



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 297 203**

⑮ Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03752559 .9**

⑯ Fecha de presentación : **17.09.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1539750**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

⑭ Título: **Pirazolopiridinas como inhibidores de quinasas dependientes de ciclina.**

⑯ Prioridad: **19.09.2002 US 412138 P**

⑮ Titular/es: **Schering Corporation  
2000 Galloping Hill Road  
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOP: **01.05.2008**

⑯ Inventor/es: **Dwyer, Michael, P.;  
Guzi, Timothy, J.;  
Paruch, Kamil;  
Doll, Ronald, J.;  
Keertikar, Kartik, M. y  
Girijavallabhan, Viyyoor, M.**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **01.05.2008**

⑮ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 297 203 T3

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

## DESCRIPCIÓN

## Pirazolopiridinas como inhibidores de quinásas dependientes de ciclina.

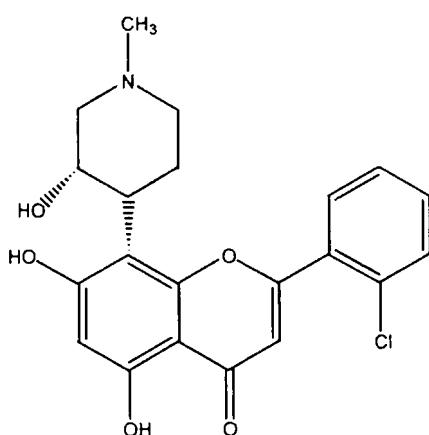
## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de pirazolo[1,2-a]piridina que son útiles como inhibidores de proteína-quinasas (tales como por ejemplo, los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina, proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK/ERK), glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3beta) y similares), a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y al uso de los compuestos y composiciones para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades tales como por ejemplo, cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades fúngicas.

## 15 Antecedentes de la invención

20 Los inhibidores de proteínas quinasas incluyen quinasas tales como por ejemplo, los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina (CDK), proteína-quinasa activada por mitógeno (MAPK/ERK), glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3beta), y similares. Las quinasas dependientes de ciclina son proteínas de serina/treonina quinasas, que son la fuerza que impulsa el ciclo celular y la proliferación de células. Las CDK individuales tales como, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK7, CDK8 y similares, realizan funciones distintas en la evolución del ciclo celular o pueden clasificarse como enzimas de la fase G1, S o G2M. La proliferación descontrolada es una característica de las células cancerosas, y con mucha frecuencia se produce una defectuosa regulación de la función de las CDK en muchos tumores sólidos importantes. Las CDK2 y CDK4 son particularmente interesantes debido al hecho de que sus actividades están frecuentemente defectuosamente reguladas en una amplia variedad de cánceres humanos. La actividad de la CDK2 se requiere para la evolución a través de G1 hasta la fase S del ciclo celular, y la CDK2 es uno de los componentes claves del punto de verificación G1. Los puntos de verificación sirven para mantener la secuencia apropiada de los eventos del ciclo celular y para permitir que la célula responda a las agresiones o a las señales proliferantes, mientras que la pérdida de un control adecuado en el punto de verificación en las células cancerosas contribuye a la tumorogénesis. La vía de CDK2 influencia la tumorogénesis a nivel de la función supresora de tumores (por ejemplo p52, RB y p27) y la activación de oncogenes (cyclina E). Muchos informes han demostrado que tanto el co-activador, la ciclina E, como el inhibidor p27, de la CDK2 están sobre-expresados o sub-expresados, respectivamente, en cánceres de mama, colon, pulmón, células no pequeñas, gástrico, próstata, vejiga, linfoma no de tipo Hodgkin, ovario y otros cánceres. Se ha demostrado que su expresión alterada está correlacionada con un aumento de los niveles de actividad de CDK2 y una baja supervivencia general. Esta observación ha hecho que la CDK2 y sus vías reguladoras se hayan convertido en dianas durante años de desarrollo, habiéndose recogido en la bibliografía varias moléculas orgánicas pequeñas competitivas de 5'- trifosfato de adenosina (ATP), así como también péptidos como inhibidores de CDK para el tratamiento potencial de cánceres. La Patente de EE.UU, Nº 6.413.974, col. 1, línea 23 a col. 15, línea 10, ofrece una buena descripción de las varias CDK y su relación con varios tipos de cáncer.

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



### Fórmula I

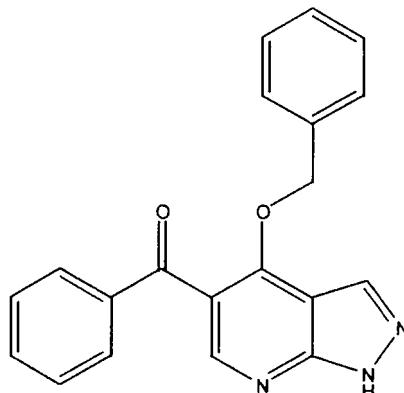
Otros inhibidores conocidos de las CDK incluyen por ejemplo, olomoucina (J. Vesely *et al*, *Eur. J. Biochem.*, (1994) 224, 771-786) y roscovitina (I. Meijer *et al*, *Eur. J. Biochem.*, (1997) 243, 527-536). La Patente de EE.UU. 6.107.305 describe ciertos compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina como inhibidores de CDK. Un compuesto ilustrativo de la Patente 6.107.305 tiene la Fórmula II:

5

10

15

20



Fórmula II

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

Las pirazolopirimidinas son conocidas. Por ejemplo, los documentos WO 92/18504, WO 02/50079, WO 95/35298, WO 02/40485, EP 94304104.6, EP0628559 (equivalentes a las Patentes de EE.UU. 5.602.136, 5.602.137 y 5.571.813), Patente de EE.UU. 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 describen varias pirazolopirimidinas.

Siguen necesitándose nuevos compuestos, formulaciones, tratamientos y terapias para tratar enfermedades y trastornos asociados a las CDK. Por lo tanto, es un objeto de esta invención proporcionar compuestos que son útiles en el tratamiento o prevención o mejora de dichas enfermedades y trastornos.

35

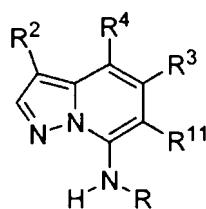
### Sumario de la invención

En sus muchas realizaciones, la presente invención proporciona nuevos de compuestos de pirazolo[1,2-a]piridina como inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina, métodos de preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, métodos de preparación de las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos y composiciones farmacéuticas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o más enfermedades asociadas a las CDK.

En un aspecto, la presente solicitud describe un compuesto, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula III:

50

55



Fórmula III

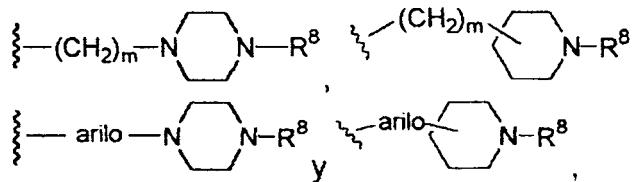
en donde:

60

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico, heterociclicolalquilo, arilalquilo, cicloalquilo, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico, heterociclicolalquilo, cicloalquilo y arilalquilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup> y -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y NO<sub>2</sub>;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,  $R^9$ , alquilo, alquenilo, alquinilo, alquenilalquilo, alquinilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  $-CF_3$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ , alquilo sustituido con 1-6 grupos  $R^9$ , pudiendo dichos grupos ser iguales o diferentes con cada  $R^9$  que se selecciona independientemente,

5



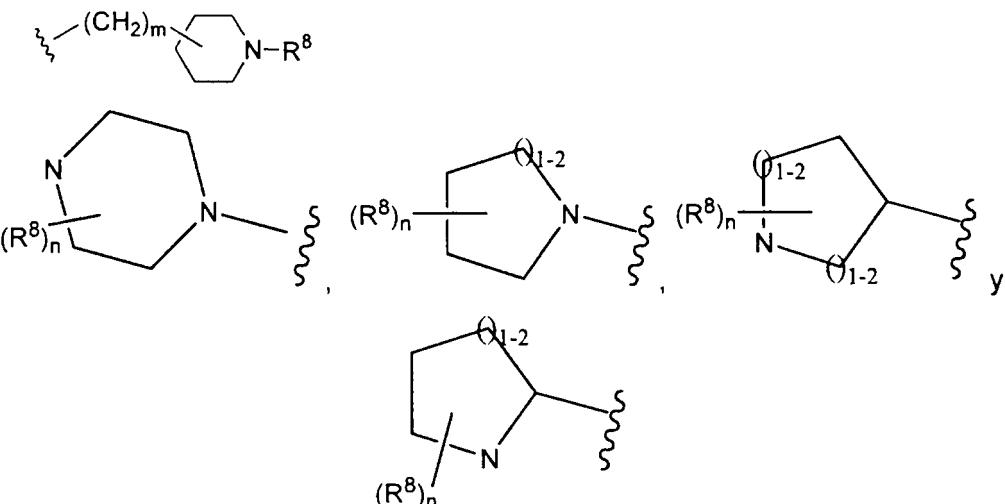
10

en donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, arilalquilo y heterociclico pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, cicloalquilo,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^6$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O_2)R^7$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  y  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ;

20

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno,  $-NR^5R^6$ ,  $CF_3$ , alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, alquinilo, alquenilo,  $-(CHR^5)_n$ -arilo,  $-(CHR^5)_n$ -heteroarilo,  $-(CHR^5)_n$ - $OR^6$ ,  $-S(O_2)R^6$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-CH(arilo)_2$ ,  $-(CH_2)_m$ - $NHR^8$ ,

25



30

35

40

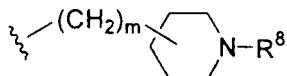
45

55

65

en donde cada uno de dichos arilo, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo para  $R^3$  y los restos de heterociclico cuyas estructuras se acaban de mostrar antes para  $R^3$  pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidas independientemente con uno o más restos, los cuales restos pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^5$ ,  $-(CR^4R^5)_nOR^5$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-(CR^4R^5)_nNR^5R^6$ ,  $-C(O_2)R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O_2)R^6$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  y  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno,  $CF_3$ , alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, alquinilo, alquenilo,  $-(CHR^5)_n$ -arilo,  $-(CHR^5)_n$ -heteroarilo,  $-(CHR^5)_n$ - $OR^6$ ,  $-S(O_2)R^6$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ , cicloalquilo,  $-CH(arilo)_2$ ,  $-(CH_2)_m$ - $NHR^8$ , y



, en donde cada uno de dichos arilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-C(O_2)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O_2)R^6$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  y  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ;

$R^5$  es H, alquilo o arilo;

65

$R^6$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituidos indepen-

dientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclolalquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ;

5  $\text{R}^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{H}$ , alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclolilo, heterociclolalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclolilo, heterociclolalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidos con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclolalquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ ,  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

10 15  $\text{u}$  opcionalmente (i)  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^{10}$  en el resto  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ , o (ii)  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  en el resto  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ , pueden estar unidos conjuntamente formando un resto de ciclo-alquilo o heterociclolilo, estando cada uno de dichos restos de cicloalquilo o heterociclolilo no sustituido u opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más grupos  $\text{R}^9$ ;

20 25  $\text{R}^7$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo y arilalquilo pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ;

30 35  $\text{R}^8$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$  y  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ;

$\text{R}^9$  se selecciona del grupo que consiste en halógeno,  $\text{CN}$ ,  $\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{SR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ;

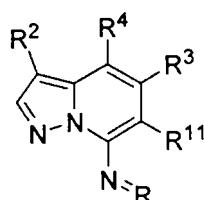
40 45  $\text{R}^{11}$  es  $\text{H}$ , alquilo o arilo;

$\text{m}$  es 0 a 4; y

$\text{n}$  es 1-4.

50

En otro aspecto, la presente solicitud da a conocer un compuesto, o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula IV:



Fórmula IV

50

en donde los restos  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^{11}$  son como se definen para la fórmula IV, y  $\text{R}$  es  $\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)_2$ , en donde  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son como se definen para la fórmula III.

55

Los compuestos de la fórmula III y de la fórmula IV pueden ser útiles como inhibidores de proteínas-quinasa y pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades proliferativas, por ejemplo, cáncer, inflamación y artritis. Dichos compuestos pueden ser también útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades virales y enfermedades causadas por hongos.

60

### Descripción detallada

En una realización, la presente invención describe compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina que están representados por las fórmulas estructurales III o IV, o una de sus sales o solvatos aceptables, en los cuales los diversos restos son como se ha descrito anteriormente.

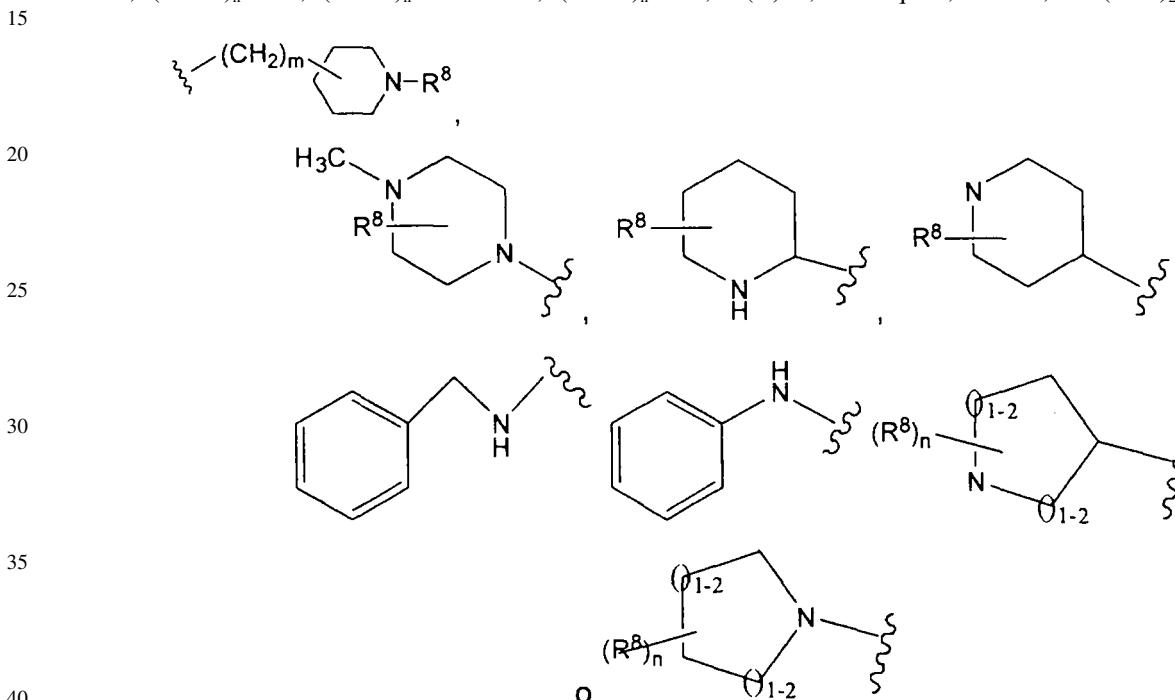
65

En una realización de un compuesto de la fórmula III,  $\text{R}$  se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$  y  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , en donde cada uno de dichos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidos de modo independiente con uno o más restos que pueden ser

iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6\text{C(O)R}^8$  y  $-\text{OR}^6$ ; y  $\text{R}^7$  es alquilo, fenilo o piridilo, estando cada uno de dichos alquilo, fenilo y piridilo para  $\text{R}^7$  no sustituido u opcionalmente sustituidos con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ , alquilo,  $-\text{S(O}_2\text{)R}^7$ ,  $-\text{S(O}_2\text{)NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{N(R}^5\text{)S(O}_2\text{)R}^7$ , y  $-\text{N(R}^6\text{)C(O)R}^8$ .

En otra realización de un compuesto de la fórmula III,  $\text{R}^2$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{H}$ , halógeno, alquilo, alquinilo, alquenilo, arilo, heteroarilo y  $-\text{C(O)R}^7$ , en donde cada uno de dichos alquilo, alquinilo, alquenilo, arilo y heteroarilo pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OCF}_3$ , y  $-\text{OR}^6$ .

En otra realización de un compuesto de la fórmula III,  $\text{R}^3$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{H}$ , arilo, heteroarilo,  $-(\text{CHR}^5)_n\text{-arilo}$ ,  $-(\text{CHR}^5)_n\text{-heteroarilo}$ ,  $-(\text{CHR}^5)_n\text{-OR}^6$ ,  $-\text{C(O)R}^6$ , cicloalquilo,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{CH(arilo)}_2$ ,



en donde cada uno de dichos arilo, cicloalquilo y heteroarilo y las estructuras de heterociclico que se acaban de mostrar más arriba para  $\text{R}^3$  pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidas de forma independiente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , alquilo,  $\text{CN}$ , arilo,  $-\text{C(O)R}^5$ ,  $-\text{C(O}_2\text{)R}^5$ ,  $-\text{S(O}_2\text{)R}^6$ ,  $-\text{C(=NH)-NH}_2$ ,  $-\text{C(=N-CN)-NH}_2$ , hidroxialquilo, alcoxicarbonilo,  $-\text{SR}^6$ , y  $\text{OR}^5$ , con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo de heterociclico lleve un resto  $-\text{OR}^5$ .

50 En otra realización de un compuesto de la fórmula III,  $\text{R}^4$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{H}$ , alquilo, arilo, heteroarilo,  $-(\text{CHR}^5)_n\text{-arilo}$ ,  $-(\text{CHR}^5)_n\text{-heteroarilo}$ ,  $-(\text{CHR}^5)_n\text{-OR}^6$ ,  $-\text{C(O)R}^6$ , cicloalquilo,  $-\text{CH(arilo)}_2$  y

55 en donde cada uno de dichos arilo y heteroarilo pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidos con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{C(O}_2\text{)R}^5$  y  $-\text{S(O}_2\text{)R}^6$ .

En otra realización de un compuesto de la fórmula III,  $\text{R}^5$  es  $\text{H}$ , arilo o alquilo inferior.

60 En otra realización de un compuesto de la fórmula III,  $\text{R}^{11}$  es  $\text{H}$  o alquilo inferior.

En otra realización de un compuesto de la fórmula III,  $\text{m}$  es 0 a 2.

En otra realización de un compuesto de la fórmula III,  $\text{n}$  es 1 a 3.

65 En una realización adicional de un compuesto de la fórmula III,  $\text{R}$  se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencilo, piridilmetilo, pirazinilmelilo, piridazinilmelilo, pirimidinilmelilo,  $-\text{S(O}_2\text{)arilo}$ ,  $-\text{S(O}_2\text{)heteroarilo}$ ,  $-\text{S(O}_2\text{)alquilo}$ ,  $-\text{C(O)alquilo}$ ,  $-\text{C(O)arilo}$ , y  $\text{C(O)-heteroarilo}$ , así como también los

# ES 2 297 203 T3

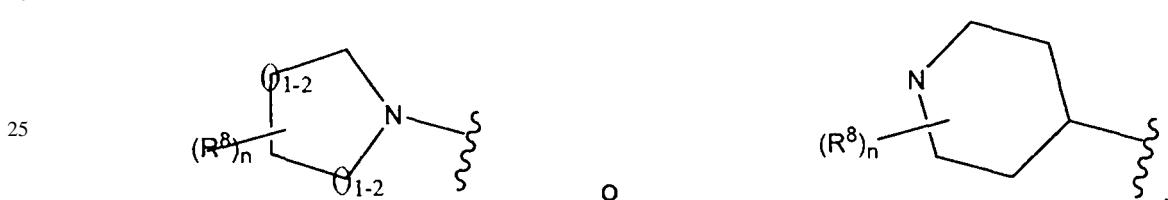
N-óxidos pertinentes, en donde cada uno de dichos fenilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en Cl, Br, I, alquilo inferior, CF<sub>3</sub>, CN, -C(O)OR<sup>6</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -N(H)C(O)alquilo, alcoxi y -OH.

- 5 En una realización adicional de un compuesto de la fórmula III, R es fenilo no sustituido, piridilo no sustituido, bencilo cuyo fenilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, y -N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, piridilmetilo cuyo piridilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más restos seleccionados del grupo que 10 consiste en F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, y -N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, fenilsulfonilo cuyo fenilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, -N(H)C(O)CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, o piridilsulfonilo cuyo piridilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionadas del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, -N(H)C(O)CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>.

- 15 En una realización adicional de un compuesto de la fórmula III, R<sup>2</sup> es H, F, Cl, Br, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o alquilo inferior.

En una realización adicional de un compuesto de la fórmula III, R<sup>3</sup> es H, alquilo, arilo, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

20



- 30 en donde dichos alquilo y arilo y los restos de heterociclico que se acaban de mostrar más arriba para R<sup>3</sup> pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más restos (además de cualquier R<sup>8</sup>) que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada resto seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo inferior, hidroxialquilo, alcoxi, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y CN.

- 35 En una realización adicional de un compuesto de la fórmula III, R<sup>4</sup> es H, alquilo o arilo, en donde dicho alquilo o arilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo inferior, hidroxialquilo, alcoxi, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y CN.

- 40 En una realización adicional de un compuesto de la fórmula III, R<sup>5</sup> es H.

En una realización adicional de un compuesto de la fórmula III, R<sup>11</sup> es H.

- 45 En una realización adicional de un compuesto de la fórmula III, m es 0.

En una realización adicional de un compuesto de la fórmula III, n es 1 ó 2.

En una realización de un compuesto de la fórmula IV, R es C(arilo)<sub>2</sub>.

- 50 En una realización adicional de un compuesto de la fórmula IV, R es C(fenilo)<sub>2</sub>.

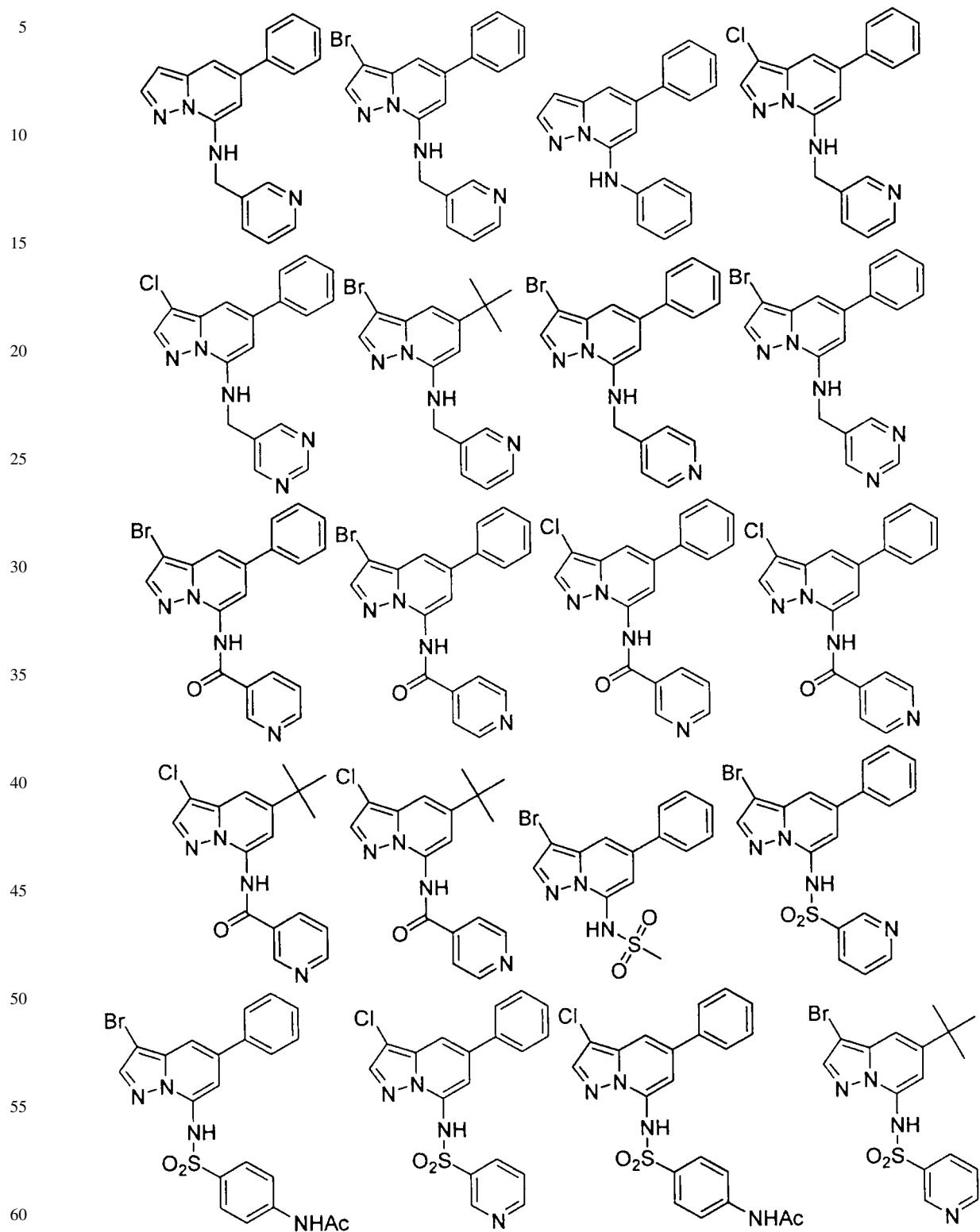
Otras realizaciones de un compuesto de la fórmula IV incluyen las realizaciones y las realizaciones adicionales mencionadas anteriormente para el compuesto de la fórmula III.

- 55 Un grupo de acuerdo con la invención de compuestos es mostrado en la Tabla 1

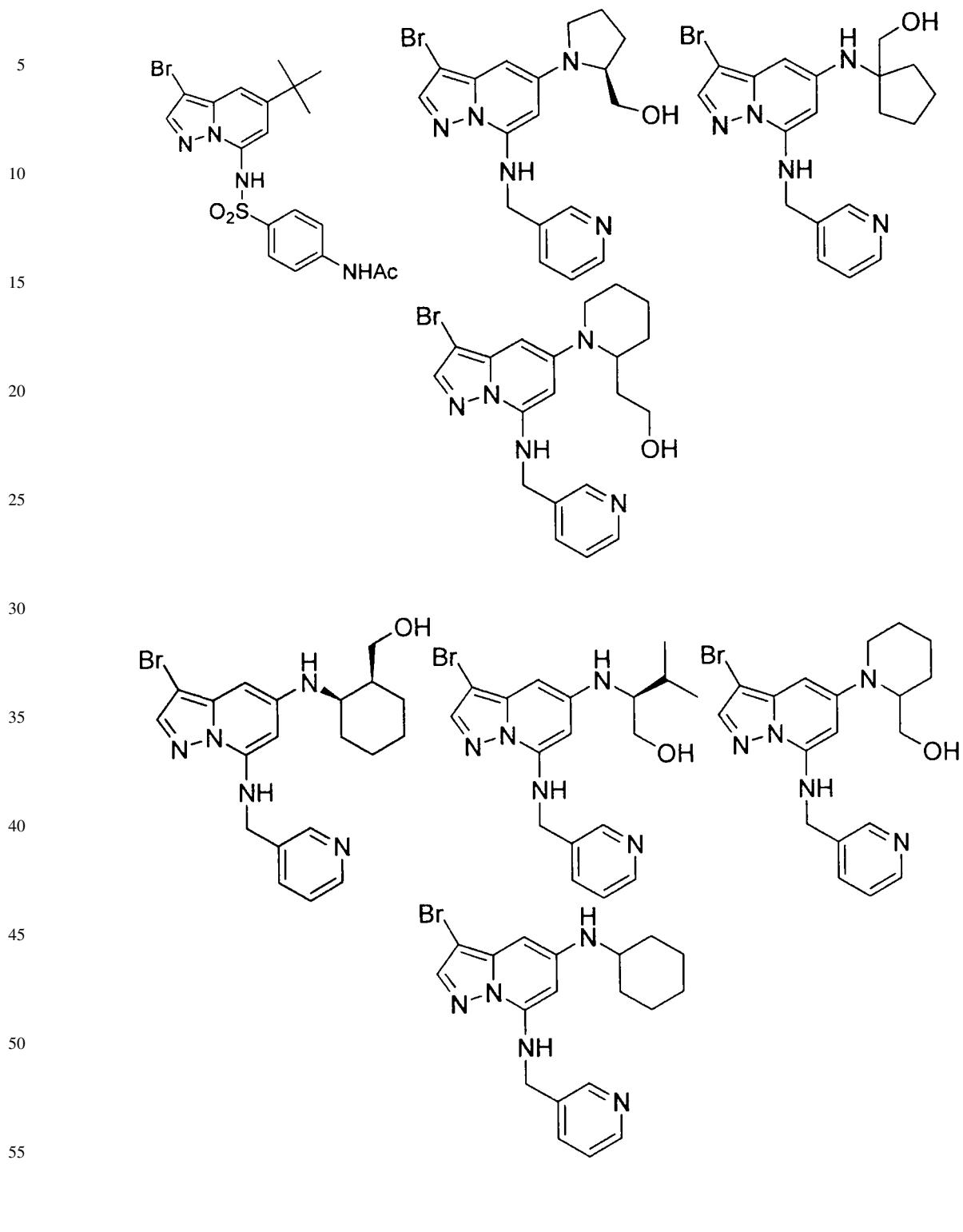
60

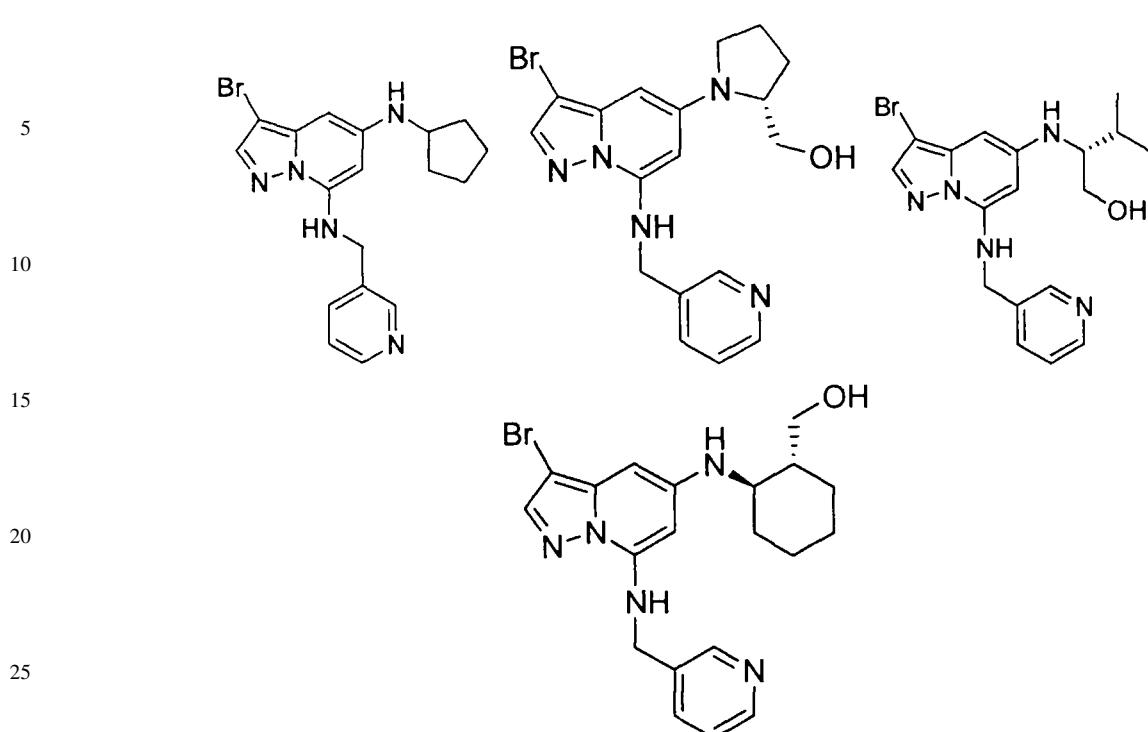
65

TABLA 1



ES 2 297 203 T3





30 Tal como se emplea en lo que antecede y en toda la extensión de esta memoria descriptiva, deberá entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

“Paciente” incluye tanto seres humanos como animales.

35 “Mamíferos” significa humanos y otros animales mamíferos.

40 “Alquilo” significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado y comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. “Alquilo inferior” significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. El término “alquilo sustituido” significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -NH(alquilo)<sub>2</sub>, carboxilo y -C(O)O-alquilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

50 “Alquinilo” significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a alrededor de 12 átomos de carbono en la cadena; y de modo más preferido de alrededor de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a la cadena de alquinilo lineal. “Alquinilo inferior” significa de aproximadamente 2 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Ejemplos no limitativos de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. La expresión “alquinilo sustituido” significa que el grupo alquinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

60 “Arilo” significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes de sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en la presente memoria. Ejemplos no limitativos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

65 “Heteroarilo” significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a alrededor de 10 átomos en anillo, en los cuales uno o más de los átomos de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno,

oxígeno o azufre, solos o en combinación. Heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a alrededor de 6 átomos en el anillo. El “heteroarilo” puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes de sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define en la presente. Los prefijos azas, oxa y tia antes de nombre de la raíz del heteroarilo significan que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente,

- 5 está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido. Ejemplos no limitativos de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas sustituidas en el N), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tdiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalino, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, 10 bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término “heteroarilo” también hace referencia a restos de heteroarilo parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares.

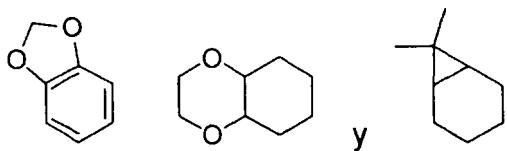
- 15 “Aralquilo” o “arilalquilo” significa un grupo aril-alquilo en el cual el arilo y el alquilo son como se ha descrito previamente. Aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto principal es a través del alquilo.

- 20 “Alquilarilo” significa un grupo alquil-arilo en el cual el alquilo y arilo son como se ha descrito previamente. Alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de un grupo alquilarilo adecuado es tolilo. El enlace con el resto principal es a través del arilo.

- 25 “Cicloalquilo” significa un sistema de anillo no aromático mono- o multi-cíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Anillos de cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de carbono. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes de sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos apropiados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares, así como 30 especies parcialmente saturadas, tales como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y similares.

“Halógeno” significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Son preferidos flúor, cloro y bromo.

- 35 “Sustituyente de sistema de anillo” significa un sustituyente adosado a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. Los sustituyentes de sistema de anillo pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, alcoxícarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquil-sulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclico,  $-\text{C}(\text{=N-CN})\text{-NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{=NH})\text{-NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{=NH})\text{-NH}$ (alquilo),  $\text{Y}_1\text{Y}_2\text{N}$ -,  $\text{Y}_1\text{Y}_2\text{N}$ -alquilo-,  $\text{Y}_1\text{Y}_2\text{NC(O)}$ -,  $\text{Y}_1\text{Y}_2\text{NSO}_2$ - y  $-\text{SO}_2\text{NY}_1\text{Y}_2$ , en donde  $\text{Y}_1$  y  $\text{Y}_2$  pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, y aralquilo. El “sustituyente de sistema de anillo” puede también significar un resto única que reemplaza simultáneamente a dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillo. Ejemplos de tales restos son metilendioxi, etilendioxi,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ - y similares que forman restos tales como, por ejemplo:

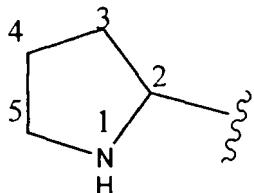


- 55 “Heterociclico” significa un sistema de anillo no aromático saturado mono-cíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a alrededor de 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a alrededor de 10 átomos en el anillo, en el cual uno o más de los átomos de carbono en el sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. No existen átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo. Los heterociclicos preferidos contienen de aproximadamente 5 a alrededor de 6 átomos en el anillo. Los prefijos aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz del heterociclico significan que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Cualquier -NH en un anillo de heterociclico puede estar protegido tal como, por ejemplo, como un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; tales protecciones son también consideradas parte de esta invención. El heterociclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes de sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define en la presente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclico puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-óxido correspondiente. Ejemplos no limitativos de anillos de heterociclico monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona y similares.

# ES 2 297 203 T3

Debe tenerse en cuenta que en los sistemas de anillo que contienen heteroátomos de esta invención, no existen grupos hidroxilo en átomos de carbono adyacentes a un N, O ó S, así como tampoco existen grupos de N ó S en un carbono adyacente a otro heteroátomo. Así, por ejemplo, en el anillo:

5



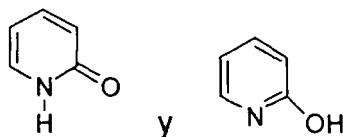
10

no está presente ningún -OH unido directamente a los carbonos marcados 2 y 5.

15

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

20



25

se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de esta invención.

30

“Alquinilalquilo” significa un grupo alquinil-alquilo en el cual el alquinilo y el alquilo son como se ha descrito previamente. Los alquinilalquilos preferidos contienen un grupo alquinilo inferior y alquilo inferior. El enlace con el resto principal es a través del alquilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquinilalquilo apropiados incluyen propar-gilmetilo.

35

“Heteroaralquilo” significa un grupo heteroaril-alquilo en el cual el heteroarilo y el alquilo son como se ha descrito previamente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos heteroaralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con el resto principal es a través del alquilo.

40

“Hidroxialquilo” significa un grupo HO-alquilo en el cual alquilo es como se ha definido previamente. Los hidroxialquilos preferidos contienen alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos hidroxialquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

45

“Acilo” significa un grupo H-C(O)-, alquilo-C(O)- o cicloalquilo-C(O)-, en el cual los diversos grupos son como se ha definido previamente. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoilo.

50

“Aroilo” significa un grupo arilo-C(O)- en el cual el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo. Ejemplos no limitativos de grupos adecuados incluyen benzoilo y 1-naftoilo.

55

“Alcoxi” significa un grupo alquilo-O- en el cual el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace con el resto principal es a través del oxígeno etérico.

60

“Ariloxi” significa un grupo -O- arilo en el cual el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. Ejemplos no limitativos de grupos ariloxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace con el resto principal es a través del oxígeno etérico.

65

“Aralquiloxi” significa un grupo aralquil-O- en el cual el grupo aralquilo es como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitativos de grupos aralquiloxi apropiados incluyen benciloxi y 1- ó 2-naftalenometoxi. El enlace con el resto principal es a través del oxígeno etérico.

70

“Alquiltio” significa un grupo alquil-S- en el cual el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos alquiltio apropiados incluyen metiltio y etiltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

75

“Arlitio” significa un grupo aril-S- en el cual el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos arliltio apropiados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

“Aralquiltio” significa un grupo aralquil-S- en el cual el grupo aralquilo es como se ha descrito previamente. Un ejemplo no limitativo de grupos aralquiltio es benciltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

5 “Alcoxicarbonilo” significa un grupo alquil-O-CO-. Ejemplos no limitativos de grupos alcoxicarbonilo apropiados incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

“Ariloxicarbonilo” significa un grupo aril-O-C(O)-. Ejemplos no limitativos de grupos ariloxicarbonilo apropiados incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

10 “Aralcoxicarbonilo” significa un grupo aralquil-O-C(O)-. Un ejemplo no limitativo de grupo aralcoxicarbonilo apropiado es benciloxicarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

“Alquilsulfonilo” significa un grupo alquil-S(O<sub>2</sub>)-. Grupos preferidos son aquéllos en los cuales el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto principal es a través del sulfonilo.

15 “Arilsulfonilo” significa un grupo aril-S(O<sub>2</sub>)-. El enlace con el resto principal es a través del sulfonilo.

El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado está reemplazado con una selección de un grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes no sea excedido, y que la sustitución de cómo resultado un compuesto estable. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por “compuesto estable” o “estructura estable” se quiere significar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir el aislamiento de una mezcla de reacción hasta un grado útil de pureza, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

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

30 La expresión “aislado” o “en forma aislada” para un compuesto hace referencia al estado físico de dicho compuesto después de ser aislado de un proceso de síntesis o de una fuente natural o de una de sus combinaciones. El término “purificado” o la expresión “en forma purificada” para un compuesto hace referencia al estado físico de dicho compuesto después de haber sido obtenido por un proceso o procesos de purificación descritos en la presente o bien conocidos por el experto en la técnica, con pureza suficiente como para ser caracterizado mediante técnicas analíticas corrientes descritas en la presente memoria o bien conocidos para el experto en la técnica.

35 También tenerse en cuenta que un heteroátomo cualquiera con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas de la presente se supone que posee el (los) átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias.

40 Cuando un grupo funcional en un compuesto es definido como “protegido”, esto quiere decir que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto es sometido a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos con conocimientos ordinarios en la técnica, así como también por referencia a bibliografía usual, tal como, por ejemplo, T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* [“Grupos Protectores en Síntesis orgánica”], (1991), Wiley, Nueva York.

45 Cuando una variable cualquiera (por ejemplo, arilo, heterociclo, R<sup>2</sup>, etc.) tiene lugar más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula III o en la fórmula IV, su definición en cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición.

50 Tal como se lo emplea en la presente, el término “composición” pretende englobar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

55 Están contemplados también en la presente descripción los pro-fármacos y los solvatos de los compuestos de la invención. El término “pro-fármaco”, tal como se lo emplea en esta memoria, denota un compuesto que es un precursor de fármaco que, después de administración a un sujeto, experimenta conversión química por procesos metabólicos o químicos para dar un compuesto de la fórmula III o de la fórmula IV o una de sus sales y/o solvatos. Una exposición acerca de los pro-fármacos se encuentra en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* [“Pro-fármacos como nuevos sistemas de administración”], (1987), 14 de la A. C. S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design* [“Vehículos biorreversibles en diseño de fármacos”], (1987), Edward B. Roche, ed., *American Pharmaceutical Association and Pergamon Press*, siendo ambas incorporadas a la presente como referencia.

60 “Solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace por puentes de hidrógeno. En ciertos casos el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente estén incorporadas en el retículo cristalino del sólido cristalizado. “Solvato” abarca tanto solvatos de fase en solución como aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos apropiados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. “Hidrato” es un solvato en el cual la molécula de solvente es H<sub>2</sub>O.

“Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” pretenden describir una cantidad de compuesto o de una composición de la presente invención eficaz en la inhibición de las CDK, produciendo de tal modo el efecto terapéutico, de mejora, de inhibición o preventivo deseados.

5 Los compuestos de la fórmula III y de la fórmula IV pueden formar sales que están también comprendidas dentro de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de la fórmula III o de la fórmula IV en la presente incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término “sal(es)”, tal como se lo emplea en la presente, significa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como también sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la fórmula III o de la fórmula IV 10 contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitarse a, un ácido carboxílico, se pueden formar iones híbridos (“sales internas”) y están incluidos dentro del término “sal(es)” tal como se emplea en la presente memoria. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), si bien otras sales son también útiles. Las sales de los compuestos de la fórmula III o de la fórmula IV pueden ser formadas, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III 15 o de la fórmula IV respectivamente con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual la sal precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

20 Sales de adición de ácido ilustrativas incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, hidrocloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos), y similares. Adicionalmente, los 25 ácidos que son considerados generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos son estudiados, por ejemplo, en S. Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, (1977), 66(1), 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics*, (1986), 33, 201-217; Anderson *et al.*, *The Practice of Medicinal Chemistry*, (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food % Drug Administration, Washington, D. C., en su página de web). Estas descripciones se incorporan a la presente como referencia.

30 Ejemplos ilustrativos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alca-lino terreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, t-butilamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, y butilo), dialquil-sulfatos (por ejemplo, dimetil-, dietil- y dibutil-sulfatos), 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.

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

40 Los compuestos de la fórmula III y de la fórmula IV, y sus sales, solvatos y pro-fármacos, pueden existir en su forma tautómera (por ejemplo, como un amida o un iminoéter). Todas estas formas tautómeras están contempladas como parte de la presente invención.

45 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos y pro-fármacos de los compuestos así como también las sales y solvatos de los pro-fármacos), tales como aquéllos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantiómeras (que pueden existir aún en la ausencia de carbonos asimétricos), formas rotámeras, atropisómeros, y formas diastereoisómeras, están contemplados dentro del alcance de la presente invención, como también lo están los isómeros de posición (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Los estereoisómeros 50 individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden presentarse en mezclas, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros, u otros estereoisómeros elegidos. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S ó R según está definido por las Recomendaciones IUPAC 1974. Se pretende que el empleo de los términos “sal”, “solvato”, “pro-fármaco” y similares sean aplicados por igual a la sal, solvato y pro-fármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, 55 tautómeros, isómeros de posición, racematos o pro-fármacos de los compuestos de la invención.

60 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, de proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK/ERK), de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3beta) y similares. Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) incluyen por ejemplo, CDC2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7 y CDK8. Se espera que los nuevos compuestos de Fórmula III y Fórmula IV sean útiles en la terapia de enfermedades proliferantes, tales como cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades fúngicas, trastornos neurológicos/neurodegenerativos, artritis, inflamación, trastornos anti-proliferantes (por ejemplo retinopatía ocular), trastornos neuronales, alopecia y enfermedad cardiovascular. Muchas de estas enfermedades y trastornos están enumerados en la Patente de EE.UU. Nº 6.413.974 citada previamente, cuya descripción 65 se incorpora en la presente memoria.

## ES 2 297 203 T3

Más específicamente, los compuestos de Fórmula III y Fórmula IV pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres que incluyen (pero sin limitación) los siguientes:

- 5 carcinoma, incluyendo el carcinoma de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;
- 10 tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkins, linfoma no de Hodgkins, tricolinefoma y linfoma de Burkett;
- 15 tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;
- 20 tumores de origen mesenquimal, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomiosarcoma;
- 25 tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y
- 30 otros tumores que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, keratotantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Debido a la función primordial 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 morbososo que se caracteriza por una proliferación de células anormal, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, poliosis adenomatosa familiar, neuro-fibromatosis, ateroesclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis después de angioplastia o cirugía vascular, formación hipertrófica de cicatrices, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo a los trasplantes, choque endotóxico e infecciones fúngicas.

30 Los compuestos de Fórmula III y Fórmula IV pueden ser también útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tal como lo han sugerido el reciente descubrimiento de que las CDK5 está implicada en la fosforilación de la proteína tau (*J. Biochem.*, (1995) 117, 741-749).

35 Los compuestos de Fórmula III y Fórmula IV pueden inducir o inhibir la apoptosis. La respuesta apoptótica es atípica en una variedad de enfermedades humanas. Los compuestos de Fórmula III, como moduladores de la apoptosis, serán útiles en el tratamiento del cáncer (incluyendo pero sin limitación, los tipos que se han mencionado en lo que antecede), infecciones virales (incluyendo pero sin limitación virus del herpes, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus y adenovirus de Sindbis), prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH, enfermedades autoinmunes incluyendo, pero sin limitación, (lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada 40 por autoinmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero sin limitación, la enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia del músculo espinoso y degeneración cerebelosa), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesiones isquémicas asociadas a infartos de miocardio, ictus y lesiones por reperfusión, arritmia, ateroesclerosis, enfermedades hepáticas relacionadas 45 con alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas, incluyendo, pero sin limitación, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del aparato locomotor (incluyendo, pero sin limitación, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

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

55 Los compuestos de Fórmula III y Fórmula IV pueden ser también útiles en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo del cáncer invasivo ya sea mediante bloqueo del evento mutágeno iniciador o mediante bloqueo de la evolución de las células pre-malignas que han sufrido ya una agresión, o la inhibición de la recidiva del tumor.

60 Los compuestos de Fórmula III y Fórmula IV pueden ser también útiles para inhibir la angiogénesis y metástasis tumoral.

65 Los compuestos de Fórmula III y Fórmula IV pueden actuar también como inhibidores de otras proteínas quinasas, por ejemplo, la proteína quinasa C, her2, raf1, MEK1, MAP-quinasa, receptor de EGF, receptor de PDGF, receptor de IGF, PI3 quinasa, wee1 quinasa, Src, Abl y por lo tanto pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas a otras proteínas quinasas.

Otro aspecto de la invención es el uso de al menos un compuesto de Fórmula III o Fórmula IV o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para tratar un mamífero (por ejemplo un ser humano) que tiene una enfermedad o un estado asociado a las CDK.

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

10 Los compuestos de esta invención pueden ser también útiles en combinación (administrados conjunta o secuencialmente) con uno o más tratamientos anti-cáncerígeno, tales como terapia de radiación, y/o con uno o más agentes anti-cáncerígenos seleccionados del grupo que consiste en agentes citostáticos, agentes citotóxicos (tales como, por ejemplo, aunque sin limitación, agentes interactivos con DNA (tales como cisplatino o doxorubicina)); taxanos, (por ejemplo, taxotere, taxol); inhibidores de topoisomerasa II (tales como etopósido); inhibidores de topoisomerasa I (tales como irinotecán (o CPT-11), camptosar, o topotecán); agentes que interactúan con la tubulina (tales como paclitaxel, docetaxel o epotilonas); agentes hormonales (tales como tamoxifeno); inhibidores de timidilato-sintasa (tales como 5-fluorouracilo); anti-metabolitos (tales como metotrexato); agentes alquilantes (tales como temozolomida (TEMODAR™ de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), ciclofosfamida); inhibidores de farnesil-proteína-transferasa (tales como, SARASAR™(4-[2-[4-[(1R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il]-1-piperidinil]-2-oxohexil]-1-piperidinacarboxamida, o SCH 66336 de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), tipifarnib (Zarnestra® o R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778,123 (un inhibidor de la farnesil-proteína-transferasa de Merck % Company, Whitehouse Station, New Jersey), BMS 214662 (un inhibidor de la farnesil-proteína-transferasa de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, New Jersey); inhibidores de la transducción de señales (tales como, Iressa (de Astra Zeneca Pharmaceuticals, England), Tarceva (inhibidores de EGFR-quinasa), anticuerpos para EGFR (por ejemplo, C225), GLEEVEC™ (inhibidor de la C-abl-quinasa de Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey); interferones tales como, por ejemplo, intron (de Schering-Plough Corporation), Peg-Intron (de Schering-Plough Corporation); combinaciones para terapia hormonal; combinaciones de aromatasa; ara-C, adriamicina, citoxan y gemcitabina.

30 Otros agentes anti-cáncerígenos (conocidos también como anti-neoplásicos) incluyen, aunque sin limitación, mostaza de uracilo, Clormetina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucilo, Pipobromán, Trietilenmelamina, Trietilenfosfotamina, Busulfano, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptourina, 6-Tioguanina, Fosfato de Fludarabina, Oxaliplatino, Leucovirina, Oxaliplatino (ELOXATIN™ de Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals, Francia), Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitramicina, Desoxicofomicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Tenipósido 17 $\alpha$ -Etimilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Propionato de Dromostanolona, Testolactona, Acetato de Megestrol, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Acetato de Medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, Goserelina, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitozantrona, Levamisol, Navelbino, Anastrazol, Letrozol, Capecitabina, Reloxafine o Hexametilmelamina.

40 45 50 55 Si se formulan como dosis fija, estos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en la presente memoria y el otro agente farmacéuticamente activo o tratamiento dentro de su intervalo de dosis. Por ejemplo, se ha encontrado que el inhibidor de CDC2, olomucina, actúa sinérgicamente con los agentes citotóxicos conocidos para inducir apoptosis (*J. Cell Sci.*, (1995) 108, 2897). Los compuestos de Fórmula III o Fórmula IV pueden administrarse también en secuencia con agentes anti-cáncerígenos o citotóxicos conocidos cuando resulta inapropiada una formulación de combinación. La invención no está limitada a la secuencia de administración; pueden administrarse compuestos de Fórmula III o Fórmula IV antes o después de la administración del agente anti-cáncerígeno o citotóxico conocido. Por ejemplo, la actividad citotóxica del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina, flavopiridol, es afectada por la secuencia de administración con los agentes anti-cáncerígenos. *Cancer Research*, (1997) 57, 3375. Dichos métodos son conocidos por los expertos en la técnica, así como también por los médicos de cabecera.

55 Por consiguiente, en un aspecto, esta invención incluye las combinaciones que comprenden una cantidad de por lo menos un compuesto de Fórmula III o Fórmula IV, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad de uno o más tratamientos anti-cáncerígenos y agentes anti-cáncerígenos enumerados anteriormente donde las cantidades de compuestos/tratamientos dan como resultado el efecto terapéutico deseado.

60 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante una variedad de ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ilustrativos que se describen a continuación se han llevado a cabo con los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales.

65 Esta invención está también dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de Fórmula III o Fórmula IV o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar

constituidos por desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95% de ingrediente activo. Los vehículos sólidos apropiados son conocidos en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas pueden usarse en forma de dosificación sólida apropiadas para administración oral. Pueden encontrarse ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación 5 para varias composiciones en A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>a</sup> Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo, pueden mencionarse agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o para adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones de forma líquida pueden incluir también soluciones para administración intranasal. 10

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma pulverulenta, las cuales, pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como gas comprimido 15 inerte, por ejemplo, nitrógeno.

Asimismo se incluyen preparaciones de forma sólida que se convertirán poco tiempo antes del uso en preparaciones de forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. 20

Los compuestos de la invención pueden ser administrados también transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de cremas, lociones, aerosoles, y/o emulsiones y pueden estar incluidas en un parche transdérmico de tipo de matriz o reservorio que son convencionales en la técnica para este propósito. 25

Los compuestos de esta invención pueden administrarse también subcutáneamente.

Preferiblemente el compuesto se administra por vía oral.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma la preparación se subdivide en dosis unitarias del tamaño apropiado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado. 30

La cantidad de compuesto activo en una dosis de preparación unitaria puede variar o puede ajustarse desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg, preferiblemente, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 35 50 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosis real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad del trastorno que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular se elige de acuerdo 40 con la experiencia en la técnica. Por razones de conveniencia, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se requiera.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables se regulará de acuerdo con la opinión del médico de cabecera considerando factores tales como la edad, 45 el estado y el peso del paciente así como también la gravedad de los síntomas que se están tratando. El régimen de dosificación diario típico recomendado para administración oral puede estar en un intervalo desde aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 500 mg/día, preferiblemente 1 mg/día hasta 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

Otro aspecto de la invención es un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la Fórmula III o Fórmula IV o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. 50

Otro aspecto más de la invención es un kit que comprende una cantidad de por lo menos un compuesto de la Fórmula III o Fórmula IV o una de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto y una cantidad de por lo menos un agente anti-cáncerígenos y/o terapia anti-cáncerígena tal como se indicó en lo que antecede, donde las cantidades de dos o más ingredientes dan como resultado el efecto terapéutico deseado. 55

La invención descrita en la presente memoria se ilustra mediante las siguientes preparaciones y ejemplos que no deben considerarse limitativos del alcance de la descripción. Vías mecanísticas alternativas y estructuras análogas resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

Cuando se presentan los datos de NMR, los espectros de <sup>1</sup>H se obtuvieron en aparatos Varian VXR-200 (200 MHz, 1H), Varian Gemini-300 (300 MHz) o XL-400 (400 MHz) y se expresan como ppm en sentido descendente 60 desde Me<sub>4</sub>Si, indicando entre paréntesis el número de protones, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento en Hertzios. Cuando se presentan datos de CL/EM (cromatografía de líquidos/espectro de masas), los análisis se efectuaron usando un espectrómetro de masas Applied Biosystems API-100 y una columna Shimadzu SCL-10A LC: Altech platino C18, 3 micrómetros, 33 mm x 7mm DI; flujo en gradiente: 0 min -CH<sub>3</sub>CN al 10%, 5 min -CH<sub>3</sub>CN

# ES 2 297 203 T3

al 95%, 7 min -CH<sub>3</sub>CN al 95%, 7,5 min -CH<sub>3</sub>CN al 10%, 9 min - parada. Se dan los tiempos de retención y el ion principal observado.

Puede hacerse referencia a los siguientes disolventes y reactivos mediante sus abreviaturas entre paréntesis:

5

Cromatografía en capa fina: CCF

10

Diclorometano: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

15

Acetato de etilo: AcOEt o EtOAc

Metanol: MeOH

Trifluoroacetato: TFA

20

Trietilamina: Et<sub>3</sub>N o TEA

Butoxicarbonilo: n-Boc o Boc

25

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear: RMN

Cromatografía de líquidos - Espectrometría de masas: CL-MS

Espectrometría de masa de alta resolución: EMAR

30

Mililitros: ml

Milimoles: mmol

35

Microlitros:  $\mu$ l

Gramos: g

40

Miligramos: mg

45

Temperatura ambiente: aproximadamente 25°C.

## Ejemplos

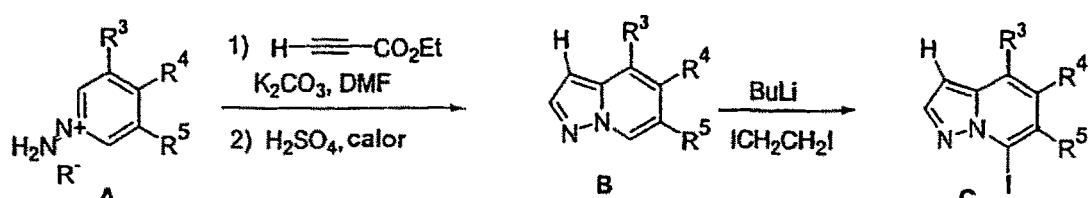
40

Los compuestos de tipo E pueden ser preparados como se ilustra en el esquema 1:

Esquema 1

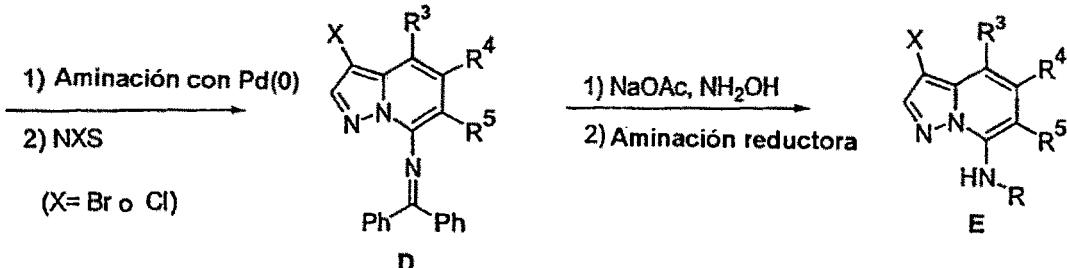
45

50



55

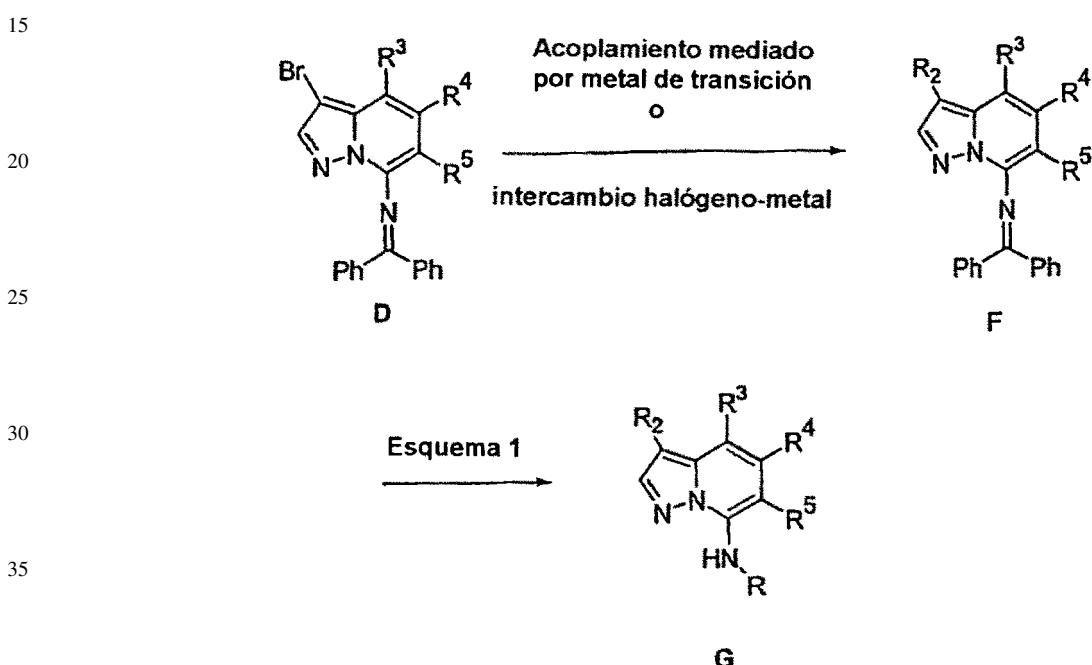
60



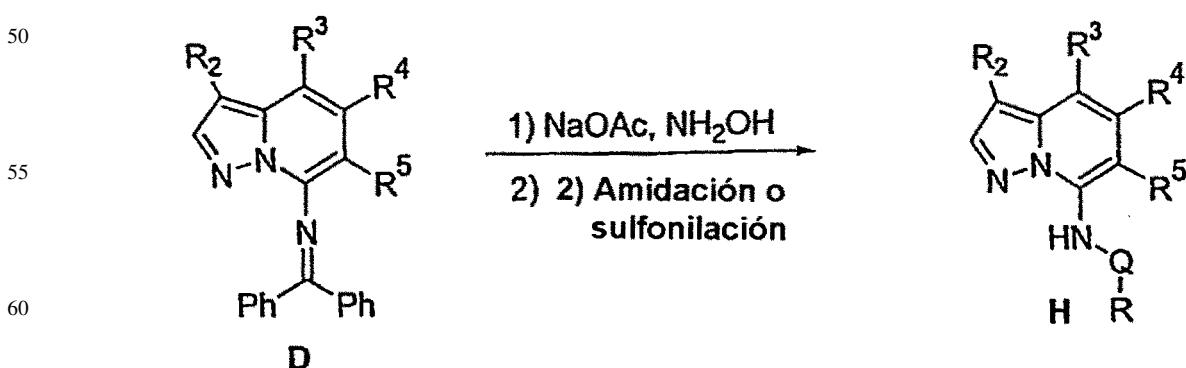
65

Las sales de 1-aminopiridinio A pueden ser preparadas mediante tratamiento de la piridina apropiadamente sustituida con O-(mesilsulfonil)hidroxilamina de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía (*Synthesis* 1977, 1-17). Las sales de piridinio del tipo A pueden ser tratadas con propiolato de etilo en presencia de  $K_2CO_3$  para dar un aducto cíclico que puede ser descarboxilado en presencia de un ácido fuerte obteniéndose los compuestos de tipo B (*J. Med. Chem.*, 2001, 44, 2691-2694). La litación regioselectiva y la yodación subsiguiente suministra el derivado de 7-yodo del tipo C (*J. Org. Chem.*, 1992, 57, 5538 y *Synthesis*, 2000, 12, 1727-1732). El tratamiento de C en condiciones de aminación catalizada por Pd proporciona el correspondiente compuesto intermedio de benzofenona-imina que puede ser bromado regioselectivamente a su vez mediante tratamiento con N-bromosuccinimida en acetonitrilo. La imina puede ser liberada mediante tratamiento en condiciones de intercambio de amina seguido por aminación reductora para suministrar el tipo bencílico correspondiente del compuesto E.

Esquema 2

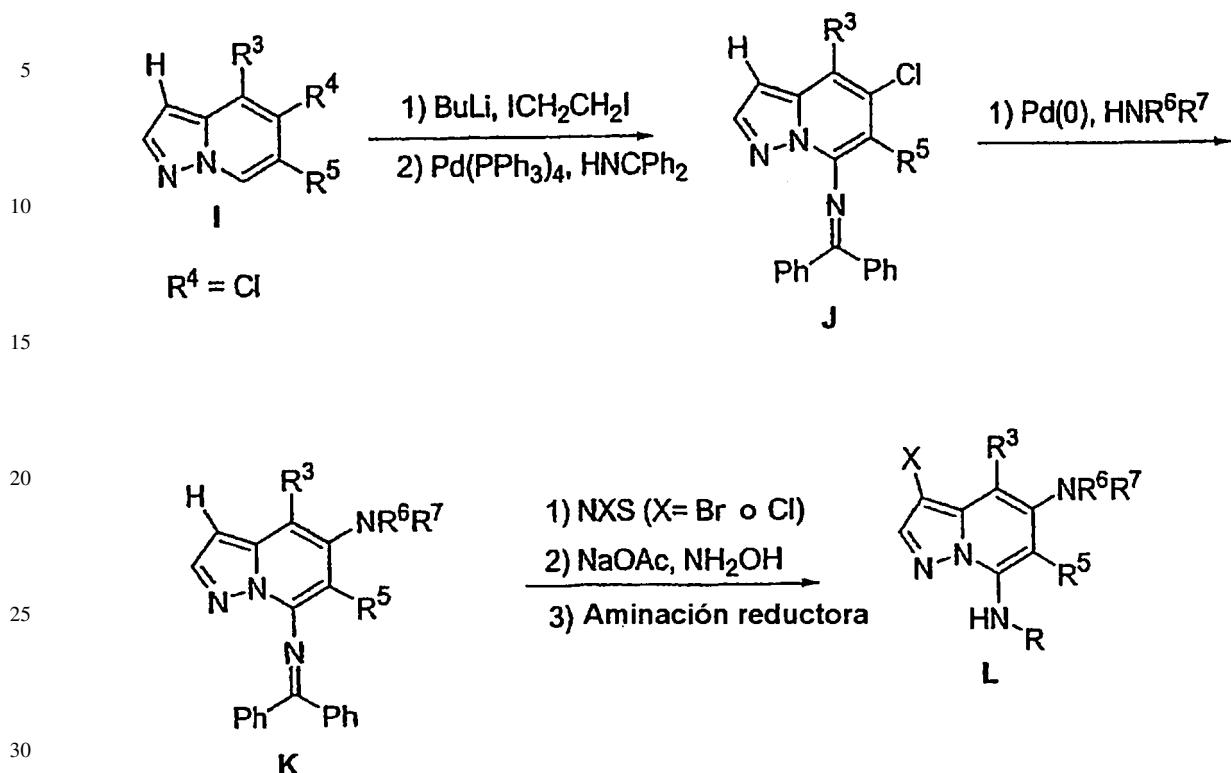


Esquema 3

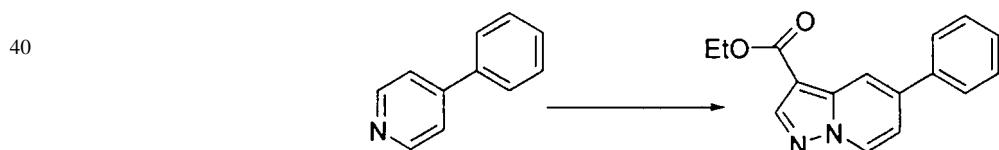


65 El intercambio de amina seguido ya sea por tratamiento de D con un cloruro de ácido o bien cloruro de sulfonilo en presencia de una base, tal como piridina proporciona compuestos del tipo estructural H.

Esquema 4



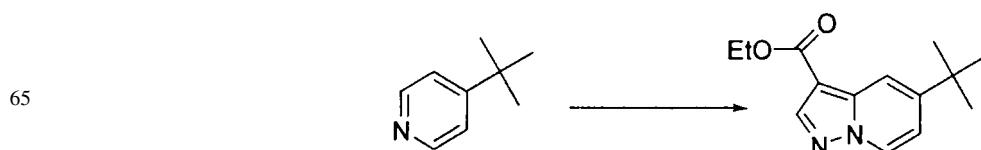
35 El tratamiento del compuesto I ( $R^4 = Cl$ ) en condiciones análogas a las descritas en el Esquema 1 proporcionará el aducto de 4-Cl imina deseado. Las condiciones de aminación mediadas por Pd (Ref) en este caso deben suministrar el aducto de amina deseado K. La halogenación electrófila seguida por desprotección de imina y aminación reductora subsiguiente del compuesto intermedio de anilina resultante (de acuerdo con el Esquema 1) debe proporcionar los aductos amínico deseados del tipo L.



#### Ejemplo de preparación 10

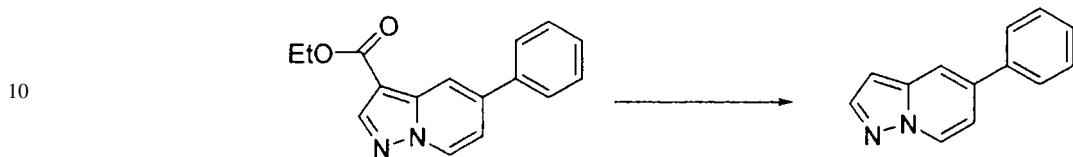
50 A una solución de 4-fenil-piridina (0,5 g; 3,22 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  (4 ml) a 0°C se añadió O-mesitoilhidroxilamina (0,69 g; 3,22 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  (4 ml) gota a gota obteniéndose una mezcla amarilla homogénea. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y 30 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se llevó a la siguiente transformación sin purificación. A una solución de la sal de piridina del anterior (3,22 mmoles) en DMF (10 ml) a la temperatura ambiente se añadió  $K_2CO_3$  (0,67 g; 4,83 mmoles) seguido por adición gota a gota de propiolato de etilo (0,36 ml; 3,54 mmoles). La mezcla heterogénea se agitó abierta al aire durante 14 horas, después de lo cual la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite en bruto se repartió entre  $Et_2O$  (30 ml) y agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con  $Et_2O$  (2 x 30 ml) y se reunieron las capas orgánicas. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 10 ml), se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CCF prep (8 x 1000  $\mu$ M) eluyendo con hexanos/ $EtOAc$  (4:1) para suministrar 0,51 g (59%) de un sólido amarillo [ $M + H = 267,0$ ].

#### Ejemplo de preparación 15



Mediante el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo de Preparación 10, excepto que se comenzó con 4-tert-butil piridina, la pirazolopiridina principal se preparó con un rendimiento del 40% en forma de un sólido rojizo [M + H = 247,0].

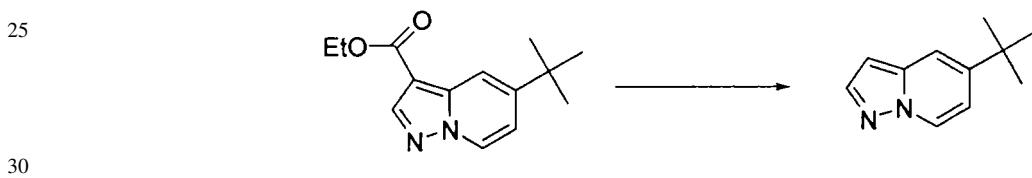
5 Ejemplo de preparación 20



15 A un matraz de fondo redondo cargado con el éster del Ejemplo de Preparación 10 (0,33 g; 1,2 mmoles) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 50% (v/v) (15 ml), y la mezcla resultante se sometió a refluo durante 4 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y luego se trató de forma consecutiva con NaOH 2M (10 ml) seguido por NaHCO<sub>3</sub> sólido (2 g). Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml), se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CCF preparativa (8 x 1000 μM) eluyendo con hexanos/ EtOAc (5:1) obteniéndose 0,15 g (63%) de un sólido rosa [M + H = 195,0].

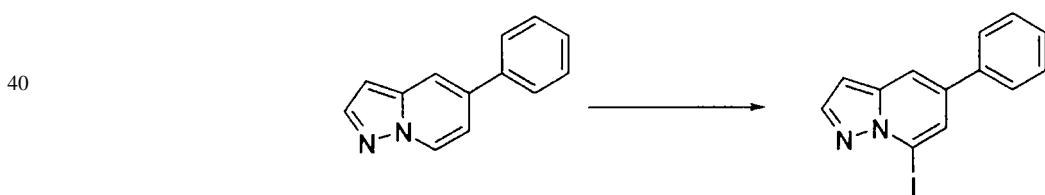
20

Ejemplo de preparación 25



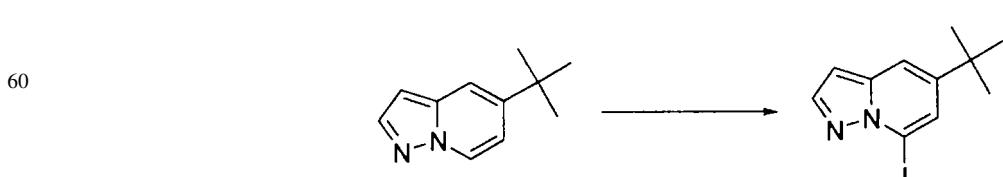
30 Por el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo de Preparación 20, excepto que se comenzó con el éster del Ejemplo de Preparación 15, se preparó la pirazolopiridina con un rendimiento de 80% en forma de un sólido amarillo claro [M + H = 175,0].

35 Ejemplo de preparación 30



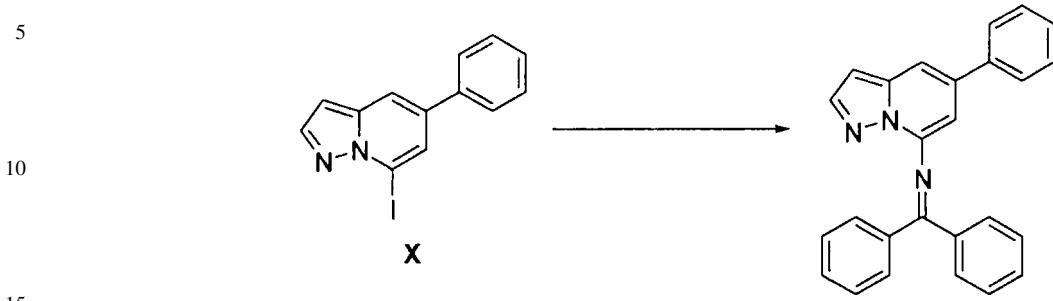
45 A una solución de pirazol del Ejemplo de Preparación 20 (0,15 g; 0,77 mmol) en THF (3 ml) a -78°C se le añadió n-BuLi (0,4 ml; 2,5 M en hexanos) gota a gota en el transcurso de 10 minutos. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C después de lo cual se añadió una solución de diyodoetano (0,26 g; 0,92 mmol) en THF (2 ml) gota a gota en el transcurso de 5 minutos. La mezcla se agitó durante 3,5 horas a -78°C después de lo cual se añadieron 50 solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 ml), y se reunieron las capas orgánicas. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CCF preparativa (8 x 1000 μM) eluyendo con hexanos/EtOAc (5:1) obteniéndose 0,14 g (55%) de un sólido amarillo [M + H = 321,1].

55 Ejemplo de preparación 35



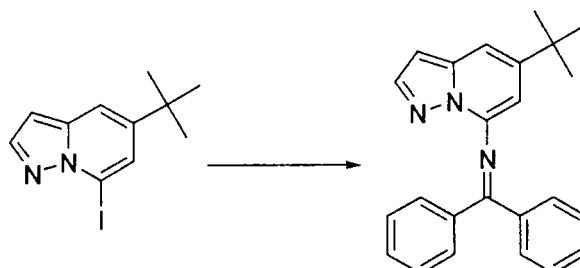
65 Por el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo de Preparación 30, excepto que se comenzó con el éster del Ejemplo de Preparación 25, se preparó el derivado yodado con un rendimiento de 85% en forma de un sólido amarillo claro [M + H = 301,0].

## Ejemplo de preparación 40



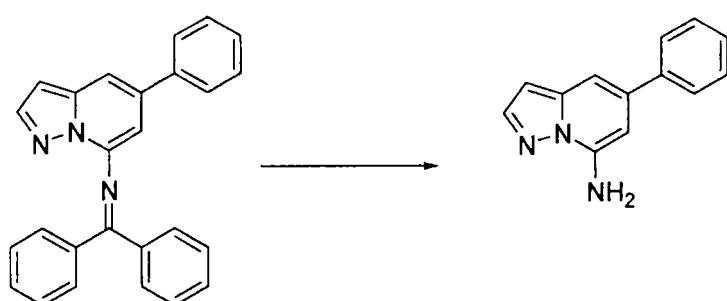
A un matraz de fondo redondo cargado con  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9,0 mg; 0,042 mmol), BINAP racémico (39 mg; 0,063 mmol), y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,27 g; 0,84 mmol) se añadió tolueno (1,5 ml) para obtener una solución anaranjada. Se añadió yoduro X (del Ejemplo de Preparación 30, 0,14 g; 0,42 mmol) en tolueno (1,5 ml) gota a gota seguido por adición de benzofenona-imina (0,10 ml; 0,63 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 14 horas y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (7 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado resultante se concentró a presión reducida obteniéndose un aceite pardo/anaranjado. El producto en bruto se purificó mediante CCF preparativa (8 x 1000  $\mu\text{M}$ ) eluyendo con hexanos/ $\text{EtOAc}$  (5:1) obteniéndose 0,12 g (76%) de un aceite anaranjado [ $\text{M} + \text{H} = 374,1$ ].

## Ejemplo de preparación 45



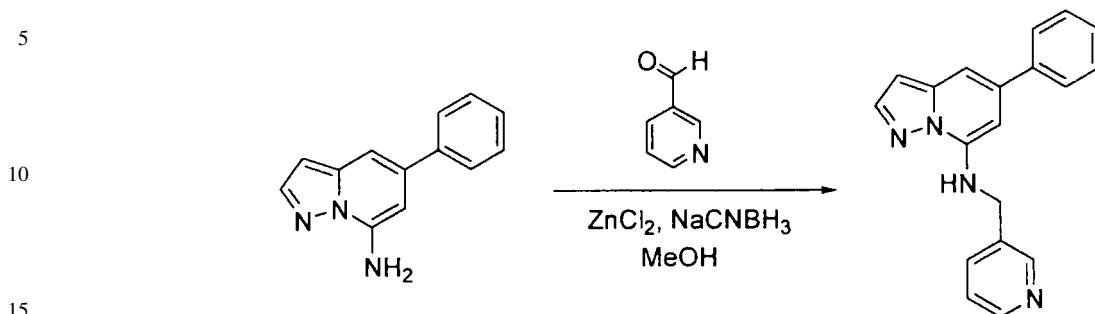
Por el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo de Preparación 40, excepto que se comenzó con el yoduro del Ejemplo de Preparación 35, se preparó el derivado amínico con un rendimiento de 83% en forma de un aceite anaranjado [ $\text{M} + \text{H} = 354,1$ ].

## Ejemplo de preparación 50



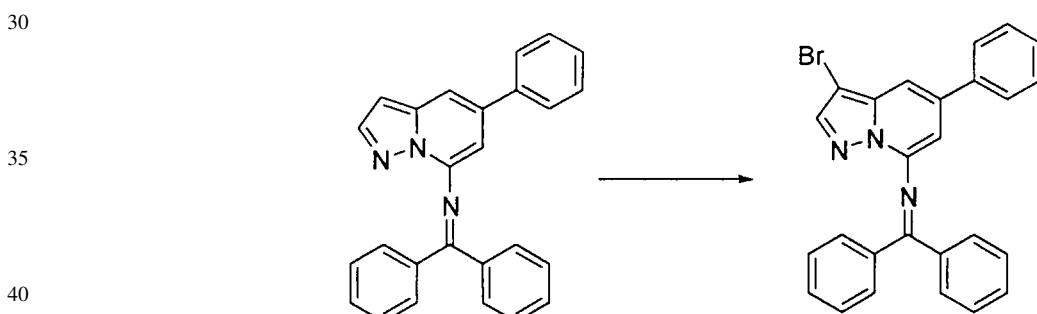
A una solución de la imina del Ejemplo de Preparación 40 (0,12 g; 0,32 mmol) en  $\text{MeOH}$  (2 ml) a la temperatura ambiente se añadió  $\text{NH}_2\text{OH HCl}$  (40 mg; 0,58 mmol) y  $\text{NaOAc}$  (64 mg; 0,78 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CCF preparativa (4 x 1000  $\mu\text{M}$ ) eluyendo con hexanos/ $\text{EtOAc}$  (5:1) obteniéndose 52 mg (76%) de un sólido amarillo claro [ $\text{M} + \text{H} = 210,0$ ].

## Ejemplo de preparación 55



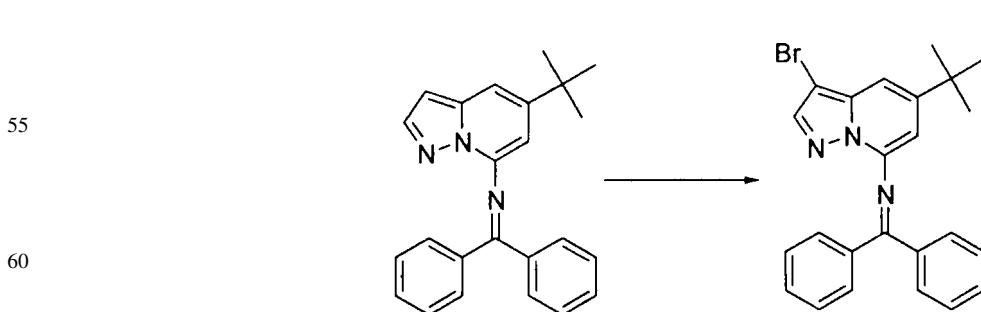
A una solución de anilina del Ejemplo de Preparación 50 (50 mg; 0,24 mmol) en MeOH (2 ml) a la temperatura ambiente se añadió  $ZnCl_2$  (57 mg; 0,42 mmol) y 3-piridino-carboxaldehído (28  $\mu$ L; 0,30 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente después de lo cual se añadió  $NaCnBH_3$  (19 mg; 0,30 mmol). La mezcla se calentó en reflujo durante 14 horas, se enfrió a la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se repartió entre  $CH_2Cl_2$  (5 ml) y  $NaOH$  2M (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 reunieron. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 4 ml), se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CCF preparativa (8 x 1000  $\mu$ M) eluyendo con  $CH_2Cl_2$ /MeOH (20:1) obteniéndose 36 mg (50%) de un aceite amarillo [ $M + H = 301,0$ ].

## Ejemplo de preparación 60



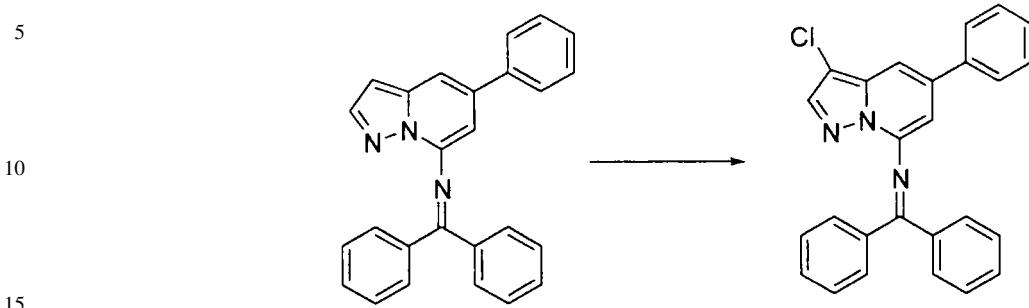
Se trató una solución de la imina (92 mg; 0,25 mmol) del Ejemplo de Preparación 40 en  $CH_3CN$  (2 ml) a 0°C con NBS (35 mg; 0,20 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante CCF preparativa (4 x 1000  $\mu$ M) eluyendo con hexanos/EtOAc (5:1) obteniéndose 92 mg (80%) de un aceite anaranjado [ $M + H = 452,1$ ].

## Ejemplo de preparación 65



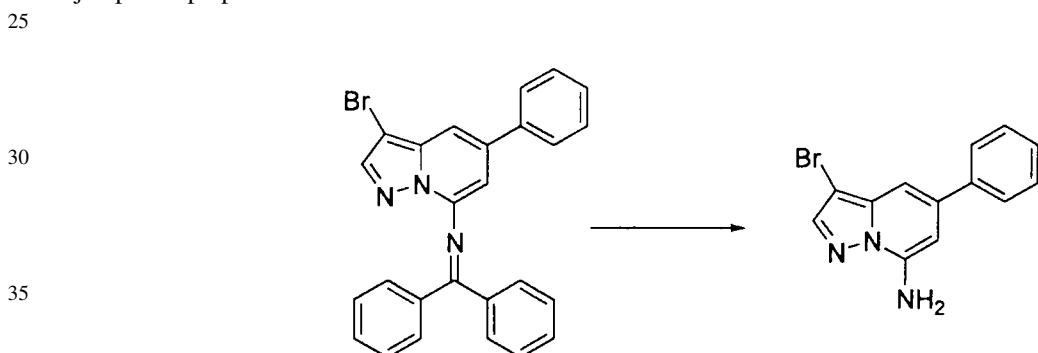
Por el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo de Preparación 60, excepto que se comenzó con la amina del Ejemplo de Preparación 45, se preparó el derivado bromado con un rendimiento de 88% en forma de un aceite anaranjado [ $M + H = 434,1$ ].

## Ejemplo de preparación 67



20 Se trató una solución de la imina (0,12 g; 0,32 mmol) del Ejemplo de Preparación 40 en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 ml) a  $0^\circ\text{C}$  con NCS (39 mg; 0,29 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante CCF preparativa (4 x 1000  $\mu\text{M}$ ) eluyendo con hexanos/EtOAc (5 : 1) obteniéndose 104 mg (80%) de un aceite anaranjado [ $\text{M} + \text{H} = 408,1$ ].

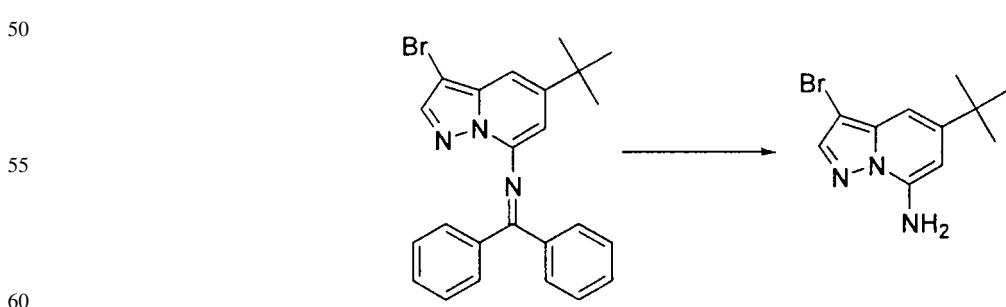
## Ejemplo de preparación 70



40 A una solución de la imina (92 mg; 0,20 mmol) del Ejemplo de Preparación 60 en MeOH (2 ml) a la temperatura ambiente se añadió  $\text{NH}_2\text{OH HCl}$  (31 mg; 0,45 mmol) y NaOAc (49 mg; 0,60 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CCF preparativa (4 x 1000  $\mu\text{M}$ ) eluyendo con hexanos/EtOAc (5:1) obteniéndose 47 mg (80%) de un aceite amarillo claro [ $\text{M} + \text{H} = 290,0$ ].

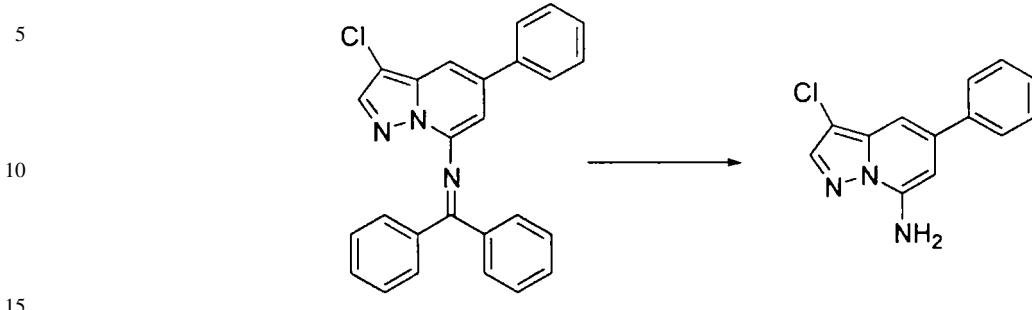
45

## Ejemplo de preparación 75



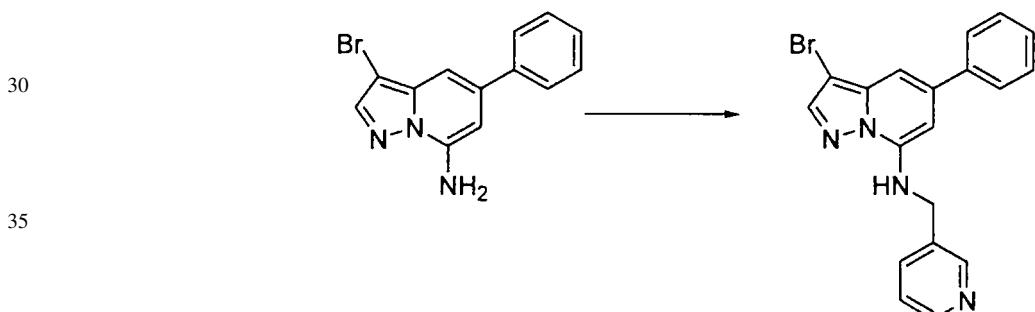
65 Por el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo de Preparación 70, excepto que se partió de la amina del Ejemplo de Preparación 65, se preparó el derivado amínico con un rendimiento de 80% en forma de un sólido blancuzco [ $\text{M} + \text{H} = 268,0$ ].

## Ejemplo de preparación 77



20 A una solución de imina (0,16 g; 0,40 mmol) del Ejemplo de Preparación 65 en MeOH (2 ml) a la temperatura ambiente se añadió NH<sub>2</sub>OH HCl (51 mg; 0,73 mmol) y NaOAc (80 mg; 0,97 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CCF preparativa (4 x 1000  $\mu$ M) eluyendo con hexanos/EtOAc (5:1) obteniéndose 65 mg (67%) de un sólido amarillo claro [M + H = 244,0].

## 25 Ejemplo de preparación 80



45 A una solución de la anilina del Ejemplo de Preparación 70 (50 mg; 0,17 mmol) en MeOH (2 ml) a la temperatura ambiente añadieron ZnCl<sub>2</sub> (41 mg; 0,30 mmol) y 3-piridincarboxaldehido (21  $\mu$ L; 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente después de lo cual se añadió NaCHB<sub>3</sub> (14 mg; 0,22 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas, se enfrió a la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) y NaOH 2 M (2 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 4 ml) y las capas orgánicas se reunieron. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 4 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CCF preparativa (8 x 1000  $\mu$ M) eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) obteniéndose 42 mg (66%) de un semisólido amarillo [M + H = 379,1].

50

## Ejemplos 200-204

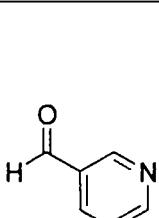
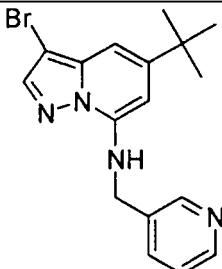
55 Siguiendo el procedimiento expuesto en el Ejemplo 80 pero utilizando los derivados de anilina preparados (Ejemplo de Preparación 50) indicados en la Tabla 2 y aldehídos comercialmente disponibles, se prepararon los aductos (Productos) de pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos.

60

65

TABLA 2

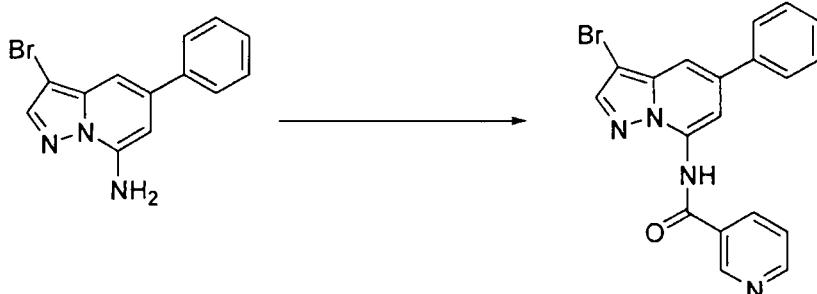
Ej.	Anilina de Ej. de Prep.	Aldehido	Producto	1. Rend. (%) 2. $MH^+$ 3. P. f. (°C)
200	70			1. 29 2. 379,1
201	70			1. 39 2. 381,1 3. 121-123
202	77			1. 50 2. 335,1 3. 141-143
203	77			1. 49 2. 336,1 3. 161-164

5	204	75			1. 35 2. 359,1
---	-----	----	---	--	-------------------

15

## Ejemplo 205

20



25

30

35 El tratamiento del núcleo de la amina del Ejemplo de Preparación 70 con cloruro de ácido de 3-piridina en presencia de piridina como base proporciona el derivado de amina correspondiente.

## Ejemplo 206-210

40 Siguiendo el procedimiento expuesto en el Ejemplo 205 pero empleando diversos núcleos de anilina según se indica, haciendo reaccionar con los cloruros de ácido designados como se muestra en la Tabla 3, se preparan los aductos (Productos) de pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos acilados en N8.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

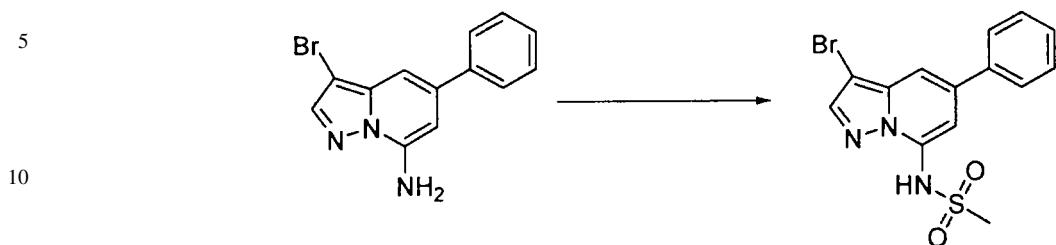
60

65

TABLA 3

Ej.	Anilina de Ej. de Prep.	Cloruro de ácido	Producto
206			
207			
208			
209			
210			

## Ejemplo 211



15 El núcleo de anilina del Ejemplo de Preparación 70 se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de piridina para obtener el producto.

## 20 Ejemplo 212

Siguiendo el procedimiento expuesto en el Ejemplo 211 pero utilizando diversos núcleos de anilina según se indica, haciendo reaccionar con los cloruros de ácido designados como se indica en la Tabla 4, se preparan los aductos (Productos) de pirazolo[1,5a]piridina sustituidos sulfonados en N8.

25

TABLA 4

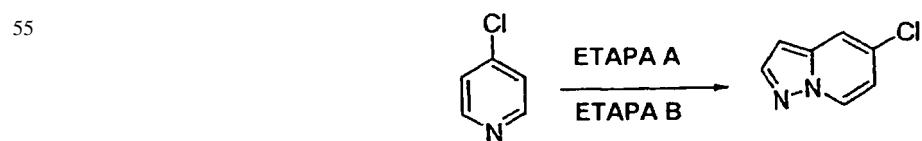
Ej.	Anilina de Ej. de Prep.	Cloruro de sulfonilo	Producto
35 212			
40 213			

60

65

5	214			
10	215			
15	216			
20	217			
25				
30				
35				
40				
45				
50				

Ejemplo de preparación 100



Etapa A

65 El tratamiento de 4-cloropiridina en las condiciones descritas en el Ejemplo de Preparación 10 basado en la bibliografía precedente proporciona el aducto de 3-carboetoxi-4-cloro-pirazolo[1,5-a]piridina deseado.

## Etapa B

El tratamiento del producto de la Etapa A en las condiciones descritas en el Ejemplo de Preparación 20 proporciona el aducto de 4-cloro deseado.

5

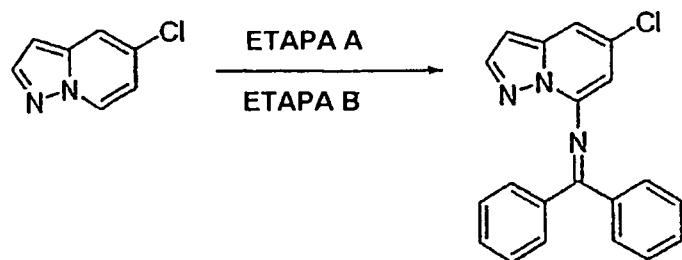
## Ejemplo de preparación 101

## Etapa A

10

15

20



El tratamiento del aducto de 4-cloro del Ejemplo de Preparación 100 con *n*-BuLi seguido por diyodoetano suministra el aducto de 7-yodo deseado de acuerdo con el Ejemplo de Preparación 30.

30

## Etapa B

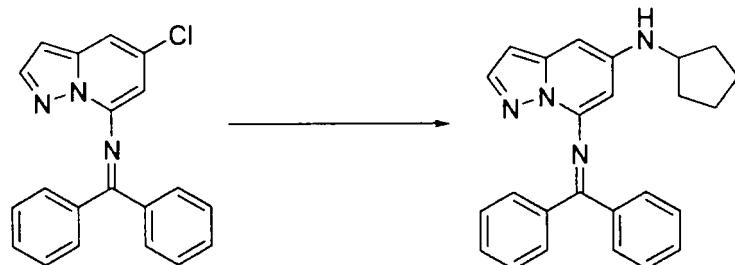
El tratamiento del aducto de 7-yodo de la Etapa A en condiciones de aminación de Buchwald de acuerdo con el Ejemplo de Preparación 40 forma el aducto de imina.

35

## Ejemplo de preparación 102

40

45



50

El tratamiento del aducto de 4-cloro del Ejemplo de Preparación 101 en condiciones de aminación catalizadas con Pd(0) empleando ciclopentilamina proporciona el aducto de amina deseado.

55

## Ejemplos de preparación 103-112

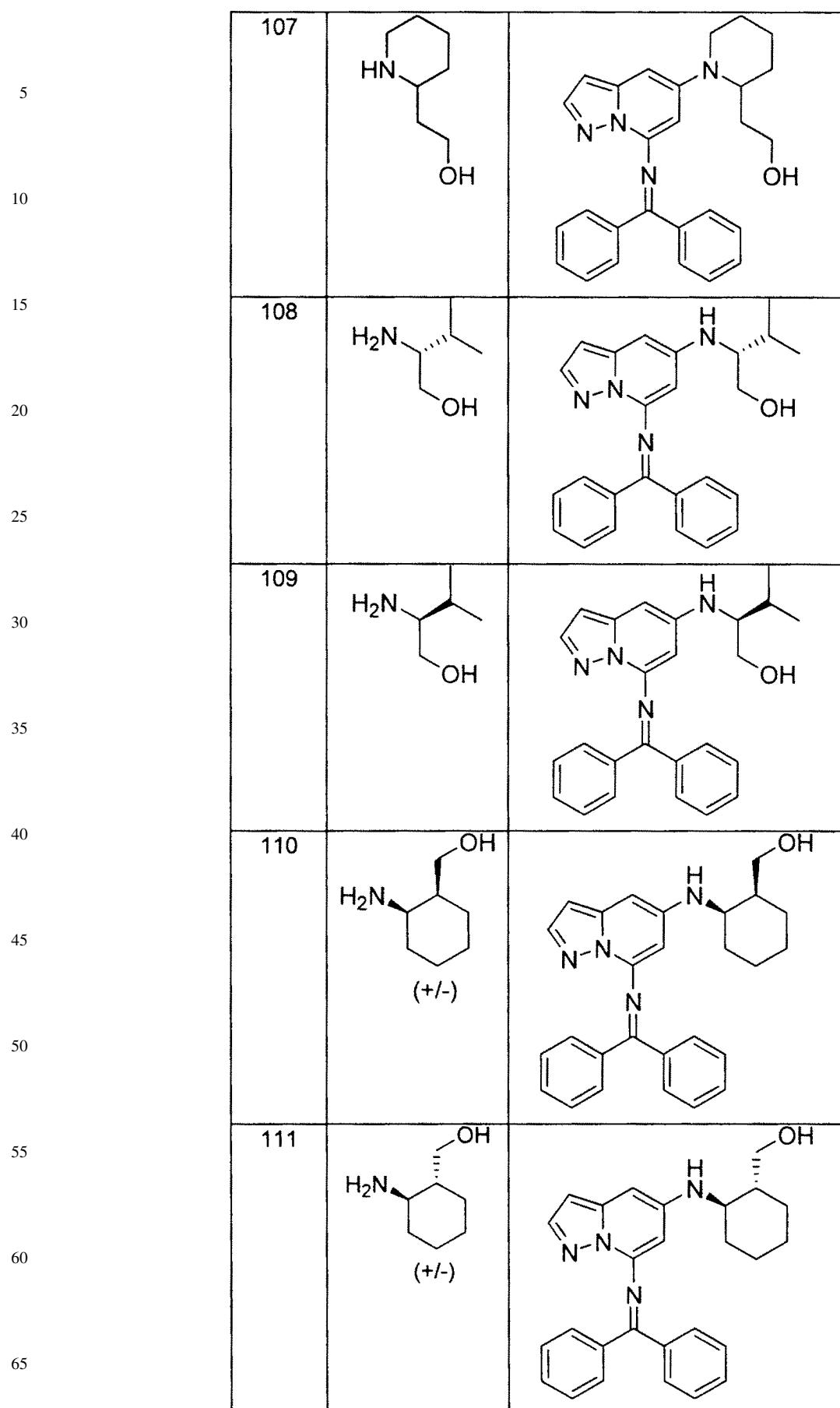
Siguiendo el procedimiento expuesto en el Ejemplo 102 excepto que se utilizan las aminas indicadas (Tabla 5), se preparan los aductos (Productos) de imina de pirazolo[1,5-a]piridina.

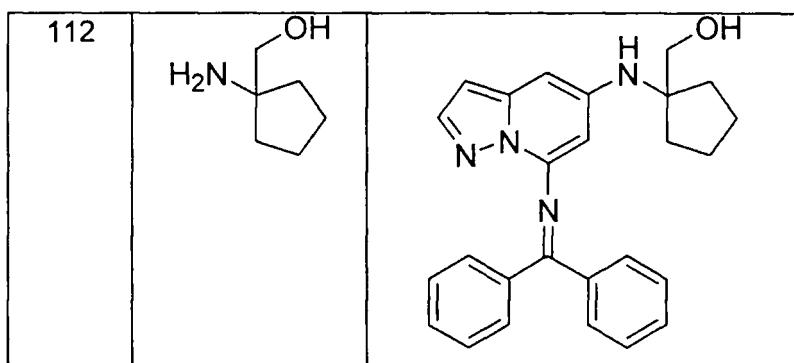
60

65

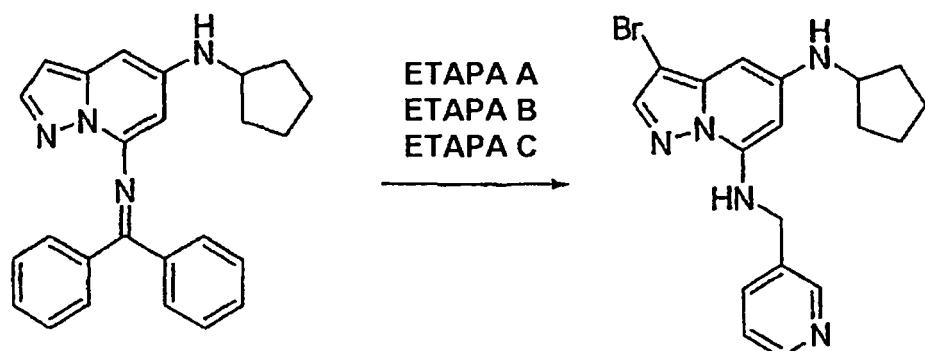
TABLA 5

Ej. de Prep.	Amina	Producto
103		
104		
105		
106		



5  
10  
15

Ejemplo 300

20  
25  
30

35 Etapa A

El tratamiento de la imina del Ejemplo de Preparación X con NBS en CH<sub>3</sub>CN proporciona el aducto de 3-Br correspondiente de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo de Preparación 60.

40  
45

Etapa B

El tratamiento del aducto de 3-Br de la Etapa A en las condiciones descritas en el Ejemplo de Preparación 70 proporciona el derivado de anilina correspondiente.

50

Etapa C

El tratamiento del derivado de anilina de la Etapa B en las condiciones de aminación reductora descritas en el Ejemplo 80 y empleando 3-piridinacarboxaldehído proporciona el compuesto del título.

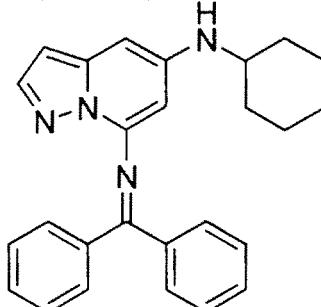
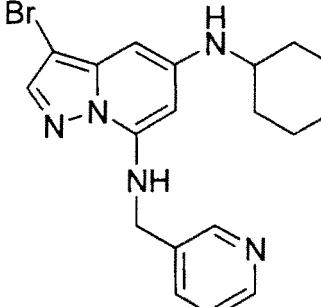
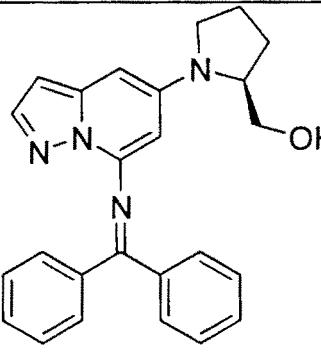
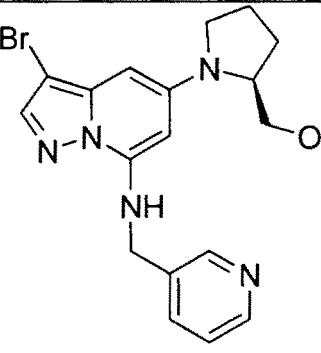
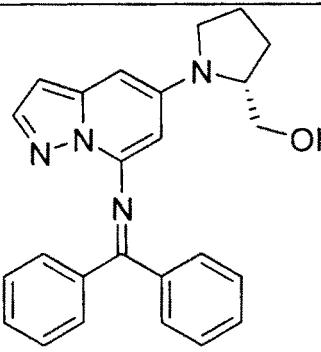
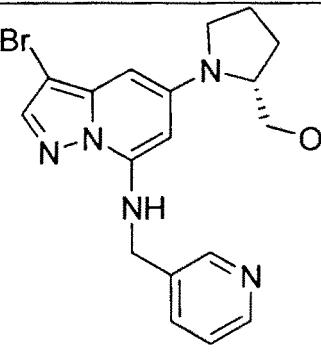
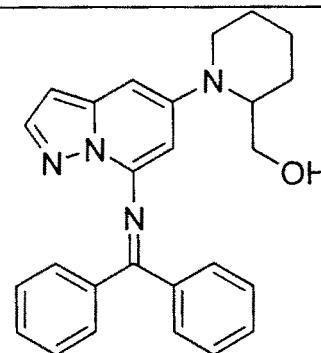
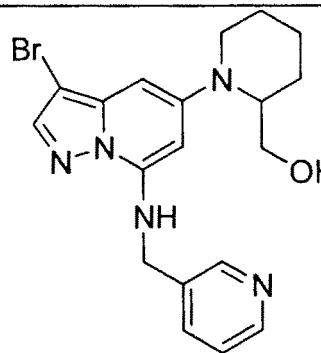
55  
60

Ejemplos 301-310

Siguiendo el procedimiento expuesto en el Ejemplo 300 excepto que se utilizan las iminas de los Ejemplos de Preparación 103-112 y 3-piridinacarboxaldehído (Tabla 6), se preparan los aductos (Productos) de pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos finales.

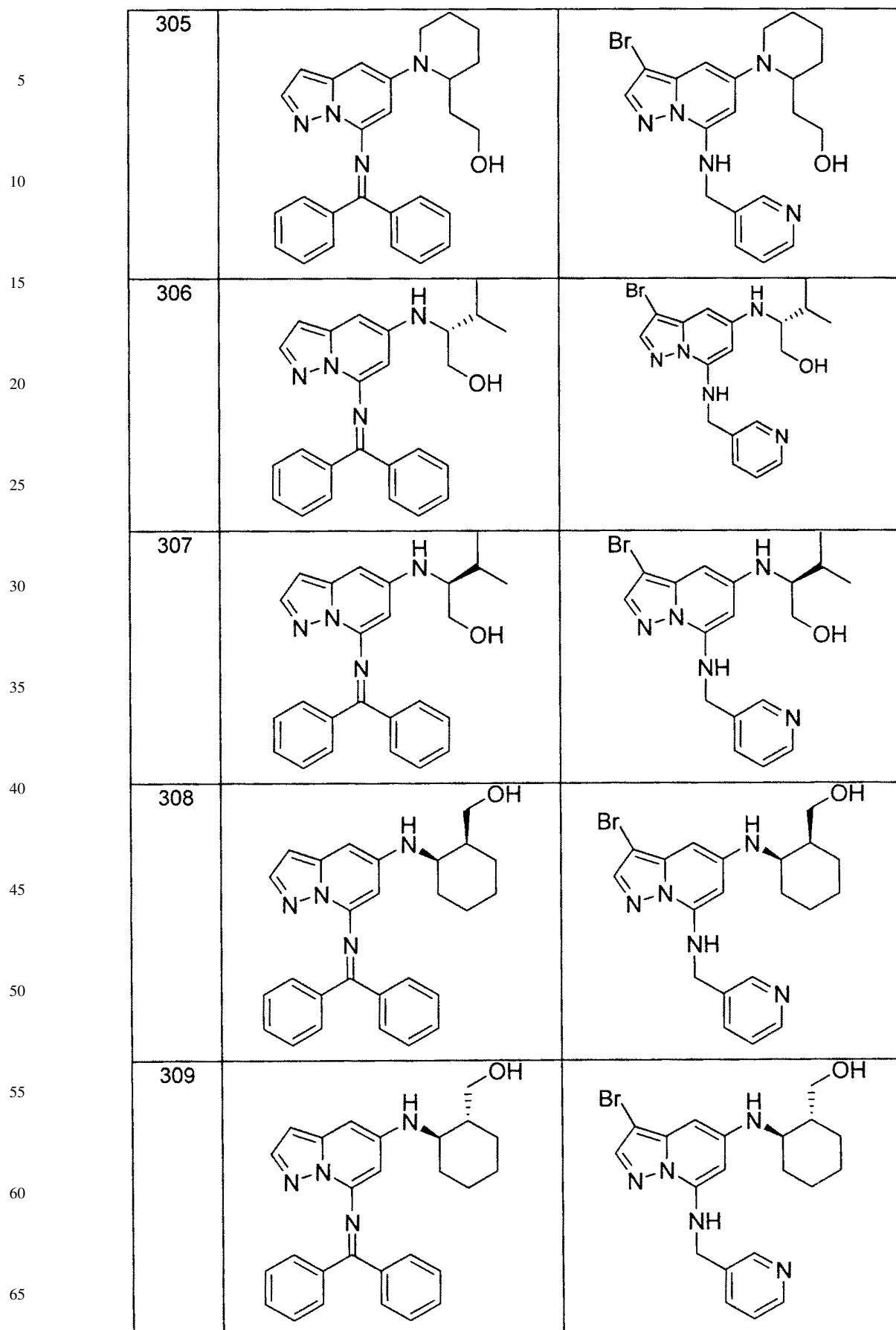
65

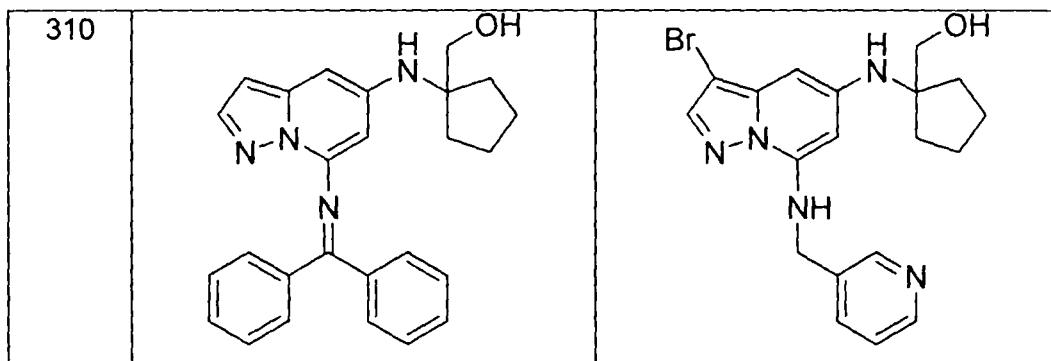
TABLA 6

Ej.	Imina	Producto
301		
302		
303		
304		

60

65



*Valoración*

Construcciones de baculovirus: se clonó el gen de ciclina E en pVL1393 (Pharmingen, La Jolla, California) por

20 PCR, con adición de 5 residuos de histidina en el extremo amino para permitir la purificación sobre resina con níquel. La proteína expresada tenía un tamaño de aproximadamente 45kDa. Se clonó la CDK2 en pVL1393 por PCR, con adición de un marcador de epítopo de hemaglutinina en el extremo carboxi (YDVPDYAS). La proteína expresada tenía un tamaño de aproximadamente 34kDa.

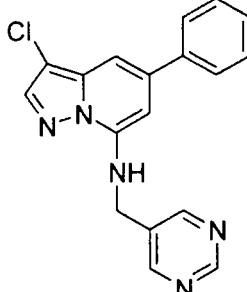
25 *Producción de enzimas:* Los baculovirus recombinantes que expresan ciclina E y CDK2 se co-infectaron en células SF9 de igual multiplicidad de infección (MOI = 5), durante 48 horas. Se recolectaron las células por centrifugación a 1000 rpm durante 10 minutos, y luego los sedimentos se lisaron sobre hielo durante 30 minutos en cinco veces el volumen de sedimentos del tampón de lisis que contenía Tris 50mM, pH 8,0, 150mM NaCl, NP40 al 1%, DTT 1mM e inhibidores de proteasa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). Los lisados se centrifugaron a 15000 rpm durante 10 minutos y se retuvo el líquido sobrenadante. Se lavaron tres veces 5 ml de perlas de níquel (para un litro de células SF9) en un tampón de lisis (Qiagen GmbH, Alemania). Se añadió imidazol al líquido sobrenadante de baculovirus hasta una concentración final de 20mM, y luego se incubaron con las perlas de níquel durante 45 minutos a 4°C. Las proteínas se eluyeron con tampón de lisis que contenía imidazol 250mM. El eluato se dializó durante una noche en 2 litros de tampón de quinasa que contenía Tris 50 mM, pH 8,0, DTT 1mM, MgCl<sub>2</sub> 10mM, ortovanadato de sodio 100μM y glicerol al 20%. La enzima se conservó en partes alícuotas a -70°C.

30 *Valoración in vitro de quinasa:* Las valoraciones de ciclina E/CDK2-quinasa se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos con baja unión de proteínas (Corning Inc, Corning, New York). La enzima se diluyó hasta una concentración final de 50 μg/ml en tampón de quinasa que contenía Tris 50mM, pH 8,0, MgCl 10mM, DTT 1mM y ortovanadato 40 de sodio 0,1mM. El sustrato usado en estas reacciones fue un péptido biotinilado derivado de la histona H1 (de Amersham, UK). El sustrato se descongeló en hielo y se diluyó hasta 2 μM en tampón de quinasa. Los compuestos se diluyeron en DMSO al 10% hasta las concentraciones deseadas. Para cada reacción de quinasa se mezclaron 20 μl de la solución de 50 μg/ml de enzima (1 μg de enzima) y 20 μl de la solución de sustrato 2 μM, y luego se reunieron con 10 μl del compuesto diluido en cada pocillo de valoración. La reacción de quinasa se inició por adición de 50 μl 45 de ATP 2 μM y 0,1 μCi de <sup>33</sup>P-ATP (de Amersham, UK). La reacción prosiguió durante una hora a la temperatura ambiente. La reacción se interrumpió añadiendo 200 μl de tampón de interrupción que contenía Triton X-100 al 0,1%, ATP 1mM, EDTA 5mM, y 5 mg/ml de perlas de SPA revestidas de estreptavidina (de Amersham, UK) durante 15 minutos. Las perlas de SPA fueron luego capturadas en una placa filtrante de GF/B de 96 pocillos (Packard/Perkin 50 Elmer Life Sciences) usando una cosechadora universal Filtermate (Packard/Perkin Elmer Life Sciences.). Las señales no específicas fueron eliminadas lavando las perlas dos veces con NaCl 2M y luego dos veces con NaCl 2M y con ácido fosfórico al 1%. Luego se midió la señal radiactiva usando un contador de centelleo de líquidos TopCount de 50 96 pocillos (de Packard/Perkin Elmer Life Sciences).

55 *Determinación de la CI<sub>50</sub>:* Se representaron gráficamente las curvas dosis-respuesta a la dosis a partir de los datos de inhibición generados, cada uno por duplicado, a partir de diluciones en serie de 8 puntos de compuestos inhibidores. La concentración del compuesto se representó gráficamente frente al porcentaje de actividad de quinasa, calculado por las cpm (cuentas por minuto) de las muestras tratadas divididas por las cpm de las muestras no tratadas. Para generar los valores de la CI<sub>50</sub>, las curvas dosis-respuesta se ajustaron luego a una curva sigmoidal patrón y se obtuvieron los 60 valores de la CI<sub>50</sub> mediante análisis de regresión no lineal. Los valores de la CI<sub>50</sub> así obtenidos para algunos compuestos representativos de la invención se muestran en la Tabla 17.

## ES 2 297 203 T3

TABLA 17

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> para CDK2 (μM)
	0,078

Como se ha demostrado anteriormente mediante el valor de ensayo, los compuestos de la presente invención exhiben excelente propiedades inhibidoras de CDK.

25

30

35

40

45

50

55

60

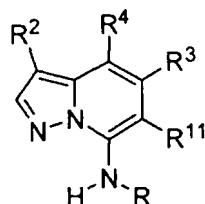
65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural:

5

10



15 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables

15

en donde:

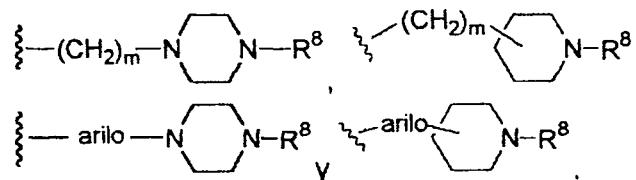
20 R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicclilalquilo, arilalquilo, cicloalquilo,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$  y  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ , en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicclilalquilo, cicloalquilo y arilalquilo pueden estar no sustituidos u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{SR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$  y  $\text{NO}_2$ ;

25

30  $\text{R}^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,  $\text{R}^9$ , alquilo, alquenilo, alquinilo, alquenilalquilo, alquinilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ , alquilo sustituido con 1-6 grupos  $\text{R}^9$ , pudiendo dichos grupos ser iguales o diferentes con cada  $\text{R}^9$  que se selecciona independientemente ,

30

35



40 en donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, arilalquilo y heterociclilo pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, cicloalquilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{SR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  y  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ ;

45

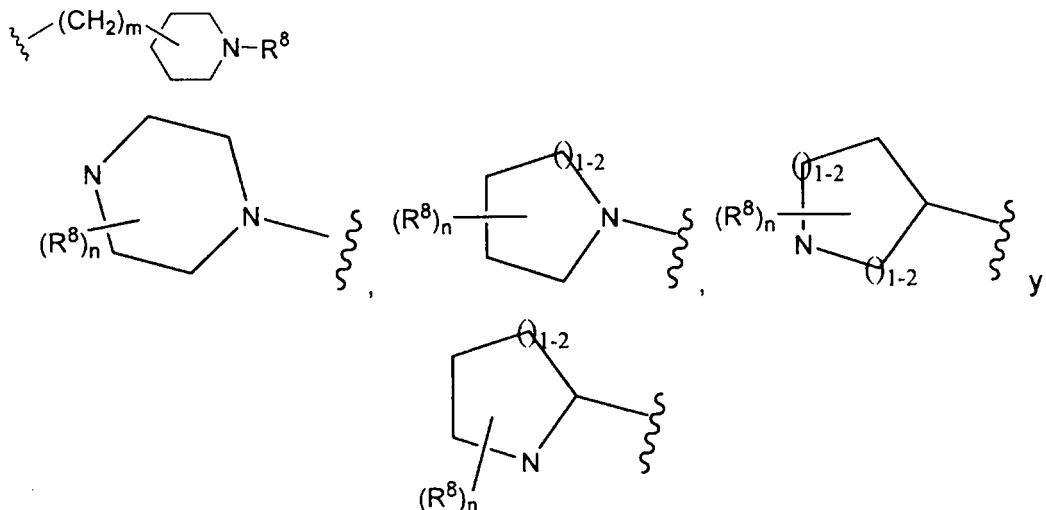
45  $\text{R}^3$  se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CF}_3$ , alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicclilalquilo, alquinilo, alquenilo,  $-(\text{CHR}^5)_n\text{-arilo}$ ,  $-(\text{CHR}^5)_n\text{-heteroarilo}$ ,  $-(\text{CHR}^5)_n\text{-OR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{CH}(\text{arilo})_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHR}^8$ ,

50

55

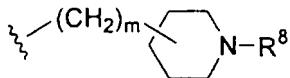
60

65



en donde cada uno de dichos arilo, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo para  $R^3$  y los restos de heterociclico cuyas estructuras se acaban de mostrar antes para  $R^3$  pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más restos, pudiendo dichos restos ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^5$ ,  $-(CR^4R^5)_nOR^5$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-(CR^4R^5)_nNR^5R^6$ ,  $-C(O_2)R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O_2)R^6$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  y  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en  $H$ , halógeno,  $CF_3$ , alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, alquinilo, alquenilo,  $-(CHR^5)_n$ -arilo,  $-(CHR^5)_n$ -heteroarilo,  $-(CHR^5)_n$ -OR<sup>6</sup>,  $-S(O_2)R^6$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ , cicloalquilo,  $-CH(arilo)_2$ ,  $-(CH_2)_m$ -NR<sup>8</sup>, y



, en donde cada uno de dichos arilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-C(O_2)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O_2)R^6$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  y  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ;

$R^5$  es  $H$ , alquilo o arilo;

$R^6$  se selecciona del grupo que consiste en  $H$ , alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicliclalquilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^5R^{10}$ ,  $-N(R^5)Boc$ ,  $-C(R^4R^5)OR^5$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^5$ ,  $-C(O)NR^5R^{10}$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O_2)R^7$ ,  $-S(O_2)NR^5R^{10}$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  y  $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ ;

$R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en  $H$ , alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidos con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicliclalquilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-N(R^5)Boc$ ,  $-(CR^4R^5)_nOR^5$ ,  $-C(O_2)R^5$ ,  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SR^5$ ,  $-S(O_2)R^7$ ,  $-S(O_2)NR^4R^5$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  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 estar unidos conjuntamente formando un resto de cicloalquilo o heterociclico, estando cada uno de dichos restos de cicloalquilo o heterociclico no sustituido u opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos  $R^9$ ;

$R^7$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo y arilalquilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en 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 del grupo que consiste en  $R^6$ ,  $-C(O)NR^5R^{10}$ ,  $-S(O_2)NR^5R^{10}$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)OR^6$  y  $-S(O_2)R^7$ ;

$R^9$  se selecciona del grupo que consiste en halógeno,  $CN$ ,  $NR^5R^{10}$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^5R^{10}$ ,  $-OR^6$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O_2)R^7$ ,  $-S(O_2)NR^5R^{10}$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  y  $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ ;

$R^{11}$  es  $H$ , alquilo o arilo;

$m$  es 0 a 4; y

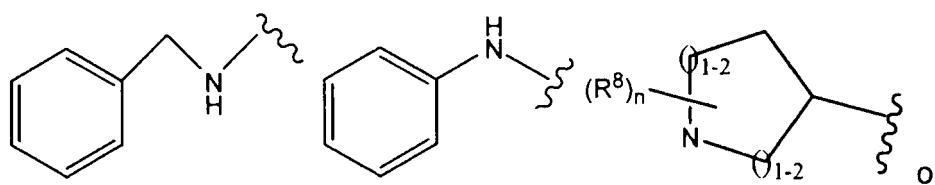
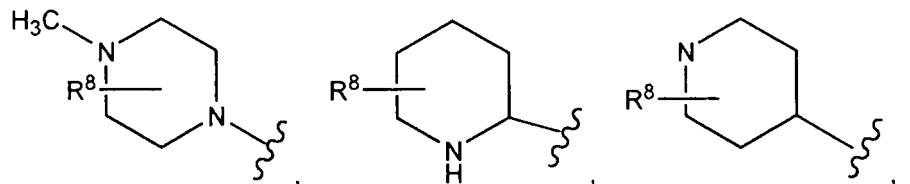
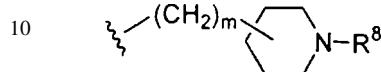
$n$  es 1-4.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual  $R$  se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,  $-S(O_2)R^7$  y  $-C(O)R^7$ , en donde cada uno de dichos alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidos de modo independiente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6C(O)R^8$  y  $-OR^6$ ; y  $R^7$  es alquilo, fenilo o piridilo, estando cada uno de dichos alquilo, fenilo y piridilo para  $R^7$  no sustituido u opcionalmente sustituidos con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno,  $CN$ ,  $CF_3$ , alquilo,  $-S(O_2)R^7$ ,  $-S(O_2)NR^6R^7$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ , y  $-N(R^6)C(O)R^8$ ;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, alquinilo, alquenilo, arilo, heteroarilo y -C(O)R<sup>7</sup>, en donde cada uno de dichos alquilo, alquinilo, alquenilo, arilo y heteroarilo pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub>, y -OR<sup>6</sup>;

5

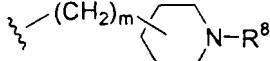
R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-arilo, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-heteroarilo, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, cicloalquilo, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CH(arilo)<sub>2</sub>,



en donde cada uno de dichos arilo, cicloalquilo y heteroarilo y las estructuras de heterociclico que se acaban de mostrar más arriba para R<sup>3</sup> pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidas de forma independiente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo, CN, arilo, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>5</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -C(=N-CN)-NH<sub>2</sub>, hidroxialquilo, aloxicarbonilo, -SR<sup>6</sup>, y OR<sup>5</sup>, con la condición de que ningún carbono adyacente a un átomo de nitrógeno en un anillo de heterociclico lleve un resto -OR<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, heteroarilo, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-arilo, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-heteroarilo,

45



-(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, cicloalquilo, -CH(arilo)<sub>2</sub> y

50 en donde cada uno de dichos arilo y heteroarilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituidos con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada resto independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, CF<sub>3</sub>, CN, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>5</sup> y -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> es R<sup>5</sup> es H, arilo o alquilo inferior;

55

R<sup>11</sup> es H, o alquilo inferior;

55

m es 0 a 2; y

n es 1 a 3.

60

3. El compuesto de la reivindicación 2 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual R se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencilo, piridilmetilo, pirazinilmetilo, piridazinilmetilo, pirimidinilmetilo, -S(O<sub>2</sub>)arilo, -S(O<sub>2</sub>)-heteroarilo, -S(O<sub>2</sub>)alquilo, -C(O)alquilo, -C(O)arilo, y C(O)-heteroarilo, en donde cada uno de dichos fenilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, alquilo, arilo y heteroarilo pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en Cl, Br, I, alquilo inferior, CF<sub>3</sub>, CN, -C(O)OR<sup>6</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -N(H)C(O)alquilo, alcoxi y -OH.

4. El compuesto de la reivindicación 3 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual R es fenilo no sustituido, piridilo no sustituido, bencilo cuyo fenilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más restos seleccionadas del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, y -N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, piridilmethyl cuyo piridilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más restos seleccionadas del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, y -N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, fenilsulfonilo cuyo fenilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionadas del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, -N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, o piridilsulfonilo cuyo piridilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionadas del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, -N(H)C(O)CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>.

5 10 5. El compuesto de la reivindicación 4 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual R es bencilo cuyo fenilo está sustituido con uno o más restos seleccionadas del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, -N(H)C(O)CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>.

15 6. El compuesto de la reivindicación 3 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual R es piridilmethyl cuyo piridilo está sustituido con uno o más restos seleccionadas del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, -N(H)C(O)CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>.

20 7. El compuesto de la reivindicación 3 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual R es pirimidinilmethyl.

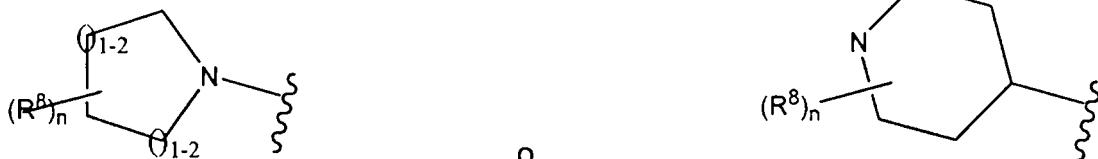
25 8. El compuesto de la reivindicación 2 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual R<sup>2</sup> es H, F, Cl, Br, hidroxialquilo, o alquilo inferior.

25 9. El compuesto de la reivindicación 8 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual R<sup>2</sup> es H, Cl, Br, hidroximetilo o metilo.

30 10. El compuesto de la reivindicación 2 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual R<sup>3</sup> es H, alquilo, arilo, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

30

35



40 40 en donde dichos alquilo y arilo y los restos de heterociclico que se acaban de mostrar más arriba para R<sup>3</sup> pueden estar no sustituido u opcionalmente sustituidas de forma independiente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada resto seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo inferior, hidroxialquilo, alcoxi, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, y CN.

45 11. El compuesto de la reivindicación 2 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual R<sup>4</sup> es H, alquilo o arilo, en donde dicho alquilo o arilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más restos que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada resto seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, alquilo inferior, hidroxialquilo, alcoxi, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, y CN.

50 12. El compuesto de la reivindicación 2 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual R<sup>5</sup> es H.

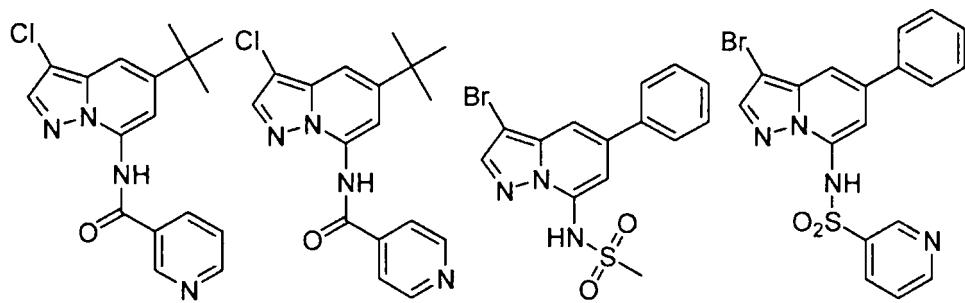
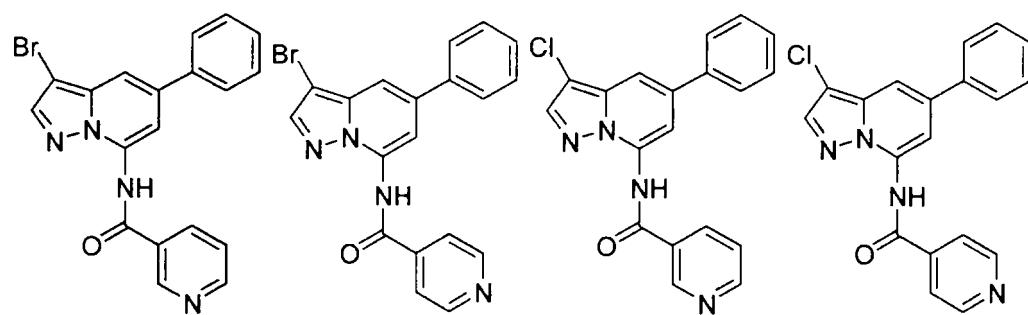
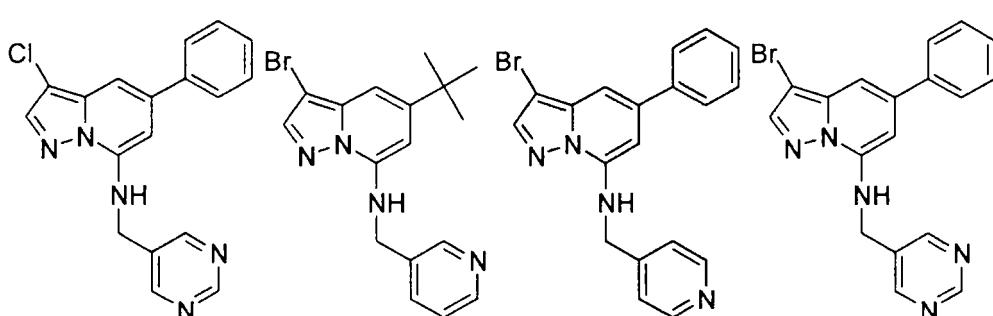
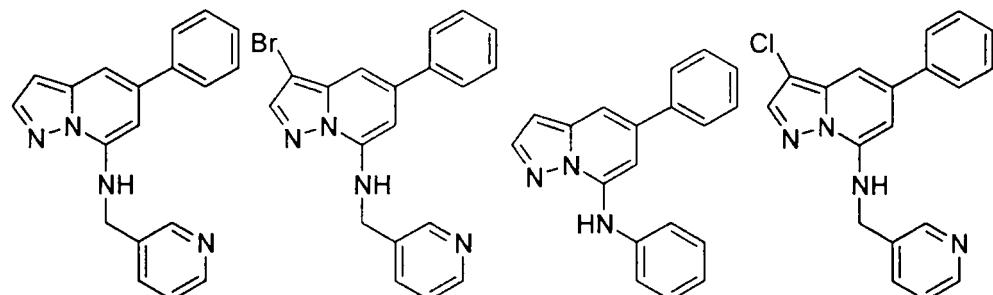
55 13. El compuesto de la reivindicación 2 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual m es 0.

1. 14. El compuesto de la reivindicación 2 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el cual n es 1.

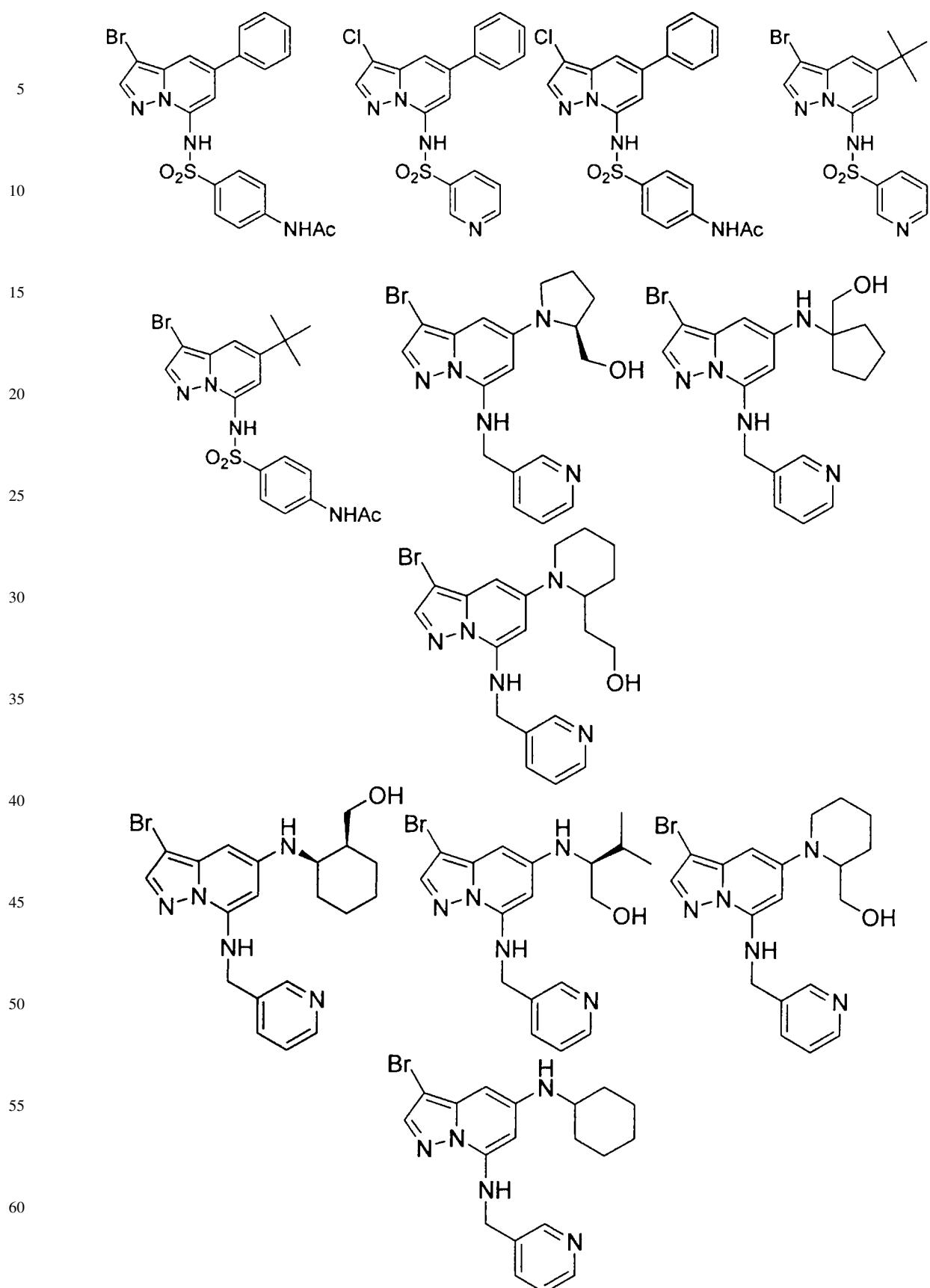
60

65

15. Un compuesto de la fórmula:

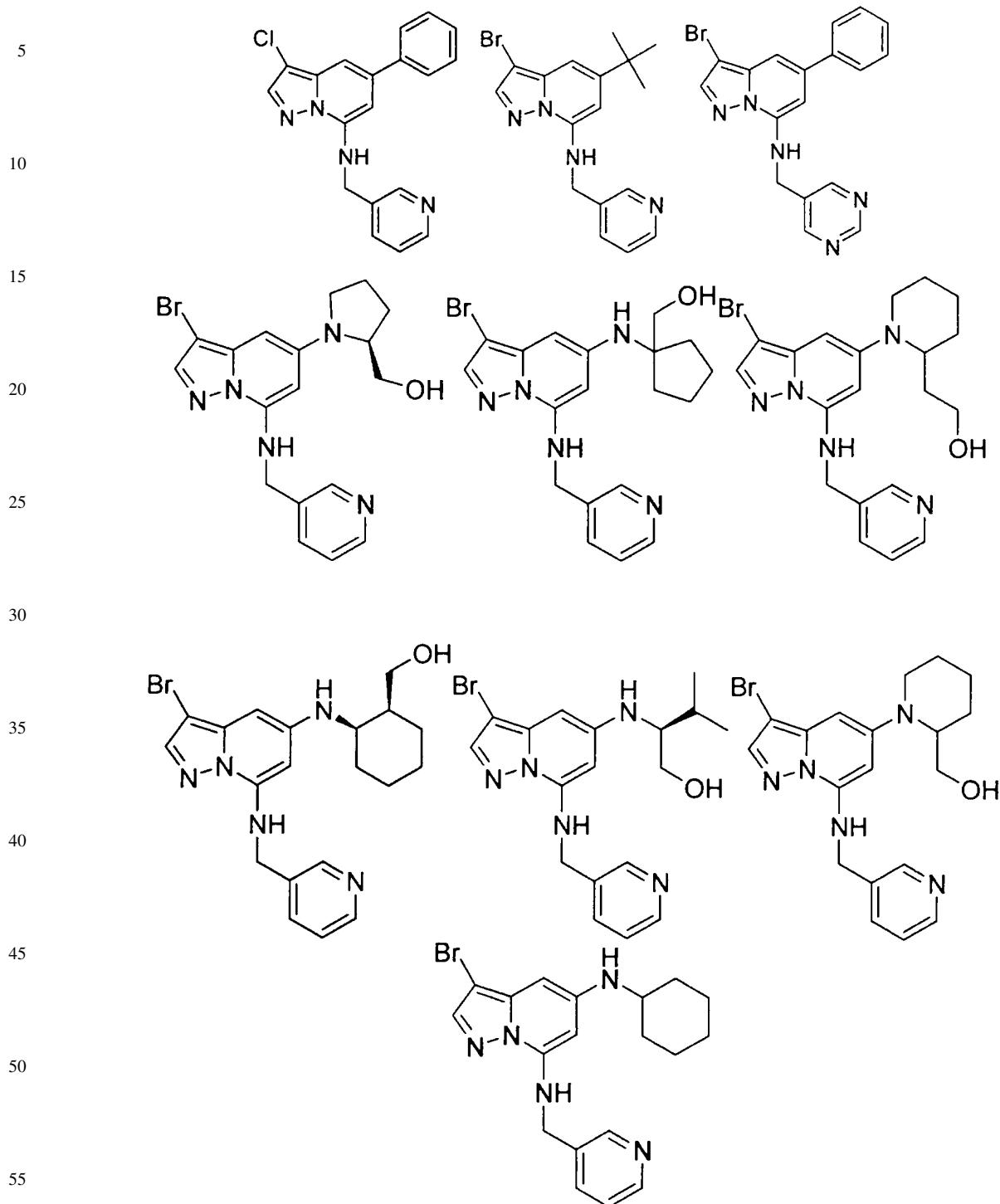


ES 2 297 203 T3



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto de la fórmula:



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

60 17. Uso de al menos un compuesto de las reivindicaciones 1 a 16 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que comprende enfermedades proliferantes, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas, artritis, inflamación y enfermedades vasculares.

65 18. El uso de la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.

19. El uso de la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad proliferante es cáncer.

## ES 2 297 203 T3

20. El uso de la reivindicación 19, en el cual dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en:

cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluyendo 5 carcinoma de células escamosas;

leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkins, linfoma no de Hodgkins, tricolinfoma y linfoma de Burkett;

10 fibrosarcoma y rabdomiosarcoma;

astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y

15 melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, keratotantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

21. El uso de la reivindicación 20 o 21, en donde el uso es en combinación con al menos un agente anti-canceroso.

22. El uso de la reivindicación 21, en el cual dicho agente anti-canceroso se selecciona del grupo que consiste en un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán (o CPT-11), camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, (4-(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-oxoetyl]-1-piperidino-carboxamida, tipifarnib, L778,123 (un inhibidor de farnesil proteína transferasa), BMS 214662 (un inhibidor de farnesil proteína transferasa), Iressa, Tarceva, anticuerpos para EGFR, Gleevec, intron, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, Clormetina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucilo, Pipobromán, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfano, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazine, Floxuridina, Citarabina, 6-mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato de Fludarabina, Oxaliplatino, Leucovirina, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitramicina, Desoxicofomicina, Mitomicina-C, L-asparaginasa, Teniposido 17 $\alpha$ -Etimilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotriamiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Acetato de medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifene, Goserelina, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrine, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrazole, Letrazol, Capecitabina, Reloxafine, Droxafine, o Hexametilmelamina.

35 23. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en donde el uso adicional comprende terapia por radiación.

40 24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de las reivindicaciones 1 a 16 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en combinación con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 25. Una composición farmacéutica de la reivindicación 24, que comprende adicionalmente uno o más agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, CPT-11, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, 5-fluorouracilo, temozolomida, ciclofosfamida, (4-(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-oxoetyl]-1-piperidino-carboxamida, Zarnestra<sup>®</sup> (tipifarnib), L778,123 (un inhibidor de farnesil proteína transferasa), BMS 214662 (un inhibidor de farnesil proteína transferasa), Iressa, Tarceva, anticuerpos para EGFR, Gleevec, intron, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, Clormetina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucilo, Pipobromán, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazine, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-tioguanina, Fosfato de Fludarabina, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitramicina, Desoxicofomicina, Mitomicina-C, L-asparaginasa, Teniposido 17 $\alpha$ -etimilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotriamiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Acetato de Medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifene, Goserelina, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrine, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrazole, Letrazol, Capecitabina, Reloxafine, Droxafine, o Hexametilmelamina.

60

65