral se realiza a través del arilo.

“Cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos no aromáticos mono- o multicíclicos, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos por anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Los 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.

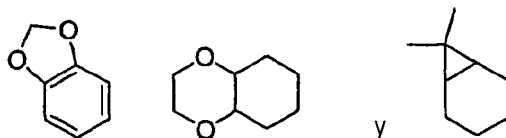
“Cicloalquilalquilo” se refiere a un resto cicloalquilo como se ha definido anteriormente unido por un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo parenteral. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilalquilos adecuados incluyen ciclohexilmetilo, adamantilmetilo y similares.

“Cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillos no aromáticos mono o multicíclicos, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos por anillo. El cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquenilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta-1,3-dienilo y similares. Norbornenilo es un ejemplo no limitante de un cicloalquenilo multicíclico adecuado.

“Cicloalquenilalquilo” se refiere a un resto cicloalquenilo como se ha definido anteriormente unido por medio de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo parenteral. Los ejemplos no limitantes de cicloalquenilalquilos adecuados incluyen ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo y similares.

“Halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo.

“Sustituyente del sistema de anillos” se refiere a un sustituyente unido a un sistema de anillos aromáticos o no aromáticos que, por ejemplo, reemplaza a un hidrógeno disponible en el sistema de anillos. Los sustituyentes del sistema de anillos pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalqueno, alquilheteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocixarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH$ (alquilo), Y_1Y_2N -, Y_1Y_2N -alquil-, $Y_1Y_2NC(O)$ -, $Y_1Y_2NSO_2$ - y $-SO_2NY_1Y_2$, en el que Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y aralquilo. “Los sustituyentes del sistema de anillos” también pueden referirse a un único resto que reemplaza simultáneamente a dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillos. Los ejemplos de dicho resto son metilendioxi, etilendioxi, $-C(CH_3)_2$ - y similares que forman restos tales como, por ejemplo:



“Heteroarilalquilo” se refiere a un resto heteroarilo como se ha definido anteriormente unido por medio de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo parenteral. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen 2-piridinilmetilo, quinolinilmetilo y similares.

“Heterociclilo” se refiere a un sistema de anillos saturados no aromáticos monocíclicos o multicíclicos que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos por anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos por anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillos son un elemento que no es carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos por anillo. El prefijo aza, oxa o tia antepuesto a la raíz heterociclilo se refiere a que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Cualquier $-NH$ en un anillo heterociclilo puede existir en forma protegida tal como, por ejemplo, un grupo $-N(Boc)$, $-N(CBz)$, $-N(Tos)$ y similares; tales protecciones se consideran también parte de esta invención. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillos” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en este documento. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona, y similares.

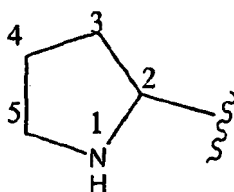
“Heterocicilalquilo” se refiere a un resto heterociclilo como se ha definido anteriormente unido por medio de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo parenteral. Los ejemplos no limitantes de heterocicilalquilos adecuados incluyen piperidinilmetilo, piperazinilmetilo y similares.

“Heterociclenilo” se refiere a un sistema de anillos no aromáticos, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos por anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos por anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillos son un elemento que no es carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación,

y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No hay átomos adyacentes de oxígeno y/o azufre presentes en el sistema de anillos. Los anillos heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos por anillo. El prefijo aza, oxa o tia antepuesto a la raíz heterociclenilo se refiere a que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema de anillos, en el que el “sustituyentes del sistema de anillos” es como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado para el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclenilo adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, dihidroimidazol, dihidrooxazol, dihidrooxadiazol, dihidrotiazol, 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, 7-oxabicyclo[2,2,1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares.

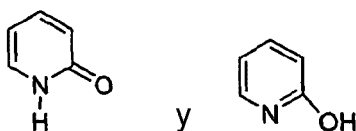
“Heterociclenilalquilo” se refiere a un resto heterociclenilo como se ha definido anteriormente unido por medio de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo parenteral.

Debe tenerse en cuenta que en los sistemas de anillos que contienen heteroátomos de esta invención, no hay grupos hidroxilo en los átomos de carbono adyacentes a un N, O o S, así como tampoco hay grupos N o S en carbonos adyacentes a otros heteroátomos. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo:



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

También debe tenerse en cuenta que formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de esta invención.

“Alquinilalquilo” se refiere a un grupo alquinil-alquil- en el que el alquinilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Preferentemente, los alquinilalquilos contienen un alquinilo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace al resto parenteral se realiza a través del alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilalquilo adecuados incluyen propargilmetilo.

“Heteroaralquilo” se refiere a un grupo heteroaril-alquil- en el que el heteroarilo y el alquilo son como se ha descrito previamente. Heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace al resto parenteral se realiza a través del alquilo.

“Hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquil-HO- en el que el alquilo es como se ha definido previamente. Hidroxialquilos preferidos contienen alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

“Acilo” se refiere a un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquil-C(O)-, en el que los diferentes grupos son como se ha descrito previamente. El enlace al resto parenteral se realiza a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoilo.

“Aroilo” se refiere a un grupo aril-C(O)- en que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. El enlace al resto parenteral se realiza a través del carbonilo. Los ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoilo y 1-naftoilo.

ES 2 345 631 T3

“Alcoxi” se refiere a un grupo alquil-O- en 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 parenteral se realiza a través del oxígeno del éter.

5 “Ariloxi” se refiere a un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos ariloxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace al resto parenteral se realiza a través del oxígeno del éter.

10 “Aralquiloxi” se refiere a un grupo aralquil-O- en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquiloxi adecuados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi. El enlace al resto parenteral se realiza a través del oxígeno del éter.

15 “Alquiltio” Se refiere a un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio y etiltio. El enlace al resto parenteral se realiza a través del sulfuro.

20 “Aritio” se refiere a un grupo aril-S- en el que los grupos arilo son como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos ariltio apropiados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace al resto parenteral se realiza a través del sulfuro.

“Aralquiltio” se refiere a un grupo aralquil-S- en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito previamente. Un ejemplo no limitante de un grupo aralquiltio adecuado es benciltio. El enlace al resto parenteral se realiza a través del sulfuro.

25 “Alcoxycarbonilo” se refiere a un grupo alquil-O-CO-. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace al resto parenteral se realiza a través del carbonilo.

“Ariloxycarbonilo” se refiere a un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupos ariloxycarbonilo adecuados incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace al resto parenteral se realiza a través del carbonilo.

30 “Aralcoxycarbonilo” se refiere a un grupo aralquil-O-C(O)-. Un ejemplo no limitante de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es bencilloxycarbonilo. El enlace al resto parenteral se realiza a través del carbonilo.

35 “Alquilsulfonilo” se refiere a un grupo alquil-S(O₂)-. Son grupos preferidos aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace al resto parenteral se realiza a través del sulfonilo.

“Ariilsulfonilo” se refiere a un grupo aril-S(O₂)-. El enlace al resto parenteral se realiza a través del sulfonilo.

40 El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado están reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Solo se permiten tales combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por “compuesto estable” o “estructura estable” se entiende un compuesto que es lo suficientemente robusto para resistir al aislamiento a partir de la mezcla de reacción con un grado de pureza útil, y para resistir a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

45 La expresión “opcionalmente sustituido” significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

50 El término “purificado”, “en forma purificada” o “en forma aislada y purificada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de aislarse mediante un proceso sintético o de forma natural o combinación de las mismas. Por lo tanto, el término “purificado”, “en forma purificada” o “en forma aislada y purificada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de obtenerse a partir de un proceso de purificación o de procesos descritos en el presente documento o bien conocidos por los expertos en la materia, con una pureza insuficiente para ser caracterizable mediante las técnicas analíticas convencionales descritas en este documento o por las que son bien conocidas por los expertos en la materia.

55 Debe tenerse en cuenta también que se asume que cualquier carbono así como heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas del presente documento, tienen el número suficiente de átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias.

60 Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina “protegido”, esto significa que a que el grupo está en una forma modificada para evitar reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados se reconocerán por los expertos en la materia así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York.

65 Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R², etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula III, su definición en cada caso es independiente de su definición en los demás casos.

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 resulte directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

También se incluyen en este documento los solvatos de los compuestos de la invención.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas no disueltas así como en formas disueltas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención incluya tanto formas disueltas como no disueltas. “Solvato” se refiere a una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes. Esta asociación física implica diferentes grados de enlace iónico y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas disolventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” incluye tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. “Hidrato” es un solvato en el que la molécula disolvente es H₂O.

Uno o más compuestos de la invención pueden convertirse opcionalmente en solvato. La preparación de los solvatos es generalmente conocida. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira *et al*, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) describe la preparación de los solvatos del antifúngico fluconazol en acetato de etilo así como en agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares se describen por E. C. van Tonder *et al*, AAPS Pharm Sci Tech., 5(1), article 12 (2004); y A. L. Bingham *et al*, Chem. Commun., 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitante, implica disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura superior a la temperatura ambiente, y enfriando la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que después se aíslan por métodos convencionales. Técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopia I. R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales en forma de un solvato (o hidrato).

“Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz en la inhibición de las enfermedades citadas antes y, por lo tanto, para producir el efecto terapéutico deseado, de mejora, inhibidor o preventivo.

Los compuestos de Fórmula III pueden formar sales que están también dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de la Fórmula III en este documento se entiende que incluye la referencia a las sales de los mismos, a menos que se indique lo contrario. El término “sal(es)”, empleado en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula III contiene tanto un resto básico, tal como una piridina o imidazol, pero sin limitación, como un resto ácido, tal como ácido carboxílico, pero sin limitación, se pueden formar zwitteriones (“sales internas”) que se incluyen dentro del término “sal(es)” tal como se usa en este documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de la Fórmula III se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula III con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente en un medio tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Sales por adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos,) y similares. Además, se analizan ácidos que generalmente se consideran aceptables para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos, por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley VCH; 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, New York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio web).

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como dicitclohexilaminas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden estar cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferiores (por ejemplo, cloruros de metilo, etilo, y butilo, bromuros y yoduros), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas estas sales de ácidos y sales de bases tienen por objeto ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el resto no carbonilo de la porción ácido carboxílico de la agrupación éster se selecciona entre alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo,

n-propilo, t-butilo, o n-butilo), alcoialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo sustituido opcionalmente, por ejemplo, con halógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄ o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato además pueden estar esterificados mediante, por ejemplo, un alcohol C₁₋₂₀ o derivados reactivos de los mismos, o por un 2,3 diacil glicerol (C₆₋₂₄).

Los compuestos de Fórmula III, y sales, solvatos y ésteres de los mismos, pueden existir en forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éster). Todas estas formas tautoméricas se incluyen en este documento como parte de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula (III) pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende es que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la Fórmula (III) así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención incluye todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (III) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis- y trans-, así como las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica, por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la Fórmula (III) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

También es posible que los compuestos de la Fórmula (III) puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas se encuentran dentro del alcance de la invención. También se incluyen en la invención, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos y ésteres de los compuestos así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diferentes sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención, como isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (III) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, así como las mezclas, se encuentran dentro del alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención) Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo como racematos, o con todos los demás, estereoisómeros, o con otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las recomendaciones de la IUPAC 1914. El uso de los términos “sal”, “solvato”, “éster” y similares, pretende aplicarse por igual al termino, sal, solvato y éster de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales o racematos de los compuestos de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la Fórmula (III) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse, por ejemplo, mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos de la presente invención que son idénticos a los enumerados en este documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos están remplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Como ejemplos de isótopos que pueden incorporarse dentro de los compuestos de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente.

Ciertos compuestos marcados con isótopos de la Fórmula (III) (por ejemplo, los marcados con ³H y ¹⁴C) resultan útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritio (es decir, ³H) y carbono-14 (es decir, ¹⁴C) se prefieren para su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación) y por lo tanto

puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula (III) generalmente pueden prepararse mediante los siguientes procedimientos análogos a los que se revelan en los esquemas y/o en los ejemplos más adelante en este documento, por sustitución de un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos apropiados.

Las formas polimórficas de los compuestos de Fórmula III y de las sales, solvatos y ésteres de los compuestos de Fórmula III, pretenden incluirse en la presente invención.

La expresión “composición farmacéutica” también pretende incluirse tanto en la composición ordinaria como en las unidades de dosificación individuales que comprenden más de un (por ejemplo, dos) agente farmacéuticamente activo tal como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado de la lista de los agentes adicionales descritos en este documento, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. La composición ordinaria y cada unidad de dosificación individual puede contener cantidades fijas de los “más de un agente farmacéuticamente activo” indicados anteriormente. La composición ordinaria es material que aún no se ha formado en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral tal como comprimidos, píldoras y similares. De manera similar, el uso descrito en este documento para la preparación de un medicamento para tratar a un paciente mediante la administración de una composición farmacéutica de la presente invención también pretende incluir la administración de la composición ordinaria y las unidades de dosificación individuales indicadas anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos de Fórmula III pueden ser inhibidores de proteínas quinasas tales como, por ejemplo, los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK/ERK), quinasa glucógeno sintasa 3 (GSK3beta) y similares. Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) incluyen, por ejemplo, CDC2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9. Se espera que los nuevos compuestos de Fórmula III 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 (por ejemplo, retinopatía ocular), neuronales, alopecia y cardiovasculares. Muchas de estas enfermedades y trastornos se indican en el documento U.S. 6.413.974 citado anteriormente, cuya descripción se incorpora en este documento.

Más específicamente, los compuestos de Fórmula III pueden ser útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres, incluyendo (pero sin limitación) los siguientes:

carcinoma, incluido el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cabeza y cuello, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cérvix; tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;

tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de células pilosas, linfoma de células del manto, mieloma y linfoma de Burkett;

tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

tumores de origen mesenquimático, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;

tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y

otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

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 de enfermedad que presente proliferación celular anómala, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neuro fibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis después de angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatrices hipertróficas, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplante, choque endotóxico e infecciones fúngicas.

Los compuestos de Fórmula III también pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, como se sugiere mediante el reciente descubrimiento de que la CDK5 está implicada en la fosforilación de la proteína tau (J. Biochem, (1995) 117, 741-749).

Los compuestos de Fórmula III pueden inducir o inhibir la apoptosis. La respuesta apoptótica es anormal en una diversidad de enfermedades humanas. Los compuestos de Fórmula III, como moduladores de la apoptosis, serán útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer (incluyendo pero sin limitación los tipos mencionados anteriormente en este documento), 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 auto-inmunes (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 espinal muscular y degeneración cerebelosa), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, rictus y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas (incluyendo pero sin limitación anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo pero sin limitación osteoporosis y artritis) rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

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

Los compuestos de Fórmula III también pueden ser útiles en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como inhibición del desarrollo del cáncer invasivo bloqueando el evento mutagénico iniciador o bloqueando la progresión de las células pre-malignas que ya han padecido una lesión o inhibiendo la recaída del tumor.

Los compuestos de Fórmula III también pueden ser útiles inhibiendo la angiogénesis y metástasis tumoral.

Los compuestos de Fórmula III también pueden actuar como inhibidores de otras proteínas quinasas, por ejemplo, proteína quinasa C, her2, raf 1, MEK1, MAP quinasa, receptor de EGF, receptor de PDGF, receptor de IGF, PI3 quinasa, wee 1 quinasa, Src, Abl y por tanto ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas quinasas.

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

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con uno o más de los tratamientos anti-cancerosos tales como terapia por radiación y/o uno o más agentes anti-cancerosos seleccionados del grupo constituido por agentes citostáticos, agentes citotóxicos (tales como por ejemplo, pero sin limitación, agentes interactivos con el ADN (tal como cisplatino o doxorrubicina)); taxanos (por ejemplo, taxotere, taxol); inhibidores de topoisomerasa II (tales como etopósidos); inhibidores de topoisomerasa I (tales como irinotecan (o CPT-11), camptostar, o topotecan); agentes de interacción con la tubulina (tales como paclitaxel, docetaxel o epotilonas); agentes hormonales (tales como tamoxifen); inhibidores de timidilato sintasa (tales como 5-fluorouracilo); anti-metabolitos (tales como metotrexato); agentes alquilantes (tales como temozolomida TEMODAR™ de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nueva Jersey), ciclofosfamida); inhibidores de la proteína farnesil transferasa (tales como, SARASAR™(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, Kenilworth, Nueva Jersey), tipifarnib (Zarnestra® o R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778.123 (un inhibidor de la proteína farnesil transferasa de Merck & Company, Whitehouse Station, Nueva Jersey), BMS 214662 (un inhibidor de la proteína farnesil transferasa de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, Nueva Jersey); inhibidores de transducción de señal (tales como, Iressa (de Astra Zeneca Pharmaceuticals, Inglaterra), Tarceva (inhibidores quinasa de EGFR), anticuerpos contra EGFR (por ejemplo, C225), GLEEVEC™ (inhibidores de quinasa C-abl de Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, Nueva Jersey); interferones tales como, por ejemplo, intrón (de Schering-Plough Corporation), intrón Peg (de Schering-Plough Corporation); combinaciones de terapia hormonal; combinaciones de aromatasa; ara-C, adriamicina, citoxan y gemcitabina.

Otros agentes anti-cancerosos (también conocidos como anti-neoplásicos) incluyen pero sin limitación uramustina, Clormetina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucil, Pipobroman, Trietilenmelamina, Trietilenfosforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fludarabina fosfato, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN™ de Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals, Francia), Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Desoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Tenipósido 17 α -Ethinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, acetato de Megestrol, Metilprednisolona, Metilttestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, acetato de Medroxiiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelín, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazona, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbino, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, herceptín, Bexxar, Velcade, Zevalina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Porfimer, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalán, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Ifosfomida, Rituximab, C225 (o Cetuximab de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania), y Campath.

Los compuestos de esta invención pueden ser específicamente útiles en combinación (administrados juntos, simultáneamente o secuencialmente) con temozolomida y/o terapia con radiación.

Si se formula como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en este documento y el otro agente o tratamiento farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación. Por ejemplo, se ha descubierto que la olomucina, inhibidor de la CDC2, actúa sinérgicamente con agentes citotóxicos conocidos induciendo la apoptosis (J. Cell Sci, (1995) 108, 2897. Los compuestos de Fórmula III también pueden administrarse secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no se limita a la secuencia de administración; los compuestos de Fórmula III pueden administrarse tanto antes como después de la administración del agente anticancerígeno o citotóxico conocido. Por ejemplo, la actividad citotóxica de flavopiridol, inhibidor de quinasas dependiente de ciclina, se ve afectada por la secuencia de administración con agentes anticancerígenos. Cancer Research, (1997) 57, 3375. Dichas técnicas se incluyen en las habilidades de los expertos en la técnica así como en la de los médicos tratantes.

Por consiguiente, en un aspecto, esta invención incluye combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto de Fórmula III o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de uno o más tratamientos anticancerígenos y agentes anticancerígenos indicados anteriormente en el que las cantidades de los compuestos/tratamientos producen el efecto terapéutico deseado.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante diversos ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ejemplificados que se describen posteriormente se han llevado a cabo con los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula III, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en esta invención, los transportadores farmacéuticamente aceptables, inertes pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento del ingrediente activo. Los transportadores sólidos adecuados se conocen en la técnica, 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 la administración oral. En A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania pueden encontrarse ejemplos de transportadores farmacéuticamente aceptables y métodos para la preparación de diversas composiciones.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse soluciones en agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. 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 transportador farmacéuticamente aceptable, tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que pretenden convertirse, brevemente antes del uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden suministrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito como son convencionales en la técnica para este propósito.

Los compuestos de esta invención también pueden suministrarse por vía subcutánea.

Preferiblemente el compuesto se administra por vía oral.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica es en una forma farmacéutica unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias adecuadamente dimensionadas que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado.

La cantidad del compuesto activo en una dosis de preparación unitaria puede variarse o ajustarse de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, más preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de las necesidades del paciente y de la gravedad de la afección a tratar. La determinación del régimen de dosificación adecuado para una situación particular se encuentra dentro de la habilidad en la técnica. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en partes durante el día si se necesita.

ES 2 345 631 T3

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con el criterio del médico tratante considerando factores tales como la edad, estado y tamaño del paciente así como de la gravedad de los síntomas a tratar. Un régimen de dosificación diario recomendado típico para la administración oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, preferiblemente de 1 mg/día a 200 mg/día, de dos a cuatro dosis divididas.

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

Otro aspecto más de esta invención es un kit que comprende una cantidad de al menos un compuesto de Fórmula III, o una sal solvato o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y una cantidad de al menos un agente anticanceroso y/o de terapia contra el cáncer, en el que las cantidades de los dos o más ingredientes dan como resultado el efecto terapéutico deseado.

Donde se presentan datos de RMN, los espectros ^1H se obtuvieron o en un Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), Varian Gemini-300 (300 MHz) o XL-400 (400 MHz) y se presentan como ppm campo abajo de Me_4Si con número de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento en Hertzios indicados entre paréntesis. Donde se presentan los datos de LC/MS, los análisis se realizaron usando un espectrómetro de masas Applied Biosystems API-100 y una columna de LC Shimadzu SCL-10A: Altech platinum C18, 3 micrómetros, 33 mm x 7 mm de ID; flujo de gradiente: 0 min CH_3CN al 10%, 5 min CH_3CN al 95%, 7 min CH_3CN al 95%, 7,5 min CH_3CN al 10%, 9 min-parada. Se dan el tiempo de retención y el ión parenteral observado.

Los siguientes disolventes y reactivos se pueden denominar por sus abreviaturas entre paréntesis:

Cromatografía en capa fina: TLC

diclorometano: CH_2Cl_2

acetato de etilo: AcOEt o EtOAc

metanol: MeOH

trifluoroacetato: TFA

triethylamina: Et_3N o TEA

butoxicarbonilo: n-Boc o Boc

espectroscopía de resonancia magnética nuclear: RMN

cromatografía líquida con espectrometría de masas: LCMS

espectrometría de masas de alta resolución: HRMS

mililitros: ml

milimoles: mmol

microlitros: μl

gramos: g

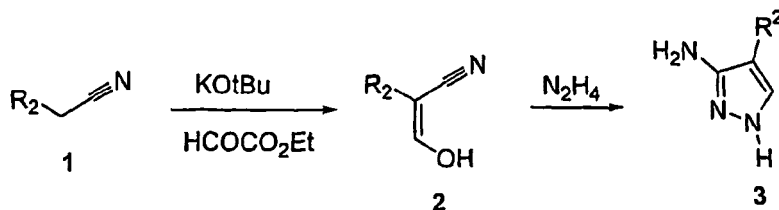
miligramos: mg

temperatura ambiente o ta (ambiente): aproximadamente 25°C .

Ejemplos

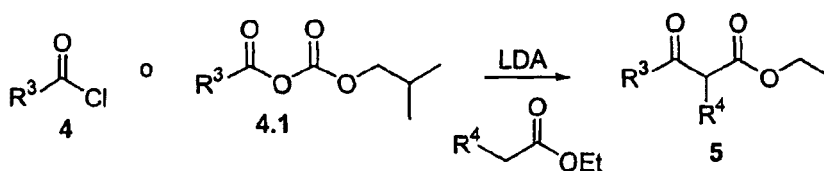
En general, los compuestos que se describen en esta invención se pueden preparar a través de las rutas generales que se describen a continuación. El tratamiento del nitrilo de partida (Esquema 1) con t-butoxido potásico y formiato de etilo da lugar al

Esquema 1



Intermedio de enol 2 que después del tratamiento con hidrazina da el 3-aminopirazol sustituido deseado. La condensación de los compuestos de tipo 3 con el ceto éster apropiadamente funcionalizado del tipo 5 da lugar a las piridonas 6 como se muestra en el Esquema 3. Los ceto ésteres utilizados en esta ruta general están disponibles en el mercado o se pueden fabricar tal como se ilustra en el Esquema 2.

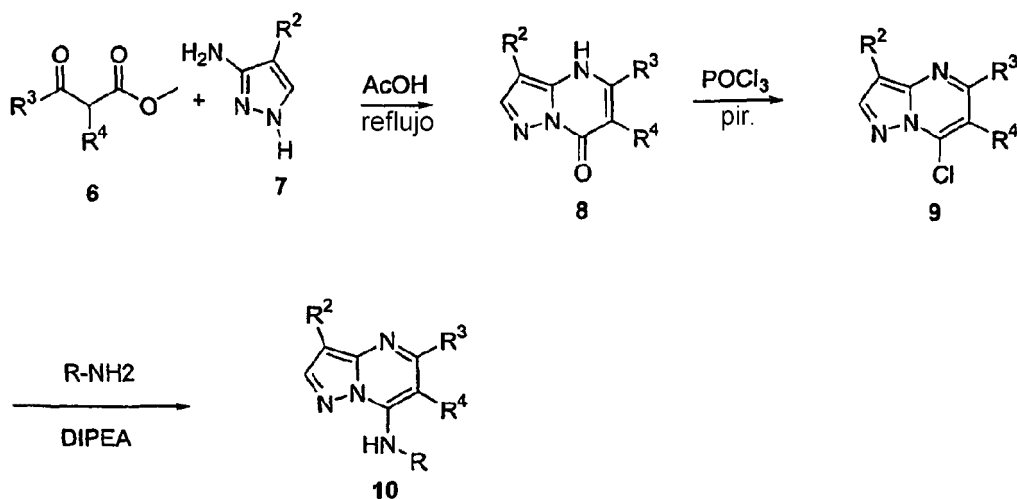
Esquema 2



Los cloruros de tipo 9 pueden prepararse por tratamiento de las piridonas 8 con POCl_3 . Cuando R^2 es igual a H, es posible la sustitución en esta posición en los compuestos del tipo 9 por halogenación electrófila, acilación y varias otras sustituciones aromáticas electrófilas.

La incorporación de la funcionalidad N7-amino puede realizarse a través del desplazamiento del cloruro de compuestos de tipo 9 por reacción con la amina apropiada tal como se muestra en el Esquema 3.

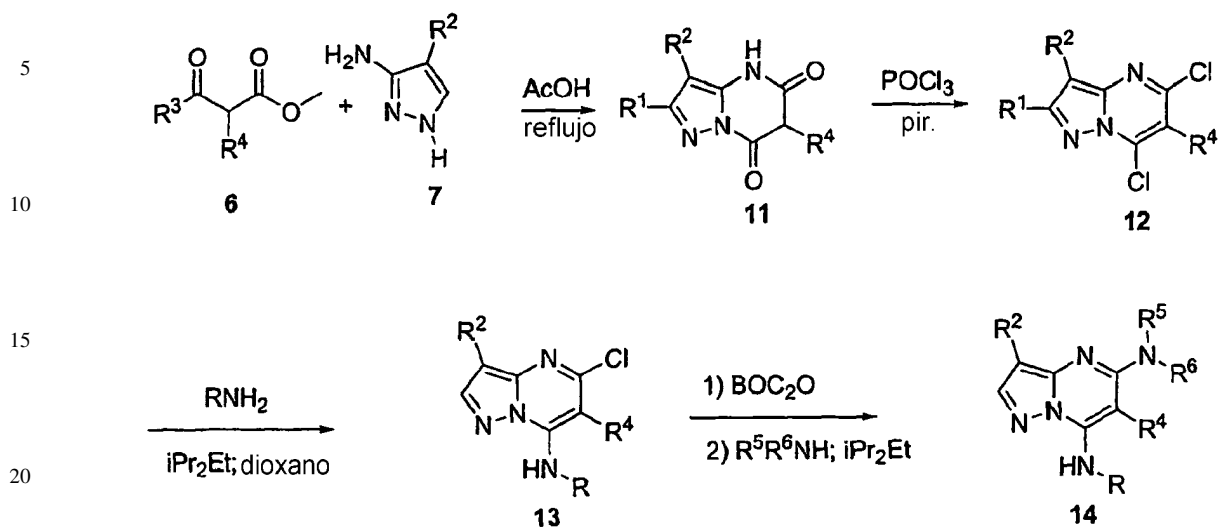
Esquema 3



Cuando $\text{R}^3 = \text{OEt}$ en compuestos de tipo 6, los dicloruros de tipo 12 pueden prepararse fácilmente tal como se muestra en el Esquema 4. Los desplazamientos selectivos del cloruro 7 dan lugar a compuestos de tipo 13, que pueden convertirse fácilmente en productos de tipo 14.

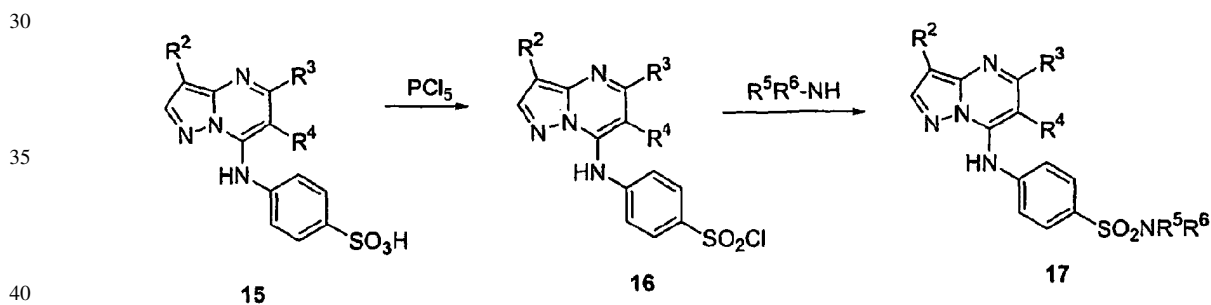
ES 2 345 631 T3

Esquema 4



25 En compuestos de tipo 15 como se muestran en el Esquema 5, la cloración del ácido sulfónico para dar 16, seguida de desplazamiento directo de la amina, conduce a compuestos de tipo 17.

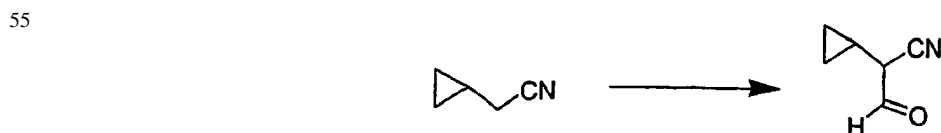
Esquema 5



Ejemplo preparativo 1

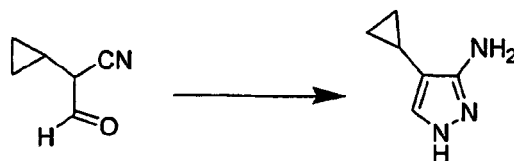


Etapa A



65 Se siguió un procedimiento de la patente Alemana DE 19834047 A1, p 19. Se añadió gota a gota una solución de ciclopropilacetronitrilo (2,0 g, 0,025 mol) y formiato de etilo (4,07 g, 0,055 mol) en THF anhidro (4 ml) a una solución de KOtBu (6,17 g, 0,055 mol) en THF anhidro (40 ml). Inmediatamente se formó un precipitado. Agitar esta mezcla durante 12 h. Concentrar al vacío y agitar el residuo con Et₂O (50 ml). Decantar y lavar el residuo resultante con Et₂O (2 x 50 ml) y retirar el Et₂O del residuo al vacío. Disolver el residuo en (20 ml) de H₂O fría y ajustar a un pH 4-5 con HCl 12 N. Extraer la mezcla con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Combinar las capas orgánicas, secar sobre MgSO₄ y concentrar al vacío para dar el aldehído en forma de un líquido de color pardo.

Etapa B



El producto del Ejemplo Preparativo 1, Etapa A (2,12 g, 0,0195 mol), $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,95 g, 0,039 mol) y 1,8 g (0,029 mol) de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ glacial (1,8 g, 0,029 mol) se disolvieron en EtOH (10 ml). Se calentó a reflujo durante 6 h y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2 (150 ml) y el pH se ajustó a 9 con NaOH 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para dar el producto en forma de un sólido ceroso de color naranja.

Ejemplos preparativos 2-3

Esencialmente por el mismo procedimiento establecido en el Ejemplo preparativo 1, sólo sustituyendo el nitrilo que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 2, se prepararon los compuestos de la Columna 3 de la Tabla 2:

TABLA 2

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3
2		
3		

Ejemplo preparativo 4



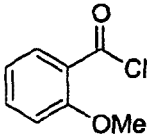
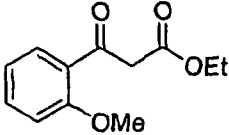
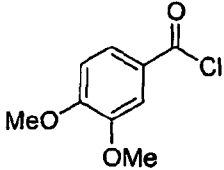
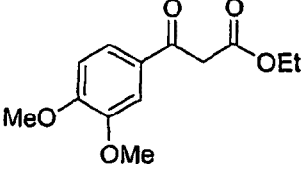
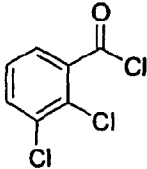
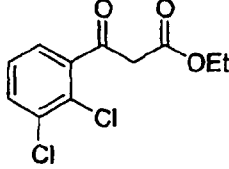
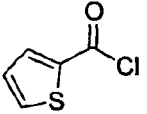
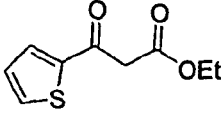
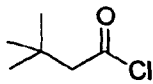
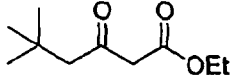
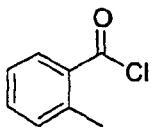
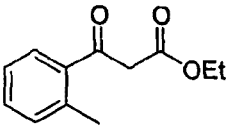
Las reacciones se realizaron como se muestra en (K. O. Olsen, J. Org. Chem., (1987) 52,4531-4536.). Por lo tanto, se añadió gota a gota acetato de etilo recién destilado a una solución agitada diisopropilamida de litio en THF de -65 a -70°C . La solución resultante se agitó durante 30 min y el cloruro del ácido se añadió en forma de una solución en THF. La mezcla de reacción se agitó a de -65 a -70°C durante 30 min y después se terminó mediante la adición de solución de HCl 1 N. La mezcla bifásica resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar los β -veto ésteres en bruto, que se usaron en las condensaciones posteriores.

ES 2 345 631 T3

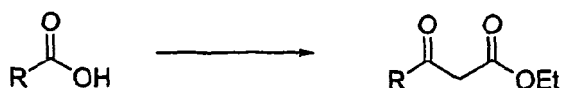
Ejemplos preparativos 5-10

Esencialmente por el mismo procedimiento establecido en el Ejemplo Preparativo 4, sólo sustituyendo los cloruros de ácido mostrados en la Columna 2 de la Tabla 3, se prepararon los ésteres β -ceto mostrados en la Columna 3 de la Tabla 3:

TABLA 3

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	DATOS
5			Rendimiento = 99% LCMS: $MH^+ = 223$
6			Rendimiento = 99% LCMS: $MH^+ = 253$
7			Rendimiento = 80% LCMS: $MH^+ = 261$
8			Rendimiento = 93%: $MH^+ = 199$
9			Rendimiento = 93%
10			Rendimiento = 100%

Ejemplo preparativo 11

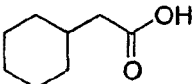
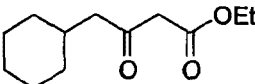
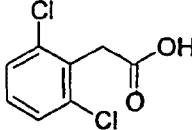
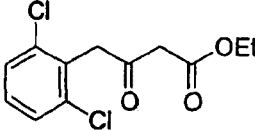
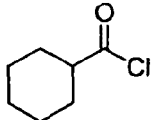
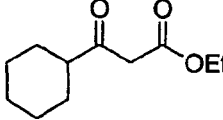
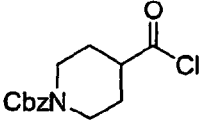
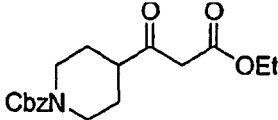
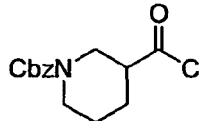
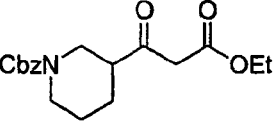


Se añadió Et_3N a una solución del ácido en THF, seguido de cloroformiato de isobutilo de -20 a -30°C. Después de agitar la mezcla durante 30 min de -20 a -30°C, clorhidrato de trietilamina se retiró el por filtración en una atmósfera de argón y el filtrado se añadió a la mezcla de reacción en LDA-EtOAc (preparada como se esquematiza en el Método A) de -65 a -70°C. Después de añadir HCl 1 N, seguido de un tratamiento rutinario de la mezcla de reacción y de la evaporación de los disolventes, se aislaron los β -ceto ésteres en bruto. El material en bruto se usó en las condensaciones posteriores.

Ejemplos preparativos 12-13.12

Esencialmente en las mismas condiciones establecidas en el Ejemplo Preparativo 11, sólo sustituyendo el ácido carboxílico que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 4, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 4:

TABLA 4

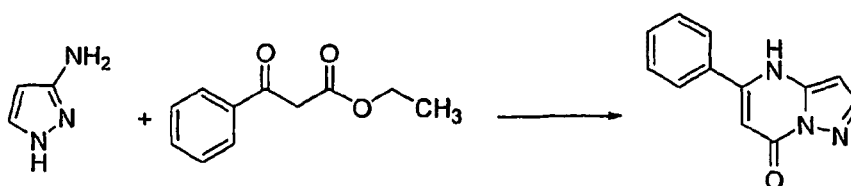
Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	DATOS
12			Rendimiento = 99% :MH ⁺ =213
13			Rendimiento = 70% :MH ⁺ = 275
13.10			Rendimiento = 99% :MH ⁺ = 199
13.11			Rendimiento = 99% :MH ⁺ = 334
13.12			Rendimiento = 99% :MH ⁺ = 334

Ejemplo preparativo 13.13



Se añadió lentamente SOCl₂ (18,5 ml) en una atmósfera de N₂ a una mezcla agitada del ácido (50,0 g, 218 mmol) y piridina (44,0 ml) en CH₂Cl₂ anhidro (60 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 20 min, después se añadieron ácido de Meldrum (35,0 g, 243 mmol) y DMAP (66,6 g, 546 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ durante 1 h. Después, se añadió Et₂O (2 l), la mezcla se lavó con HCl 1 M (3 x 500 ml) y salmuera (500 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (580 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre columna en gel de sílice con 10:1 de CH₂Cl₂/EtOAc como eluyente. Se obtuvo un aceite de color amarillo claro (26,5 g, al 43%).

Ejemplo preparativo 14



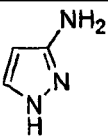
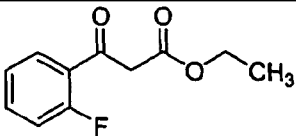
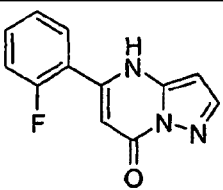
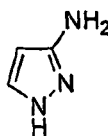
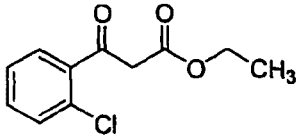
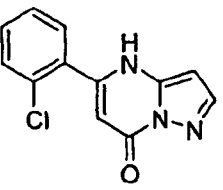
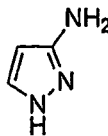
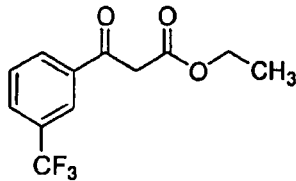
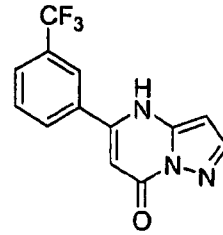
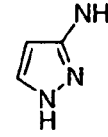
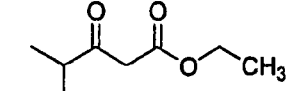
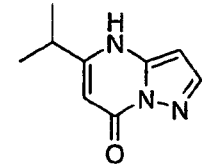
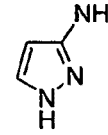
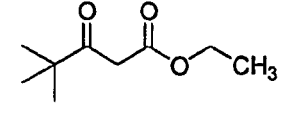
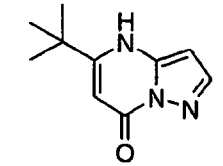
ES 2 345 631 T3

Una solución de 3-aminopirazol (2,0 g, 24,07 mmol) y benzoilacetato de etilo (4,58 ml, 1,1 equiv.) en AcOH (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido resultante se diluyó con EtOAc y se filtró para dar un sólido de color blanco (2,04 g, rendimiento del 40%).

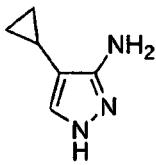
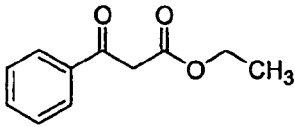
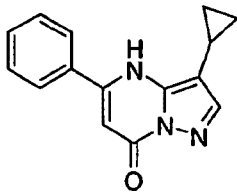
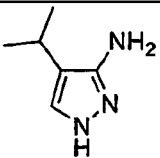
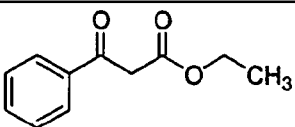
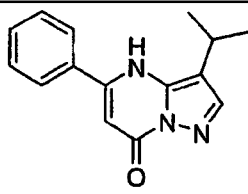
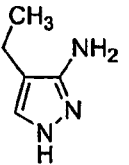
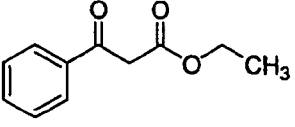
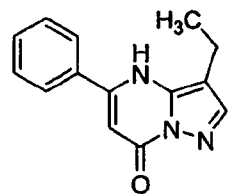
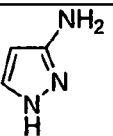
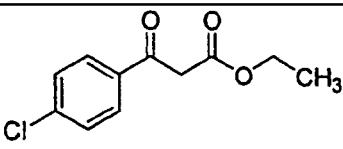
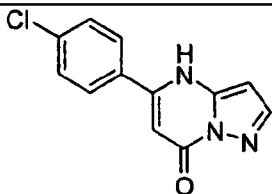
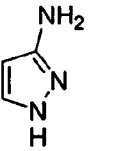
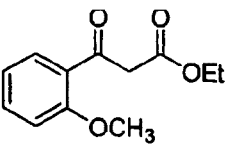
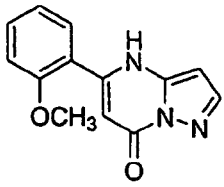
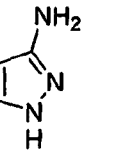
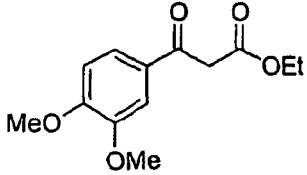
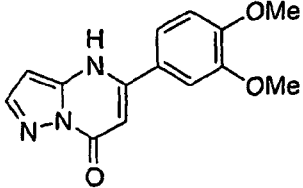
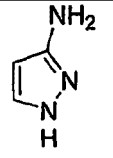
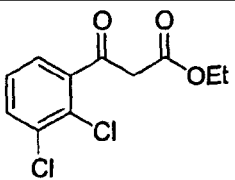
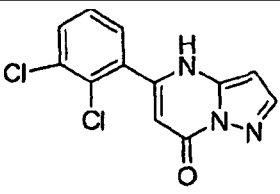
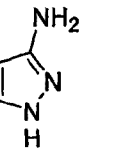
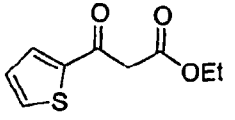
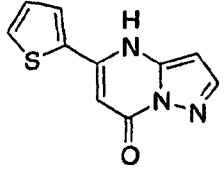
Ejemplos preparativos 15-32,16

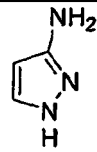
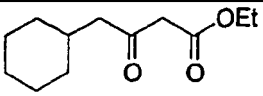
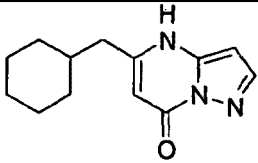
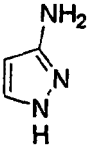
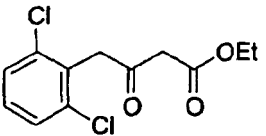
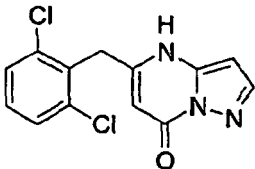
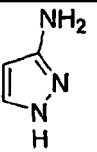
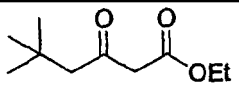
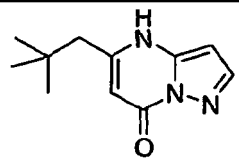
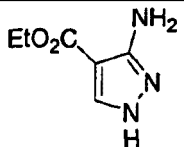
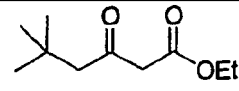
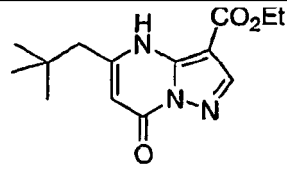
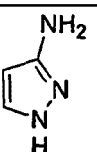
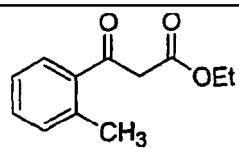
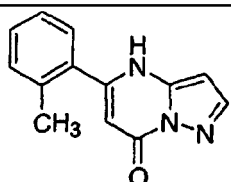
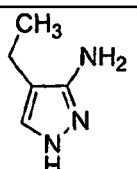
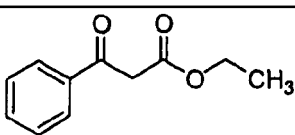
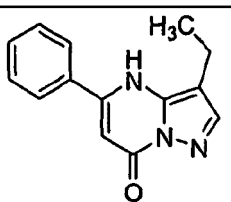
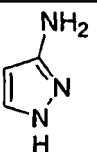
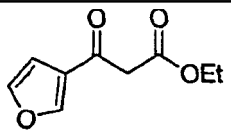
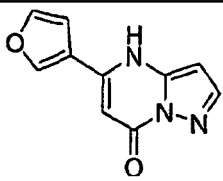
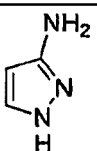
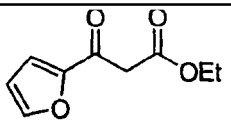
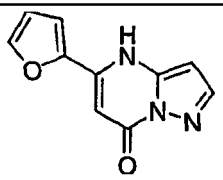
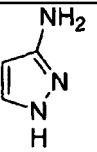
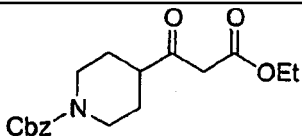
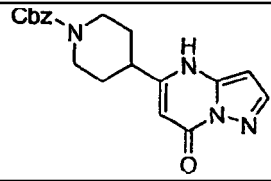
Esencialmente por el mismo procedimiento establecido en el ejemplo preparativo 14, sólo sustituyendo el amino-pirazol que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 5 y el éster que se muestra en la Columna 3 de la Tabla 5, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 4 de la Tabla 5:

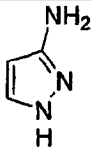
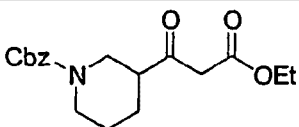
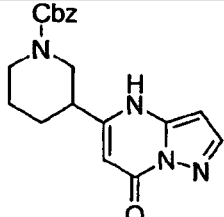
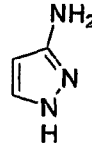
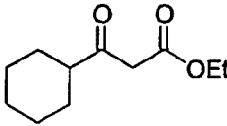
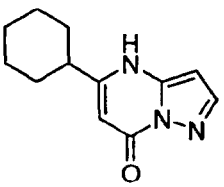
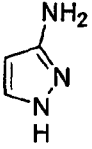
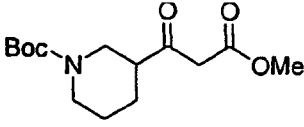
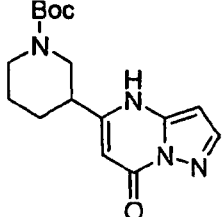
TABLA 5

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	Columna 4
15			
16			
17			
18			
19			

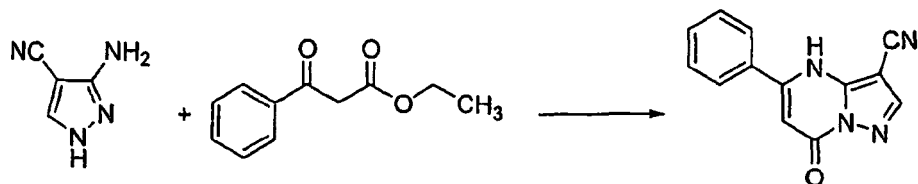
ES 2 345 631 T3

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	Columna 4
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			

Ej. Prep.	Column 2	Column 3	Column 4
28			
29			
30			
31			
32			
32.10			
32.11			
32.12			
32.13			

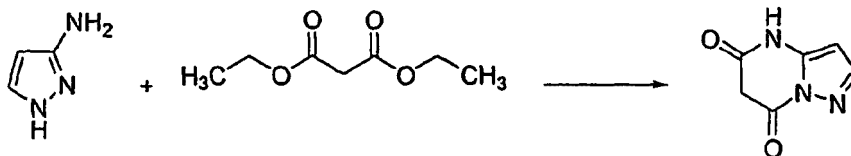
Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	Columna 4
32.14			
32.15			
32.16			

Ejemplo preparativo 33



Se calentaron a reflujo benzoilacetato de etilo (1,76 ml, 1,1 equiv.) y 3-amino-4-cianopirazol (1,0 g, 9,25 mmol) en AcOH (5,0 ml) y H₂O (10 ml) durante 72 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc y se secó al vacío (0,47 g, rendimiento del 21%).

Ejemplo preparativo 33,10

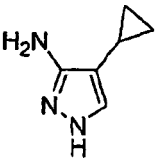
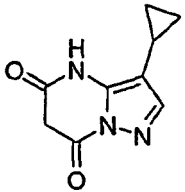
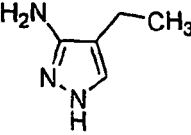
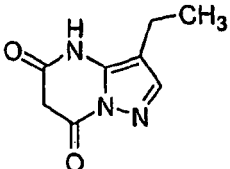


Se siguió un procedimiento de la patente de Estados Unidos 3.907.799. Se añadió en porciones sodio (2,3 g, 2 equiv.) a EtOH (150 ml). Cuando se disolvió completamente el sodio, se añadieron 3-aminopirazol (4,2 g, 0,05 mol) y malonato de dietilo (8,7 g, 1,1 equiv.) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOH (100 ml) y se disolvió en agua (250 ml). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó a 1-2 con HCl concentrado. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó al vacío para dar un sólido de color blanco (4,75 g, rendimiento del 63%).

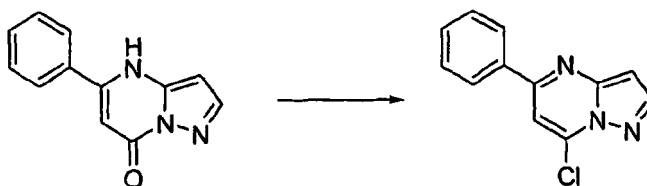
Ejemplos preparativos 33.11-33.12

Esencialmente por el mismo procedimiento establecido en el Ejemplo Preparativo 33.10 sólo sustituyendo el compuesto mostrado en la Columna 2 de la Tabla 5.1., se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 5.1:

TABLA 5.1

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3
33.11		
33.12		

Ejemplo preparativo 34



Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 14 (1,0 g, 4,73 mmol) en POCl₃ (5 ml) y piridina (0,25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La suspensión resultante se diluyó con Et₂O, se filtró, y el residuo sólido se lavó con Et₂O. Los lavados de Et₂O combinados se enfriaron a 0°C y se trataron con hielo. Cuando cesó la reacción vigorosa, la mezcla resultante se diluyó con H₂O, se separó y la capa acuosa se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O y con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color amarillo pálido (0,86 g, rendimiento del 79%). LCMS: MH⁺ = 230.

(Tabla pasa a página siguiente)

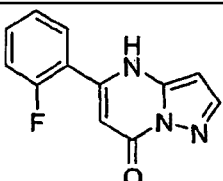
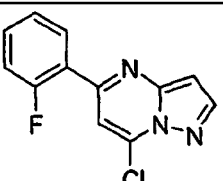
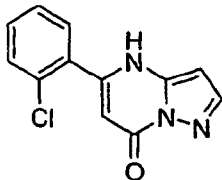
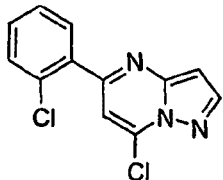
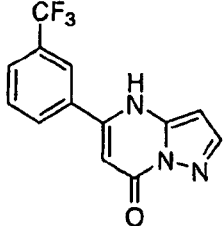
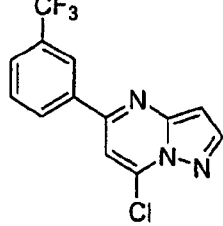
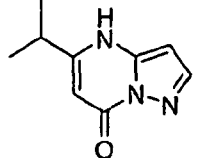
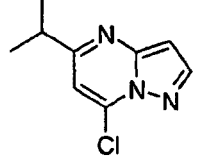
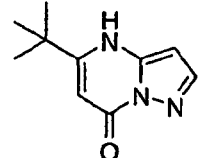
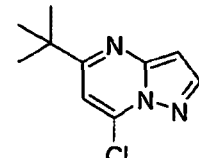
ES 2 345 631 T3

Ejemplo preparativo 35-53,15

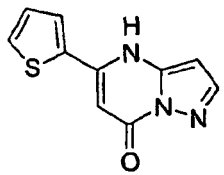
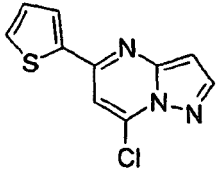
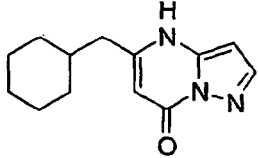
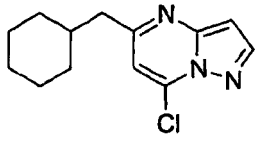
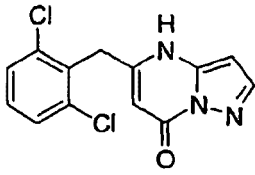
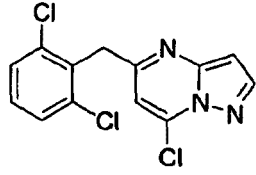
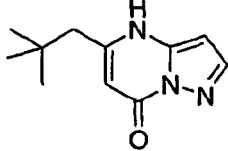
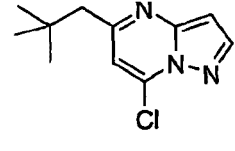
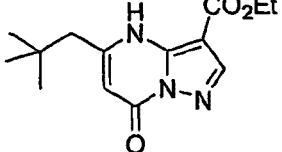
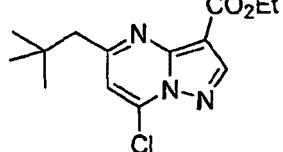
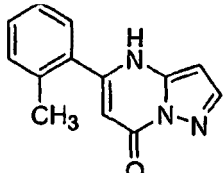
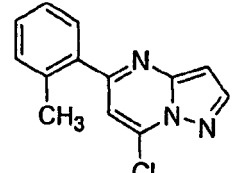
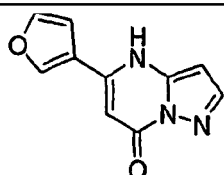
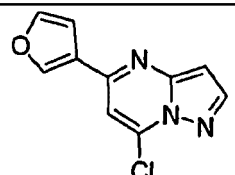
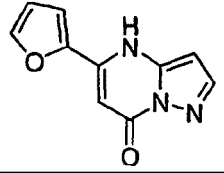
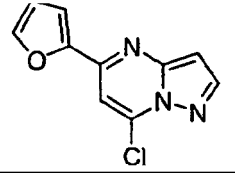
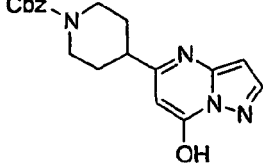
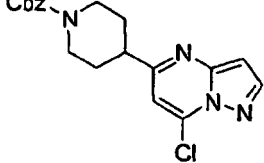
Esencialmente por el mismo procedimiento establecido en el Ejemplo Preparativo 34, sólo sustituyendo el compuesto mostrado en la Columna 2 de la Tabla 6, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la

5 Tabla 6:

TABLA 6

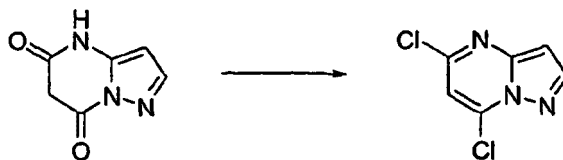
Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	DATOS
35			LCMS: MH ⁺ = 248
36			---
37			LCMS: MH ⁺ = 298
38			LCMS: MH ⁺ = 196
39			LCMS: MH ⁺ = 210

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	DATOS
40			---
41			LCMS: MH ⁺ = 272
42			---
43			LCMS: MH ⁺ = 255
44			---
45			Rendimiento = 65% LCMS: MH ⁺ = 260
46			Rendimiento = 35% LCMS: MH ⁺ = 290
47			Rendimiento = 32% LCMS: MH ⁺ = 298

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	DATOS
48			Rendimiento = 45% LCMS: MH^+ = 236
49			Rendimiento = 100% LCMS: MH^+ = 250
50			Rendimiento = 88% LCMS: MH^+ = 314
51			Rendimiento = 43% LCMS: MH^+ = 223
52			Rendimiento = 30% LCMS: MH^+ = 295
53			Rendimiento = 98% LCMS: MH^+ = 244
53.10			
53.11			
53.12			Rendimiento = 96% MH^+ = 371

25

Ejemplo preparativo 53.16



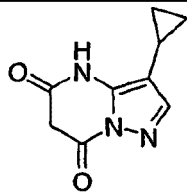
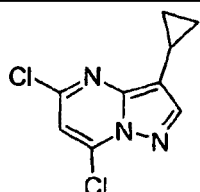
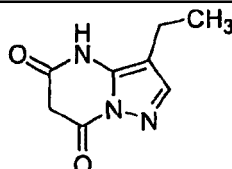
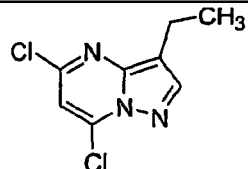
50

Ejemplos preparativos 53.17-53.18

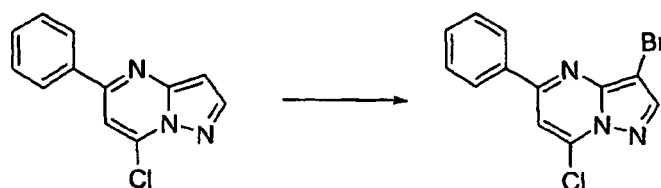
Esencialmente por el mismo procedimiento que se establece en el ejemplo preparativo 53.16, sólo sustituyendo el compuesto de la Columna 2 de la Tabla 6.10, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la

5 Tabla 6.10:

TABLA 6.10

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3
53.17		
53.18		

Ejemplo preparativo 54



Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 34 (0,10 g, 0,435 mmol) en CH₃CN (3 ml) se trató con NBS (0,085 g, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una solución de EtOAc al 20% en hexanos como eluyente (0,13 g, rendimiento del 100%). LCMS: MH⁺ = 308.

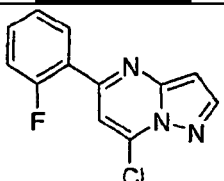
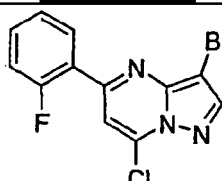
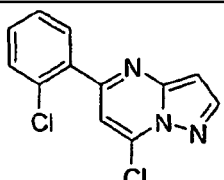
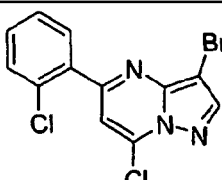
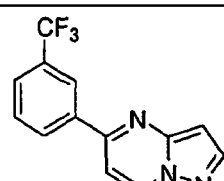
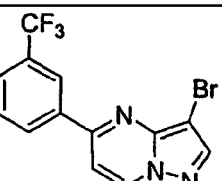
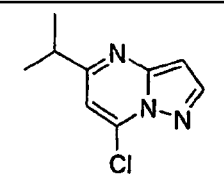
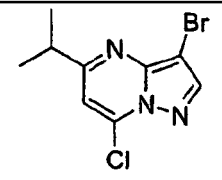
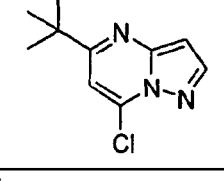
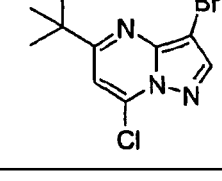
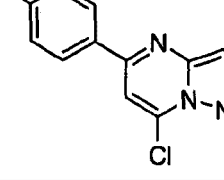
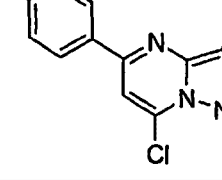
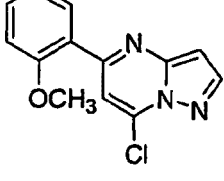
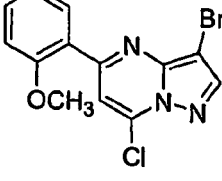
(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 345 631 T3

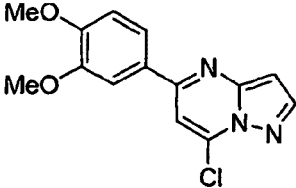
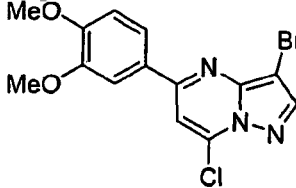
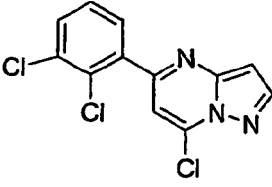
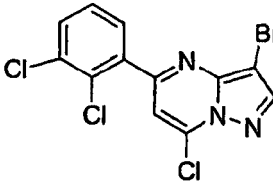
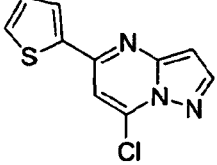
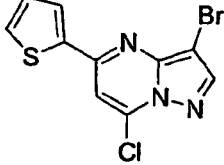
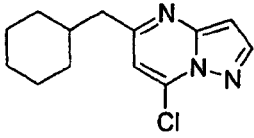
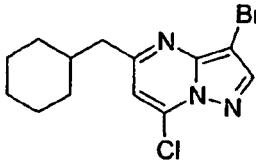
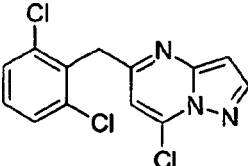
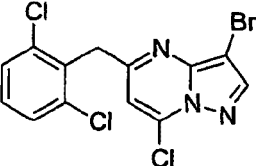
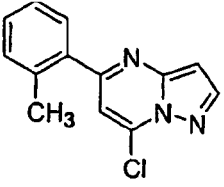
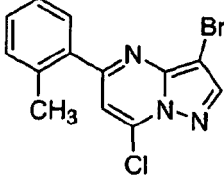
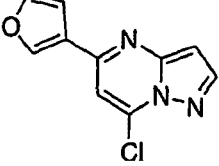
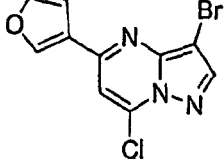
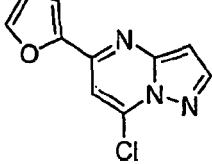
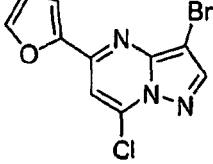
Ejemplos preparativos 55-67.16

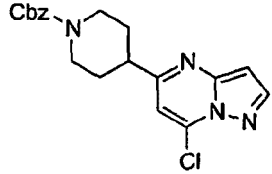
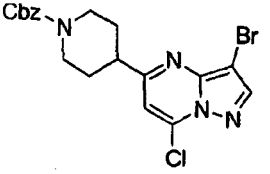
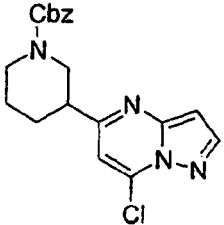
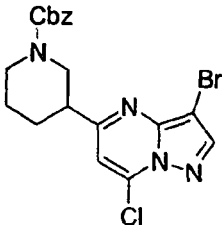
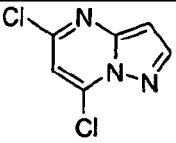
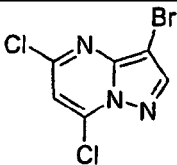
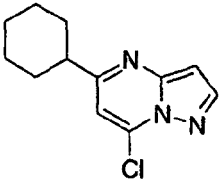
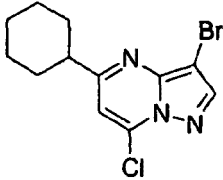
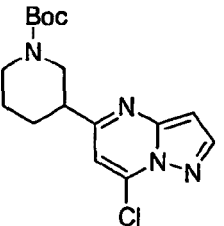
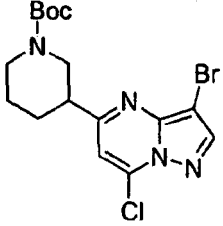
Esencialmente por el mismo procedimiento que se establece en el ejemplo preparativo 54, sólo sustituyendo los compuestos que se muestran en la Columna 2 de la Tabla 7, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 7:

TABLA 7

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	COMP.
55			LCMS: $MH^+ = 326$
56			LCMS: $MH^+ = 342$
57			LCMS: $MH^+ = 376$
58			LCMS: $MH^+ = 274$
59			LCMS: $MH^+ = 288$
60			LCMS: $MH^+ = 342$
61			Rendimiento = 75% LCMS: $MH^+ = 338$

ES 2 345 631 T3

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	COMP.
62			Rendimiento = 52% LCMS: MH ⁺ = 368
63			Rendimiento = 87% LCMS: MH ⁺ = 376
64			Rendimiento = 100% LCMS: MH ⁺ = 316
65			Rendimiento = 92% LCMS: MH ⁺ = 330
66			Rendimiento = 82% LCMS: MH ⁺ = 395
67			Rendimiento = 100% LCMS: MH ⁺ = 322
67.10			
67.11			

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	COMP.
67.12			Rendimiento = 99 MH ⁺ = 449
67.13			Rendimiento = 95 MH ⁺ = 449
67.14			MH ⁺ = 266
67.15			Rendimiento = cuant. MH ⁺ = 314
67.16			Rendimiento = 97 MH ⁺ = 417

Ejemplo preparativo 68

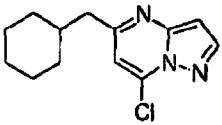
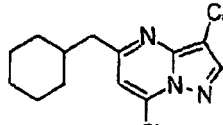


Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 35 (0,3 g, 1,2 mmol) en CH₃CN (15 ml) se trató con NCS (0,18 g, 1,1 equiv.) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió más cantidad de NCS (0,032 g, 0,2 equiv.) y la solución resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una solución de EtOAc al 20% en hexanos como eluyente (0,28 g, rendimiento del 83%) LCMS: MH⁺ = 282.

Ejemplo preparativo 69

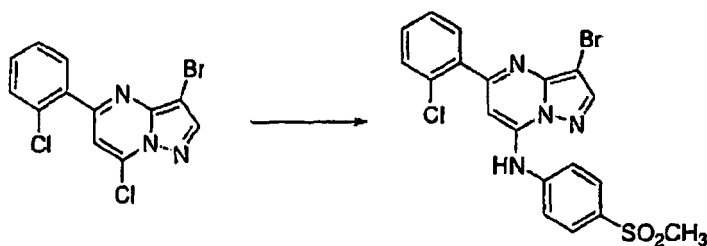
Esencialmente por el mismo procedimiento que se establece en el Ejemplo Preparativo 68 sólo sustituyendo el compuesto que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 8, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 7:

TABLA 8

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	DATOS
69			Rendimiento = 82% LCMS: MH ⁺ = 286

Los siguientes ejemplos de 1 a 80 no son realizaciones de la presente invención.

Ejemplo 1

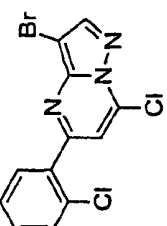
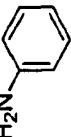
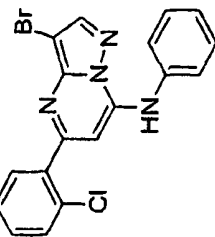
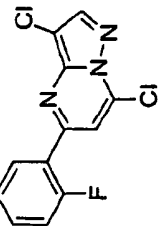
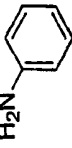
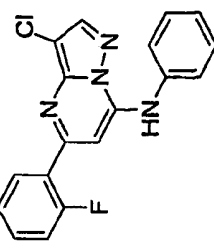
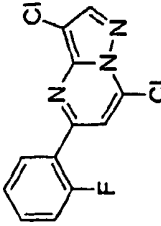
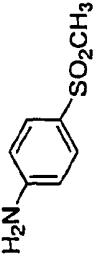
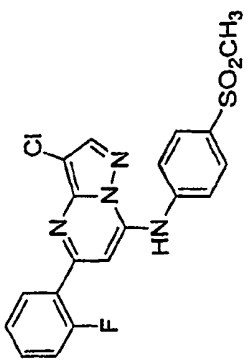


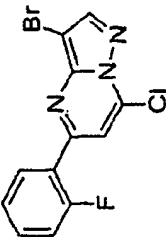
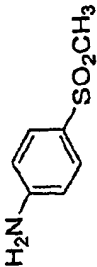
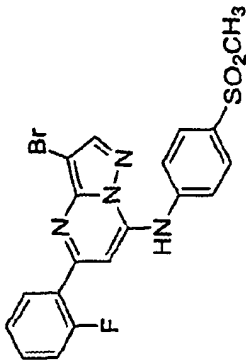
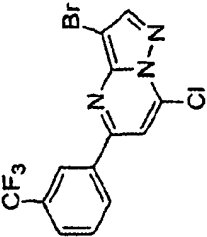
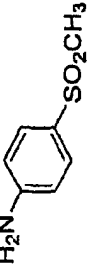
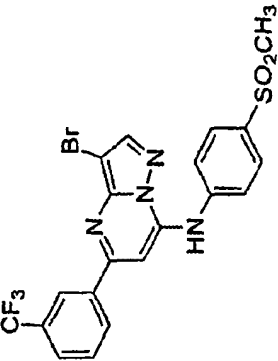
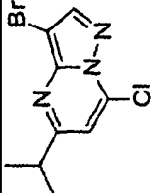
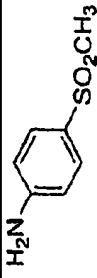
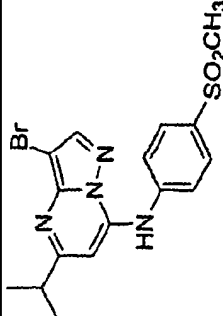
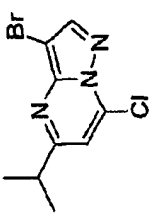
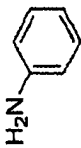
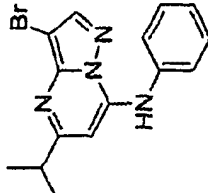
El producto del Ejemplo Preparativo 56 (0,12 g, 0,35 mmol) y clorhidrato de 4-metilsulfonilánilina (0,065 g, 0,9 equiv.) e iPr₂NEt (1,0 ml) se calentaron a 100°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía preparativa de capa fina preparativa usando una solución al 5% (NH₄OH al 10% en MeOH) en CH₂Cl₂ como eluyente (0,033 g, rendimiento del 23%). LCMS: MH⁺ = 477, p.f. = 180-182°C.

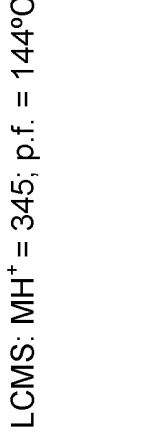
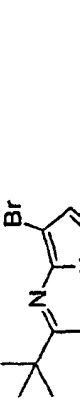
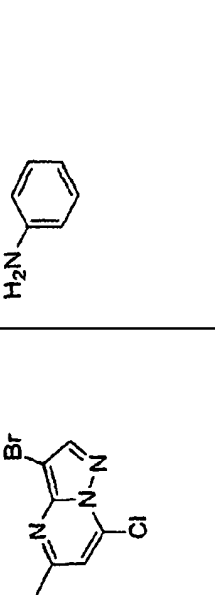
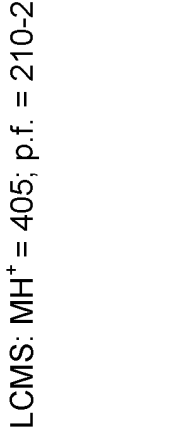
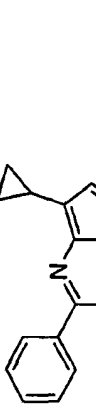
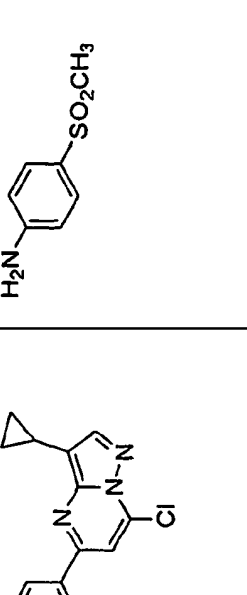
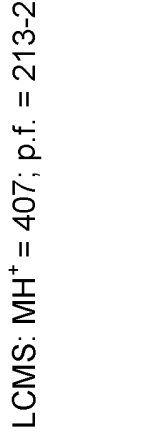
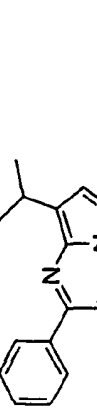
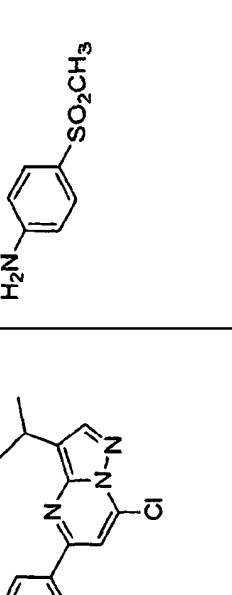
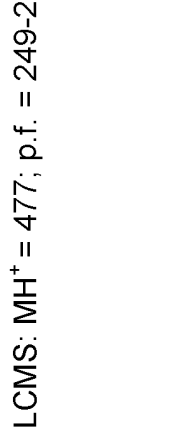
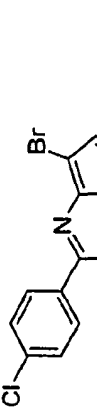
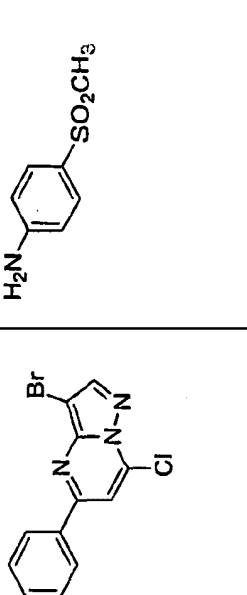
Ejemplos 2-21.15

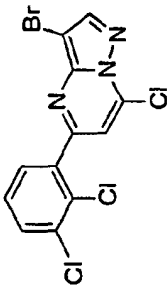
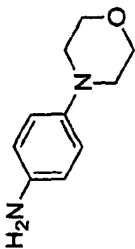
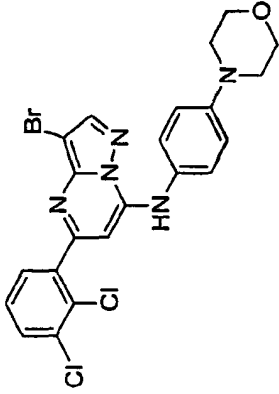
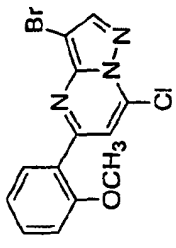
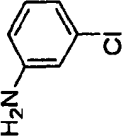
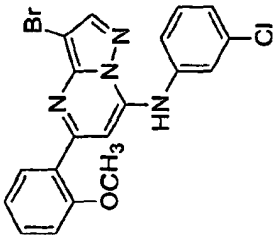
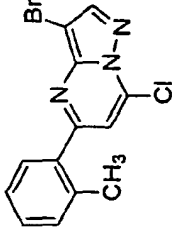
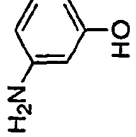
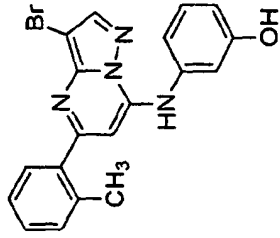
Esencialmente por el mismo procedimiento establecido en el Ejemplo 1, sólo sustituyendo el compuesto que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 9 y la amina que se muestra en la Columna 3 de la Tabla 9, se prepararon y se preparan los compuestos que se muestran en la Columna 4 de la Tabla 9:

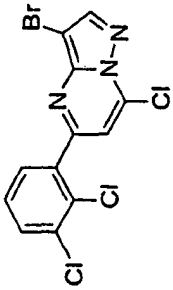
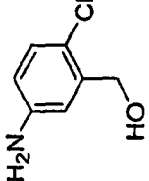
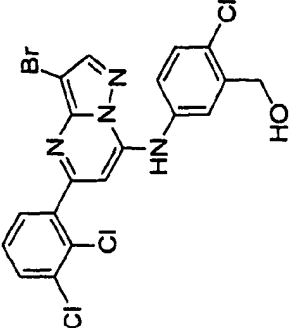
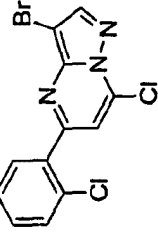
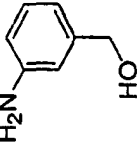
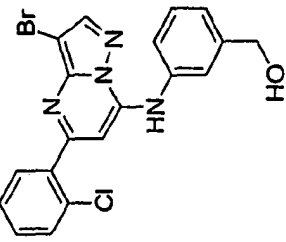
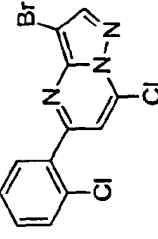
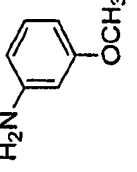
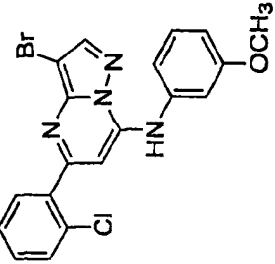
(Tabla pasa a página siguiente)

Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
2				LCMS: MH ⁺ = 346; p.f. = 58-65°C
3				LCMS: MH ⁺ = 339; p.f. = 112-116°C
4				LCMS: MH ⁺ = 417; p.f. = 232-235°C

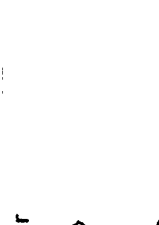
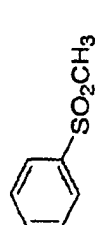
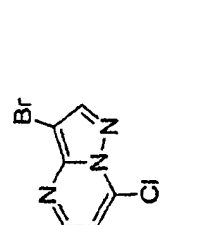
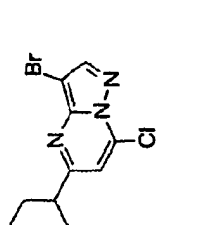
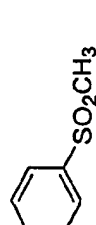
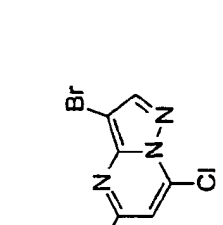
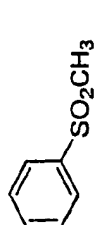
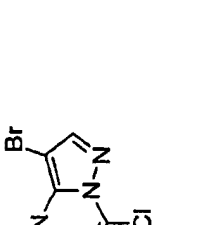
Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
5				LCMS: MH^+ = 461; p.f. = 117-118°C
6				LCMS: MH^+ = 511; p.f. = 210-212°C
7				LCMS: MH^+ = 409; p.f. = 214-215°C
8				LCMS: MH^+ = 331; p.f. = 166-168°C

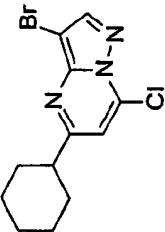
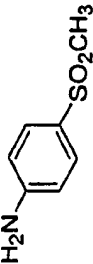
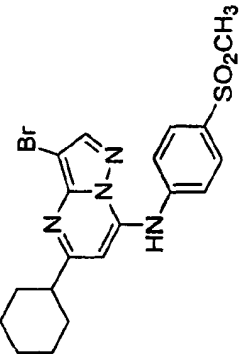
Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
9				LCMS: MH^+ = 345; p.f. = 144°C
10				LCMS: MH^+ = 405; p.f. = 210-211°C
11				LCMS: MH^+ = 407; p.f. = 213-216°C
12				LCMS: MH^+ = 477; p.f. = 249-253°C

Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
13				Rendimiento = 72% LCMS: MH ⁺ 518.
14				Rendimiento = 75% LCMS: MH ⁺ = 429.
15				Rendimiento = 99% LCMS: MH ⁺ = 395.

Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
16				Rendimiento = 45% LCMS: $MH^+ = 497$.
17				
18				

Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
19				
20				LCMS: MH ⁺ = 393; p.f. = 192-194°C
21				LCMS: M2H ⁺ = 445; p.f. = 202-204°C
21.10				

Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
21.11				
21.12				
21.13				
21.14				MH ⁺ = 401

				DATOS	
Ej.	21.15	Columna 2	Columna 3	Columna 4	
					

ES 2 345 631 T3

A continuación se muestran datos adicionales para seleccionar ejemplos:

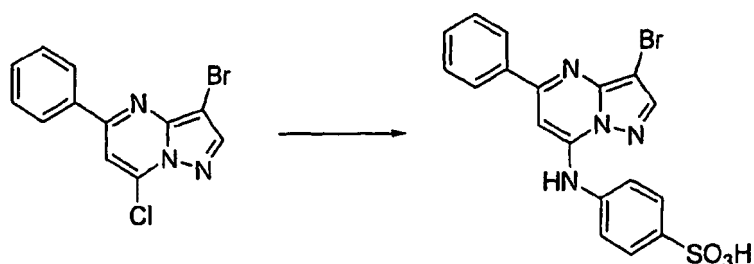
Ejemplo 13: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,60-7,39 (m, 3H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,99 (dd, $J = 5,1, 4,5$ Hz, 4H), 3,31 (dd, $J = 5,1, 4,5$ Hz, 4H).

Ejemplo 14: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,5-7,45 (m, 2H), 7,23-7,09 (m, 3H), 6,84-6,76 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 4,03 (s, 3H).

Ejemplo 15: RMN ^1H (CDCl_3) 68,32 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 6,78 (d, 2H), 6,72 (t, 1H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 16: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,56-7,37 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,79 (s, 2H).

Ejemplo 22



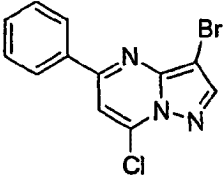
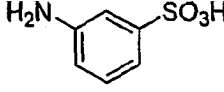
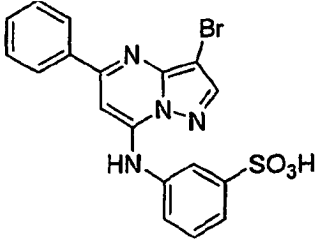
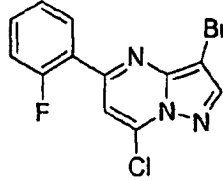
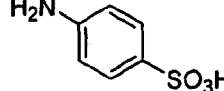
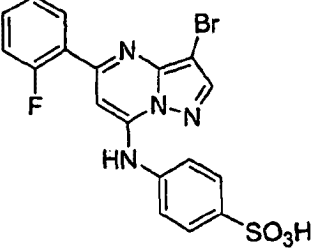
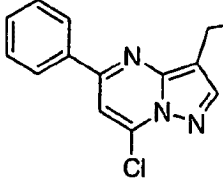
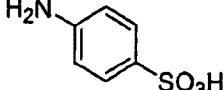
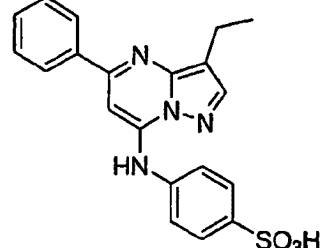
Se añadió DMF anhidro (80 ml) en una atmósfera de N_2 a una mezcla de ácido sulfanílico (3,10 g, 17,9 mmol) y NaH (al 60% en aceite mineral, 1,43 g, 35,8 mmol), la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y después se añadió el producto del Ejemplo Preparativo 54 (5,00 g, 16,2 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 24 h, después el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc:MeOH (4:1) como eluyente para producir un sólido de color amarillo claro (2,32 g, rendimiento del 32%). LCMS: $\text{MH}^+ = 447$. p.f $> 250^\circ\text{C}$.

Ejemplos 23-26

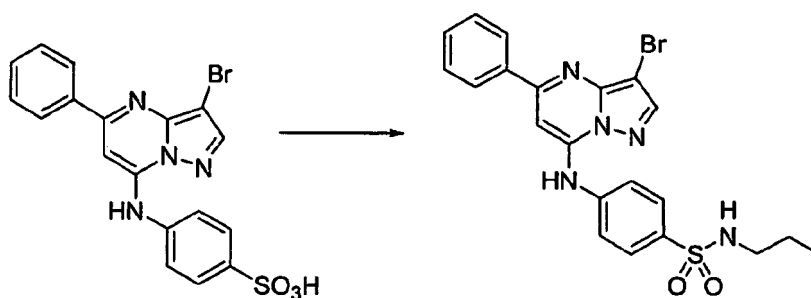
Esencialmente por el mismo procedimiento que se establece en el Ejemplo 22, sólo sustituyendo el compuesto que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 10 y la amina que se muestra en la columna 3 de la Tabla 10, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 4 de la Tabla 10:

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 10

Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
24				LCMS: M2H ⁺ = 445; p.f. = 206-208°C
25				LCMS: M2H ⁺ = 465; p.f. > 250°C
26				LCMS: M2H ⁺ = 395; p.f. > 250°C

Ejemplo 27

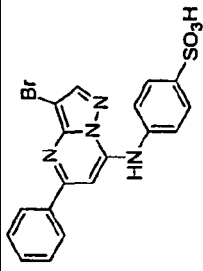
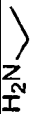
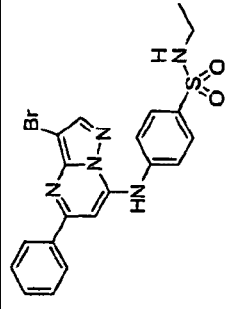
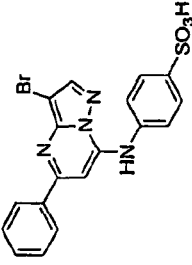
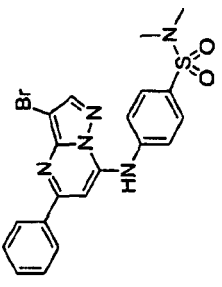
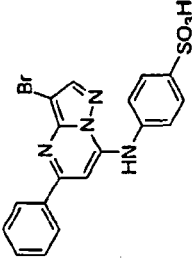
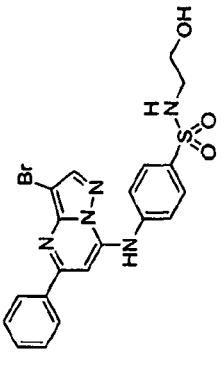
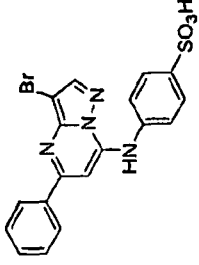
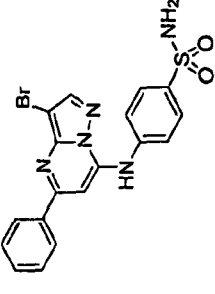


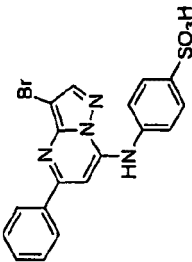
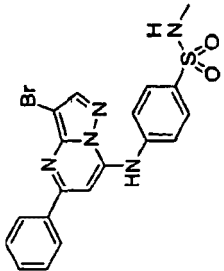
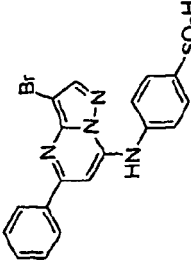
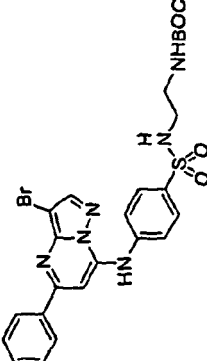
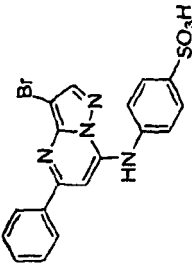
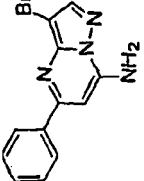
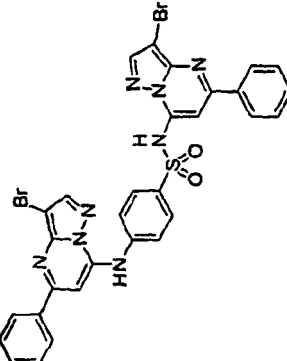
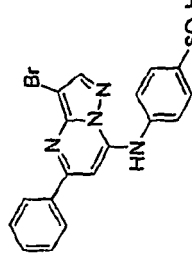
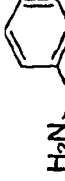
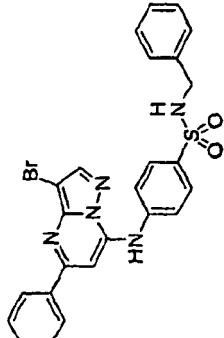
El producto del Ejemplo 22 (44 mg, 0,10 mmol) y PCl₅ (21 mg, 0,10 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro se agitaron y se calentaron a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a 25°C, se añadió propilamina (0,20 ml, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂:EtOAc (20:1) como eluyente para producir un sólido de color amarillo claro (26 mg, rendimiento del 54%). LCMS: MH⁺ = 486, p.f. = 201-203°C.

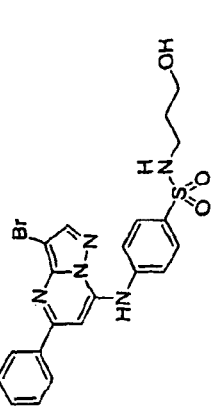
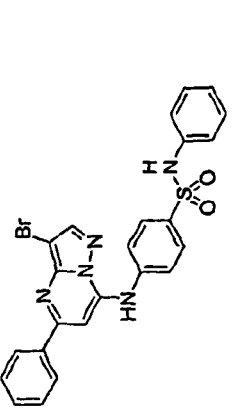
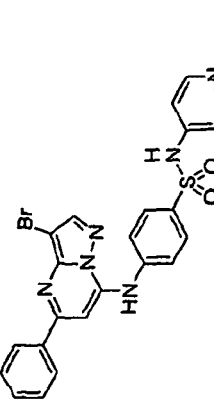
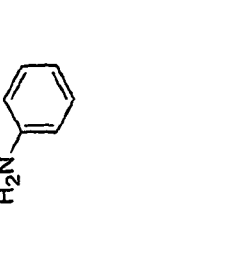
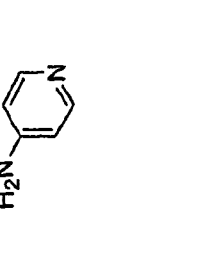
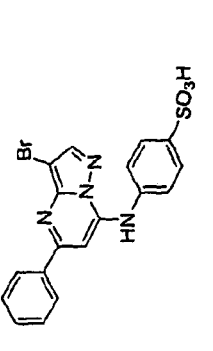
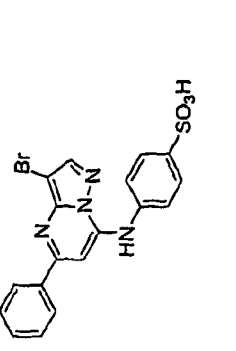
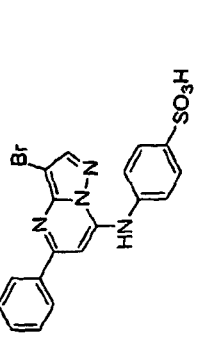
Ejemplos 28-67

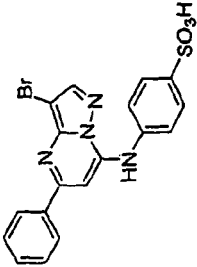
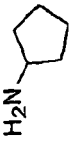
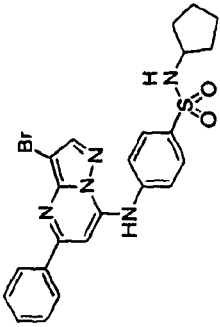
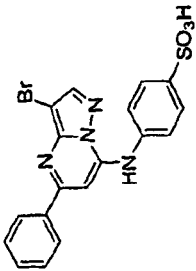
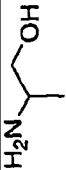
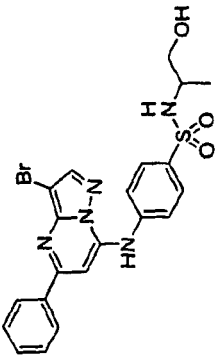
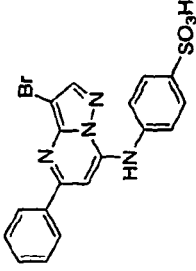
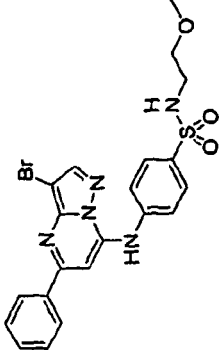
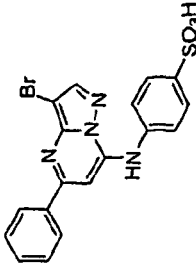
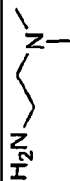
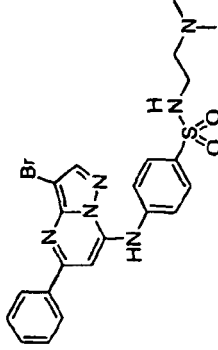
Esencialmente por el mismo procedimiento establecido en el Ejemplo 27, sólo sustituyendo el compuesto que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 11 y la amina que se muestra en la Columna 3 de la Tabla 11, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 4 de la Tabla 11:

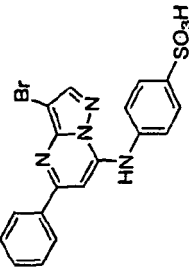
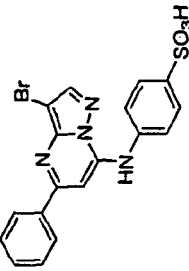
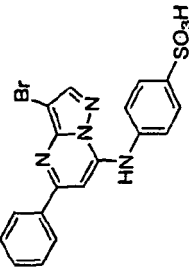
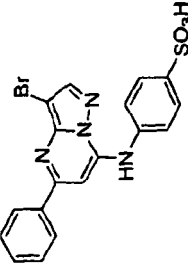
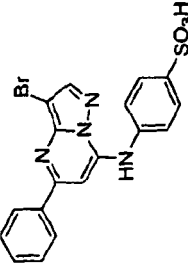
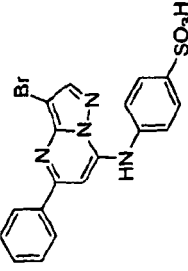
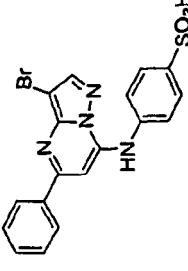
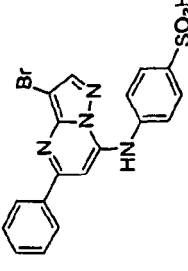
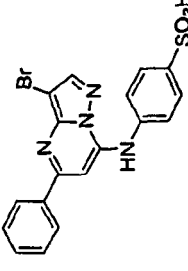
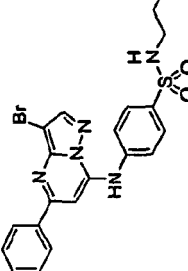
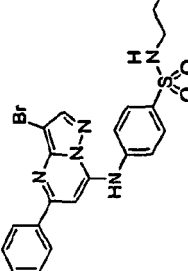
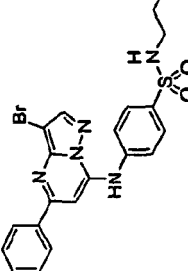
TABLA 11

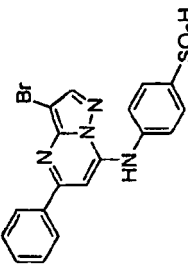
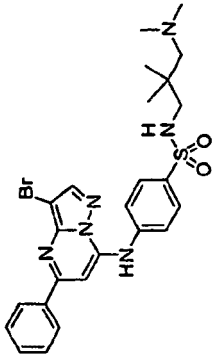
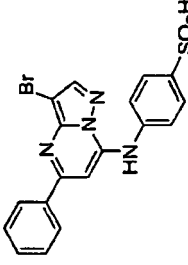
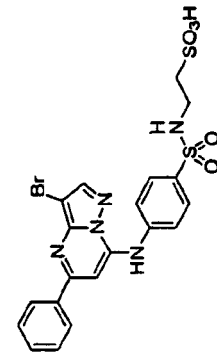
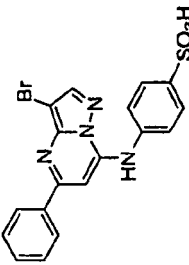
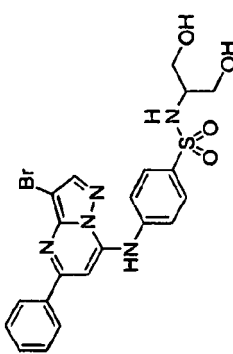
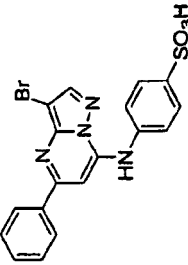
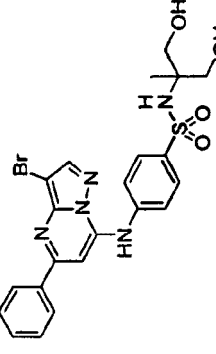
Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
28				LCMS: M2H ⁺ = 474; p.f. = 101-104°C
29				LCMS: M2H ⁺ = 472; p.f. = 237-239°C
30				LCMS: M ⁺ = 488; p.f. = 175-177°C
31				LCMS: MH ⁺ = 444; p.f. = 206-208°C

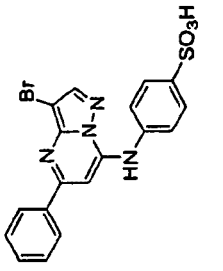
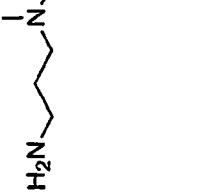
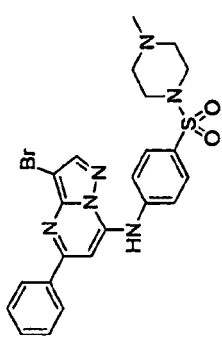
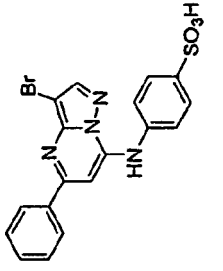
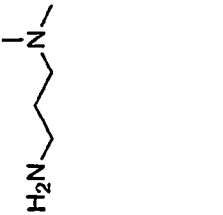
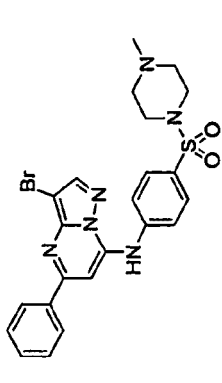
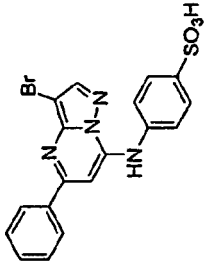
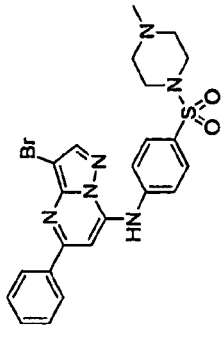
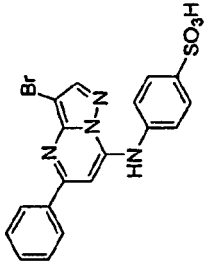
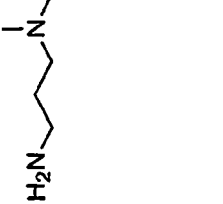
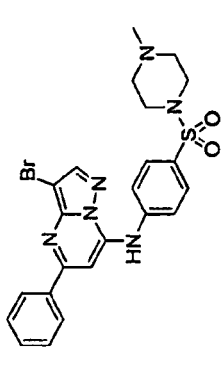
Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
32				LCMS: MH^+ = 458; p.f. = 231-233°C
33				LCMS: MH^+ = 589; p.f. = 195-197°C
34				LCMS: MH^+ = 717
35				LCMS: MH^+ = 536; p.f. = 216-218°C

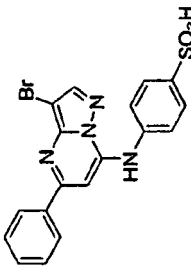
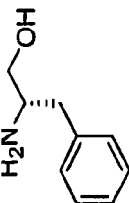
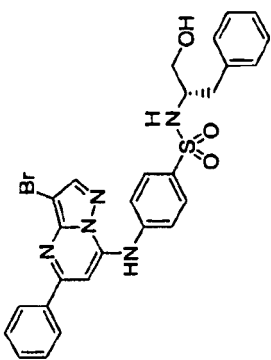
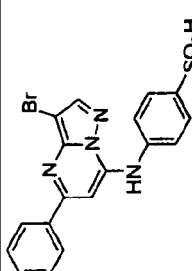
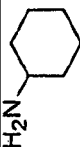
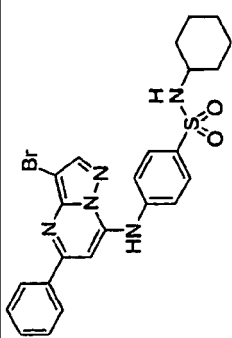
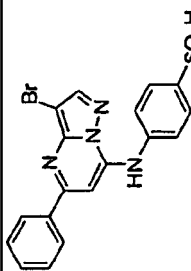
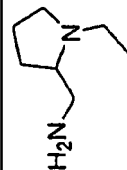
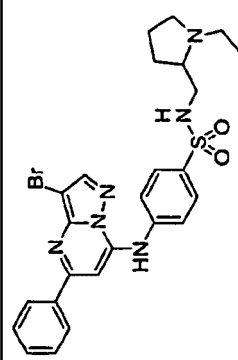
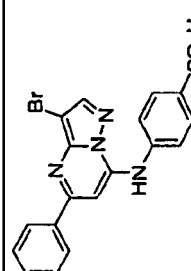
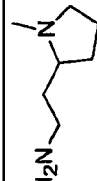
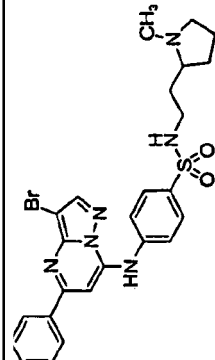
Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
36				LCMS: $M^+ = 502$; p.f. = 165-168°C
37				LCMS: $MH^+ = 522$; p.f. = 147-150°C
38				LCMS: $M2H^+ = 523$; p.f. = 192-195°C
39				LCMS: $MH^+ = 629$; p.f. = 127-129°C

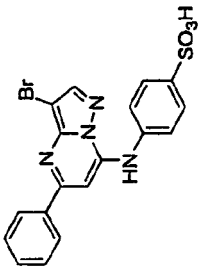
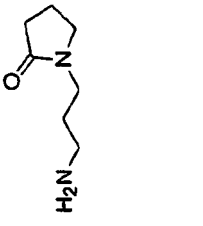
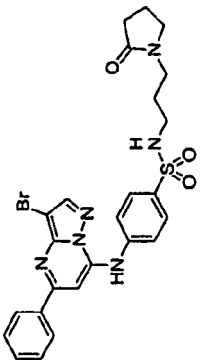
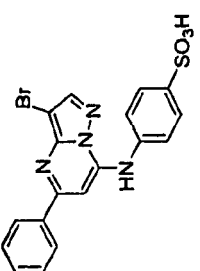
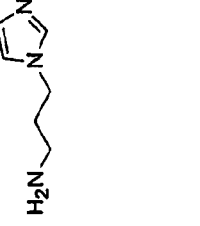
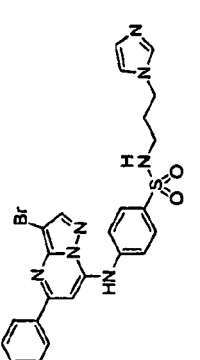
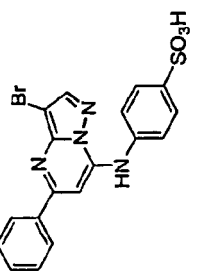
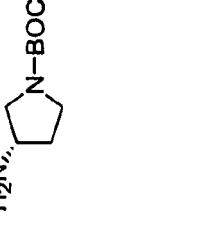
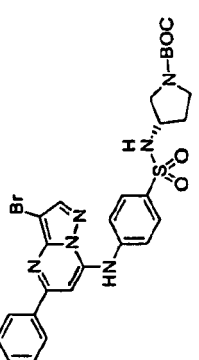
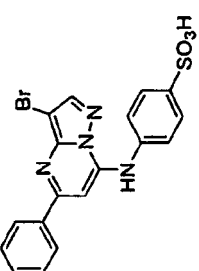
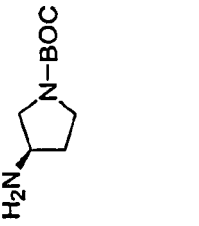
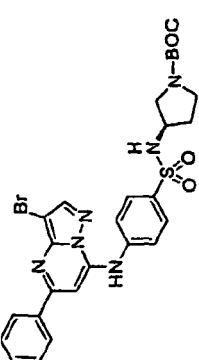
Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
40				LCMS: MH ⁺ = 514; p.f. > 200°C (desc.)
41				LCMS: M2H ⁺ = 504; p.f. > 200°C (desc.)
42				LCMS: M2H ⁺ = 504; p.f. = 172-173°C
43				LCMS: MH ⁺ = 517; p.f. = 165-167°C

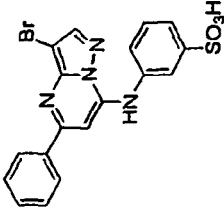
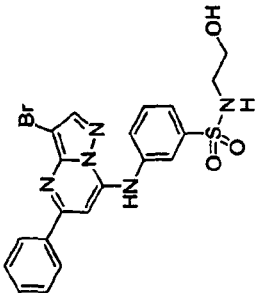
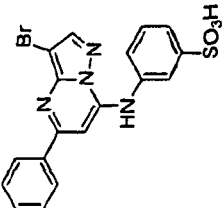
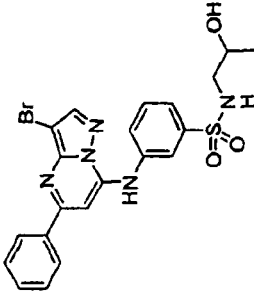
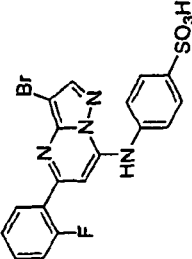
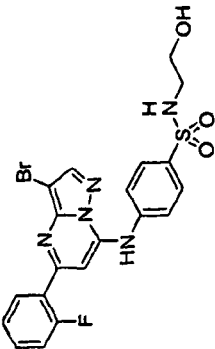
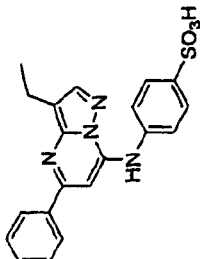
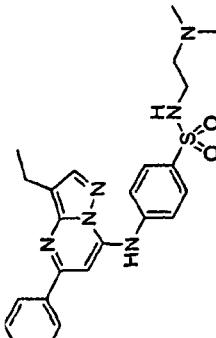
Ej.	Column 2	Column 3	Column 4	DATOS
44				LCMS: M2H ⁺ = 537; p.f. = 101-103°C
45				LCMS: M2H ⁺ = 537; p.f. = 110-114°C
46				LCMS: M2H ⁺ = 559; p.f. =
47				LCMS: M ⁺ = 532; p.f. = 90-92°C

Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
48				LCMS: MH^+ = 559; p.f. = 163-165°C
49				LCMS: M^+ = 552; p.f. = 206-208°C
50				LCMS: MH^+ = 520; p.f. = 122-124°C
51				LCMS: M^+ = 532; p.f. = 98-100°C

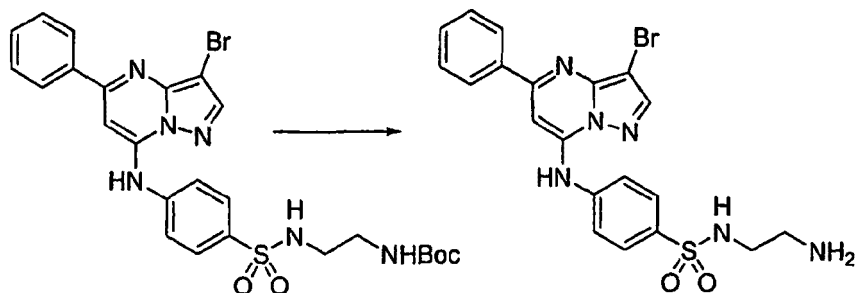
Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
52				LCMS: $M2H^+$ = 518; p.f. = 182-184°C
53				LCMS: MH^+ = 531; p.f. = 78-80°C
54				LCMS: MH^+ = 529; p.f. = 228-230°C
55				LCMS: MH^+ = 580; p.f. = 108-110°C

Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
56				LCMS: MH^+ = 580; p.f. = 102-105°C
57				LCMS: $M2H^+$ = 528; p.f. =
58				LCMS: $M2H^+$ = 557; p.f. = 204-207°C
59				LCMS: $M2H^+$ = 557

Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
60				LCMS: $M2H^+$ = 571; p.f. = 114-117°C
61				LCMS: $M2H^+$ = 554; p.f. = 127-130°C
62				LCMS: $M2H^+$ = 613; p.f. = 145-149°C
63				LCMS: $M2H^+$ = 613; p.f. = 137-140°C

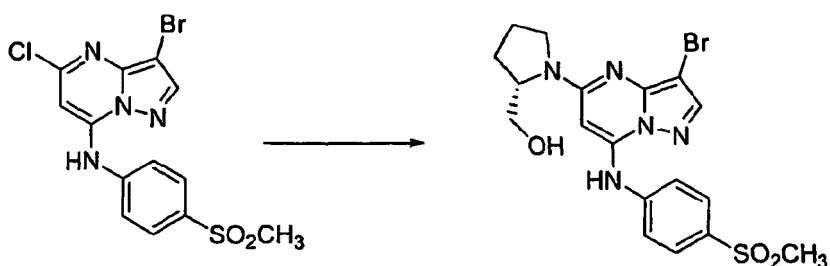
Ej.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	DATOS
64				LCMS: M2H ⁺ = 490; p.f. = 87-90°C
65				LCMS: M2H ⁺ = 504; p.f. = 115-120°C
66				LCMS: M2H ⁺ = 508; p.f. =
67				LCMS: MH ⁺ = 465; p.f. = 99-101°C

Ejemplo 68



Se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml) a 0°C a una solución de los productos del Ejemplo Preparativo 33 (200 mg, 0,34 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 min, después a 25°C durante 90 min y después se vertió en Na₂CO₃ sólido (10,0 g). Se añadió H₂O (150 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH conc. (10:1:0,1) como eluyente para producir un de color sólido amarillo pálido (100 mg, rendimiento del 60%). LCMS: M⁺ = 487, p.f. = 110-112°C.

Ejemplo 69



Se calentó a reflujo 24 horas una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 21.14 (0,10 g, 0,25 mmol), prolinol (0,12 ml, 5 equiv.) e iPr₂NEt (0,22 ml, 5 equiv.). (Rendimiento: 0,09 g, al 80%). MS: MH⁺ = 466; p.f. = 177-180°C.

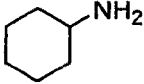
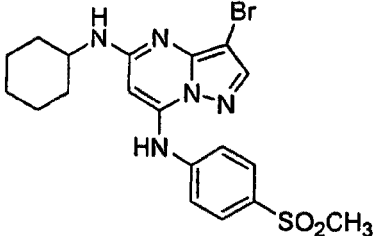
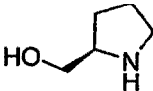
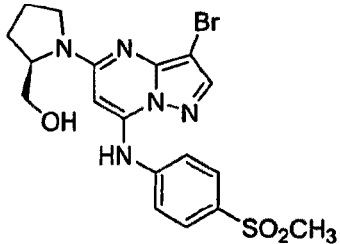
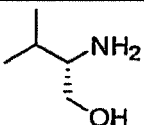
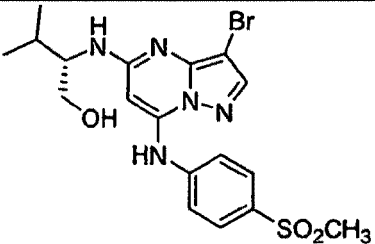
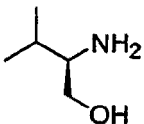
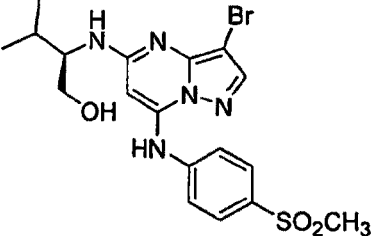
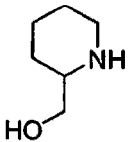
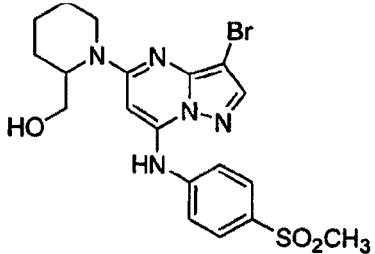
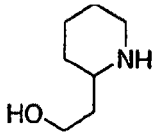
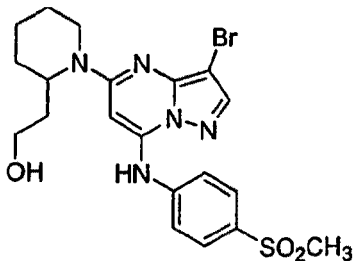
(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 345 631 T3

Ejemplo 70-78

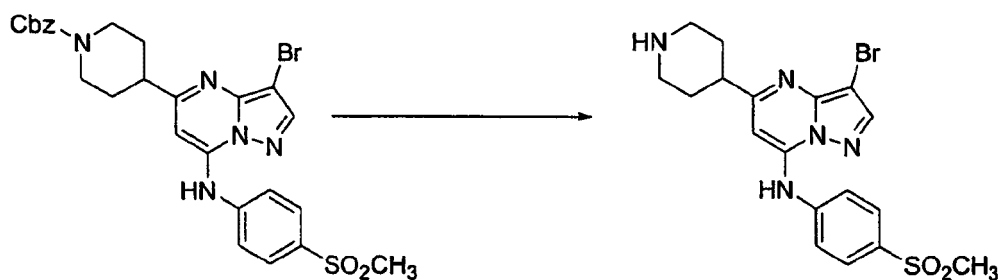
Esencialmente por el mismo procedimiento establecido en el Ejemplo 69, sólo sustituyendo la amina que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 12, se preparan los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 12:

TABLA 12

Ej.	Columna 2	Columna 3
70		
71		
72		
73		
74		
75		

76		
77		
78		

Ejemplo 79



A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 21.12 en acetonitrilo anhidro se le añade gota a gota a temperatura ambiente TMSI (4 equiv.). Después de 10 minutos, el acetonitrilo se retira al vacío. La espuma de color amarillo resultante se trata con una solución de HCl 2 N (7 ml) y después se lava inmediatamente con Et₂O (5 x). El pH de la capa acuosa se ajusta a 10 con NaOH al 50% (ac.) y el producto se aísla por saturación de la solución con NaCl (s) seguido de extracción con CH₂Cl₂ (5 x) para dar el producto deseado.

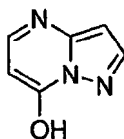
Ejemplo 80

Esencialmente por el mismo procedimiento establecido en el Ejemplo 79 sólo sustituyendo los compuestos que se muestran en la Columna 2 de la Tabla 13, se preparan los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 13.

TABLA 13

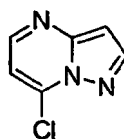
Ej.	Columna 2	Columna 3
80		

Ejemplo preparativo 70



El compuesto conocido se preparó de acuerdo con el procedimiento documentado en J. Heterocyclic Chem. 1986, 23, 349.

Ejemplo preparativo 71



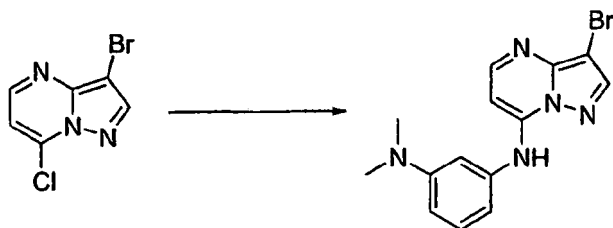
El compuesto conocido se preparó de acuerdo con el procedimiento documentado en J. Med. Chem. 1981, 24(5), 610-613.

Ejemplo preparativo 72



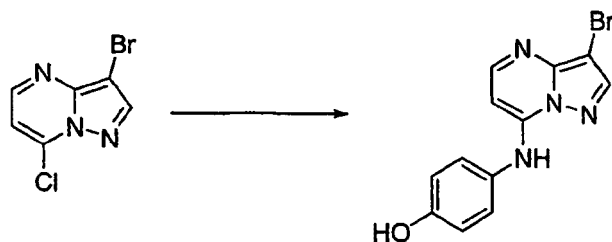
A una solución de 7-dicloro aducta (0,38 g, 2,48 mmol) del Ejemplo preparativo 71 en CH₃CN (3 ml) se le añadió en una sola porción NBS (0,62 g, 3,45 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 3 horas a 0°C y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se repartió entre Et₂O (7 ml) y H₂O (2 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó secuencialmente con H₂O (1 x 2 ml) y salmuera (2 x 2 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino (0,57 g, rendimiento del 99%) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo preparativo 73



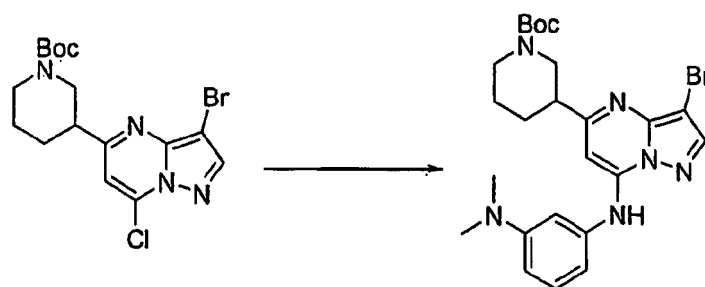
A una solución de 7-Cl aducta (0,55 g, 2,37 mmol) del Ejemplo Preparativo 72 en NMP/DIPEA (9 ml/3 ml) se le añadió diclorhidrato de N,N-dimetil-m-fenilendiamina (0,64 g, 3,08 mmol) a ta. La mezcla se calentó a 130°C y se agitó durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró a presión reducida utilizando alto vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (placas de 6 x 1000 μM) usando una mezcla 20:1 de CH₂Cl₂/MeOH como eluyente para proporcionar 0,67 g (rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS: 332,1 [M+H] pureza del 92%.

Ejemplo preparativo 74



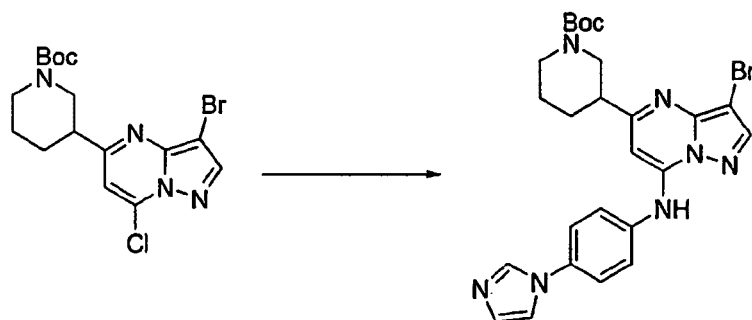
Utilizando el procedimiento esquematizado en el Ejemplo Preparativo 73, el aducto de 7-Cl (0,16 g, 0,69 mmol) del ejemplo preparativo 72 y 4-aminofenol (98 mg, 0,90 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (0,18 g, al 86%). LC-MS: 305,1 [M+H] pureza del 95%.

Ejemplo preparativo 75



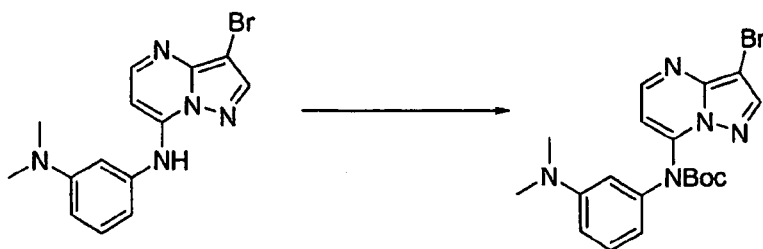
Utilizando el procedimiento establecido en el Ejemplo Preparativo 73, el aducto de 7-Cl (1,0 g, 2,40 mmol) del Ejemplo Preparativo 67.16 y clorhidrato de *N,N*-dimetil-*m*-fenilendiamina (0,65 g, 3,1 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (1,0 g, al 81%), un sólido de color blanco. LC-MS: 517,3 [M+H] pureza del 97%.

Ejemplo preparativo 76



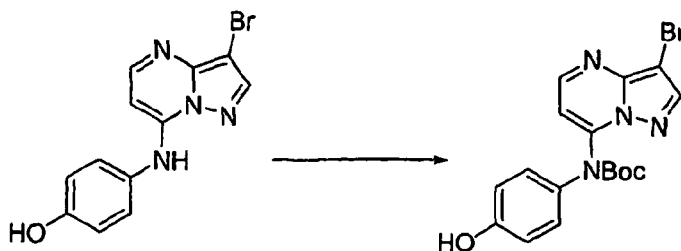
Utilizando el procedimiento establecido en el Ejemplo Preparativo 73, el aducto de 7-Cl (0,25 g, 0,60 mmol) del Ejemplo Preparativo 67.16 y 4-(1H-imidazol-1-il)-anilina (0,14 g, 0,90 mmol) se convirtieron en 0,30 g (rendimiento del 93%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. LC-MS: 538,3 [M+H] pureza del 70%.

Ejemplo preparativo 77



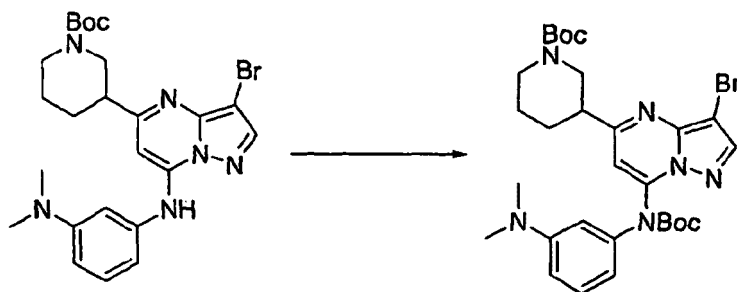
A una solución de 3-Br aducto (0,44 g, 1,33 mmol) del Ejemplo Preparativo 75 en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió Boc_2O (0,86 g, 3,99 mmol) seguido de Et_3N (0,22 ml, 1,60 mmol) y DMAP (0,20 g, 1,60 mmol) a ta. La solución resultante se agitó durante 16 h y se añadió salmuera (1 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (placas de 6 x 1000 μM) usando una mezcla 25:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente para proporcionar (0,45 g, rendimiento del 78%) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS: = 432,2 [M+H] pureza del 94%.

Ejemplo preparativo 78



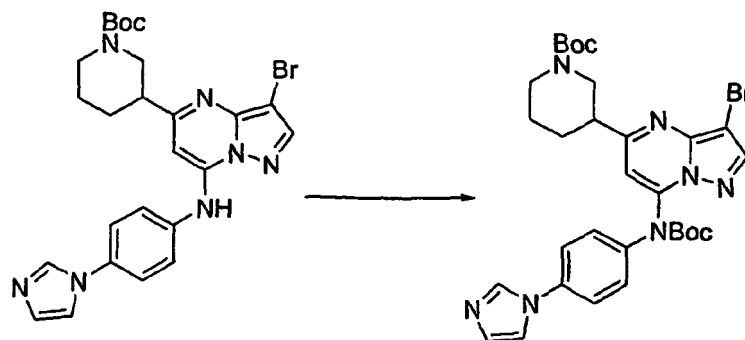
Utilizando el procedimiento del Ejemplo Preparativo 72, el aducto de 3-Br (0,18 g, 0,59 mmol) del Ejemplo Preparativo 74 se convirtió en el compuesto del título (0,23 g, al 96%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: = 405,3 [M+H] pureza > 95%.

Ejemplo preparativo 79



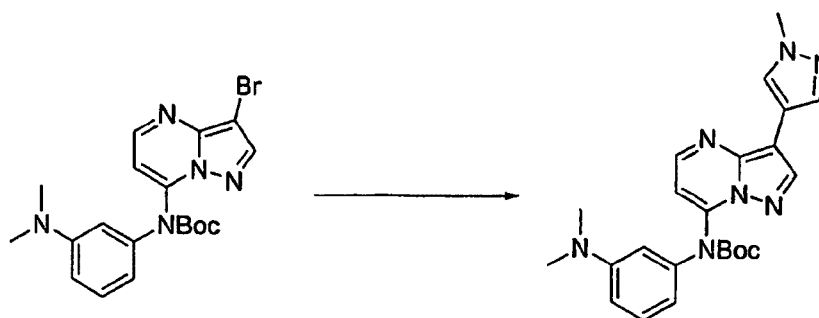
Utilizando el procedimiento del Ejemplo Preparativo 77, el aducto de 3-Br (0,50 g, 0,97 mmol) del Ejemplo Preparativo 75 se convirtió en el compuesto del título (0,56 g, al 94%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: = 617,3 [M+H] pureza del 96%.

Ejemplo preparativo 80



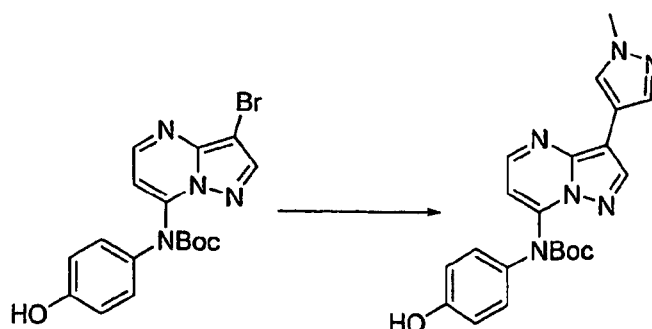
Utilizando el procedimiento del Ejemplo Preparativo 77, el aducto 3-Br (0,43 g, 0,87 mmol) del Ejemplo Preparativo 76 se convirtió en 0,31 g (al 60%) del compuesto del título como semisólido amarillo/naranja. LC-MS: = 593,3 [M+H] pureza del 96%.

Ejemplo preparativo 81



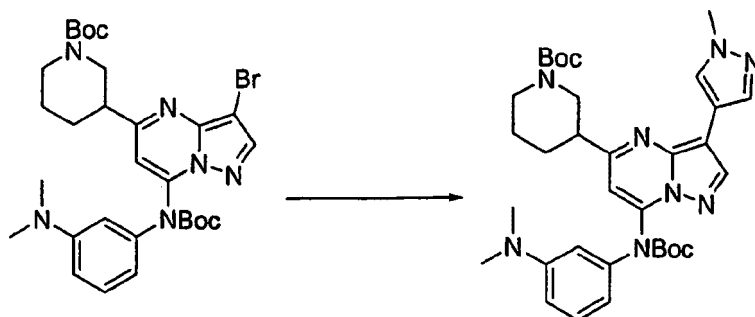
A una mezcla del derivado de Boc (0,20 g, 0,46 mmol) del Ejemplo Preparativo 77 en DME/H₂O (4 ml/1 ml) se le añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,12 g, 0,55 mmol) y Na₂CO₃ (0,19 g, 1,85 mmol). Se burbujeó N₂ con agitación a través de la solución durante 20 min, después de lo cual se añadió Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0,046 mmol); La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró a presión reducida y se mantuvo a alto vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (placas de 6 x 1000 μM) usando una mezcla 25:1 de CH₂Cl₂/MeOH como eluyente para proporcionar (0,15 g, rendimiento del 75%) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS: = 434,2 [M+H] pureza del 77%.

Ejemplo preparativo 82



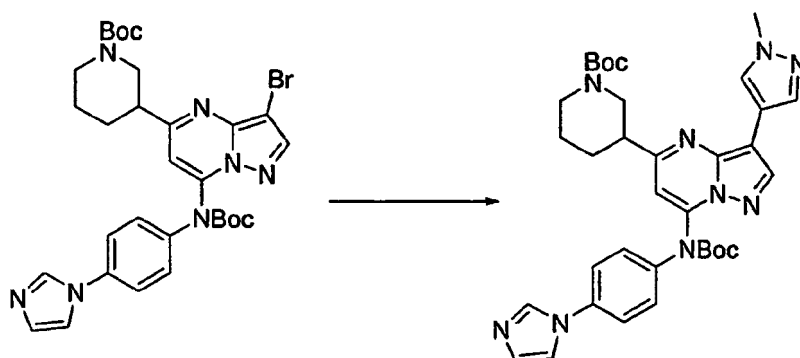
Utilizando el procedimiento establecido en el Ejemplo Preparativo 81, el derivado de Boc (0,23 g, 0,59 mmol) del Ejemplo Preparativo 78 se convirtió en el compuesto del título (0,14 g, al 58%) en forma de un sólido de color amarillo/naranja. LC-MS: = 407,1 [M+H] pureza del 70%.

Ejemplo preparativo 83



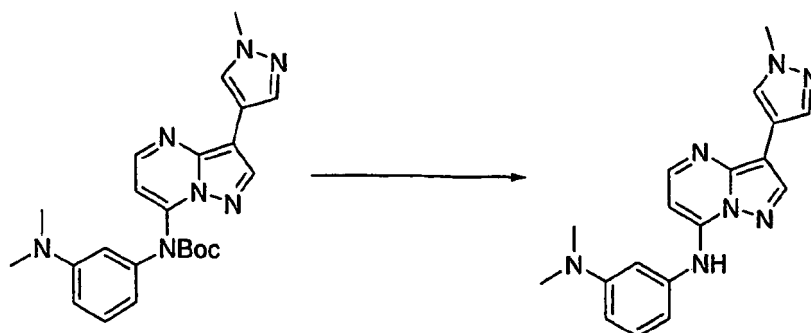
Utilizando el procedimiento establecido en el Ejemplo Preparativo 81, el derivado de Boc (0,20 g, 0,33 mmol) del Ejemplo Preparativo 79 se convirtió en el compuesto del título (90 mg, al 44%) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS: = 616,1 [M+H] pureza del 85%.

Ejemplo preparativo 84



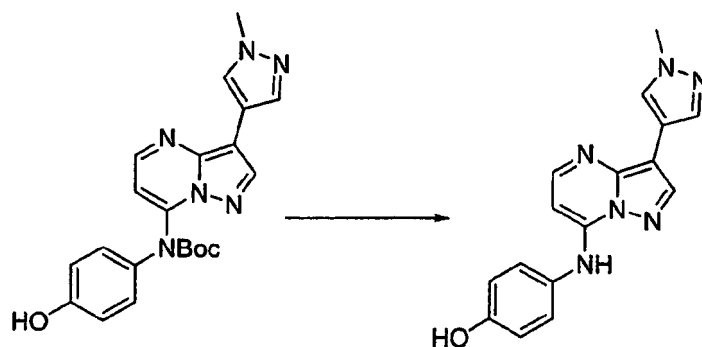
Utilizando el procedimiento establecido en el Ejemplo Preparativo 81, un experto en la materia podría convertir el derivado de Boc del Ejemplo Preparativo 80 en el compuesto del título.

Ejemplo 81



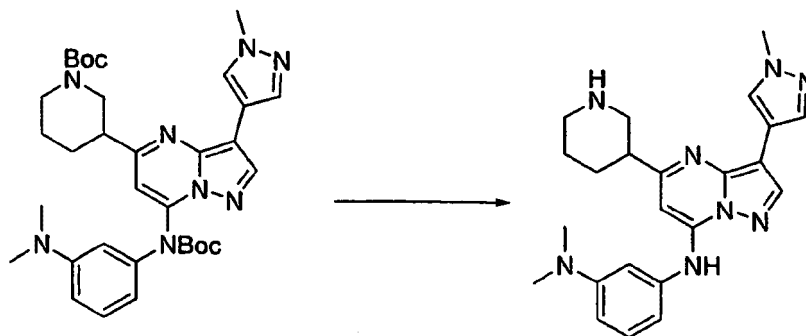
A una mezcla de pirazol aducto (65 mg, 0,15 mmol) del Ejemplo Preparativo 81 en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió gota a gota TFA (1,0 ml) a 0°C . La mezcla resultante se agitó durante 12 h a ta y después a la mezcla se le añadió Na_2CO_3 sólido. A la mezcla se le añadieron H_2O (1 ml) y CH_2Cl_2 (2 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 3 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (placas de 4 x 1000 μM) usando una mezcla 15:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (NH_3 7 M) como eluyente para proporcionar (12 mg, rendimiento del 24%) en forma de un sólido de color castaño claro, p.f. $124\text{--}127^\circ\text{C}$; LC-MS: 334,2 [M+H] > 90% de pureza.

Ejemplo 82



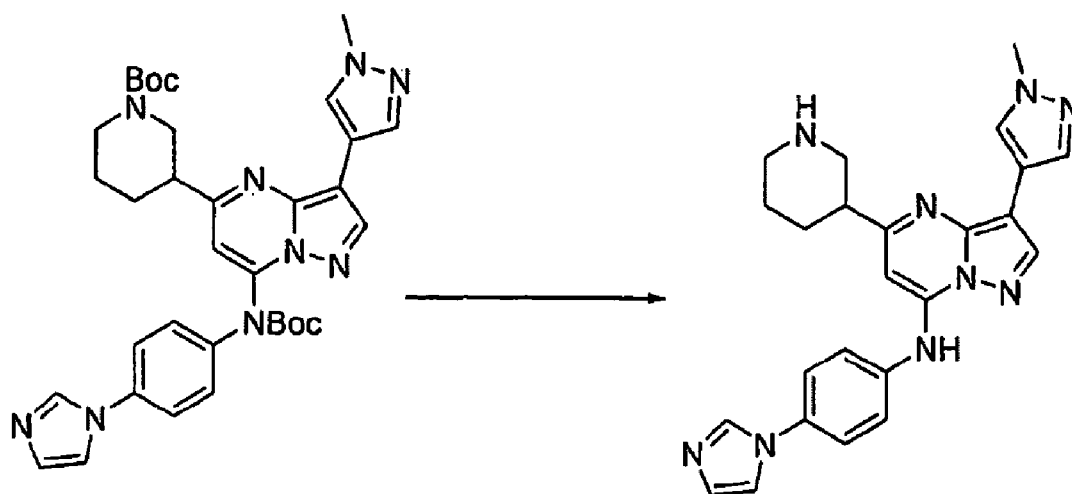
Utilizando el procedimiento establecido en el Ejemplo 81, el derivado de Boc (0,13 g, 0,33 mmol) del Ejemplo Preparativo 82 se convirtió en el compuesto del título (49 mg, al 48%) en forma de un sólido de color verde claro, p.f. 167-168°C: LC-MS: = 307,1 [M+H] pureza del 92%.

Ejemplo 83



Utilizando el procedimiento establecido en el Ejemplo 81, el derivado de Boc (90 mg, 0,15 mmol) del Ejemplo Preparativo 83 se convirtió en el compuesto del título (30 mg, al 48%) en forma de un sólido de color amarillo claro, p.f. 70-73°C: LC-MS: = 417,1 [M+H] pureza del 87%.

Ejemplo 84



Utilizando el procedimiento establecido en el Ejemplo 81, un experto en la materia puede convertir el derivado de Boc del Ejemplo Preparativo 84 en el compuesto del título.

Ensayo:

Construcciones de baculovirus: Se clonó Ciclina E en pVL1393 (Pharmingen La Jolla, California) por PCR, con la adición de 5 restos de histidina en el extremo amino-terminal para permitir la purificación sobre resina de níquel.

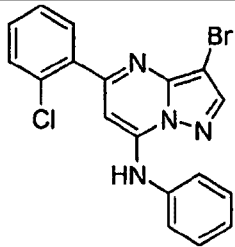
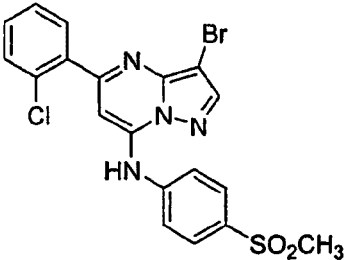
La proteína expresada era de aproximadamente 45 kDa. La CDK2 se clonó en pVL1393 por PCR, con la adición de un marcador epitópico de hemaglutinina en el extremo carboxi-terminal (YDVPDYAS). La proteína expresada tenía un tamaño aproximado de 34 kDa.

Producción enzimática: Baculovirus recombinantes que expresaban ciclina E y CDK2 se co-infectaron en células SF9 a la misma multiplicidad de infección (MOI = 5), durante 48 horas. Las células se recogieron centrifugando 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 15000 RPM durante 10 minutos y el sobrenadante se conservó. Se lavaron 5 ml de perlas de níquel (por un litro de células SF9) tres veces en tampón de lisis (Qiagen GmbH, Alemania). Se añadió imidazol al sobrenadante con baculovirus hasta 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 eluido se dializó durante una noche en 2 litros de tampón quinasa que contenía Tris 50 mM pH 8, DTT 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM, ortovanadato de sodio 100 µM y glicerol al 20%. La enzima se almacenó en alícuotas a -70°C.

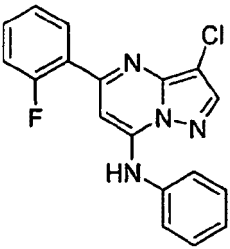
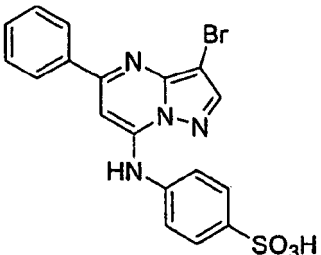
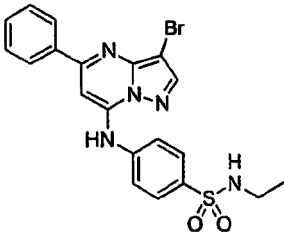
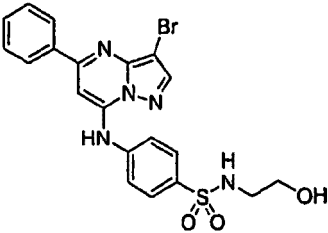
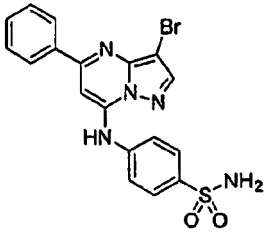
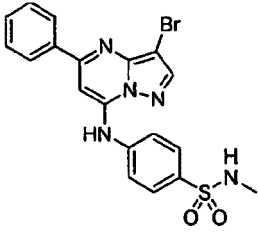
Ensayo quinasa in vitro: Se realizaron ensayos Ciclina E/CDK2 quinasa en placas de 96 pocillos de baja unión a proteína (Corning Inc, Corning, Nueva York). La enzima se diluyó hasta una concentración final de 50 µg/ml en tampón quinasa que contenía Tris 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM y ortovanadato de sodio 0,1 mM. El sustrato usado en estas reacciones era un péptido biotinilado derivado de Histona H1 (de Amersham, UK). El sustrato se congeló en hielo y se diluyó a 2 µM en tampón quinasa. Los compuestos se diluyeron en DMSO al 10% hasta concentraciones deseables. Para cada reacción quinasa, se mezclaron 20 µl de los 50 µg/ml de la solución enzimática (1 µg de enzima) y 20 µl de la solución sustrato 2 µM, después se combinó con 10 µl del compuesto diluido en cada pocillo para el ensayo. La reacción quinasa comenzó por la adición de 50 µl de ATP 2 µM y 0,1 µCi de 33P-ATP (de Amersham, UK). La reacción se dejó transcurrir durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de 200 µl de tampón de terminación que contenía Triton X-100 al 0,1%, ATP 1 mM, EDTA 5 mM y perlas SPA cubiertas con 5 mg/ml de estreptavidina (de Amersham, UK) durante 15 minutos. Las perlas SPA después se capturaron en una placa de filtración de 96 pocillos GF/B (Packard/Perkin Elmer Life Sciences) usando un recolector universal Filtermate (Packard/Perkin Elmer Life Sciences.). Las señales no específicas se eliminaron lavando las perlas dos veces con NaCl 2 M después dos veces con NaCl 2 M con ácido fosfórico al 1%. La señal reactiva se midió después usando un contador de centelleo líquido de 96 pocillos TopCount 96 (de Packard/Perkin Elmer Life Sciences).

Determinación de CI₅₀: A partir de los datos de inhibición generados, se representaron curvas de respuesta a la dosis, cada una por duplicado, a partir de ocho diluciones en serie puntuales de compuestos inhibidores. La concentración del compuesto se representó frente al % de la actividad quinasa, calculado por CPM de las muestras tratadas dividido por el CPM de muestras no tratadas. Para generar los valores CI₅₀, las curvas de respuesta a la dosis se ajustaron después a una curva sigmoideal convencional y los valores CI₅₀ se derivaron mediante análisis de regresión no lineal. En la Tabla 14 se muestran los valores CI₅₀ obtenidos de esta manera para algunos de los compuestos de la invención.

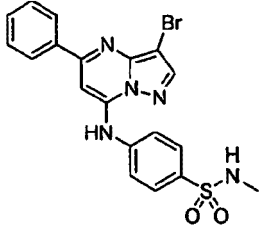
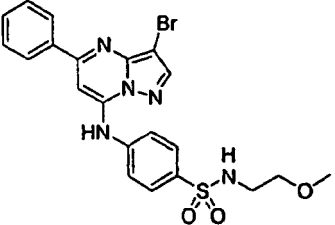
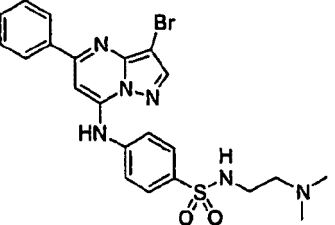
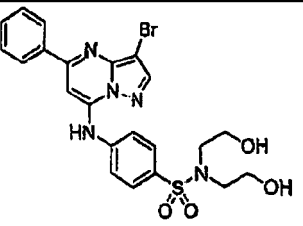
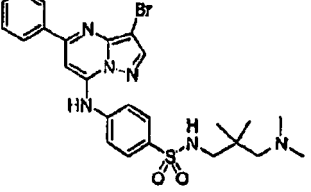
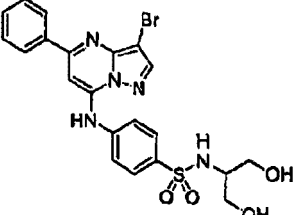
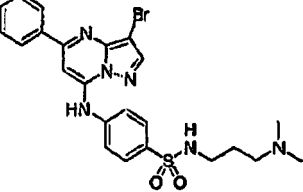
TABLA 14

Compuesto	Ejemplo	CI ₅₀ (µM)
	2	0,51
	1	0,4 1,4

ES 2 345 631 T3

	3	0,042
	22	0,082
	28	0,80
	30	0,029
	31	0,045
	32	0,057

ES 2 345 631 T3

	38	0,040
	42	0,070
	43	0,034
	47	0,034
	48	0,025
	50	0,030
	53	0,011

ES 2 345 631 T3

Como se ha demostrado anteriormente por los valores del ensayo, los compuestos de la presente invención presentan excelentes propiedades inhibidoras de la CDK.

5 Aunque la presente invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas indicadas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de las mismas serán evidentes para los expertos habituales en la materia.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

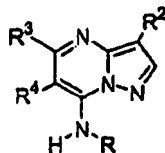
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural:

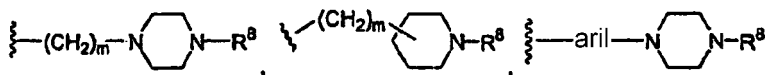


Fórmula III

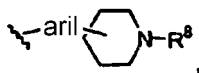
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de dicho compuesto, en la que:

R es un arilo sustituido con uno o más heteroarilo;

R² se selecciona entre el grupo constituido por R⁹, alquilo, alquinilo, alquinilalquilo, cicloalquilo, -CF₃, -C(O₂) R⁶, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido con 1-6 grupos R⁹ que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada R⁹ independientemente, arilo sustituido con 1-3 grupos arilo o grupos heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre grupos fenilo, piridilo, tiofenilo, furanilo y tiazolo

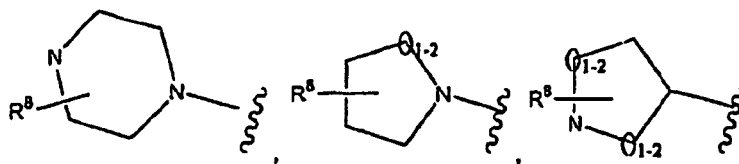


y

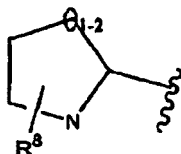


y heteroarilo sustituido con 0-3 grupos arilo o heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre grupos alquilo, fenilo, piridilo, tiofenilo, furanilo y tiazolo;

R³ se selecciona entre el grupo constituido por H, halógeno, -C(O)NR⁵R⁸, alquilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo,



y



en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^3 y los restos heterociclilo, cuyas estructuras se muestran inmediatamente antes, para R^3 pueden estar sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, CF_3 , CN , $-OCF_3$, $-(CR^4R^5)_nOR^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-(CR^4R^5)_nNR^5R^6$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$;

R^4 es H, halo o alquilo;

R^5 es H o alquilo;

R^6 se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo puede estar sin sustituir o sustituidos opcionalmente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^4R^5)_nOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-SO_3H$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

R^{10} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo 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 constituido por halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-OR^5$, $-NR^4R^5$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^4R^5)_nOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $C(O)NR^4R^5$, $-C(O)R^5$, $-SO_3H$, $-SR^5$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^4R^5$, $-N(R^5)S(O_2)R^1$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^4R^5$;

u opcionalmente (i) R^5 y R^{10} en el resto $-NR^5R^{10}$, o (ii) R^5 y R^6 en el resto $-NR^5R^8$, pueden unirse para formar un resto cicloalquilo o heterociclilo, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir o estando opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más grupos R^9 ;

R^7 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo y arilalquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-CH_2OR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^5$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

R^8 se selecciona entre el grupo constituido por R^6 , $-C(O)NR^5R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^7$ y $-S(O_2)R^7$;

R^9 se selecciona entre el grupo constituido por halógeno, CN , $-NR^5R^{10}$, $-C(O_2)R^6$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ y $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

m es 0 a 4, y

n es 1 a 4.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de dicho compuesto, en el que:

R^2 es heteroarilo.

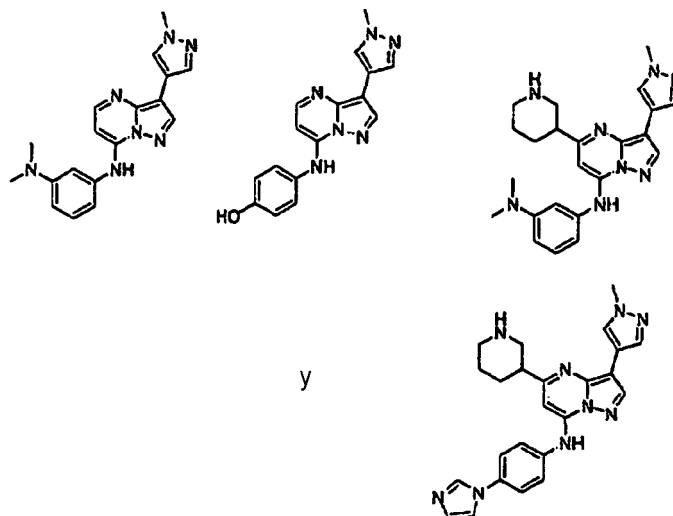
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R es fenilo sustituido con imidazolilo.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^2 es un pirazolilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R^2 es un grupo 1-metilpirazol-4-ilo.

6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R es imidazolilo y R^2 es 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.

7. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster del mismo.

8. El uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 7, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para inhibir una o más quinasas dependientes de ciclina en un paciente.

9. El uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 7, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar en un paciente una o más enfermedades asociadas con una quinasa.

10. El uso de la reivindicación 9, en el que dicha quinasa es una quinasa dependiente de ciclina.

11 El uso de la reivindicación 10, en el que dicha quinasa dependiente de ciclina es CDK1, CDK2 o CDK9.

12. El uso de la reivindicación 11, en el que dicha quinasa es CDK2.

13. El uso de la reivindicación 9, en el que dicha quinasa es una proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK/ERK).

14. El uso de la reivindicación 9, en el que dicha quinasa es quinasa glucógeno sintasa 3 (GSK3beta).

15. El uso de la reivindicación 9, en el que dicha enfermedad se selecciona entre el grupo constituido por:

cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, de cabeza y cuello, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cervix, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;

leucemia, leucemia aguda linfocítica, leucemia aguda linfoblástica, linfoma de células B, linfomas de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de células pilosas, linfoma de células del manto, mieloma y linfoma de Burkett;

leucemia mieloide aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma;

cabeza y cuello, linfoma de las células del manto, mieloma;

astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

16. El uso de una combinación de (i) al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable, y (ii) un agente anticanceroso, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades asociadas con quinasa dependiente de ciclina.

17. El uso de la reivindicación 16, que adicionalmente comprende terapia por radiación.

18. El uso de la reivindicación 16, en el que dicho agente anticanceroso se selecciona del grupo constituido por un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778.123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos contra EGFR, Gleevec, intron, ara-C, adriamicina, citoxan, gercitabina, uramustacina, Clormetina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucil, Pipobroman, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, oxaliplatino, leucovirina, ELOXATINTM, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Desoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Tenipósido 17 α -Ethinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifen, goserelín, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastin, herceptín, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Porfimer, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalán, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Ifosfomida, Rituximab, C225 y Campath.

19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 7, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con al menos un transportador farmacéuticamente aceptable.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, que comprende adicionalmente uno o más agentes anticancerosos seleccionados del grupo constituido por un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778.123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos contra EGFR, Gleevec, intron, ara-C, adriamicina, citoxan, gercitabina, uramustacina, Clormetina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucil, Pipobroman, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, oxaliplatino, leucovirina, ELOXATINTM, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Desoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Tenipósido 17 α -Ethinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifen, goserelín, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastin, herceptín, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Porfimer, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalán, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Ifosfomida, Rituximab, C225 y Campath.

21. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 19 para la preparación de un medicamento para inhibir en un paciente una o más quinasas dependientes de ciclina.

22. El uso de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 7, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer.

23. El uso de la reivindicación 22, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo constituido por:

cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, de cabeza y cuello, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;

leucemia, leucemia aguda linfocítica, leucemia aguda linfoblástica, linfoma de células B, linfomas de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de células pilosas, linfoma de células del manto, mieloma y linfoma de Burkett;

leucemia mieloide aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;

cabeza y cuello, linfoma de las células del manto, mieloma;

astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas;

melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer foliular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

24. El uso de una combinación de (i) al menos un compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 7, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) un agente anticanceroso, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer.

25. El uso de la reivindicación 24, que comprende adicionalmente el uso de terapia por radiación.

26. El uso de la reivindicación 24, en el que dicho agente anticanceroso se selecciona del grupo constituido por un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778.123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos contra EGFR, Gleevec, intron, ara-C, adriamicina, citoxan, gercitabina, uramustacina, Clormetina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucil, Pipobroman, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, oxaliplatino, leucovirina, ELOXATINTM, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Desoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Tenipósido 17 α -Etinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifen, goserelín, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastin, herceptín, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Porfimer, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalán, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Ifosfomida, Rituximab, C225 y Campath.