



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 296 195**

51 Int. Cl.:
C07D 239/70 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05753794 .6**
86 Fecha de presentación : **01.06.2005**
87 Número de publicación de la solicitud: **1758871**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2007**

54 Título: **Pirazolo-pirimidinas.**

30 Prioridad: **09.06.2004 US 578253 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Ding, Qingjie;**
Jiang, Nan y
Roberts, John, Lawson

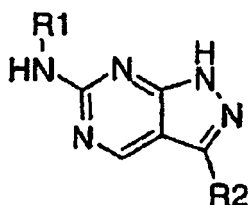
74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Pirazolo-pirimidinas.

La presente invención proporciona nuevas pirazolopirimidinas de la fórmula (I):



(I)

Las nuevas pirazolopirimidinas son capaces de inhibir la actividad de las quinasas dependientes de la ciclina, más en especial de la quinasa dependiente de ciclina 1 (Cdk1), la quinasa dependiente de ciclina 2 (Cdk2) y la quinasa dependiente de ciclina 4 (Cdk4). Estos compuestos y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables tienen actividad antiproliferante y son útiles, entre otros, para el tratamiento o control del cáncer, en particular de tumores sólidos. Esta invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para tratar o controlar el cáncer, más en particular para tratar el cáncer de mama, de pulmón, de colon y de próstata.

La proliferación celular descontrolada es característica del cáncer. Las células de tumores cancerosos ejercen por ejemplo algún tipo de deterioro en los genes que directa o indirectamente regulan el ciclo de división celular.

La progresión de las células a través de diversas fases del ciclo celular se regula con una serie de complejos multienzimáticos que constan de una proteína reguladora, una ciclina y una quinasa. Estas quinasas son las llamadas quinasas dependientes de ciclina (Cdk). Las Cdk se expresan a través del ciclo celular, mientras que los niveles de las ciclinas varían en función del estadio del ciclo celular.

Las cuatro fases primarias para el control del ciclo celular se denominan en general G_1 , S, G_2 y M. Se ha constatado que algunas enzimas esenciales del control del ciclo celular son la ciclina D/Cdk4, la ciclina D/Cdk6, la ciclina E/Cdk2, la ciclina A/Cdk2 y la ciclina B/Cdk1 (también conocida como Cdc2/ciclina B). La ciclina D/Cdk4, la ciclina D/Cdk6 y la ciclina E/Cdk2 controlan el paso a través de la fase G_1 y la transición de la fase G_1 a la fase S mediante la fosforilación de la fosfoproteína retinoblastoma, la pRb. La ciclina A/Cdk2 regula el paso por la fase S y la ciclina B/Cdk1 controla el punto de chequeo G_2 y regula la entrada en la fase M (mitosis).

La progresión del ciclo celular se regula con la Cdk1 (cdc2) y la Cdk2 más allá de la fase temprana G_1 cuando las células están sometidas a la citoquinesis. Por tanto, la inhibición farmacológica de estas Cdk es probable que no solo interrumpa la proliferación celular, sino que además dispare la muerte celular por apoptosis. Una vez las células han pasado por el punto de restricción G_1 y se someten a la fase S, se convierten en independientes de la estimulación del factor de crecimiento para la progresión continuada del ciclo celular.

Una vez completada la replicación del DNA, las células inician la fase G_2 del ciclo celular en preparación de la fase M y la citoquinesis. Se ha observado que la Cdk1 regula el paso de las células a través de estas últimas fases del ciclo celular en asociación con las dos ciclinas A y B. La activación completa de la Cdk1 tanto la fijación de la ciclina como la fosforilación específica (Morgan, D.O., De Bondt, H.L., Curr. Opin. Cell. Biol. 6, 239-246, 1994). Una vez activados, los complejos de Cdk1/ciclina preparan la célula para la división durante la fase M.

La transición de la fase G_1 a la fase S se regula con los complejos de la Cdk4 con la ciclina D y de la Cdk2 con la ciclina E. Estos complejos fosforilan la proteína supresora de tumores, el retinoblastoma (pRb), liberando el factor de transcripción E2F y permitiendo la expresión de los genes requeridos para la fase S (Nevins, J.R., Science 258, 424-429, 1992; Lavia, P., BioEssays 21, 221-230, 1999). El bloqueo de la actividad de los complejos Cdk4/ciclina D y Cdk2/ciclina E interrumpe el ciclo celular en la fase G_1 . Por ejemplo, las proteínas del grupo INK4, incluida la p16^{INK4a}, que bloquean la actividad de la quinasa del complejo Cdk4/ciclina D, provocan la interrupción en la fase G_1 (Sherr, G.J., Science 274, 1672-1677, 1996). El bloqueo específico ha sido objeto de estudio (Vidal, A., Gene 247, 1-15, 2000).

Los ensayos recientes han puesto de manifiesto que el complejo de la Cdk4 con la ciclina D3 desempeña un papel importante en la progresión del ciclo celular a través de la fase G_2 . La inhibición de este complejo, ya sea con el p16, ya sea empleando una Cdk4 negativa dominante, se traduce en una interrupción en la fase G_2 en células que no expresan la pRb (Gabrielli, B.G. y col., J. Biol. Chem. 274, 13961-13969, 1999).

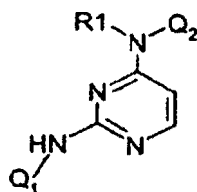
Se ha puesto de manifiesto que numerosos defectos del mecanismo pRb intervienen en varios tipos de cáncer. Por ejemplo, se ha observado la sobreexpresión de la Cdk4 en casos de melanoma hereditario (Webster, K.R., Exp. Opin. Invest. Drugs 7, 865-887, 1998); la ciclina D se sobreexpresa en muchos tipos de cáncer humano (Sherr, C.J., Science 274, 1672-1677, 1996); el p16 sufre mutación o delección en muchos tumores (Webster, K.R., Exp. Opin. Invest. Drugs 7, 865-887, 1998); y la función del pRb se pierde por la mutación o la delección en muchos tipos de cáncer humano (Weinberg, R.A., Cell 81, 323-330, 1995). Se ha observado también que los defectos de este mecanismo tienen un efecto en el pronóstico. Por ejemplo, la pérdida del p16 guarda relación con un diagnóstico pobre en caso de carcinoma pulmonar no de células pequeñas (NSCLC) y en caso de melanoma maligno (Tsihlias, J. y col., Annu. Rev. Med. 50, 401-423, 1999). Hay anomalías de la ciclina D1 y/o el pRb en el gen y/o a nivel de expresión que están presentes en más del 90% de un serie de muestras de cáncer de pulmón de células no pequeñas, lo cual indica que la ciclina D1 y/o el pRb constituyen un paso en la génesis del tumor de pulmón (Marchetti, A. y col., Int. J. Cancer 75, 573-582, 1998). En 49 de 50 carcinomas pancreáticos (el 98%), el mecanismo del pRb/p16 se interrumpe exclusivamente mediante la inactivación del gen p16 y de la ciclina D asociada (Schutte, M. y col., Cancer Res. 57, 3126-3134, 1998). Para un repaso de la relación entre la expresión del pRb y la ciclina/quinasas dependientes de la ciclina en un gran número de tejidos, véase Teicher, B.A., Cancer Chemother. Pharmacol. 46, 293-304, 2000.

Debido a la intervención del mecanismo de la Cdk4/ciclina D/pRb en el cáncer humano a través de su rol regulador de la progresión del ciclo celular desde la fase G₁ a la fase S y al beneficio terapéutico potencial que resulta de modular este mecanismo, ha surgido un interés considerable en agentes que inhiban o promuevan elementos de este mecanismo. Por ejemplo, se han observado efectos sobre células cancerosas empleando anticuerpos, oligonucleótidos antisentido y la sobreexpresión o adición de proteínas que intervienen en el mecanismo, véase p. ej. Lukas, J. y col., Nature 79, 573-582, 1995; Nevins, J.R., Science 258, 424-429, 1992; Lim, I.K. y col., Molecular Carginogenesis 23, 25-35, 1998; Tam, S.W. y col., Oncogene 9, 2663-2674, 1994; Driscoll, B. y col., Am. J. Physiol. 273, (Lung Cell. Mol. Physiol.), L941-L949, 1997; y Sang, J. y col., Chin. Sci. Bull. 44, 541-544, 1999.

Está, pues, bien confirmado el rol de las cdk en la regulación de la proliferación celular. Por ejemplo, tal como se ha mencionado antes, existe un amplio cuerpo de bibliografía técnica que avala el uso de los compuestos que inhiben dianas pertenecientes a los mecanismos de la Cdk4, Cdk2 y Cdk1, actuando como agentes terapéuticos antiproliferantes. Los inhibidores de la proliferación celular actúan, por tanto, como agentes citostáticos reversibles, que son útiles para el tratamiento de procesos patológicos, caracterizados por un crecimiento celular anormal, como son el cáncer y otros trastornos proliferativos, incluida por ejemplo la inflamación (p. ej. la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la psoriasis, la enfermedad del intestino inflamatorio, las infecciones de rechazo del trasplante), las infecciones víricas (incluidos, pero sin limitarse a ellos: el herpesvirus, el virus de la viruela (poxvirus), el virus de Epstein-Barr), las enfermedades autoinmunes (p. ej. el lupus, la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad del intestino inflamatorio), los trastornos neurodegenerativos (incluida, pero sin limitar a ella: la enfermedad de Alzheimer) y las enfermedades neurodegenerativas (p. ej. la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la retinitis pigmentosa, la atrofia muscular espinar y la degeneración cerebral).

Se han identificado diversos tipos diferentes de moléculas pequeñas como inhibidoras de las Cdk, por ejemplo la olomucina y otros análogos de purina, el flavopiridol, la estaurosporina, el UCN-01 y otros indolocarbazoles, la 9-hidroxielipticina, la indirubina, las paulonas, las diaril-ureas, las quinazolininas, los indopirazoles, las [2,3-d]piridopirimidinas, la fascaplisina, los aminotiazoles, los diaminotiazoles, las pteridinonas y los pirazoles (Carlson y col., Cancer Res. 56, 2973-2978, 1996; De Azevedo y col., Eur. J. Biochem. 243, 518-526, 1997; Bridges, A.J., Exp. Opin. Ther. Patents 5, 1245-1257, 1995; Reinhold y col., J. Biol. Chem. 278, 3803-3807, 1998; Kakeya, H. y col., Cancer Res. 58, 704-710, 1998; Harper, J.W., Cancer Survays 29, 91-107, 1997; Harrington, E.A. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 11945-11950, 1998; Meijer, L. y col., Eur. J. Biochem. 267, 1-13, 2000; Garrett, M.D. y col., Current Opin. Genetics Develop. 9, 104-111, 1999; Mgbonyebi, O.P. y col., Cancer Res. 59, 1903-1910, 1999; Hoessel y col., Nature Cell Biology. 1, 60-67, 1999; Zaharevitz y col., Cancer Res. 59, 2566-2569, 1999; Honma, T. y col., 221st National ACS Meeting 2001: Medi 136; Sielecki, T.M. y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1157-1160, 2001; Nugiel, D.A. y col., J. Med. Chem. 44, 1334-1336, 2001; Fry, D.W. y col., J. Biol. Chem. 276, 16617-15523, 2001; Soni, R. y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 275, 877, 2000; Ryu, C.-K. y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 461, 2000; Jeong, H.-W. y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 1819, 2000; Toogood y col., J. Med. Chem. 43, 4606-4616, 2000; Chong, W., Fischer, Curr. Opin. in Drug Discov. and Develop. 4, 623-634, 2001; WO 00/09921845, Toogood P., WO 01/19825, Toogood P., WO 01/38315, Reich S.H., WO 01/79198, Webster, K., US-6 262 096.

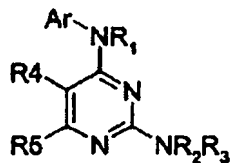
Se ha afirmado que el grupo de las diaminopiridiminas representadas por los compuestos de la fórmula



inhiben la Cdk4 y FAK3. Véase WO 00/12485 (Astra Zeneca).

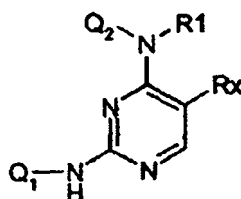
ES 2 296 195 T3

En el documento WO 91/18887 (Smith Kline Beecham) se describen diaminopirimidinas de la fórmula



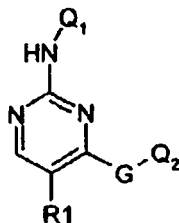
y se afirma que inhiben la secreción gástrica.

En el documento WO 00/39101 (Astra Zeneca) se describen compuestos de pirimidina de la fórmula



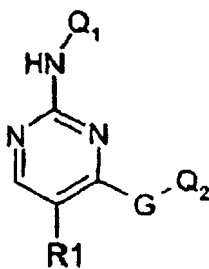
y se afirma que actúan como agentes anticancerosos.

En WO 01/64653 (Astra Zeneca) se describen compuestos de pirimidina de la fórmula



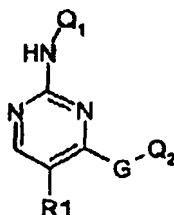
y se dice que actúan como inhibidores de la Cdk e inhibidores del FAK.

En el documento WO 01/64654 (Astra Zeneca) se describen compuestos de pirimidina de la fórmula



y se dice que actúan como inhibidores de la Cdk y del FAK.

Además, en el documento WO 01/64656 (Astra Zeneca) se describen compuestos de pirimidina de la fórmula



y se dice que son inhibidores de la Cdk y del FAK.

Se encontrarán repastos de los compuestos que inhiben el mecanismo de la Cdk4/ciclina D por ejemplo en: Harris, W. y Wilkinson, S., *Emerging Drugs*, 5, 287-297, 2000; Dumas, J., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11, 405-429, 2001; Sielecki, T. y col., *J. Med. Chem.* 43, 1-18, 2000.

5 En el documento US-2002/198171A1 se describen compuestos 2'-fluornucleósidos, que son útiles para el tratamiento de la infección de la hepatitis B, la infección de la hepatitis C y la proliferación celular anormal, incluidos los tumores y el cáncer.

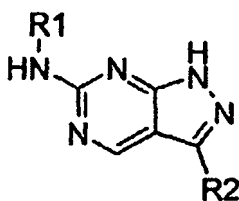
10 En US-A-5654307 se describen amino-piridopirimidinas sustituidas en posición 4, que son inhibidores del grupo de receptores de factores de crecimiento epidérmico, formado por tirosina-quinasa, que son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferantes, tales como el cáncer, la invasión del pániculo sinovial en casos de artritis, psoriasis, restenosis vascular y angiogénesis.

15 En WO 02/090360-A se describen compuestos de pirimidopirimidina, que son útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferantes.

En US-A-6107305 se describen compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina, que son útiles como inhibidores de quinasas dependientes de la ciclina.

20 En WO 2004/087707-A1 (fecha de publicación: 14.10. 2004) se describen compuestos de pirazolopirimidina, que son inhibidores de la actividad de la quinasa y son útiles por ejemplo para el tratamiento del cáncer, de la psoriasis o de la restenosis.

25 La presente invención proporciona nuevas pirazolopirimidinas que tienen la fórmula (I):



(I)

o las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, en la que

40 R¹ se elige entre el grupo formado por:

(a) heterociclo, que puede estar sustituido hasta por cuatro sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por:

45 (i) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, OR⁷ o S(O)nR⁸; y

(ii) CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, OR⁷ o S(O)nR⁸;

50 (b) arilo, que puede estar sustituido por hasta cuatro sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por:

55 (i) S(O)nR⁸, NR⁵R⁶, alquilo inferior, OR⁷, halógeno o alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶ u OR⁷;

(ii) COOH; y

(iii) carbonilo sustituido por alquilo inferior, OR⁷ o NR⁵R⁶;

60 (c) cicloalquilo, que puede estar sustituido por OR⁷, NR⁵R⁶ o S(O)nR⁸; y

(d) alquilo inferior, que puede estar sustituido por:

65 (i) OR⁷, NR⁵R⁶, S(O)nR⁸, HNS(O)nR⁸ o CO₂R³;

(ii) heterociclo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³ o S(O)nR⁸;

ES 2 296 195 T3

(iii) heteroarilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO_2R^3 o S(O)nR^8 ; y

(iv) arilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO_2R^3 , halógeno, COR^4 o NR^5R^6 ;

R^2 se elige entre el grupo formado por:

(i) H;

(ii) alquilo inferior o alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO_2R^3 , COR^4 , CONR^5R^6 , NR^5R^6 u OR^7 ;

(iii) arilo, que puede estar sustituido por halógeno, NO_2 , CN, NR^5R^6 , alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo inferior sustituido por halógeno u OR^7 ; y

(iv) heteroarilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO_2R^3 , COR^4 , CONR^5R^6 , NR^5R^6 , halógeno y alquilo inferior, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , COR^4 , CONR^5R^6 , NR^5R^6 u OR^7 ;

R^3 se elige entre el grupo formado por:

(i) H;

(ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OR^7 , COR^4 , NR^5R^6 o CONR^5R^6 ;

(iii) arilo, que puede estar sustituido por hasta tres sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno y NR^5R^6 ; y

(iv) cicloalquilo, que puede estar sustituido por OH o NH_2 ;

R^4 se elige entre el grupo formado por:

(i) H; y

(ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OR^7 o NR^5R^6 ;

R^5 y R^6 se eligen con independencia entre el grupo formado por:

(i) H;

(ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO_2R^3 , $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, SO_2R^3 , OR^7 , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, heterociclo o heteroarilo;

(iii) cicloalquilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , CONR^5R^6 , SO_2R^4 , OR^7 o $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

(iv) arilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, SO_2R^3 , OR^7 , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, halógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido por halógeno, CO_2R^3 , $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, OR^7 , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ u OH;

(v) SO_2R^3 ;

(vi) CO_2R^3 y

(vii) COR^3 ;

o, como alternativa, NR^5R^6 pueden formar un anillo que tiene un total de 3-7 átomos de anillo, dichos átomos de anillo comprenden, además del nitrógeno al que R^5 y R^6 están unidos, átomos de carbono que son eslabones del anillo, dichos átomos de carbono de anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o más átomos de N o de O adicionales o por el grupo SO_2 y dichos átomos que son eslabones del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos por OH, oxo, NR^5R^6 , alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por OR^7 ;

R^7 se elige entre el grupo formado por H y alquilo inferior opcionalmente sustituido por NR^5R^6 u OR^9 ;

R^8 se elige entre el grupo formado por:

(i) arilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , CONR^5R^6 , SO_2R^3 , OR^7 , NR^5R^6 , halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO_2R^3 , CONR^5R^6 , OR^7 , NR^5R^6 y OH;

(ii) heteroarilo que puede estar sustituido por CO_2R^3 , CONR^5R^6 , SO_2R^3 , OR^7 , NR^5R^6 , halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO_2R^3 , CONR^5R^6 , OR^7 , NR^5R^6 u OH;

(iii) NR^5R^6 ;

(iv) alquilo inferior, que puede estar sustituido por halógeno, CO_2R^3 , CONR^5R^6 , OR^7 , NR^5R^6 u OH; y

(v) heterociclo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , COR^3 , SO_2R^3 , CONR^5R^6 , OR^7 o NR^5R^6 ;

R^9 se elige entre el grupo formado por H, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido por OH o halógeno;

R^{10} y R^{11} se eligen con independencia entre el grupo formado por:

(i) H;

(ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO_2R^3 , CONR^5R^6 , SO_2R^3 , OR^7 , NR^5R^6 , heterociclo o heteroarilo;

(iii) cicloalquilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , CONR^5R^6 , SO_2R^3 , OR^7 o NR^5R^6 ;

(iv) arilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , CONR^5R^6 , SO_2R^3 , OR^7 , NR^5R^6 , halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO_2R^3 , CONR^5R^6 , OR^7 , NR^5R^6 u OH;

(v) SO_2R^3 ;

(vi) CO_2R^3 ; y

(vii) COR^3 ;

o como alternativa, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ pueden formar un anillo que tiene un total de 3-7 átomos de anillo, dichos átomos de anillo comprenden, además del nitrógeno al que R^{10} y R^{11} están unidos, átomos de carbono que son eslabones del anillo, dichos átomos de carbono de anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o más átomos de N o de O adicionales o por el grupo SO_2 y dichos átomos que son eslabones del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos por OH, oxo, NR^5R^6 , alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por OR^7 ;

y n es el número 1 ó 2.

Estos compuestos inhiben a las quinasas dependientes de la ciclina, de manera muy especial a la quinasa dependiente de la ciclina 1 (Cdk1), la quinasa dependiente de la ciclina 2 (Cdk2) y la quinasa dependiente de la ciclina 4 (Cdk4). Estos compuestos y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables tienen actividad antiproliferante y son útiles para el tratamiento o el control del cáncer, en particular de los tumores sólidos.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un método para tratar o controlar el cáncer, más en concreto para el tratamiento o control de un tumor sólido, de manera muy especial para el tratamiento o control de tumores de mama, de pulmón, de colon y de próstata, mediante la administración a un paciente, que necesite tal terapia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o de una sal o de un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Finalmente, esta invención se refiere también a nuevos compuestos intermedios, que son útiles para la obtención de un compuesto de la fórmula I.

Tal como se emplean aquí, los siguientes términos tienen las definiciones siguientes.

“Arilo” significa un resto hidrocarburo carbocíclico aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, con preferencia un sistema de anillo aromático de 6 a 10 eslabones. Los grupos arilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, toliilo y xililo.

“Carbonilo” significa un resto $\text{C}=\text{O}$.

“Cicloalquilo” significa un resto hidrocarburo cíclico no aromático monovalente, parcial o totalmente insaturado, que tiene de 3 a 8 átomos. Los ejemplos de cicloalquilo grupos incluyen al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

“Cantidad eficaz” significa una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

“Halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor.

“Heteroátomo” significa un átomo elegido entre N, O y S.

“Heteroarilo” significa un sistema de anillo heterocíclico aromático, que contiene como máximo dos anillos. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, piridina, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol, benzofurano y tetrazolilo.

“Heterociclo” o “heterociclilo” significa un resto cíclico no aromático, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo, de los cuales de uno a 3 son heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y S(O) n (en el que n es un número entero de 0 a 2) o una combinación de los mismos, los demás átomos del anillo son C. Los ejemplos de heterociclos preferidos son la piperidina, piperazina, pirrolidina, morfina, indolina, tetrahidropirano, tiomorfolino, sulfuro de pentametileno y pentametileno-sulfona.

“IC₅₀” indica la concentración de un compuesto concreto de la invención, que se necesita para inhibir un 50% de una actividad específica medida. La IC₅₀ puede medirse, entre otros, del modo descrito en los ejemplos que siguen.

“K_i” indica la medida de la fijación termodinámica del ligando o inhibidor (es decir, un compuesto de la invención) sobre la proteína diana. La K_i puede medirse, entre otros, del modo descrito en los ejemplos que siguen.

“Alquilo inferior”, solo o en combinación con otro término, p. ej. (alquilo inferior)-heterociclo, indica un hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4. Los ejemplos típicos de grupos alquilo inferior incluyen al metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo, hexilo y similares.

“Alcoxi inferior”, solo o en combinación con otro término, p. ej. (alcoxi inferior)-heterociclo, indica un resto alcohol alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4. Los ejemplos típicos de grupos alcoxi inferior incluyen al metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, 2-butoxi, pentoxi, hexoxi y similares.

“Oxo” significa =O.

“Éster farmacéuticamente aceptable” indica un compuesto de la fórmula I esterificado de forma convencional, que tiene un grupo carboxilo; estos ésteres conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la fórmula I y se descomponen “*in vivo*” (en el organismo) para liberar de nuevo el correspondiente ácido carboxílico activo. Más información acerca de ejemplos y de usos de los ésteres para la entrega de compuestos farmacéuticos podrá encontrarse en Design of Prodrugs, Bundgaard, H. (coordinador), editorial Elsevier, 1985. Véase también H. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª ed., 1995), pp. 108-109; Krogsgaard-Larsen y col., Textbook of Drug Design and Development (2ª ed., 1996), en las pp. 152-191.

“Sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal de adición de ácido o un sal de adición de base convencionales, que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la fórmula I y se forman a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos idóneos, no tóxicos, y de bases inorgánicas u orgánicas idóneas, no tóxicas. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen los derivados de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico y los derivados de ácidos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen los derivados de hidróxido amónico, potásico, sódico y de hidróxido de amonio cuaternario, por ejemplo hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) en una sal es una técnica que los químicos farmacéuticos conocen perfectamente para obtener mejores estabilidad física y química, carácter higroscópico, fluidez y solubilidad de los compuestos, véase p. ej. H. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª ed., 1995), en pp. 196 y 1456-1457.

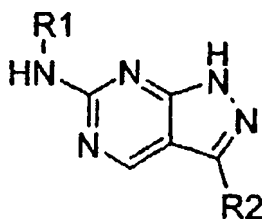
“Farmacéuticamente aceptable”, por ejemplo vehículo, excipiente farmacéuticamente aceptable, etc. significa que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se administra el compuesto en cuestión.

“Sustituido”, por ejemplo en “alquilo inferior sustituido por” significa que la sustitución puede tener lugar en una o en varias posiciones y, a menos que se indique lo contrario, que los sustituyentes de cada lugar de sustitución se eligen con independencia entre sí entre las opciones especificadas.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de por lo menos un compuesto de la fórmula I, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo, que inhibe de modo significativo la proliferación y/o impide la diferenciación de una célula tumoral humana, incluidas las líneas de células tumorales humanas.

ES 2 296 195 T3

Con arreglo a la presente invención se proporcionan compuestos de la fórmula (I):



(I)

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

R¹ se elige entre el grupo formado por:

- (a) heterociclo, que puede estar sustituido hasta por cuatro sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por:
 - (i) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, OR⁷ o S(O)nR⁸; y
 - (ii) CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, OR⁷ o S(O)nR⁸;
- (b) arilo, que puede estar sustituido por hasta cuatro sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por:
 - (i) S(O)nR⁸, NR⁵R⁶, alquilo inferior, OR⁷, halógeno o alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, OR⁷;
 - (ii) COOH; y
 - (iii) carbonilo sustituido por alquilo inferior, OR⁷ o NR⁵R⁶;
- (c) cicloalquilo, que puede estar sustituido por OR⁷, NR⁵R⁶ o S(O)nR⁸; y
- (d) alquilo inferior, que puede estar sustituido por:
 - (i) OR⁷, NR⁵R⁶, S(O)nR⁸, HNS(O)nR⁸ o CO₂R³;
 - (ii) heterociclo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³ o S(O)nR⁸;
 - (iii) heteroarilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³ o S(O)nR⁸; y
 - (iv) arilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³, COR⁴, halógeno o NR⁵R⁶.

Con preferencia, R¹ es un heterociclo elegido entre el grupo formado por piperidina, piperazina o pirrolidina; o un arilo elegido entre el grupo formado por fenilo, toliilo y xililo; o un cicloalquilo elegido entre el grupo formado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; o un alquilo inferior elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo. Con mayor preferencia, R¹ se elige entre el grupo formado por la piperidina, el fenilo y los grupos C₂-C₅ sustituidos o sin sustituir. Con mayor preferencia, R¹ está sustituido por SO₂CH₃, CH₃, COOCH₂CH₃, SO₂NH₂, F, OCH₃, OH, NH₂ o N(CH₃)₂.

R² se elige entre el grupo formado por:

H;

alquilo inferior o alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴ o CONR⁵R⁶;

arilo, que puede estar sustituido por halógeno, NO₂, CN, NR⁵R⁶, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo inferior sustituido por halógeno u OR⁷;

heteroarilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, halógeno y alquilo inferior, que puede estar sustituido por CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶ u OR⁷.

ES 2 296 195 T3

Con preferencia, R^2 es H; o un alquilo inferior elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo; o un arilo elegido entre el grupo formado por fenilo, toliilo y xililo. Con mayor preferencia, R^2 se elige entre el grupo formado por H, metilo y fenilo, que puede estar sustituido por flúor o metoxi.

R^3 se elige entre el grupo formado por:

H;

alquilo inferior, que puede estar sustituido por OR^7 , COR^4 , NR^5R^6 o $CONR^5R^6$;

arilo, que puede estar sustituido por hasta tres sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno y NR^5R^6 ; y

cicloalquilo, que puede estar sustituido por OH o NH_2 .

Con preferencia, R^3 es H o un alquilo inferior elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo. Con mayor preferencia, R^3 es H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

R^4 se elige entre el grupo formado por:

H; y

alquilo inferior, que puede estar sustituido por OR^7 o NR^5R^6 .

Con preferencia, R^4 es H o un alquilo inferior elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo. Con mayor preferencia, R^4 es H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

R^5 y R^6 se eligen con independencia entre el grupo formado por:

H;

alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO_2R^3 , $CONR^{10}R^{11}$, SO_2R^3 , OR^7 , $NR^{10}R^{11}$, heterociclo o heteroarilo;

cicloalquilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , $CONR^{10}R^{11}$, SO_2R^4 , OR^7 o $NR^{10}R^{11}$;

arilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , $CONR^{10}R^{11}$, SO_2R^3 , OR^7 , $NR^{10}R^{11}$, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO_2R^3 , $CONR^{10}R^{11}$, OR^7 , $NR^{10}R^{11}$ u OH;

SO_2R^3 ;

CO_2R^3 ; y

COR^3 .

Como alternativa, NR^5R^6 pueden formar un anillo que tiene un total de 3-7 átomos de anillo, dichos átomos de anillo comprenden, además del nitrógeno al que R^5 y R^6 están unidos, átomos de carbono de anillo, dichos átomos de carbono de anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o más átomos de N o de O adicionales o por el grupo SO_2 y dichos átomos de anillo están opcionalmente sustituidos por OH, oxo, NR^5R^6 , alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por OR^7 .

Con preferencia, R^5 y R^6 se eligen con independencia entre el grupo formado por H y un alquilo inferior elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo. Con mayor preferencia, R^5 y R^6 son H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

R^7 se elige entre el grupo formado por H y alquilo inferior opcionalmente sustituido por NR^5R^6 u OR^9 .

Con preferencia, R^7 es H o un alquilo inferior elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo. Con mayor preferencia, R^7 es H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

R^8 se elige entre el grupo formado por:

arilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , $CONR^5R^6$, SO_2R^3 , OR^7 , NR^5R^6 , halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO_2R^3 , $CONR^5R^6$, OR^7 , NR^5R^6 u OH;

heteroarilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , $CONR^5R^6$, SO_2R^3 , OR^7 , NR^5R^6 , halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO_2R^3 , $CONR^5R^6$, OR^7 , NR^5R^6 u OH;

ES 2 296 195 T3

NR⁵R⁶;

alquilo inferior, que puede estar sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷, NR⁵R⁶ u OH; y

heterociclo, que puede estar sustituido por CO₂R³, COR³, SO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷ o NR⁵R⁶.

Con preferencia, R⁸ es H o un alquilo inferior elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo. Con mayor preferencia, R⁸ es H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

R⁹ se elige entre el grupo formado por H, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido por OH o halógeno.

Con preferencia, R⁹ es H o un alquilo inferior elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo. Con mayor preferencia, R⁹ es H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

R¹⁰ y R¹¹ se eligen con independencia entre el grupo formado por:

H;

alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷, NR⁵R⁶, heterociclo o heteroarilo;

cicloalquilo que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷ o NR⁵R⁶;

arilo, que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷, NR⁵R⁶, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷, NR⁵R⁶ u OH;

SO₂R³;

CO₂R³; y

COR³.

Como alternativa, NR¹⁰R¹¹ pueden formar un anillo que tiene un total de 3-7 átomos de anillo, dichos átomos de anillo comprenden, además del nitrógeno al que están unidos el R¹⁰ y el R¹¹, otros átomos de carbono de anillo, dichos átomos de carbono de anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o más átomos de N o de O adicionales o por el grupo SO₂ y dichos átomos de anillo están opcionalmente sustituidos por OH, oxo, NR⁵R⁶, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por OR⁷.

Con preferencia, R¹⁰ y R¹¹ se eligen con independencia entre el grupo formado por H o un alquilo inferior elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo. Con mayor preferencia, R¹⁰ y R¹¹ son H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Los ejemplos de compuestos de la fórmula (I) incluyen:

[3-(2,3-difluor-6-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina (ejemplo 16)

metanosulfonil-piperidin-4-il)-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina (ejemplo 19)

metil-piperidin-4-il)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina (ejemplo 23)

[3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina (ejemplo 25)

[3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina (ejemplo 26)

[3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina (ejemplo 27)

(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-amina; compuesto con ácido trifluoracético (ejemplo 28)

[3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina (ejemplo 29)

metanosulfonil-piperidin-4-il)-(3-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina (ejemplo 30)

[3-(3-fluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina (ejemplo 31)

ES 2 296 195 T3

4-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-bencenosulfonamida; compuesto con ácido trifluoracético (ejemplo 32)

[3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(4-fluor-fenil)-amina (ejemplo 33)

2-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-etanol (ejemplo 34)

[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-pentano-1,5-diamina; compuesto con ácido trifluoracético (ejemplo 35)

N'-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N,N-dimetil-propano-1,3-diamina (ejemplo 36)

N-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N,N-dimetil-pentano-1,5-diamina; compuesto con ácido trifluoracético (ejemplo 37)

[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil-amina (ejemplo 38)

(4-metoxi-fenil)-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-amina; compuesto con ácido trifluoracético (ejemplo 39)

[3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-metoxi-fenil)-amina; compuesto con ácido trifluoracético (ejemplo 40)

4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-bencenosulfonamida; compuesto con ácido trifluoracético (ejemplo 41)

2-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etanol; compuesto con ácido trifluoracético (ejemplo 42)

4-[3-(3-fluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de etilo; compuesto con ácido trifluoracético (ejemplo 43)

metil-piperidin-4-il)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina (ejemplo 44).

Los ejemplos preferidos de compuestos de la fórmula (I) incluyen:

[3-(2,3-difluor-6-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina (ejemplo 16)

metanosulfonil-piperidin-4-il)-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina (ejemplo 19)

[3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina (ejemplo 25)

[3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina (ejemplo 27)

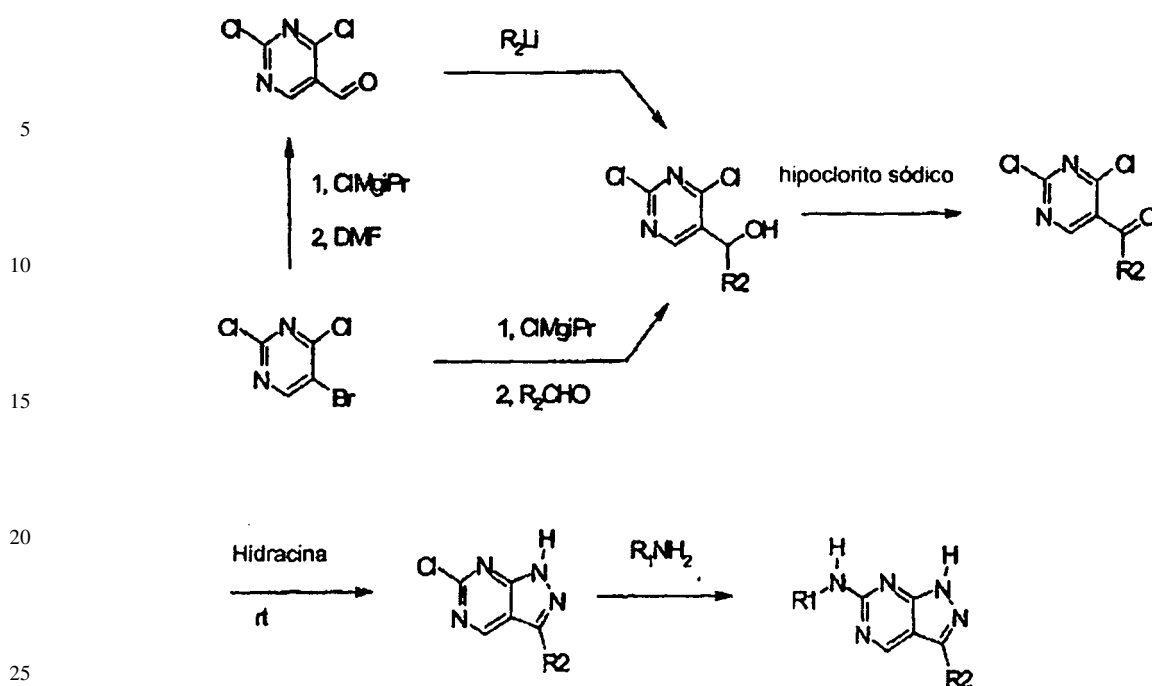
(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-amina; compuesto con ácido trifluoracético (ejemplo 28)

[3-(3-fluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina (ejemplo 31)

4-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-bencenosulfonamida; compuesto con ácido trifluoracético (ejemplo 32).

Los compuestos publicados en la presente y contemplados por la fórmula I anterior pueden presentar tautomería o isomería estructural. Se da por supuesto que la invención abarca todas las formas tautómeras o isómeras estructurales de estos compuestos o mezclas de dichas formas y que no se limita a una forma concreta tautómera o isómera estructural representada mediante la fórmula anterior.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por cualquier procedimiento convencional. Los procesos idóneos para la síntesis de estos compuestos se facilitan en los ejemplos. En general, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a una de las vías de síntesis que se describen a continuación.



En general, estos compuestos pueden obtenerse por los esquemas de síntesis recién descritos. Los procesos idóneos para la obtención de estos compuestos se describen en los ejemplos.

La separación opcional de las estructuras isómeras de la fórmula I puede realizarse con arreglo a métodos conocidos, por ejemplo la resolución o la cromatografía de líquidos de alta presión con columna quiral (también conocida como HPLC quiral). Los métodos de resolución son bien conocidos y se resumen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions" (Jacques, J. y col., John Wiley and Sons, N.Y., 1981). Los métodos de la HPLC quiral son también conocidos y se resumen en "Separation of Enantiomers by Liquid Chromatographic Methods" (Pirkle, W.H. y Finn, J., en "Asymmetric Synthesis", vol. 1, Morrison, J.D., coordinador, editorial Academic Press, N.Y. 1983, pp. 87-124).

La conversión opcional de un compuesto de la fórmula I, que lleva un nitrógeno básico, en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable puede efectuarse por medios convencionales. Por ejemplo, el compuesto puede tratarse con un ácido inorgánico, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico o con un ácido orgánico apropiado, por ejemplo ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o similares.

La conversión opcional de un compuesto de la fórmula I, que lleva un grupo ácido carboxílico, en una sal de metal alcalino farmacéuticamente aceptable, puede efectuarse por medios convencionales. Por ejemplo, el compuesto puede tratarse con una base inorgánica, tal como el hidróxido de litio, el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, o similares.

La conversión opcional de un compuesto de la fórmula I, que lleva un grupo ácido carboxílico, en un éster farmacéuticamente aceptable puede efectuarse por medios convencionales. Las condiciones para la formación del éster dependerán de la estabilidad de los demás grupos funcionales existentes en la molécula a las condiciones de reacción. Si los demás restos de la molécula son estables en condiciones ácidas, el éster puede obtenerse de modo conveniente por calentamiento en una solución de un ácido inorgánico (p. ej. ácido sulfúrico) en un alcohol. Otros métodos de obtención de los ésteres, que pueden ser convenientes, si la molécula no es estable en condiciones ácidas, incluyen el tratamiento del compuesto con un alcohol en presencia de un agente de unión y en la presencia opcional de agentes adicionales que puedan acelerar la reacción. Muchos de los agentes de unión son conocidos de los expertos en química orgánica. Dos ejemplos son la dicitlohexilcarbodiimida y trietilfosfina/azodicarboxilato de dietilo. En el caso de que se emplee la dicitlohexilcarbodiimida como agente de unión, la reacción se lleva a cabo de modo conveniente por tratamiento del ácido con el alcohol, la dicitlohexilcarbodiimida y la presencia opcional de una cantidad catalíticamente suficiente (0-10% molar) de la N,N-dimetilaminopiridina, en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (p. ej. diclorometano), a una temperatura comprendida entre 0°C y temperatura ambiente, con preferencia en torno a temperatura ambiente. En el caso en que se utilice como agente de unión la trietilfosfina/azodicarboxilato de dietilo, la reacción se lleva a cabo de modo conveniente por tratamiento del ácido con el alcohol, la trietilfosfina y el azodicarboxilato de dietilo, en un disolvente inerte, por ejemplo un éter (p. ej. tetrahidrofurano) o un hidrocarburo aromático (p. ej. benceno), a una temperatura comprendida entre 0°C y temperatura ambiente, con preferencia en torno a 0°C.

En una forma de ejecución alternativa, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente y/o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Pueden administrarse también por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral por ejemplo en forma de soluciones inyectables. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, que contienen compuestos de la fórmula I y/o sales o ésteres de los mismos, pueden fabricarse de modo ya conocido en la técnica, p. ej. mediante procesos convencionales de mezclado, encapsulado, disolución, granulado, emulsionado, oclusión, grageado o liofilización. Estos preparados farmacéuticos pueden formularse con excipientes orgánico o inorgánicos, farmacéuticamente inertes. Como excipientes para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda incluyen los aceites vegetales, las ceras y las grasas. En función de la naturaleza de la sustancia activa, en general no se requieren excipientes para el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido y la glucosa. Los excipientes idóneos para la inyección son el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, los fosfolípidos y los tensioactivos. Los excipientes idóneos para los supositorios son los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas, incluidos los ingredientes activos adicionales, distintos de los de la fórmula (I).

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención, incluidos los compuestos de la fórmula (I), son útiles para el tratamiento o control de trastornos de proliferación celular, en particular la quimioprevención del cáncer. Se define la quimioprevención como la inhibición del desarrollo del cáncer invasivo, ya sea bloqueando el acontecimiento mutagénico inicial, ya sea bloqueando la progresión de las células pre-malignas que ya han sufrido un tratamiento inhibidor de la recurrencia tumoral. Estos compuestos y formulaciones que contienen dichos compuestos son particularmente útiles para el tratamiento o control de tumores sólidos, por ejemplo tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención significa una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto tratado. La determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz incumbe a los expertos en la materia.

La cantidad o la dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto según esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse por un modo ya conocido en la técnica. Tal dosificación deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular, incluido el o los compuestos concretos que se administran, la vía de administración, el estado patológico a tratar, así como el paciente en cuestión. En general, en el caso de administración oral o parenteral a un adulto humano que pese aproximadamente 70 kg, la dosificación diaria apropiada se situará entre 10 mg y 10.000 mg, con preferencia entre 200 mg y 1.000 mg, pero el límite superior mencionado podrá superarse si se considera indicado. La dosificación diaria puede administrarse en forma de dosis única o puede dividirse en varias subdosis, o para la administración parenteral puede administrarse en forma de infusión continua.

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse en combinación (pueden administrarse en combinación o de modo sucesivo) con tratamientos anticancerosos ya conocidos, por ejemplo la terapia radiológica o con agentes citostáticos o citotóxicos, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, los agentes interactivos con el DNA, tales como el cisplatino o la doxorubicina; los inhibidores de la topoisomerasa II por ejemplo el etoposido; los inhibidores de la topoisomerasa I como son el CPT-11 o el topotecan; los agentes que interactúan con la tubulina, por ejemplo el paclitaxel, docetaxel o epotilonas; los agentes hormonales del tipo tamoxifeno; los inhibidores de la timidilato-sintasa, por ejemplo el 5-fluoruracilo; y los anti-metabolitos del tipo metotrexato. Los compuestos de la fórmula I pueden ser útiles además en combinación con moduladores de la transactivación del p53.

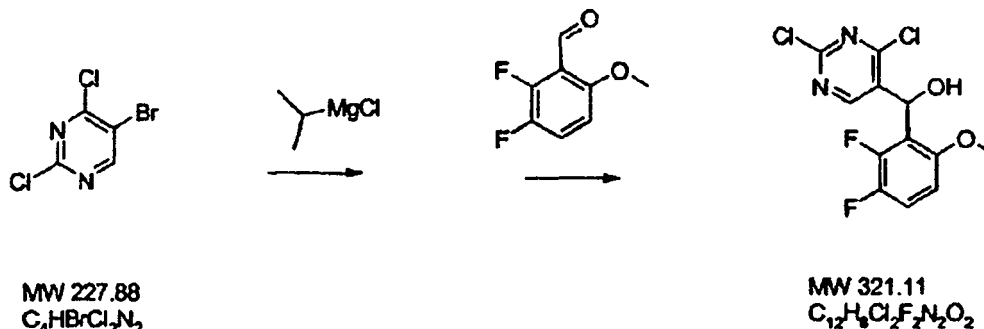
Si se formula en una dosis fija, los productos de combinación recién mencionados incluyen a los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación antes descrito y el otro agente o tratamiento farmacéuticamente activo dentro de su respectivo intervalo de dosificación aprobado. Por ejemplo, se ha constatado que un antiguo inhibidor de la Cdk1, la olomucina, actúa de forma sinérgica con agentes citotóxicos bien conocidos para inducir la apoptosis (J. Cell Sci. 108, 2897-2904, 1995). Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse también de forma sucesiva con agentes anticancerosos o citotóxicos ya conocidos, cuando se considere inapropiada la administración concomitante o la combinación. Esta invención no se limita en el orden de la administración: los compuestos de la fórmula I pueden administrarse ya sea antes, ya sea después de la administración de un agente anticanceroso o citotóxico conocido. Por ejemplo, la actividad citotóxica del inhibidor de las Cdk, el flavopiridol, resulta afectada por el orden de su administración con agentes anticancerosos (Cancer Research 57, 3375, 1997).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran los métodos preferidos de síntesis de los compuestos y formulaciones de la presente invención. Estos ejemplos y obtenciones son ilustrativos, pero no se pretende que sean limitantes. Se da por supuesto que puede haber otras formas de ejecución, que también están contempladas por el espíritu y el alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

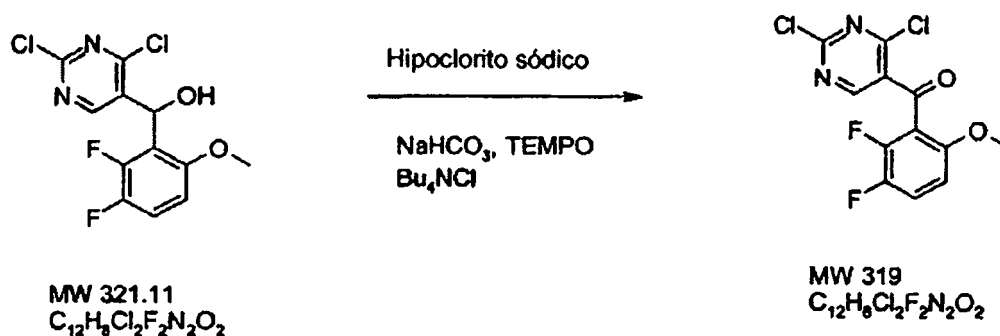
(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(2,3-difluor-6-metoxi-fenil)-metanol



A una solución agitada de la 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (Aldrich, 3,02 g, 13,25 mmoles) en 20 ml de THF se le añade por goteo a -30°C el cloruro de isopropil-magnesio (Aldrich, solución 2M en THF, 7,12 ml, 13,25 mmoles) y se agita la mezcla durante 20 minutos. Después se añade el 2,3-difluor-6-metoxi-benzaldehído (Matrix, 2,28 g, 13,25 mmoles), se calienta la mezcla a 0°C y se agita durante 40 minutos. Se interrumpe la reacción con una solución saturada de cloruro amónico y se extrae la mezcla resultante con EtOAc. Se seca el extracto con sulfato sódico. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio y se trata el sólido con hexano (8 ml). Se filtra el sólido y se seca, obteniéndose un sólido blanco mate. 3,42 g; rendimiento = 80,5%. EM (M+H)+ = 322.

Ejemplo 2

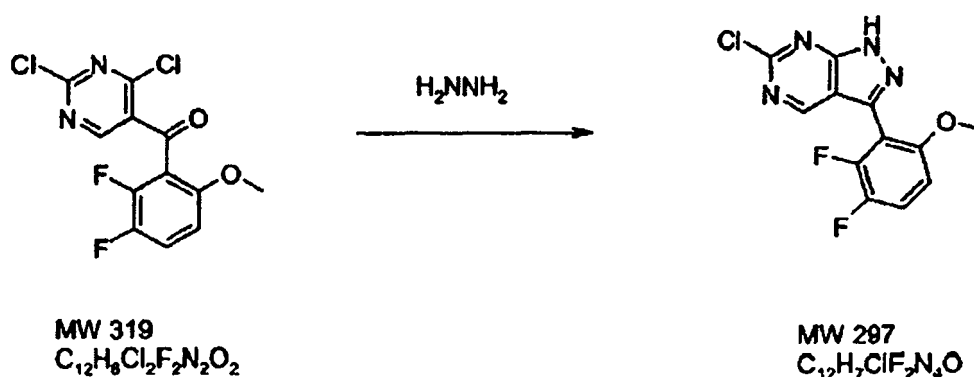
(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(2,3-difluor-6-metoxi-fenil)-metanona



Se disuelve el alcohol (2,00 g, 6,23 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml). A la solución agitada se le añade agua (2 ml) y después NaHCO₃ (235 mg, 2,8 mmoles), cloruro de tetrabutil-amonio (Aldrich, 60 mg, 0,18 mmoles) y TEMPO (Aldrich, 10 mg, 0,062 mmoles). Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade lentamente el hipoclorito sódico (Aldrich, Cl₂ activo = 5,8%, 8,78 ml) y se agita la mezcla resultante durante 30 minutos. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con cloruro de metileno. Se seca el extracto con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente se obtiene el producto deseado en forma de sólido de color amarillo pálido. 1,84 g, 92%. EM (M+H)+ = 319.

Ejemplo 3

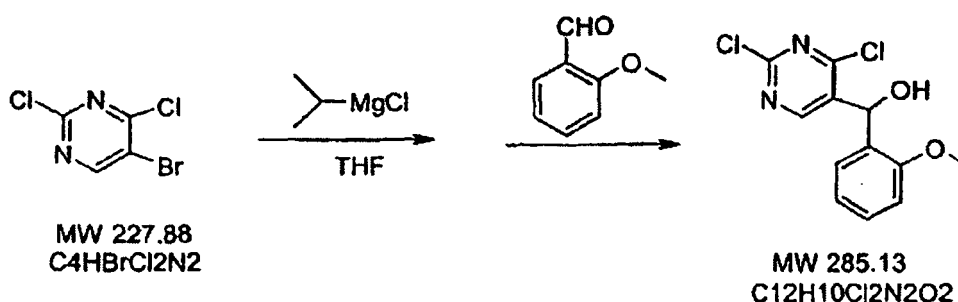
6-cloro-3-(2,3-difluor-6-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



A una solución agitada de la cetona (638 mg, 2 mmoles) en THF se le añade la hidrazina (Aldrich, 80 mg, 2,5 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 50°C durante 1 hora. Se elimina el disolvente, se lava el sólido con agua y se seca, obteniéndose un sólido amarillo. 580 mg, 97%. EM (M+H)⁺ = 297.

Ejemplo 4

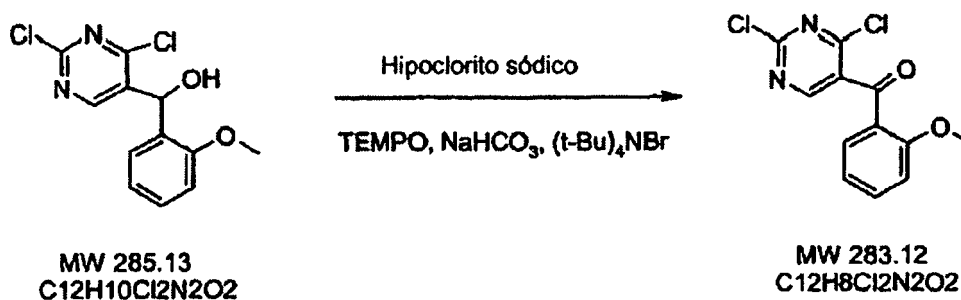
(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(2-metoxi-fenil)-metanol



Se obtiene el compuesto a partir de la 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (Aldrich) y 2-metoxibenzaldehído (Aldrich) en un rendimiento del 77% de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,75 (s, 1 H), 7,34 (d, t, 1 H, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,16 (d, d, 1 H, J = 1,8 Hz, 7,3 Hz), 6,96 (d, 1 H, J = 7,3 Hz), 6,95 (d, 1 H, J = 8 Hz), 6,21 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,148 (ancha s, 1 H).

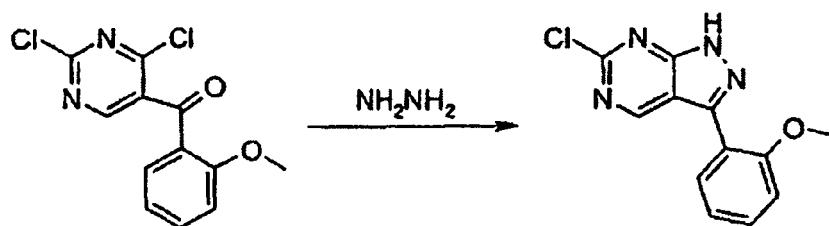
Ejemplo 5

(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(2-metoxi-fenil)-metanona



Se obtiene el compuesto a partir del (2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(2-metoxi-fenil)-metanol (ejemplo 4) en un rendimiento del 96% de manera similar a la descrita en el ejemplo 2. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,60 (s, 1 H), 7,84 (d, d, 1 H, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,60 (dd, 1 H, J = 2 Hz, 7,3 Hz), 7,12 (d, 1 H, J = 7,3 Hz), 6,95 (d, 1 H, J = 8 Hz), 3,67 (s, 3 H).

Ejemplo 6

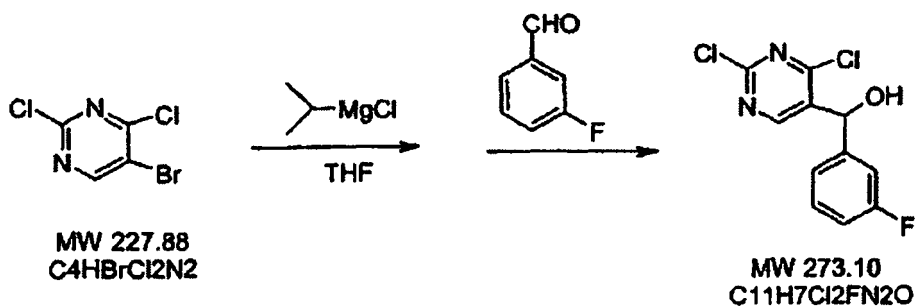
6-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

MW 283.12
C₁₂H₈Cl₂N₂O₂

MW 260.68
C₁₂H₉ClN₄O

Se obtiene el compuesto a partir de la (2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(2-metoxi-fenil)-metanona (ejemplo 5) en un rendimiento del 35% de manera similar a la descrita en el ejemplo 3. EM (M+H)⁺ = 261,11.

Ejemplo 7

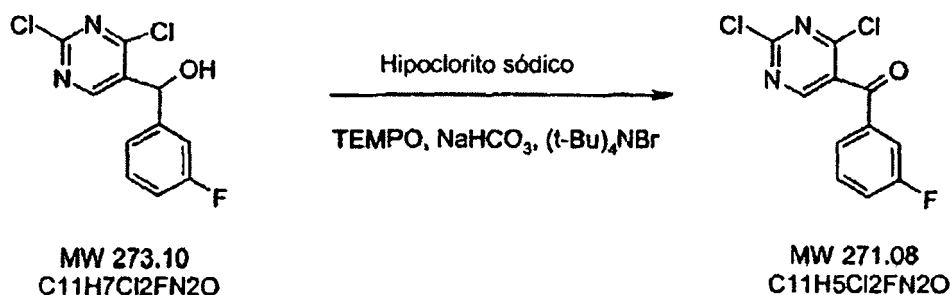
(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(3-fluor-fenil)-metanol

MW 227.88
C₄HBrCl₂N₂

MW 273.10
C₁₁H₇Cl₂FN₂O

Se obtiene el compuesto a partir de la 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (Aldrich) y 3-fluorobenzaldehído (Aldrich) en un rendimiento del 79% de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,85 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,077 (s, 1H).

Ejemplo 8

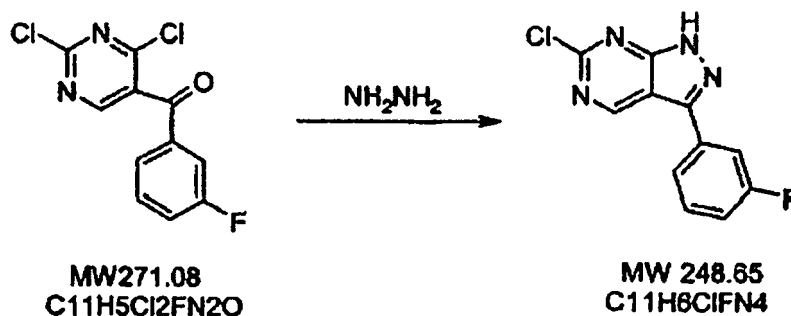
(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(3-fluor-fenil)-metanona

MW 273.10
C₁₁H₇Cl₂FN₂O

MW 271.08
C₁₁H₅Cl₂FN₂O

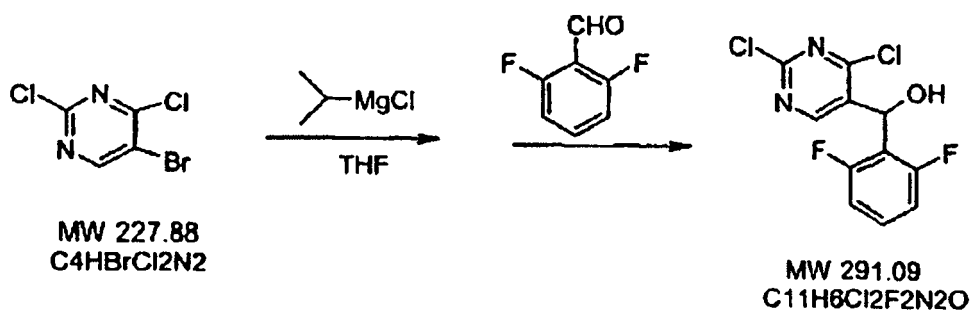
Se obtiene el compuesto a partir del (2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(3-fluorfenil)-metanol (ejemplo 7) en un rendimiento del 99% de manera similar a la descrita en el ejemplo 2. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,632 (s, 1 H), 7,52 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 5,303 (s, 1H).

Ejemplo 9

6-cloro-3-(3-fluor-fenil)-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

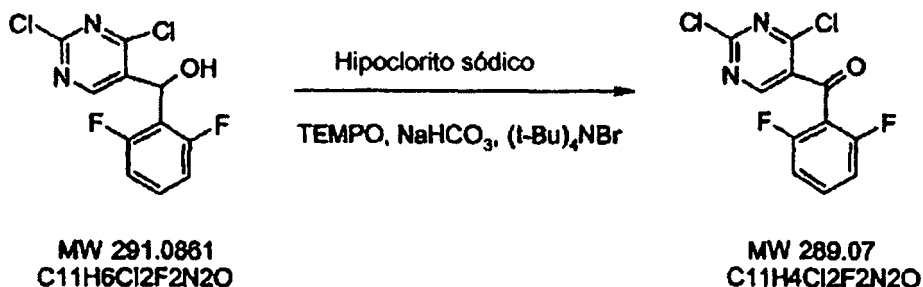
Se obtiene el compuesto a partir de la (2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(3-fluor-fenil)-metanona (ejemplo 8) en un rendimiento del 75% de manera similar a la descrita en el ejemplo 3. EM (M+H)⁺ = 249.

Ejemplo 10

(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(2,6-difluor-fenil)-metanol

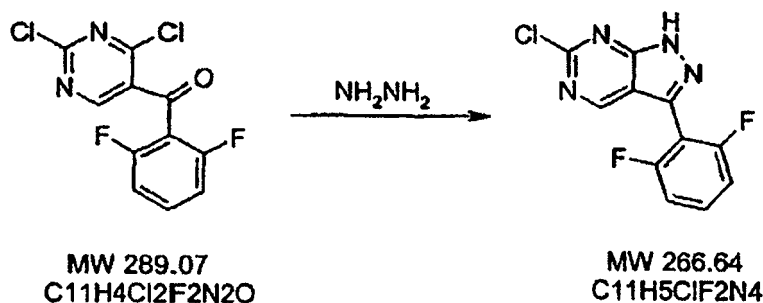
Se obtiene el compuesto a partir de la 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (Aldrich) y 2,6-difluorobenzaldehído (Aldrich) en un rendimiento del 88% de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 9,09 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 2,67 (ancha s, 1H).

Ejemplo 11

(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(2,6-difluor-fenil)-metanona

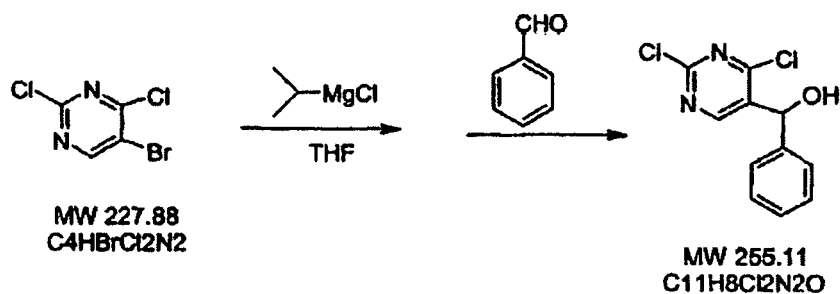
Se obtiene el compuesto a partir del (2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(2,6-difluor-fenil)-metanol (ejemplo 10) en un rendimiento del 98% de manera similar a la descrita en el ejemplo 2. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,79 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,04 (m, 2H).

Ejemplo 12

6-cloro-3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

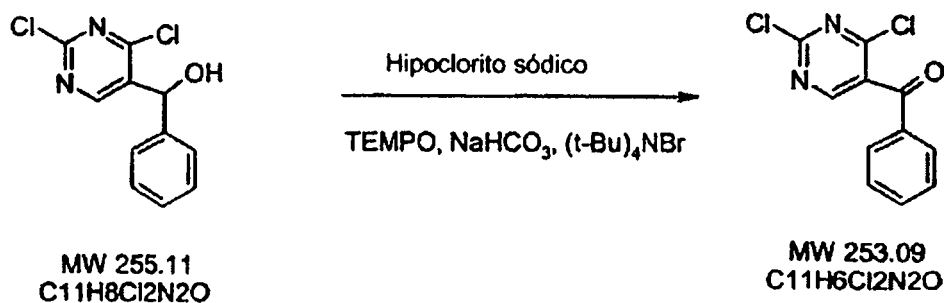
Se obtiene el compuesto a partir de la (2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(2,6-difluor-fenil)-metanona (ejemplo 11) en un rendimiento del 71% de manera similar a la descrita en el ejemplo 3. EM (M+H)⁺ = 267,08.

Ejemplo 13

(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-fenil-metanol

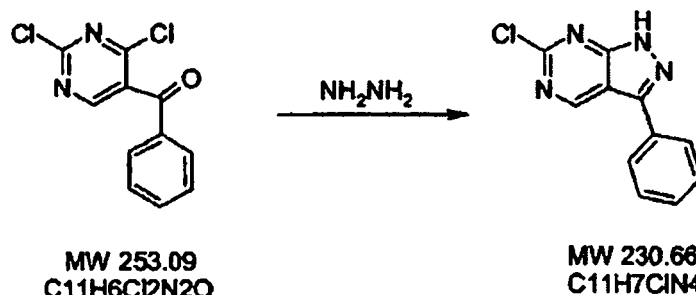
Se obtiene el compuesto a partir de la 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (Aldrich) y benzaldehído (Aldrich) en un rendimiento del 79% de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,91 (s, 1H), 7,36 (m, 5H), 6,06 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 2,48 (ancha m, 1 H).

Ejemplo 14

(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-fenil-metanona

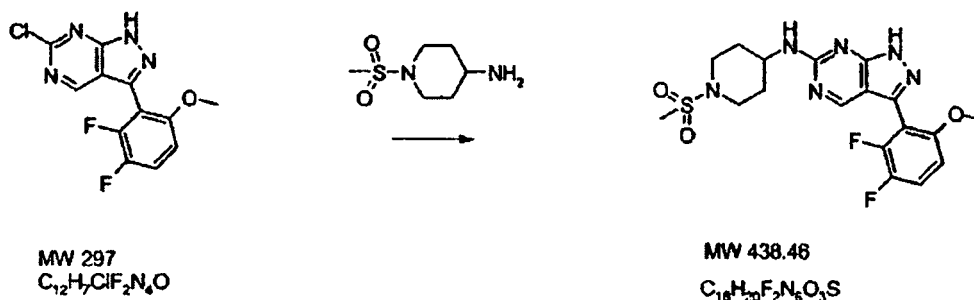
Se obtiene el compuesto a partir del (2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-fenilmetanol (ejemplo 13) en un rendimiento del 98% de manera similar a la descrita en el ejemplo 2. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,62 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,54 (m, 2H).

Ejemplo 15

6-cloro-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

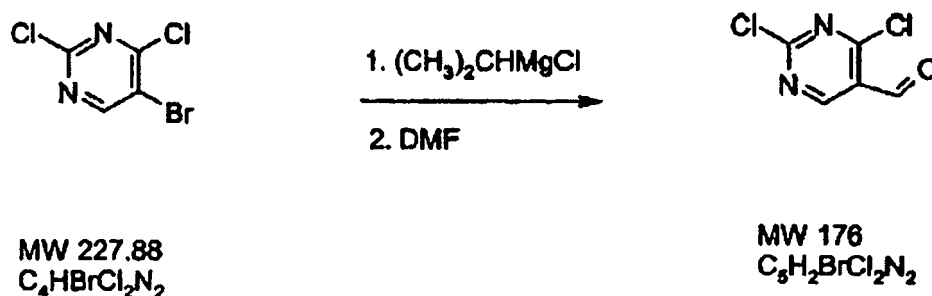
Se obtiene el compuesto a partir de la (2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-fenilmetanona (ejemplo 14) en un rendimiento del 99% de manera similar a la descrita en el ejemplo 3. EM (M+H)⁺ = 231,08.

Ejemplo 16

[3-(2,3-difluor-6-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina

A una solución agitada de la 6-cloro-3-(2,3-difluor-6-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 3, 148 mg, 0,50 mmoles) en DMF (2,5 ml) se le añaden el bicarbonato sódico (100 mg) y la 1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamina (125 mg, 0,70 mmoles) y se agita la mezcla a 100°C durante 4 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se trata el residuo con agua. Se filtra el sólido y se seca. Por recrystalización en MeOH al 2% en CH₂Cl₂ se obtienen 92 mg de un sólido blanco mate. 42%. EM (M+H)⁺ = 439.

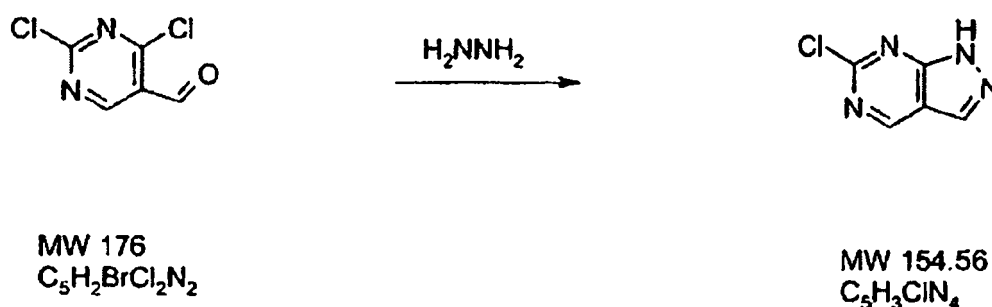
Ejemplo 17

2,4-dicloro-pirimidina-5-carbaldehído

A una solución agitada de la 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (Aldrich, 454 mg, 2 mmoles) en THF se le añade a -78°C el cloruro de diisopropil-magnesio (solución 2M en THF, 2,1 mmoles, 1,05 ml) y se agita la mezcla a -35°C durante 30 minutos. A continuación se enfría la solución a -78°C y se le añade 1 ml de DMF seca. Se agita la mezcla a -78°C durante 120 minutos y se interrumpe la reacción con HCl 1N. Se extrae la mezcla con EtOAc y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo, obteniéndose un sólido marrón. 102 mg, 28%. RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm) = 9,0 (s, 1H), 10,4 (s, 1H).

Ejemplo 18

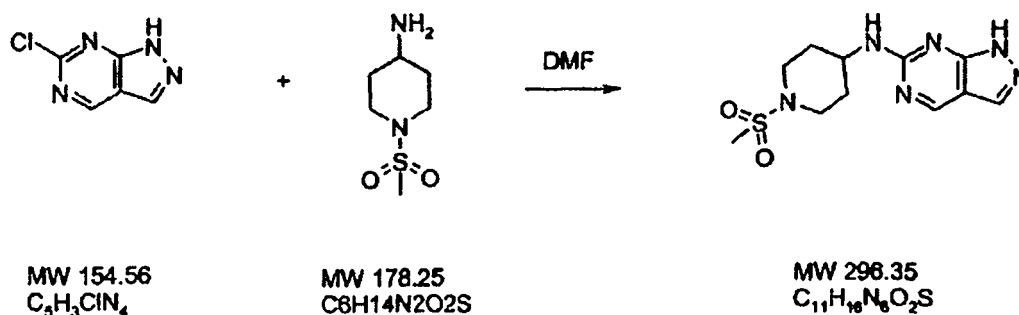
6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



A una solución agitada de hidrazina (Aldrich, 64 mg, 2 mmoles) en THF (5 ml) se le añade el 2,4-dicloro-pirimidina-5-carbaldehído (ejemplo 17, 176 mg, 1 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con EtOAc. Se seca el extracto con sulfato sódico y se elimina el disolvente, obteniéndose un sólido anaranjado. 128 mg, 82%. EM (M+H)⁺ = 155.

Ejemplo 19

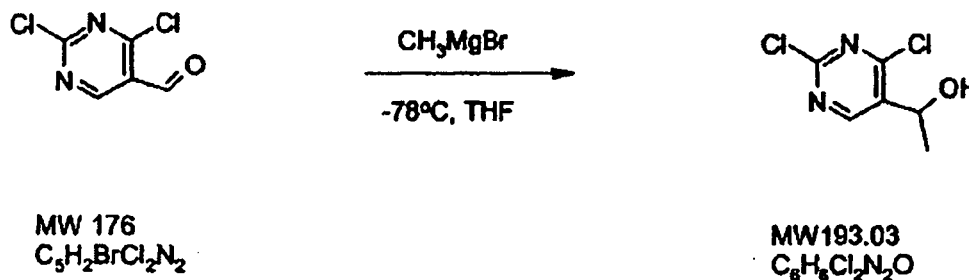
Metanosulfonyl-piperidin-4-il)-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina



A una solución agitada de la (1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina (ejemplo 18, 61 mg, 0,40 mmoles) en DMF (2,5 ml) se le añaden el bicarbonato sódico (60 mg) y la 1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilamina (85 mg, 0,48 mmoles) y se agita la mezcla a 100°C durante 5 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, se trata el residuo con agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca el extracto con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un sólido, que se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose un sólido blanco mate. 29 mg, 29%. EM (M+H)⁺ = 297.

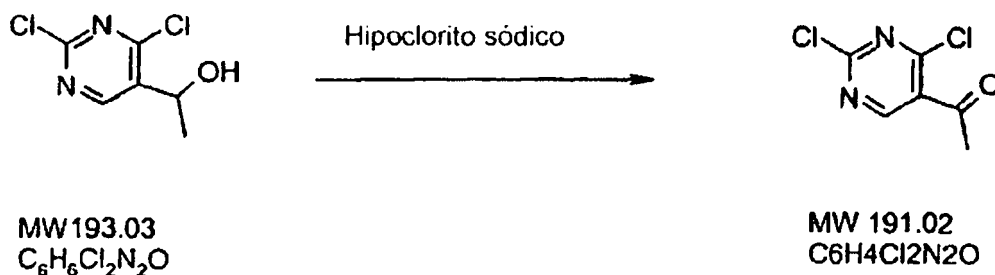
Ejemplo 20

1-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-etanol



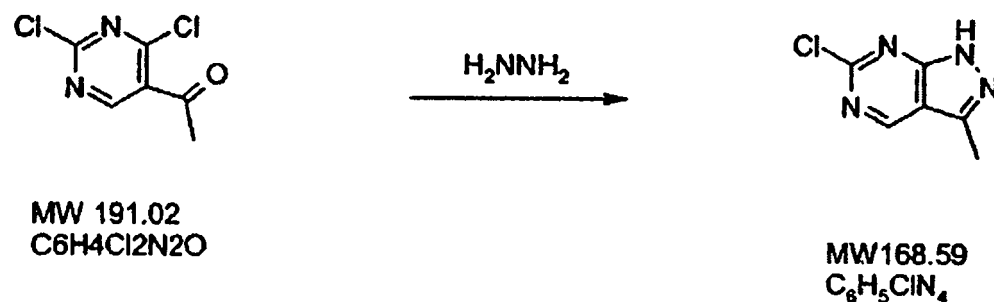
A una solución agitada del 2,4-dicloro-pirimidina-5-carbaldehído (ejemplo 17, 1,01 g, 5,7 mmoles) en THF (10 ml) se le añade lentamente a -78°C el bromuro de metil-magnesio (Aldrich, 3 M en éter, 6,27 mmoles, 2,1 ml). Se agita la mezcla a -78°C durante 2 horas más y se interrumpe la reacción con HCl 1N (10 ml). Se extrae la mezcla resultante con EtOAc y se seca el extracto con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente se obtiene un sólido marrón. 1,07 g, 97%. EM (M+H)⁺ = 193.

Ejemplo 21

1-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-etanona

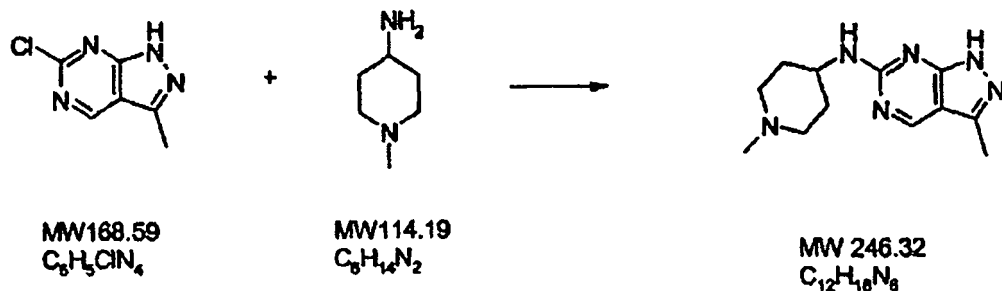
A una suspensión agitada del 1-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-etanol (ejemplo 20, 1,00 g, 5,2 mmoles) en una mezcla de cloruro de metileno (30 ml), THF (8 ml) y agua (2 ml), se le añade el cloruro de tetrabutil-amonio (Aldrich, 50 mg, 0,15 mmoles), TEMPO (Aldrich, 9 mg, 0,05 mmoles) y bicarbonato sódico (208 mg, 2,48 mmoles) y se enfría la mezcla a 0°C. A la mezcla agitada se le añade Colorex (Aldrich; Cl_2 activo = 10-13%; 3,75 ml) y se agita la mezcla a 0°C durante 2 horas. Se añade agua (10 ml), se separa la fase orgánica y se seca con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente se obtiene un aceite, que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (MeOH al 1% en CH_2Cl_2), obteniéndose un aceite incoloro. 232 mg, 23%. EM (M+H)⁺ = 191.

Ejemplo 22

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

A una solución agitada de hidrazina (Aldrich, 102,4 mg, 3,2 mmoles) en THF (5 ml) se le añade la 1-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-etanona (ejemplo 21, 191 mg, 1 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se interrumpe la reacción con agua (5 ml) y se extrae la mezcla con EtOAc/THF (3 x 5 ml, mezcla 1:1 de EtOAc:THF). Se seca el extracto con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un sólido. 126 mg, 75%. EM (M+H)⁺ = 169.

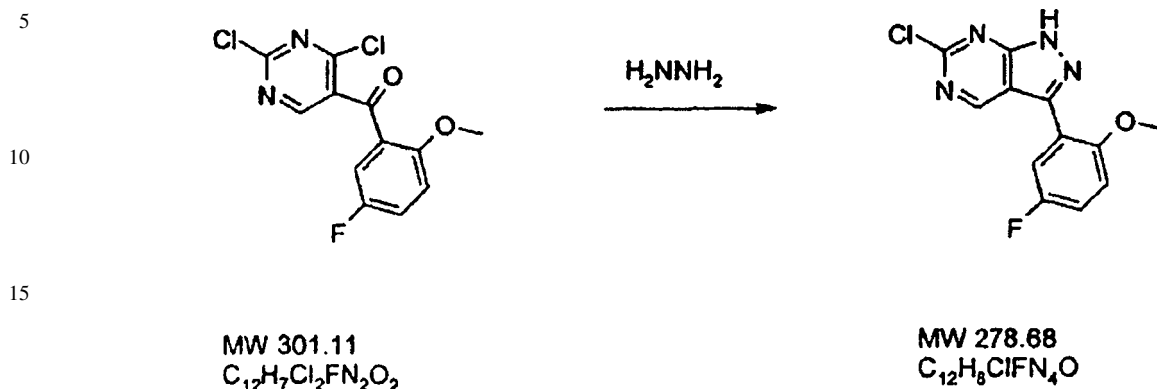
Ejemplo 23

Metil-piperidin-4-il)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina

A una solución agitada de la 6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 22, 56 mg, 0,3 mmoles) en DMF (1,5 ml) se le añade la 1-metil-piperidin-4-ilamina (Aldrich, 46 mg, 0,40 mmoles) y se agita la mezcla a 100°C durante 2 horas. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo (amoníaco 7N al 5% en MeOH/ CH_2Cl_2), obteniéndose un sólido blanco. 45 mg, 61%. EM (M+H)⁺ = 247.

Ejemplo 24

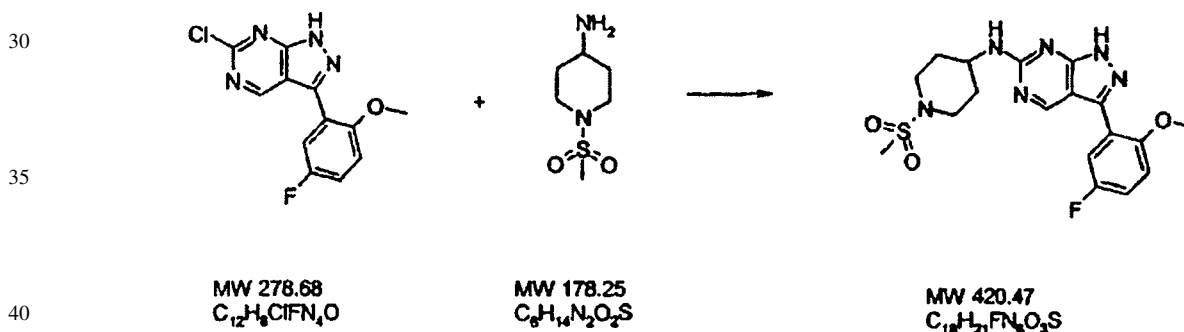
6-cloro-3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



20 A una solución agitada de la (2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-(5-fluor-2-metoxifenil)-metanona (602 mg, 2 mmoles) en THF (8 ml) se le añade hidrazina (Aldrich, 98%, 64 mg, 2 mmoles), se agita la mezcla durante 20 minutos y después se añade una segunda porción de hidrazina (0,1 ml). La reacción finaliza en 5 minutos. Se elimina el disolvente y se lava el sólido con agua/acetonitrilo (3:1), obteniéndose un sólido amarillo. 456 mg, 82%. EM (M+H)⁺ = 278.

Ejemplo 25

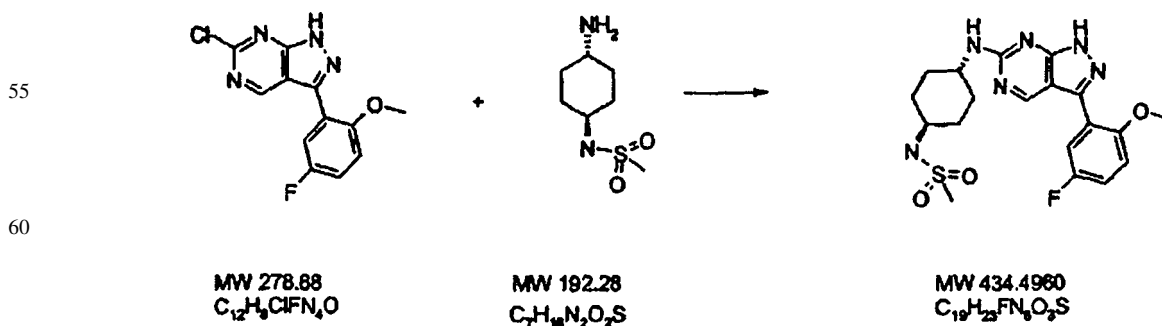
[3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina



45 A una solución agitada de la 6-cloro-3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 24, 97 mg, 0,35 mmoles) en DMF (4 ml) se le añaden el bicarbonato sódico (60 mg) y la 1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamina (93 mg, 0,52 mmoles) y se agita la mezcla a 100°C durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se vierte sobre agua (60 ml). Se filtra el sólido y se seca, obteniéndose un sólido amarillo, que se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose 52 mg de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento = 35%. EM (M+H)⁺ = 421.

Ejemplo 26

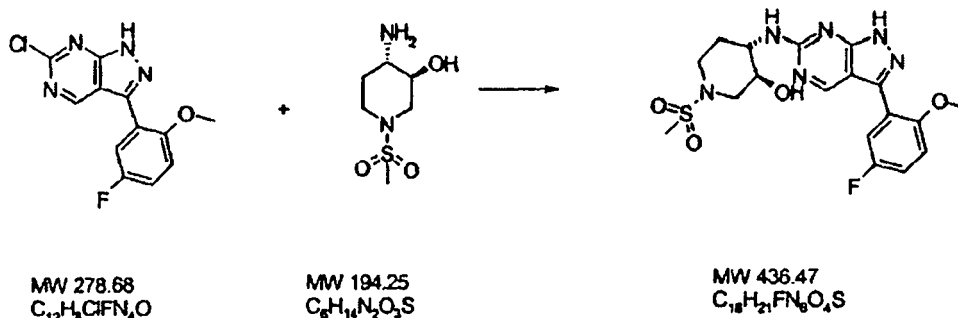
[3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina



Se aplica el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 25 partiendo de la 6-cloro-3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, ejemplo 24, (97 mg, 0,35 mmoles) y de la N-(4-amino-ciclohexil)-metanosulfonamida, (101 mg, 0,52 mmoles), obteniéndose un sólido amarillo. 70 mg, 46%. EM (M+H)⁺ = 435.

Ejemplo 27

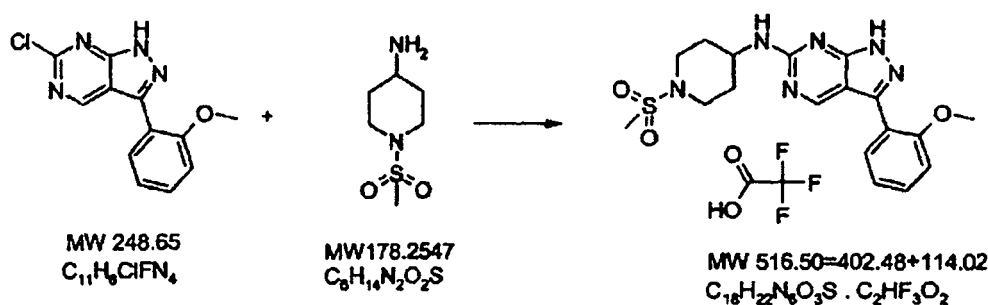
[3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-amina



Se aplica el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 25 partiendo de la 6-cloro-3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, ejemplo 24, (103 mg, 0,37 mmoles) y del (3S,4S)-4-amino-1-metanosulfonyl-piperidin-3-ol, (115 mg, 0,59 mmoles), obteniéndose un sólido amarillo. 70 mg, 46%. EM (M+H)⁺ = 437.

Ejemplo 28

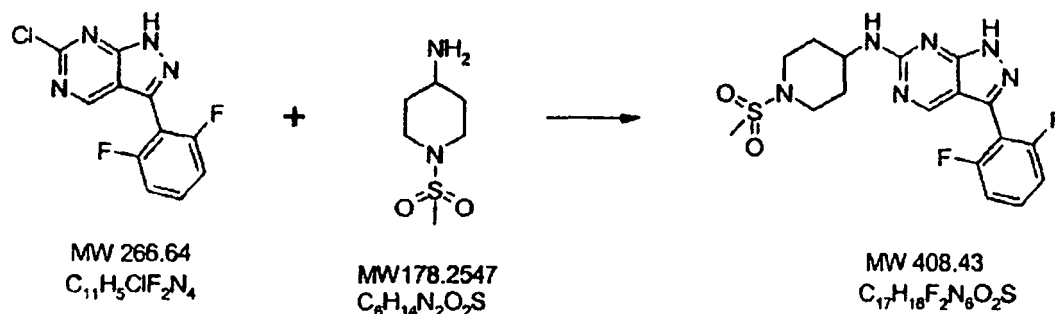
Meanosulfonyl-piperidin-4-il]-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-amina; compuesto con ácido trifluoracético



Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 6) y la 1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilamina, compuesto con ácido trifluoracético de manera similar a la descrita en el ejemplo 4 y se purifica por HPLC, obteniéndose la sal TFA (rendimiento = 36%). EM (M+H)⁺ = 403,24.

Ejemplo 29

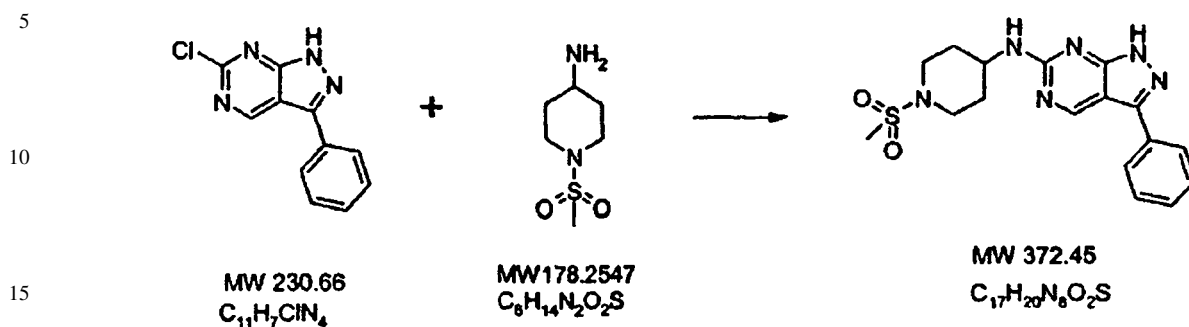
[3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-amina



Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 8) y la 1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilamina; compuesto con ácido trifluoracético de manera similar a la descrita en el ejemplo 4 y se purifica por HPLC (Gilson), obteniéndose la base libre (rendimiento = 34,5%). EM (M+H)⁺ = 409,22.

Ejemplo 30

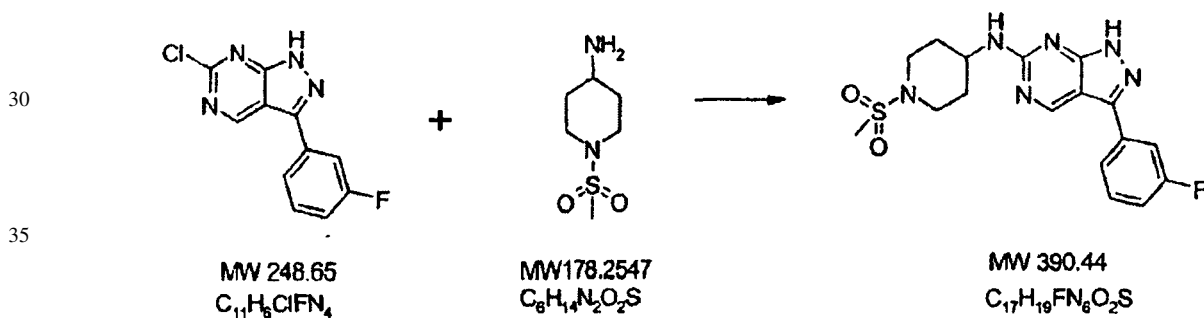
Metanosulfonyl-piperidin-4-il)-(3-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina



20 Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 14) y la 1-metano-sulfonyl-piperidin-4-ilamina; compuesto con ácido trifluoracético de manera similar a la descrita en el ejemplo 4 y se purifica por HPLC (Gilson), obteniéndose la base libre (rendimiento = 21%). EM (M+H)+ = 373,24.

Ejemplo 31

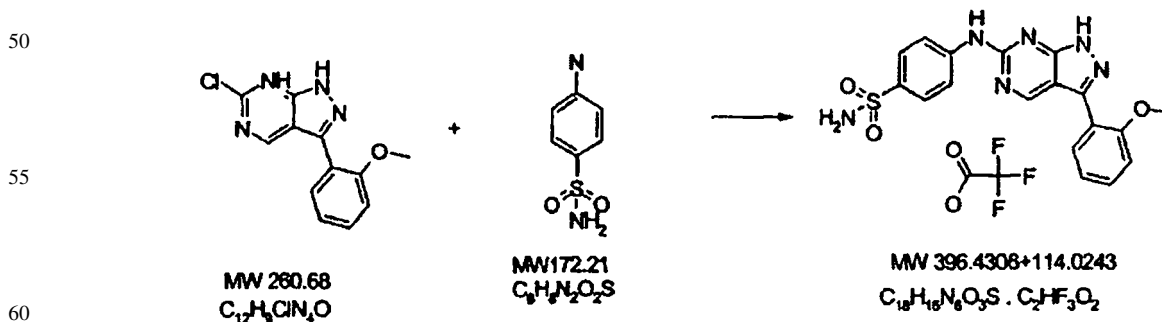
25 *[3-(3-fluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-1-metanosulfonyl-1-piperidin-4-il)-amina*



40 Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-(3-fluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 9) y 1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilamina; compuesto con ácido trifluoracético de manera similar a la descrita en el ejemplo 4 y se purifica por HPLC (Gilson), obteniéndose la base libre (rendimiento = 6%). EM (M+H)+ = 391,25.

Ejemplo 32

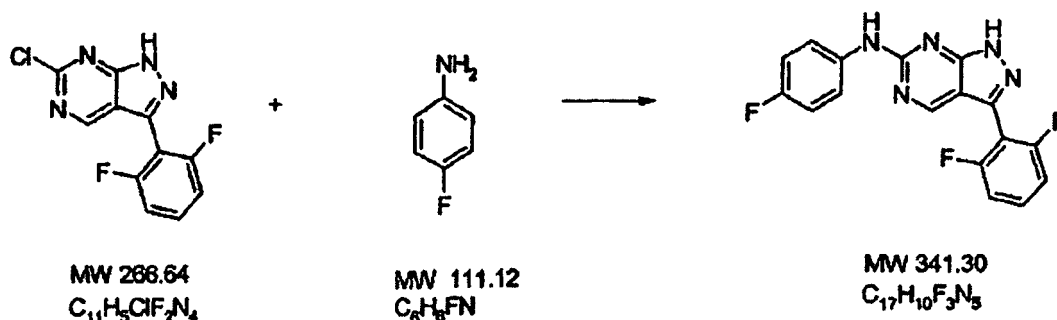
45 *4-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-bencenosulfonamida; compuesto con ácido trifluoracético*



65 En un tubo de microondas se mezclan la 6-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 6, 50 mg, 0,192 mmoles) y sulfanilamida (Aldrich, 47,6 mg, 0,276 mmoles) con 2-propanol (1 ml), se calientan a 170°C durante 10 minutos en un horno microondas (SmithSynthesizer, Personal Chemistry), se enfrían, se filtra la suspensión, se recoge el sólido y se lava con 2-propanol frío. Por purificación mediante HPLC se obtienen 40,1 mg (41%) en forma de sal TFA. EM (M+H)+ = 397,1.

Ejemplo 33

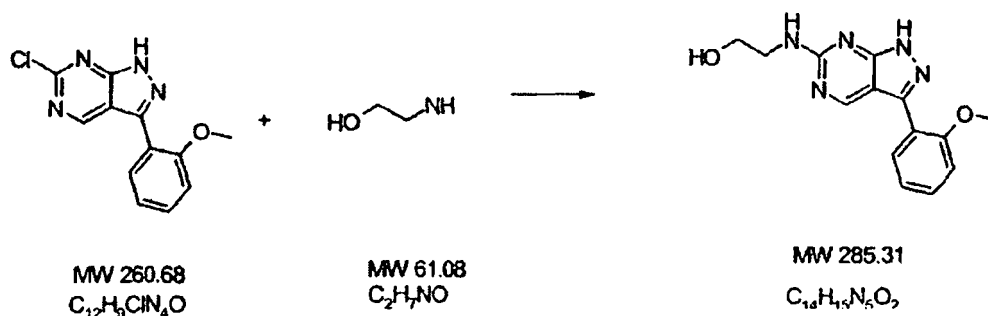
[3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(4-fluor-fenil)-amina



Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 12) y 4-fluoranolina (Aldrich) de manera similar a la descrita en el ejemplo 32 (160°C). Después de la reacción se filtra y se lava con 2-propanol, obteniéndose el producto epigrafiado (59%). EM (M+H)+ = 342,1.

Ejemplo 34

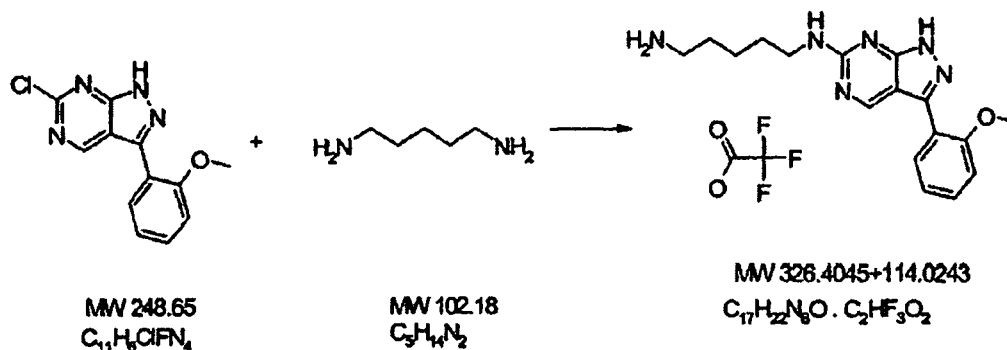
2-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-etanol



Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 6) y la etanoamina (AnaLaR) de manera similar a la descrita en el ejemplo 32. Por purificación mediante HPLC se obtiene el compuesto epigrafiado (24 mg, rendimiento = 37%). EM (M+H)+ = 286,2.

Ejemplo 35

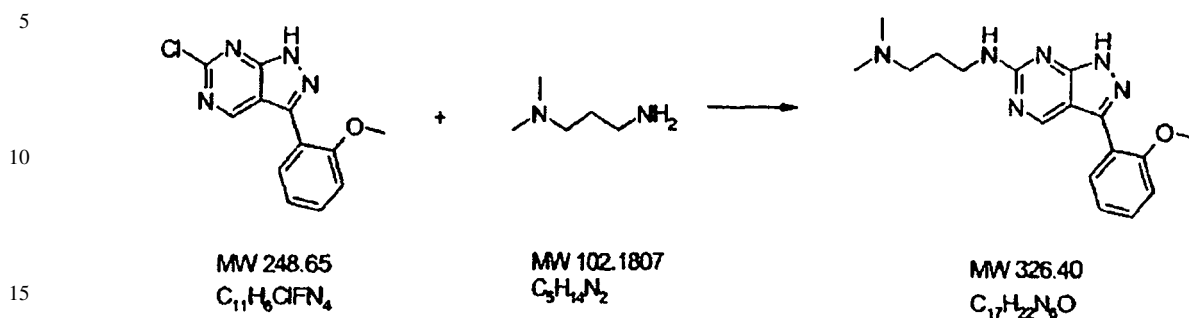
[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-pentano-1,5-diamina; compuesto con ácido trifluoracético



Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 6) y 1,5-diaminopentano (ACROS) de manera similar a la descrita en el ejemplo 32 (microondas a 120°C). Por purificación mediante HPLC se obtiene la sal TFA (rendimiento = 68%). EM (M+H)+ = 327,3.

Ejemplo 36

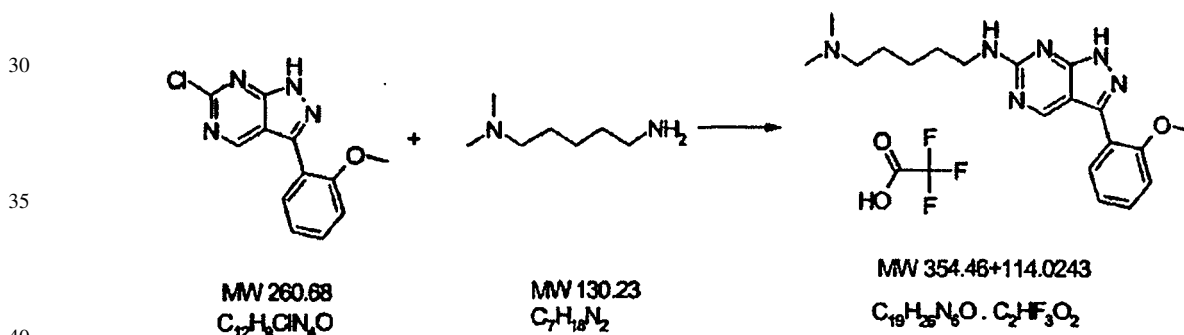
N'-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N,N-dimetil-propano-1,3-diamina



20 Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 6) y la 3-dimetilamino-propilamina (Aldrich) de manera similar a la descrita en el ejemplo 32 (120°C) y se obtienen 9,2 mg (rendimiento = 12%) de la base libre. Por purificación de las aguas madres mediante HPLC se obtiene la sal TFA (50 mg, rendimiento = 49%); EM (M+H)⁺ = 327,2.

Ejemplo 37

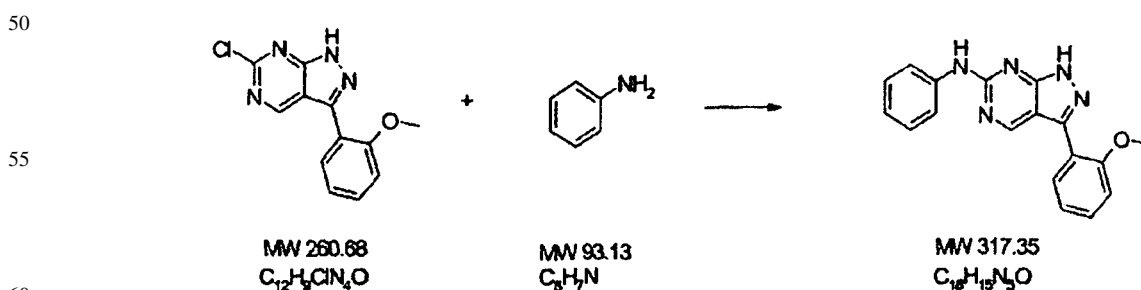
25 *N*-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N,N-dimetil-pentano-1,5-diamina; compuesto con ácido trifluoracético



45 Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 6) y la 5-(dimetilamino)amilamina (Matrix) de manera similar a la descrita en el ejemplo 32 (120°C). Por purificación mediante HPLC se obtiene la sal TFA (rendimiento = 59%). EM (M+H)⁺ = 355,25.

Ejemplo 38

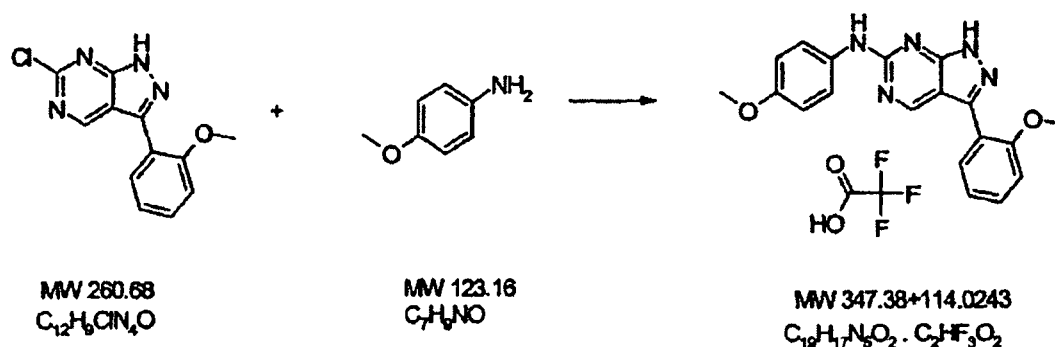
[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil-amina



65 Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 6) y anilina (Aldrich) de manera similar a la descrita en el ejemplo 32 (175°C) y se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69%. EM (M+H)⁺ = 318,2.

Ejemplo 39

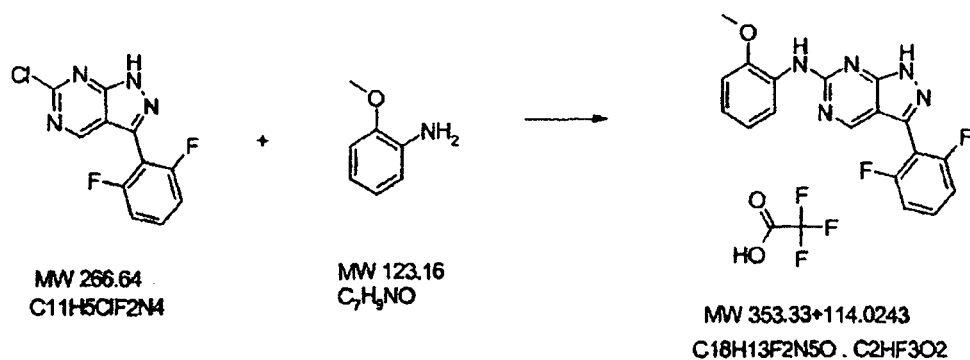
(4-metoxi-fenil)-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]amina; compuesto con ácido trifluoracético



Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 6) y la p-anisidina (Aldrich) de manera similar a la descrita en el ejemplo 32 (175°C). Por purificación mediante HPLC se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sal TFA (rendimiento = 48%). EM (M+H)⁺ = 348,2.

Ejemplo 40

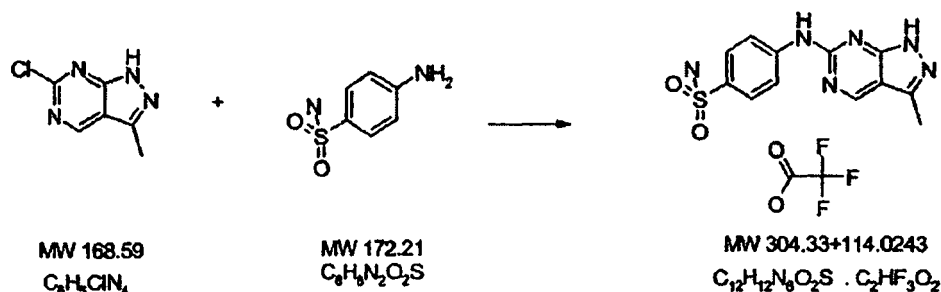
[3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2-metoxi-fenil)-amina; compuesto con ácido trifluoracético



Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 12) y o-anisidina (Aldrich) de manera similar a la descrita en el ejemplo 32 (160°C). Por purificación mediante HPLC se obtiene la sal TFA (rendimiento = 42%). EM (M+H)⁺ = 354,1.

Ejemplo 41

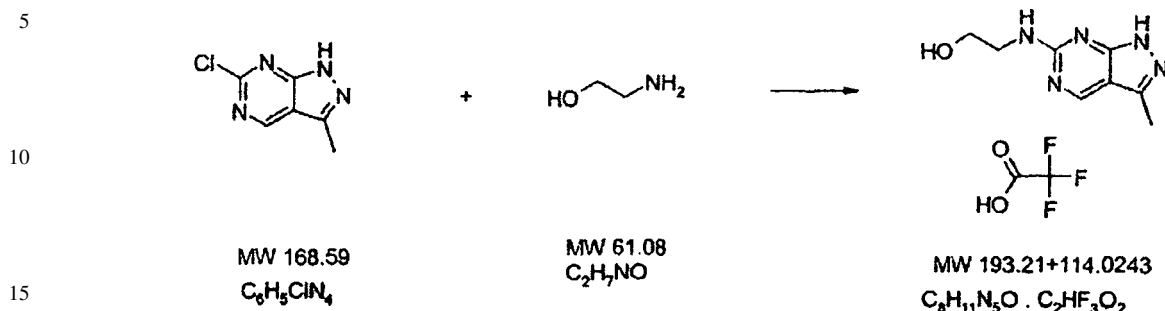
4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-bencenosulfonamida; compuesto con ácido trifluoracético



Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 22) y sulfanilamida (Aldrich) de manera similar a la descrita en el ejemplo 32 (175°C). Por purificación mediante HPLC se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sal TFA (13%). EM (M+H)⁺ = 305,0.

Ejemplo 42

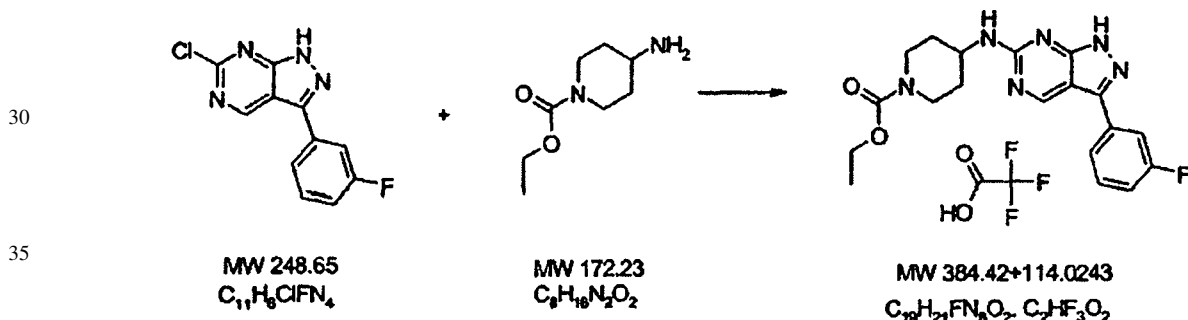
2-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etanol; compuesto con ácido trifluoracético



Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 22) y etanoamina (AnaLaR) de manera similar a la descrita en el ejemplo 32 (120°C). Por purificación mediante HPLC se obtiene la sal TFA en un rendimiento del 56%. EM (M+H)+ = 193,9.

Ejemplo 43

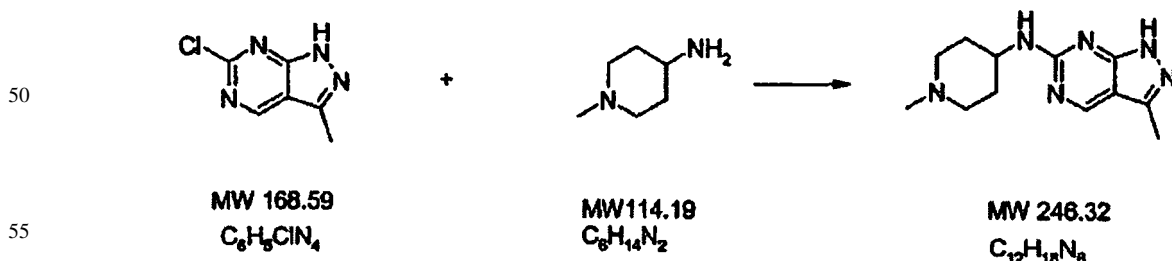
4-[3-(3-fluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de etilo; compuesto con ácido trifluoracético



Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-(3-fluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 9) y 4-amino-1-piperidina-carboxilato de etilo (Aldrich) de manera similar a la descrita en el ejemplo 32 (160°C). Por purificación mediante HPLC se obtiene la sal TFA en un rendimiento del 18%. EM (M+H)+ = 385,1.

Ejemplo 44

Metil-piperidin-4-il)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina



Se obtiene el compuesto a partir de la 6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (ejemplo 22) y 4-amino-N-metilpiperidina (Aldrich) de manera similar a la descrita en el ejemplo 32. EM (M+H)+ = 247.

Ejemplo 45

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse con muchos ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ilustrativos que siguen se efectúan con los compuestos de la invención y sus sales. Los compuestos de la invención poseen actividad sobre la Cdk4/ciclina D con valores IC50 y valores Ki inferiores a 1,0 μM. Además, la potencia antiproliferante de algunos compuestos de la invención se ensaya con la línea celular de tumor de colon humano HCT116 con valores IC90, obtenidos en un ensayo MTT, inferiores a 30 μM, con preferencia inferiores a 5 μM.

Ensayos de quinasas

Para determinar la inhibición de la actividad de la Cdk4, Cdk2 y Cdk1 se realizan ensayos de quinasas del tipo FlashPlate™ (NEN™-Life Science Products). Los ensayos FlashPlate se realizan utilizando complejos recombinantes de ciclina humana B-CDK1, ciclina humana E-CDK2 o ciclina humana D1-CDK4. El Dr. W. Harper del Baylor College of Medicine, Houston, TX, suministra los clones de cDNA de GST-ciclina E (GST-cycE), CDK2, GST-ciclina B (GST-cycB), CDK1, GST-CDK4 y ciclina D1 (cycD1) en vectores baculovirus. Los proteínas se coexpresan en células de insectos High Five™ y se purifica el complejo en resina de glutatona Sepharose (Pharmacia, Piscataway, N.J.) del modo descrito previamente (Harper, J.W. y col., Cell 75, 805-816, 1993). Como sustrato para los ensayos de cycD1-CDK4, cycB-CDK1 y cycE-CDK2 se emplea una forma truncada marcada con 6x-histidina de la proteína del retinoblastoma (Rb) (aminoácidos 386-928) (el plásmido de expresión lo facilita la Dra. Veronica Sullivan, Departamento de Virología Molecular, Rocher Research Centre, Welwyn Garden City, Reino Unido). La proteína Rb es un sustrato natural para la fosforilación por acción de la CDK4, CDK2 y CDK1 (véase Herwig y Strauss, Eur. J. Biochem., vol. 246, pp. 581-601, 1997, y las referencias citadas en él).

La expresión de la proteína de 62 kD está controlada por un promotor inducible por IPTG en una cepa M15 de *E. coli*. Se realiza el lisado celular por ultrasonidos y la purificación se efectúa por fijación de los lisados a pH 8,0 sobre una columna de agarosa quelatada con Ni y pretratada con imidazol 1 mM. Después se lava la resina varias veces con tampones de pH decreciente hasta pH 6,0 y se eluye con imidazol 500 mM. Se dializa la proteína eluida frente a HEPES 20 mM, de pH 7,5, glicerina al 30%, NaCl 200 mM y DTT 1 mM. Las existencias de proteína de fusión Rb purificada se cuantifican en lo referente a la concentración de proteína, se dividen en partes alícuotas y se almacenan a -70°C.

Para los tres ensayos de quinasas mencionados aquí se recubren placas del tipo FlashPlate de 96 hoyos con proteína Rb de concentración 10 µg/ml, empleando 100 µl para cada hoyo. Se incuban las placas a 4°C durante una noche o a temperatura ambiente durante 3 horas en un agitador. Para controlar la fosforilación no específica se recubre una fila de hoyos con 100 µl/hoyo de tampón de recubrimiento (HEPES 20 mM, NaCl 0,2 M). A continuación se lavan las placas dos veces con tampón de lavado (0,01% de Tween 20 en solución salina tamponada con fosfato). Los compuestos de ensayo (“compuestos a ensayar”) se añaden a los hoyos en una concentración 5x la final. Se inician las reacciones con la adición inmediata de 40 µl de mezcla reaccionante (HEPES 25 mM, MgCl₂ 20 mM, 0,002% de Tween 20, DTT 2 mM, ATP 1 µM, ATP-P³³ 4 nM) y una cantidad suficiente de enzima para obtener cuentas que son por lo menos 10 veces mayores que la base. Se incuban las placas a temperatura ambiente en el agitador durante 30 minutos. Se lavan las placas cuatro veces con el tampón de lavado, se sellan y se realiza el recuento en el contador de centelleo de tipo TopCount (Packard Instrument Co., Downers Grove, IL). El porcentaje de inhibición de la fosforilación de la Rb, que es una medida de la inhibición de la actividad de las CDK, se determina con arreglo a la fórmula siguiente:

$$100 \times 1 - \frac{\text{compuesto de ensayo} - \text{no específico}}{\text{total} - \text{no específico}}$$

en la que “compuesto de ensayo” indica las cuentas promedio por minuto de los duplicados ensayados, “no específico” indica las cuentas promedio por minuto cuando no se añade ciclina D/Cdk4, etc., y “total” significa las cuentas promedio por minuto cuando no se añade compuesto. El valor IC₅₀ es la concentración del compuesto de ensayo que reduce en un 50% la incorporación inducida por la proteína-quinasas del material radiomarcado en las condiciones de ensayo descritas.

Los resultados de los ensayos “*in vitro*” recién descritos (los valores IC₅₀) se recogen en la siguiente tabla 1.

Ensayos de base celular (ensayo de proliferación con colorante tetrazolio)

Se evalúa la proliferación por el ensayo del colorante tetrazolio con arreglo al procedimiento de Denizot y Lang (Denizot, F. y Lang, R., J. Immunol. Methods 89, 271-277, 1986). La línea celular utilizada es la HCT116, una línea celular de carcinoma colorrectal obtenida de la American Type Cell Culture Collection (ATCC; Rockville, MD). Se cultivan las células en un medio McCoy's 5A suplementado con un 10% de FCS y L-glutamina.

Se depositan las células en las placas con una densidad de siembra apropiada para obtener un crecimiento logarítmico a lo largo del ensayo en placas de cultivo de tejido de 96 hoyos. Se incuban las placas a 37°C durante una noche en un incubador humidificado, con un 5% de CO₂. Al día siguiente se realizan series de diluciones con los compuestos a ensayar hasta cuatro veces la concentración final en un medio apropiado que contiene un 1,2% de DMSO. Se añade un cuarto del volumen final de cada dilución por duplicado a las placas que contienen células. Se añade el mismo volumen de 1,2% de DMSO en medio a una fila de “hoyos de control” de tal manera que la concentración final de DMSO en cada hoyo sea del 0,3%. Los hoyos que no contienen células sirven como “blancos”. Los hoyos a los que se ha añadido el inhibir actúan como “control sin inhibidor”. Las placas se devuelven al incubador y se analizan las placas del modo descrito a continuación en momentos temporales preestablecidos (determinados por sus curvas de crecimiento).

ES 2 296 195 T3

Se añade a cada hoyo el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (azul de tiazolilo; MTT; Sigma) para llegar a una concentración final de 1 mg/ml. Se vuelven las placas al incubador a 37°C durante 2,5-3 horas. Se quita el medio que contiene el MTT y se solubiliza el metabolito formazano resultante en etanol del 100% por agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se registran las lecturas de absorbancia en un lector de placas de microvaloración (se utilizan indistintamente lectores de placas Dynatech o Molecular Devices) en una longitud de onda de 570 nm y como referencia de 650 nm. El porcentaje de inhibición (% INH) se calcula restando la absorbancia del hoyo blanco de la todos los hoyos, después restando de 1,00 la relación entre la absorbancia promedio de cada duplicado ensayado (SAVE) y el promedio de los controles (CAVE). El número final se multiplica por 100 (% INH = (1,00 - SAVE/CAVE) x 100). Se determina la concentración en la que se logra una inhibición del 50% de la proliferación celular (la IC₅₀) a partir de la regresión lineal de una curva del logaritmo de la concentración frente al porcentaje de inhibición. Los valores IC₅₀ se recogen también en la siguiente tabla 1.

TABLA 1

En esta tabla se recogen las IC₅₀ de los compuestos de la invención en los ensayos de las quinasas Cdk4, Cdk2 y Cdk1 y también las IC₅₀ en el ensayo de base celular ("MTT").

ejemplo n°	Cdk4 IC ₅₀ (μM)	Cdk2 IC ₅₀ (μM)	Cdk1 IC ₅₀ (μM)	MTT IC ₅₀ (μM)
ejemplo 16	0,041	0,244	nd	4,5
ejemplo 19	0,278	0,033	0,231	9,16
ejemplo 23	0,278	0,278	1,46	nd
ejemplo 25	0,042	0,077	nd	nd
ejemplo 26	0,199	0,114	nd	nd
ejemplo 27	0,004	0,275	nd	1,7
ejemplo 28	0,014	0,018	0,107	1,2
ejemplo 29	0,278	0,278	0,867	32
ejemplo 30	0,128	0,179	0,262	3,93
ejemplo 31	0,0185	0,23	1,136	30
ejemplo 32	0,036	0,009	nd	nd
ejemplo 33	2,5	2,5	nd	nd
ejemplo 34	0,344	0,594	nd	nd
ejemplo 35	1,119	1,852	nd	nd
ejemplo 36	0,278	0,278	nd	nd
ejemplo 37	0,278	0,278	nd	nd
ejemplo 38	0,278	0,278	nd	nd
ejemplo 39	0,278	0,278	nd	nd
ejemplo 40	0,278	0,278	nd	nd
ejemplo 41	0,278	0,024	nd	nd

ES 2 296 195 T3

ejemplo n°	Cdk4 IC ₅₀ (μM)	Cdk2 IC ₅₀ (μM)	Cdk1 IC ₅₀ (μM)	MTT IC ₅₀ (μM)
ejemplo 42	0,278	0,278	nd	nd
ejemplo 43	0,278	0,278	nd	nd
ejemplo 44	0,278	0,278	nd	nd

nd significa "no determinado".

Ejemplo 46

Formulación de tabletas

elem.	ingrediente	mg/tableta					
1	compuesto A*	5	25	100	250	500	750
2	lactosa anhidra	103	83	35	19	38	57
3	croscarmelosa sódica	6	6	8	16	32	48
4	Povidone K30	5	5	6	12	24	36
5	estearato magnésico	1	1	1	3	6	9
	peso total =	120	120	150	300	600	900

* El compuesto A significa un compuesto de la invención.

Procedimiento de fabricación

Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una máquina mezcladora idónea durante 15 minutos.

Se granula la mezcla pulverulenta del paso 1 con una solución de Povidone K30 al 20% (elemento 4).

Se seca el granulado del paso 2 a 50°C.

Se pasa el granulado del paso 3 por un molino idóneo.

Se añade el elemento 5 al granulado molido del paso 4 y se mezclan durante 3 minutos.

Se comprime el granulado del paso 5 en una prensa idónea.

Ejemplo 47

Formulación de cápsulas

elem.	ingrediente	mg/cápsula				
1	compuesto A*	5	25	100	250	500
2	lactosa anhidra	159	123	148	--	--
3	almidón de maíz	25	35	40	35	70
4	talco	10	15	10	12	24
5	estearato magnésico	1	2	2	3	6
	peso total envasado	200	200	300	300	600

* El compuesto A representa un compuesto de la invención.

Procedimiento de fabricación

Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una máquina mezcladora idónea durante 15 minutos.

Se añaden los elementos 4 & 5 y se mezclan durante 3 minutos.

Se envasa en una cápsula idónea.

Ejemplo 48

Preparado en solución/emulsión inyectable

elemento	ingrediente	mg/ml
1	compuesto A*	1 mg
2	PEG 400	10-50 mg
3	lecitina	20-50 mg
4	aceite de soja	1-5 mg
5	glicerina	8-12 mg
6	agua, cantidad suficiente	1 ml

* El compuesto A significa un compuesto de la invención.

Procedimiento de fabricación

Se disuelve el elemento 1 en el elemento 2.

Se añaden los elementos 3, 4 y 5 al elemento 6 y se mezclan hasta que se dispersan, después se homogeneizan.

Se añade la solución del paso 1 a la mezcla del paso 2 y se homogeneiza hasta que la dispersión sea traslúcida.

Se filtra a través de un filtro estéril de 0,2 μ m y se envasa en viales.

Ejemplo 49

Preparado de solución/emulsión inyectable

elemento	ingrediente	mg/ml
1	compuesto A*	1 mg
2	glicofurol	10-50 mg
3	lecitina	20-50 mg
4	aceite de soja	1-5 mg
5	glicerina	8-12 mg
6	agua, cantidad suficiente	1 ml

* El compuesto A significa un compuesto de la invención.

Procedimiento de fabricación

Se disuelve el elemento 1 en el elemento 2.

Se añaden los elementos 3, 4 y 5 al elemento 6 y se mezclan hasta que se dispersan, después se homogeneizan.

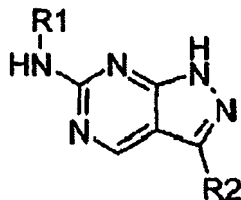
Se añade la solución del paso 1 a la mezcla del paso 2 y se homogeneiza hasta que la dispersión sea traslúcida.

Se filtra a través de un filtro estéril de 0,2 μ m y se envasa en viales.

La invención se ha ilustrado con referencia a las formas de ejecución específicas y preferidas, pero los expertos en la materia sabrán entender que se pueden introducir variaciones y modificaciones mediante ensayos y práctica rutinarios de la invención. Por consiguiente, la invención no se pretende que quede limitada a la descripción precedente, sino se que define en las reivindicaciones adjuntas y en sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

o las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R¹ se elige entre el grupo formado por:

- (a) heterociclo, que puede estar sustituido hasta por cuatro sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por:
 - (i) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, OR⁷ o S(O)nR⁸; y
 - (ii) CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, OR⁷ o S(O)nR⁸;
- (b) arilo, que puede estar sustituido por hasta cuatro sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por:
 - (i) S(O)nR⁸, NR⁵R⁶, alquilo inferior, OR⁷, halógeno o alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶ u OR⁷;
 - (ii) COOH; y
 - (iii) carbonilo sustituido por alquilo inferior, OR⁷ o NR⁵R⁶;
- (c) cicloalquilo, que puede estar sustituido por OR⁷, NR⁵R⁶ o S(O)nR⁸; y
- (d) alquilo inferior, que puede estar sustituido por:
 - (i) OR⁷, NR⁵R⁶, S(O)nR⁸, HNS(O)nR⁸ o CO₂R³;
 - (ii) heterociclo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³ o S(O)nR⁸;
 - (iii) heteroarilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³ o S(O)nR⁸; y
 - (iv) arilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³, halógeno, COR⁴ o NR⁵R⁶;

R² se elige entre el grupo formado por:

- (i) H;
- (ii) alquilo inferior o alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶ u OR⁷;
- (iii) arilo, que puede estar sustituido por halógeno, NO₂, CN, NR⁵R⁶, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo inferior sustituido por halógeno u OR⁷; y
- (iv) heteroarilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, halógeno y alquilo inferior, que puede estar sustituido por CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶ u OR⁷;

ES 2 296 195 T3

R³ se elige entre el grupo formado por:

- (i) H;
- (ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OR⁷, COR⁴, NR⁵R⁶ o CONR⁵R⁶;
- (iii) arilo, que puede estar sustituido por hasta tres sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno y NR⁵R⁶; y
- (iv) cicloalquilo, que puede estar sustituido por OH o NH₂;

R⁴ se elige entre el grupo formado por:

- (i) H; y
- (ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OR⁷ o NR⁵R⁶;

R⁵ y R⁶ se eligen con independencia entre el grupo formado por:

- (i) H;
- (ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, CONR¹⁰R¹¹, SO₂R³, OR⁷, NR¹⁰R¹¹, heterociclo o heteroarilo;
- (iii) cicloalquilo, que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R⁴, OR⁷ o NR¹⁰R¹¹;
- (iv) arilo, que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR¹⁰R¹¹, SO₂R³, OR⁷, NR¹⁰R¹¹, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR¹⁰R¹¹, OR⁷, NR¹⁰R¹¹ u OH;
- (v) SO₂R³;
- (vi) CO₂R³ y
- (vii) COR³;

o, como alternativa, NR⁵R⁶ pueden formar un anillo que tiene un total de 3-7 átomos de anillo, dichos átomos de anillo comprenden, además del nitrógeno al que R⁵ y R⁶ están unidos, átomos de carbono que son eslabones del anillo, dichos átomos de carbono de anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o más átomos de N o de O adicionales o por el grupo SO₂ y dichos átomos que son eslabones del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos por OH, oxo, NR⁵R⁶, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por OR⁷;

R⁷ se elige entre el grupo formado por H y alquilo inferior opcionalmente sustituido por NR⁵R⁶ u OR⁹;

R⁸ se elige entre el grupo formado por:

- (i) arilo, que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷, NR⁵R⁶, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷, NR⁵R⁶ y OH;
- (ii) heteroarilo que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷, NR⁵R⁶, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷, NR⁵R⁶ u OH;
- (iii) NR⁵R⁶;
- (iv) alquilo inferior, que puede estar sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷, NR⁵R⁶ u OH; y
- (v) heterociclo, que puede estar sustituido por CO₂R³, COR³, SO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷ o NR⁵R⁶;

R⁹ se elige entre el grupo formado por H, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido por OH o halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ se eligen con independencia entre el grupo formado por:

- (i) H;
- (ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷, NR⁵R⁶, heterociclo o heteroarilo;

- (iii) cicloalquilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , CONR^5R^6 , SO_2R^3 , OR^7 o NR^5R^6 ;
- (iv) arilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , CONR^5R^6 , SO_2R^3 , OR^7 , NR^5R^6 , halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO_2R^3 , CONR^5R^6 , OR^7 , NR^5R^6 u OH;
- (v) SO_2R^3 ;
- (vi) CO_2R^3 ; y
- (vii) COR^3 ;

o, como alternativa, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ pueden formar un anillo que tiene un total de 3-7 átomos de anillo, dichos átomos de anillo comprenden, además del nitrógeno al que R^{10} y R^{11} están unidos, átomos de carbono que son eslabones del anillo, dichos átomos de carbono de anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o más átomos de N o de O adicionales o por el grupo SO_2 y dichos átomos que son eslabones del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos por OH, oxo, NR^5R^6 , alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por OR^7 ;

y n es el número 1 ó 2;

en la que “alquilo inferior” solo o en combinación con otro término indica un hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y “alcoxi inferior” solo o en combinación con otro término indica un alcohol alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 se elige entre el grupo formado por piperidina, piperazina, pirrolidina, fenilo, tolilo, xililo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo.

3. El compuesto de reivindicación 2, en el que R^1 se elige entre el grupo formado por piperidina, fenilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo y pentilo.

4. El compuesto de reivindicación 2, en el que R^1 está sustituido por SO_2CH_3 , CH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, SO_2NH_2 , F, OCH_3 , OH, NH_2 o $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

5. El compuesto de reivindicación 1, en el que R^2 se elige entre el grupo formado por H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo, hexilo, fenilo, tolilo y xililo.

6. El compuesto de reivindicación 1, en el que R^2 es H, metilo o fenilo que puede estar sustituido por flúor o metoxi.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que se elige entre el grupo formado por:

[3-(2,3-difluor-6-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina

(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina

(1-metil-piperidin-4-il)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina

[3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina

[3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina

[3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina

(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-amina; compuesto con ácido trifluoracético

[3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina

(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-(3-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina

[3-(3-fluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que se elige entre el grupo formado por:

4-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-bencenosulfonamida; compuesto con ácido trifluoracético

[3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(4-fluor-fenil)-amina

2-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]- etanol

[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-pentano-1,5-diamina; compuesto con ácido trifluoracético

N'-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N,N-dimetil-propano-1,3-diamina

N-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N,N-dimetil-pentano-1,5-diamina; compuesto con ácido trifluoracético

[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-fenil- amina

(4-metoxi-fenil)-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-amina; compuesto con ácido trifluoracético

[3-(2,6-difluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2- metoxi-fenil)-amina; compuesto con ácido trifluoracético

4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-bencenosulfonamida; compuesto con ácido trifluoracético.

9. El compuesto de la reivindicación 1, que se elige entre el grupo formado por:

2-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-etanol; compuesto con ácido trifluoracético

4-[3-(3-fluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de etilo; compuesto con ácido trifluoracético

(1-metil-piperidin-4-il)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que es la [3-(2,3-difluor-6-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que es la (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amina.

12. El compuesto de la reivindicación 1, que es la [3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina.

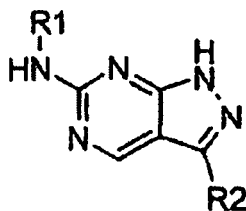
13. El compuesto de la reivindicación 1, que es la [3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina.

14. El compuesto de la reivindicación 1, que es la (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-amina; compuesto con ácido trifluoracético.

15. El compuesto de la reivindicación 1, que es la [3-(3-fluor-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina.

16. El compuesto de la reivindicación 1, que es la 4-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-bencenosulfonamida; compuesto con ácido trifluoracético.

17. Un método para tratar un paciente, que padezca cáncer, que consiste en administrar a dicho paciente una cantidad suficiente de un compuesto anticanceroso de la fórmula (I)



(I)

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

ES 2 296 195 T3

R¹ se elige entre el grupo formado por:

- (a) heterociclo, que puede estar sustituido hasta por cuatro sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por:
 - (i) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, OR⁷ o S(O)nR⁸; y
 - (ii) CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, OR⁷ o S(O)nR⁸;
- (b) arilo, que puede estar sustituido por hasta cuatro sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por:
 - (i) S(O)nR⁸, NR⁵R⁶, alquilo inferior, OR⁷, halógeno o alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶ u OR⁷;
 - (ii) COOH; y
 - (iii) carbonilo sustituido por alquilo inferior, OR⁷ o NR⁵R⁶;
- (c) cicloalquilo, que puede estar sustituido por OR⁷, NR⁵R⁶ o S(O)nR⁸; y
- (d) alquilo inferior, que puede estar sustituido por:
 - (i) OR⁷, NR⁵R⁶, S(O)nR⁸, HNS(O)nR⁸ o CO₂R³;
 - (ii) heterociclo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³ o S(O)nR⁸;
 - (iii) heteroarilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³ o S(O)nR⁸; y
 - (iv) arilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³, halógeno, COR⁴ o NR⁵R⁶;

R² se elige entre el grupo formado por:

- (i) H;
- (ii) alquilo inferior o alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶ u OR⁷;
- (iii) arilo, que puede estar sustituido por halógeno, NO₂, CN, NR⁵R⁶, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo inferior sustituido por halógeno u OR⁷; y
- (iv) heteroarilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, halógeno y alquilo inferior, que puede estar sustituido por CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶ u OR⁷;

R³ se elige entre el grupo formado por:

- (i) H;
- (ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OR⁷, COR⁴, NR⁵R⁶ o CONR⁵R⁶;
- (iii) arilo, que puede estar sustituido por hasta tres sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno y NR⁵R⁶; y
- (iv) cicloalquilo, que puede estar sustituido por OH o NH₂;

R⁴ se elige entre el grupo formado por:

- (i) H; y
- (ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OR⁷ o NR⁵R⁶;

R⁵ y R⁶ se eligen con independencia entre el grupo formado por:

- (i) H;

ES 2 296 195 T3

- (ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, CONR¹⁰R¹¹, SO₂R³, OR⁷, NR¹⁰R¹¹, heterociclo o heteroarilo;
- (iii) cicloalquilo, que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R⁴, OR⁷ o NR¹⁰R¹¹;
- (iv) arilo, que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR¹⁰R¹¹, SO₂R³, OR⁷, NR¹⁰R¹¹, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR¹⁰R¹¹, OR⁷, NR¹⁰R¹¹ u OH;
- (v) SO₂R³;
- (vi) CO₂R³ y
- (vii) COR³;

o, como alternativa, NR⁵R⁶ pueden formar un anillo que tiene un total de 3-7 átomos de anillo, dichos átomos de anillo comprenden, además del nitrógeno al que R⁵ y R⁶ están unidos, átomos de carbono que son eslabones del anillo, dichos átomos de carbono de anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o más átomos de N o de O adicionales o por el grupo SO₂ y dichos átomos que son eslabones del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos por OH, oxo, NR⁵R⁶, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por OR⁷;

R⁷ se elige entre el grupo formado por H y alquilo inferior opcionalmente sustituido por NR⁵R⁶ u OR⁹;

R⁸ se elige entre el grupo formado por:

- (i) arilo, que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷, NR⁵R⁶, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷, NR⁵R⁶ y OH;
- (ii) heteroarilo que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷, NR⁵R⁶, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷, NR⁵R⁶ u OH;
- (iii) NR⁵R⁶;
- (iv) alquilo inferior, que puede estar sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷, NR⁵R⁶ u OH; y
- (v) heterociclo, que puede estar sustituido por CO₂R³, COR³, SO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷ o NR⁵R⁶;

R⁹ se elige entre el grupo formado por H, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido por OH o halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ se eligen con independencia entre el grupo formado por:

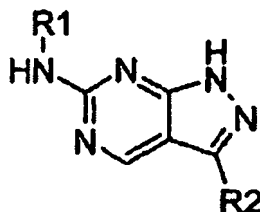
- (i) H;
- (ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷, NR⁵R⁶, heterociclo o heteroarilo;
- (iii) cicloalquilo, que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷ o NR⁵R⁶;
- (iv) arilo, que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷, NR⁵R⁶, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷, NR⁵R⁶ u OH;
- (v) SO₂R³;
- (vi) CO₂R³; y
- (vii) COR³;

o, como alternativa, NR¹⁰R¹¹ pueden formar un anillo que tiene un total de 3-7 átomos de anillo, dichos átomos de anillo comprenden, además del nitrógeno al que R¹⁰ y R¹¹ están unidos, átomos de carbono que son eslabones del anillo, dichos átomos de carbono de anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o más átomos de N o de O adicionales o por el grupo SO₂ y dichos átomos que son eslabones del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos por OH, oxo, NR⁵R⁶, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por OR⁷;

y n es el número 1 ó 2;

en la que “alquilo inferior” solo o en combinación con otro término indica un hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y “alcoxi inferior” solo o en combinación con otro término indica un alcohol alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

18. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I)



(I)

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

R¹ se elige entre el grupo formado por:

- (a) heterociclo, que puede estar sustituido hasta por cuatro sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por:
 - (i) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, OR⁷ o S(O)nR⁸; y
 - (ii) CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, OR⁷ o S(O)nR⁸;
- (b) arilo, que puede estar sustituido por hasta cuatro sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por:
 - (i) S(O)nR⁸, NR⁵R⁶, alquilo inferior, OR⁷, halógeno o alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶ u OR⁷;
 - (ii) COOH; y
 - (iii) carbonilo sustituido por alquilo inferior, OR⁷ o NR⁵R⁶;
- (c) cicloalquilo, que puede estar sustituido por OR⁷, NR⁵R⁶ o S(O)nR⁸; y
- (d) alquilo inferior, que puede estar sustituido por:
 - (i) OR⁷, NR⁵R⁶, S(O)nR⁸, HNS(O)nR⁸ o CO₂R³;
 - (ii) heterociclo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³ o S(O)nR⁸;
 - (iii) heteroarilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³ o S(O)nR⁸; y
 - (iv) arilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³, halógeno, COR⁴ o NR⁵R⁶;

R² se elige entre el grupo formado por:

- (i) H;
- (ii) alquilo inferior o alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶ u OR⁷;
- (iii) arilo, que puede estar sustituido por halógeno, NO₂, CN, NR⁵R⁶, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilo inferior sustituido por halógeno u OR⁷; y
- (iv) heteroarilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, halógeno y alquilo inferior, que puede estar sustituido por CO₂R³, COR⁴, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶ u OR⁷;

ES 2 296 195 T3

R³ se elige entre el grupo formado por:

- (i) H;
- (ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OR⁷, COR⁴, NR⁵R⁶ o CONR⁵R⁶;
- (iii) arilo, que puede estar sustituido por hasta tres sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno y NR⁵R⁶; y
- (iv) cicloalquilo, que puede estar sustituido por OH o NH₂;

R⁴ se elige entre el grupo formado por:

- (i) H; y
- (ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OR⁷ o NR⁵R⁶;

R⁵ y R⁶ se eligen con independencia entre el grupo formado por:

- (i) H;
- (ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, CONR¹⁰R¹¹, SO₂R³, OR⁷, NR¹⁰R¹¹, heterociclo o heteroarilo;
- (iii) cicloalquilo, que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R⁴, OR⁷ o NR¹⁰R¹¹;
- (iv) arilo, que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR¹⁰R¹¹, SO₂R³, OR⁷, NR¹⁰R¹¹, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR¹⁰R¹¹, OR⁷, NR¹⁰R¹¹ u OH;
- (v) SO₂R³;
- (vi) CO₂R³ y
- (vii) COR³;

o, como alternativa, NR⁵R⁶ pueden formar un anillo que tiene un total de 3-7 átomos de anillo, dichos átomos de anillo comprenden, además del nitrógeno al que R⁵ y R⁶ están unidos, átomos de carbono que son eslabones del anillo, dichos átomos de carbono de anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o más átomos de N o de O adicionales o por el grupo SO₂ y dichos átomos que son eslabones del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos por OH, oxo, NR⁵R⁶, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por OR⁷;

R⁷ se elige entre el grupo formado por H y alquilo inferior opcionalmente sustituido por NR⁵R⁶ u OR⁹;

R⁸ se elige entre el grupo formado por:

- (i) arilo, que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷, NR⁵R⁶, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷, NR⁵R⁶ y OH;
- (ii) heteroarilo que puede estar sustituido por CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷, NR⁵R⁶, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷, NR⁵R⁶ u OH;
- (iii) NR⁵R⁶;
- (iv) alquilo inferior, que puede estar sustituido por halógeno, CO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷, NR⁵R⁶ u OH; y
- (v) heterociclo, que puede estar sustituido por CO₂R³, COR³, SO₂R³, CONR⁵R⁶, OR⁷ o NR⁵R⁶;

R⁹ se elige entre el grupo formado por H, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido por OH o halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ se eligen con independencia entre el grupo formado por:

- (i) H;
- (ii) alquilo inferior, que puede estar sustituido por OH, CO₂R³, CONR⁵R⁶, SO₂R³, OR⁷, NR⁵R⁶, heterociclo o heteroarilo;

ES 2 296 195 T3

- (iii) cicloalquilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , CONR^5R^6 , SO_2R^3 , OR^7 o NR^5R^6 ;
- (iv) arilo, que puede estar sustituido por CO_2R^3 , CONR^5R^6 , SO_2R^3 , OR^7 , NR^5R^6 , halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, CO_2R^3 , CONR^5R^6 , OR^7 , NR^5R^6 u OH ;
- (v) SO_2R^3 ;
- (vi) CO_2R^3 ; y
- (vii) COR^3 ;

o, como alternativa, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ pueden formar un anillo que tiene un total de 3-7 átomos de anillo, dichos átomos de anillo comprenden, además del nitrógeno al que R^{10} y R^{11} están unidos, átomos de carbono que son eslabones del anillo, dichos átomos de carbono de anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o más átomos de N o de O adicionales o por el grupo SO_2 y dichos átomos que son eslabones del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos por OH , oxo, NR^5R^6 , alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por OR^7 ;

y n es el número 1 ó 2;

en la que “alquilo inferior” solo o en combinación con otro término indica un hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y “alcoxi inferior” solo o en combinación con otro término indica un alcohol alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

19. La composición farmacéutica según la reivindicación 18 para el tratamiento del cáncer.

20. La composición farmacéutica según la reivindicación 18 para el tratamiento de tumores sólidos.

21. La composición farmacéutica según la reivindicación 18 para el tratamiento de tumores de mama, de pulmón, de colon o de próstata.

22. Un compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento del cáncer.

23. Un compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de tumores sólidos.

24. Un compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de tumores de mama, de pulmón, de colon o de próstata.

25. Un compuesto según la reivindicación 1 para el uso en la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento del cáncer.

26. Un compuesto según la reivindicación 1 para el uso en la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de tumores sólidos.

27. Un compuesto según la reivindicación 1 para el uso en la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de tumores de mama, de pulmón, de colon o de próstata.