



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 245**

51 Int. Cl.:
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05850734 .4**
96 Fecha de presentación : **28.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1838718**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54 Título: **Pirrolopirazoles, potentes inhibidores de quinasas.**

30 Prioridad: **10.01.2005 US 642900 P**
04.11.2005 US 733770 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.09.2011

73 Titular/es: **Pfizer, Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Bouzida, Djamel;**
Dong, Liming;
Guo, Chuangxing;
Hong, Yufeng;
Li, Haitao;
Marakovits, Joseph T.;
Yang, Anle y
Zhang, Junhu

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 245 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pirrolopirazoles, potentes inhibidores de quinasas

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere en general a nuevos compuestos y procedimientos químicos. Más particularmente, la invención proporciona nuevos compuestos amino pirrolopirazol y sus análogos, que poseen actividad proteína quinasa y procedimientos de síntesis y uso de dichos compuestos.

Antecedentes

10 Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de los grupos hidroxilo de restos específicos de tirosina, serina o treonina en proteínas. Típicamente, dicha fosforilación puede cambiar drásticamente la función de la proteína y por tanto las proteínas quinasas pueden ser fundamentales en la regulación de una amplia diversidad de procesos celulares, que incluyen metabolismo, proliferación celular, diferenciación celular y supervivencia celular. El mecanismo de estos procesos celulares proporciona una base para el direccionamiento de las proteínas quinasas para tratar estados de enfermedad resultantes de o que implican trastornos de estos procesos celulares. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación, cáncer y diabetes.

15 Las proteínas quinasas pueden dividirse en dos tipos, las proteínas tirosina quinasas (PTK) y las serina-treonina quinasas (STK). Tanto las PTK como las STK pueden ser proteínas quinasas receptoras o no receptoras. La PAK es una familia de las STK no receptora. La familia de proteína quinasa activada por p21 (PAK) de las serina/treonina proteínas quinasas desempeña importantes funciones en la organización citoesquelética y morfogénesis celular (Daniels y col., Trends Biochem. Sci. 24: 350-355 (1999); Sells y col., Trends Cell. Biol. 7: 162-167 (1997)). Las proteínas PAK se identificaron inicialmente por su interacción con las GTPasas pequeñas activas, Cdc42 y Rac y su homología con Ste20 quinasa de levadura (Manser y col., Nature 367: 40-46 (1994)). Además de mediar la regulación del citoesqueleto de actina y de la adhesión celular por Cdc42 y Rac (Daniels y col., Trends Biochem. Sci. 24: 350-355 (1999)), se determinó que algunas proteínas PAK protegen a las células de la apoptosis (Gnesutta y col., J. Biol. Chem. 276: 14414-14419 (2001); Rudel y col., Science 276: 1571-1574 (1997); Schurmann y col., Mol. Cell. Biol. 20: 453-461 (2000)); modulan las rutas de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAP) (Bagrodia y col., J. Biol. Chem. 270: 27995-27998 (1995); Brown y col., Curr. Biol. 6: 598-605 (1996); Chaudhary y col., Curr. Biol. 10: 551-554 (2000); Frost y col., EMBO J. 16: 6426-6438 (1997); King y col., Nature 396: 180-183 (1998); Sun y col., Curr. Biol. 10: 281-284 (2000)); median la señalización de receptores de antígenos de linfocitos T (TCR) (Yablonski y col., EMBO J. 17: 5647-5657 (1998)); y responden a lesiones del ADN (Roig y col., J. Biol. Chem. 274: 31119-31122 (1999)). A través de estas diversas funciones, las proteínas PAK regulan la proliferación y la migración celular.

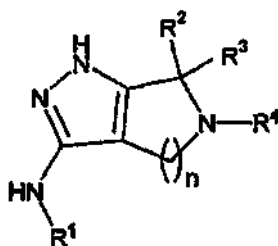
20 El ácido nucleico de PAK4 de longitud completa y las secuencias de aminoácidos se describen en la patente de Estados Unidos N° 6.013.500 y se han depositado en el GenBank con los números de acceso AF005046 (ARNm) y AAD01210 (aminoácidos). Se indica que la modulación de la actividad de PAK4 humana produce modificaciones en procesos celulares que influyen en el crecimiento y adhesión celular. Por ejemplo, la sobreexpresión de PAK4 en fibroblastos conduce a cambios morfológicos que son característicos de transformación oncogénica a través de inducción de crecimiento independiente de anclaje e inhibición de apoptosis (Gnesutta y col., J. Biol. Chem. 276:14414-14419 (2001); Qu y col., Mol. cell. Biol. 21: 3523-2533 (2001)).

25 PAK4 es una diana atractiva para el desarrollo de agentes terapéuticos eficaces para su uso en procesos y trastornos que implican modificaciones citoesqueléticas tales como, por ejemplo, cáncer.

30 Para otras referencias anteriores, véase la publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2003/0171357 y las Publicaciones PCT WO02/12242, WO2004/056827 y WO2004/013144.

Sumario

35 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I,



I

45

en la que:

R^1 se elige entre heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros sustituido con 1 a 6 R^5 , en el que dos R^6 adyacentes cualesquiera junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de 4-7 miembros condensado, y dicho anillo condensado está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R^f ; cada uno de R^2 y R^3 está seleccionado independientemente entre -H, perfluoroalquilo C_1-C_6 , alquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , -(alquileo C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_6), alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , -(L)_m-haluro, -(L)_m-CN, -(L)_m-OH, -(L)_m-NH₂, -(L)_m-(monoalquilamino C_1-C_6) y -(L)_m-(dialquilamino C_2-C_6), con la condición de que R^2 y R^3 no sean los dos H; o R^2 y R^3 pueden formar un anillo seleccionado entre cicloalquilo cicloalqueno C_3-C_6 , C_4-C_5 y heterociclilo de 3-6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 2 grupos seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , oxo, -(alquileo C_1-C_3)_m-haluro, -(alquileo C_1-C_3)_m-CN, -(alquileo C_1-C_3)_m-OH, alqueno C_1-C_3)_m-NH₂, -(alquileo C_1-C_3)_m-monoalquilamino C_1-C_6) y -(alquileo C_1-C_3)_m-(dialquilamino C_2-C_6); R^4 está seleccionado entre R^a , -C(O) R^a , -C(O)NR^aR^b, -C(O)OR^a, -C(O)CH(R¹)R^a, -C(O)NHCH(R^a)R^b, -C(O)OCH(R^a)R^b, -C(O)CH(R¹)CH(R^a)R^b, -C(O)SR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)OR^a, -S(O)₂R^a, S(O)₂NR^aR^b y -S(O)₂OR^a, en los que R¹ es H o alquilo C_1-C_3 ; cada R^5 está seleccionado independientemente entre R^a , -(L)_m-haluro, -(L)_m-CN, -(L)_m-C(O)R^c, -(L)_m-C(O)OR^c, -(L)_m-C(O)NR^cR^d, -(L)_m-C(O)SR^c, -(L)_m-OR^a, -(L)_m-OC(O)R^c, -(L)_m-OC(O)NR^cR^d, -(L)_m-O(O)OR^c, -(L)_m-NO₂, -(L)_m-NR^cR^d, -(L)_mN(R^c)C(O)R^d, -(L)_m-N(R^c)C(O)OR^d, -(L)_m-NR^cS(O)R^d, -(L)_m-NR^cS(O)OR^d, -(L)_m-NR^cS(O)₂R^d, -(L)_m-NR^cS(O)₂OR^d, -(L)_m-SR^c, -(L)_m-S(O)R^c, -(L)_m-S(O)OR^c, (L)_m-S(O)₂R^c, -(L)_m-S(O)₂OR^c, -(L)_m-S(O)NR^cR^d, -(L)_m-O-L-NR^c-R^d, -(L)_m-O-L-OR^c y -(L)_m-NR^c-L-OR^d; cada R^a , R^b , R^c y R^d está seleccionado independientemente entre H, -(L)_m-(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_{12} , -(alquileo C_1-C_3)_m-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -(cicloalqueno C_3-C_5)_m-(alqueno C_2-C_{12}), -(L)_m-(cicloalqueno C_4-C_{12}), -(cicloalqueno C_3-C_5)_m-(alqueno C_2-C_{12}), -(L)_m-(heterociclilo de 3-12 miembros), -(L)_m-(arilo C_6-C_{10}) y -(L)_m-(heteroarilo de 5-12 miembros), cada R^a , R^b , R^c y R^d está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f ; R^a y R^b , o R^c y R^d , junto con el átomo al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo seleccionado entre heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f ; cada R^f está seleccionado independientemente entre oxo, -(alquileo C_1-C_3)_m-(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , -(alquileo C_1-C_3)_m-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquileo C_1-C_3)_m-(heterociclilo de 3-7 miembros), -(alquileo C_1-C_3)_m-(heteroarilo de 5-7 miembros), -(L)_m-haluro, -(L)_m-CN, -(L)_m-C(O)R^k, -(L)_m-C(O)OR^k, -(L)_m-C(O)NR^kR^l-(L)_m-OR^k, -(L)_m-OC(O)R^k, -(L)_m-NO₂, -(L)_m-NR^kR^l, -(L)_m-N(R^k)C(O)R^l, -(L)_m-O-L-NR^kR^l, -(L)_m-SR^k, -(L)_m-S(O)R^k, -(L)_m-S(O)₂R^k, cada R^f está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , haluro y perfluoroalquilo C_1-C_3 ; cada R^k y R^l es independientemente -H, -OH, perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_3-C_6 , -(alquileo C_1-C_3)_m-(C_3-C_6 cicloalquilo) o -(alquileo C_1-C_3)_m-(heterociclilo de 3 a 6 miembros), R^k y R^l pueden formar opcionalmente un anillo seleccionado entre heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-7 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 2 grupos seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , oxo, -(alquileo C_1-C_3)_m-haluro, -(alquileo C_1-C_3)_m-CN, -(alquileo C_1-C_3)_m-OH, -(alquileo C_1-C_3)_m-NH₂, -(alquileo C_1-C_3)_m-(monoalquilamino C_1-C_6) y -(alquileo C_1-C_3)_m-(dialquilamino C_2-C_6); cada L es independientemente un radical bivalente seleccionado entre -(alquileo C_1-C_6)-, -(cicloalqueno C_3-C_7)-, -(alquileo C_1-C_6)-(cicloalqueno C_3-C_7) y -(cicloalqueno C_3-C_7)-(alquileo C_1-C_6)-; cada m es independientemente 0 ó 1; y n es 1, 2 ó 3;

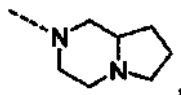
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En un aspecto particular de la realización, y en combinación de cualquier otro aspecto particular no incoherente, n es 1. Más particularmente, cada R^2 y R^3 está seleccionado independientemente entre H, alquilo C_1-C_3 sin sustituir y cicloalquilo C_3-C_5 sin sustituir, o R^2 y R^3 forman un anillo seleccionado entre ciclopropilo sin sustituir, ciclobutilo sin sustituir y ciclopentilo sin sustituir. Aún más particularmente, R^2 es metilo sin sustituir, R^3 es metilo sin sustituir.

50 En otro aspecto particular de la realización, y en combinación de cualquier otro aspecto particular no incoherente, R^4 está seleccionado entre -C(O)NHCH(R^a)R^b, -C(O)OCH(R^a)R^b y -C(O)CH(R¹)CH(R^a)R^b. Más particularmente, R^a está seleccionado entre -(alquileo C_1-C_3)_m-fenilo, -(alquileo C_1-C_3)_m-(heteroarilo de 5-12 miembros), -(alquileo C_1-C_3)_m-(cicloalquilo C_3-C_{12}) y -(alquileo C_1-C_3)_m-(heterociclilo de 3-12 miembros), y R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f ; R^b está seleccionado entre alquilo C_1-C_6 sustituido con -NR^kR^l, y -(alquileo C_1-C_3)_m-(heterociclilo C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido con 1-6 R^f . Aún más particularmente, R^b es un grupo metilo sustituido con -NR^kR^l. Todavía más particularmente, R^a está seleccionado entre fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros, R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f , y R^b es un grupo metilo sustituido con NR^kR^l.

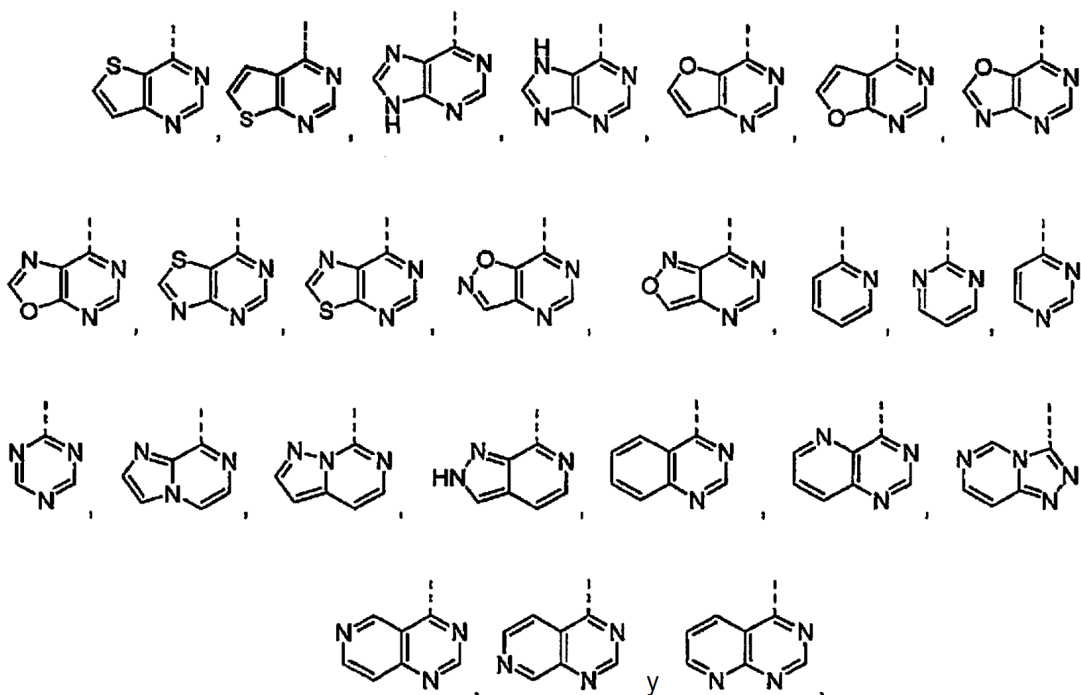
60 En otro aspecto particular de la realización, y en combinación de cualquier otro aspecto particular no incoherente, R^4 está seleccionado entre -C(O)NR^aR^b, -C(O)OR^a y -C(O)CH(R¹)R^a, en los que R^b está seleccionado entre H y alquilo C_1-C_3 y R^1 está seleccionado entre H y alquilo C_1-C_3 . Más particularmente, R^a está seleccionado entre -(cicloalqueno C_3-C_6)-fenilo, -(cicloalqueno C_3-C_5)-(heteroarilo de 5-12 miembros) y -(cicloalqueno C_3-C_5)-(heterociclilo de 3-12 miembros), y R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f . Aún más particularmente, R^a es -(ciclopropileno)-fenilo, y R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f .

En otro aspecto particular de la realización, y en combinación de cualquier otro aspecto particular no incoherente, n es 1, R⁴ es -C(O)NR^aR^b, y en el que R^a y R^b forman un anillo seleccionado entre heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, conteniendo dicho anillo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-8 R^f. Más particularmente, el anillo formado por R^a y R^b está seleccionado entre piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo y está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f.



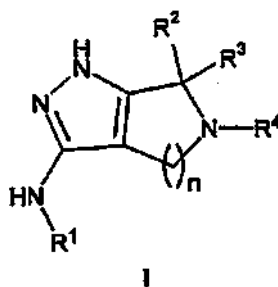
y el anillo es

Más particularmente, R¹ está seleccionado entre:



10 y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R⁶. Aún más particularmente, cada R⁵ es independientemente -(L¹)_m-(perfluoroalquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆ alquienilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -(alquienilo C₁-C₃)_m- (cicloalquilo C₃-C₄), -(alquienilo C₁-C₃)_m-(heterociclilo de 3-4 miembros) opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C₁-C₃, -(L¹)_m-haluro, -(L¹)_m-CN, -(L¹)_mC(O)R^k, -(L¹)_m-C(O)OR^k, -(L¹)_m-C(O)NR^k, -(L¹)_m-C(O)SR^j, -(L¹)_m-OR^k, -(L¹)_m-OC(O)R^k, -(L¹)_m-OC(O)NR^k, -(L¹)_m-NO₂, -(L¹)_m-NR^kR^j, -(L¹)_m-N(R^k)C(O)Rⁱ, -(L¹)_m-N(R^k)C(O)OR^j, -(L¹)_m-O-L¹-NR^kR^j, -(L¹)_m-O-L¹-OR^k, -(L¹)_m-NR^k-L¹-OR^k, -(L¹)_m-SR^k, -(L¹)_m-S(O)R^k, -(L¹)_m-S(O)OR^k, (L¹)_m-S(O)NR^kR^j, -(L¹)_m-S(O)₂R^k; -(L¹)_m-S(O)₂OR^k o -(L¹)_m-S(O)₂NR^kR^j, en los que cada Rⁱ y R^k es independientemente H, OH, alquilo C₁-C₃ o perfluoroalquilo C₁-C₃, o Rⁱ y R^k en el mismo nitrógeno forman un anillo de 3-4 miembros seleccionado entre aziridinilo y azetidínulo; L¹ es un radical bivalente seleccionado entre -(alquienilo C₁-C₃)-, -(cicloalquilenilo C₃-C₄)-, -(heterociclileno de 3-4 miembros)-, -(alquienilo C₁-C₃)-(cicloalquilenilo C₃-C₄)-, -(cicloalquilenilo C₃-C₄)-(alquienilo C₁-C₃)-, -(alquienilo C₁-C₃)-(heterociclileno de 3-4 miembros)- y -(heterociclileno de 3-4 miembros)-(alquienilo C₁-C₃)-. Todavía más particularmente, cada R⁵ es independientemente haluro o alquilo C₁-C₃.

En otra realización, las enseñanzas anteriores proporcionan un compuesto de la fórmula I,



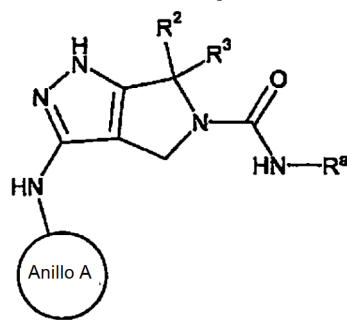
en la que:

- 5 R^1 se elige entre heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^6 , en el que dos R^a adyacentes cualesquiera junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;
- 10 cada uno de R^2 y R^3 está seleccionado independientemente entre -H, haluro, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxialquilo C₁-C₆, alifático C₁-C₆ sin sustituir, alquilamina C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, alquinilo C₂-C₁₂ y alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN;
- 15 R^4 está seleccionado entre R^a , -C(O) R^a , -C(O)NHR^a, -C(O)NR^a R^b , -C(O)SR^a, -S(O) R^a , y -S(O)₂ R^a ;
- R^5 está seleccionado entre R^c , -OH, haluro, -CN, -C(O) R^c , -C(O)OR^c, -C(O)NHR^c, -C(C)NR^c R^d , -OR^c, -OC(O) R^c , -NO₂, -NHR^c, -NR^c R^d , -N(R^c)C(O) R^d , -NHC(O) R^c , -SR^c, -S(O) R^c y -S(O)₂ R^c ;
- 20 cada uno de R^a , R^b , R^a y R^d está seleccionado independientemente entre alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con al menos un R^f , arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con al menos un R^f , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^f , aralquilo C₁-C₆, aralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f , heteroaralquilo C₁-C₆, heteroaralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f , y perfluoroalquilo C₁-C₆; o R^a y R^b , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros; o R^c y R^d , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros;
- 25 cada R^f , que pueden ser iguales o diferentes, está seleccionado entre haluro, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR^k, -C(O)NR^k R^j , oxo, -OR^k, -OC(O) R^k , -NO₂, -NR^k R^j , -N(R^k)C(O) R^j , -SR^k, -S(O) R^k , -S(O)₂ R^k , alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^m , cicloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^m , alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^m , alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^m , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con 1 a 4 R^m , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , aralquilo C₁-C₃, aralquilo C₁-C₃ sustituido con 1 a 4 R^m , heteroaralquilo C₁-C₃, heteroaralquilo C₁-C₃ sustituido con 1 a 4 R^m y perfluoroalquilo C₁-C₆;
- 30 cada uno de R^k y R^j está seleccionado independientemente entre -H, -OH, alifático C₁-C₆ y perfluoroalquilo C₁-C₃; y
- 35 R^m está seleccionado entre haluro, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR^k, -CONR^k R^j , oxo, -OR^k, -OC(O) R^k , -NO₂, -NR^k R^j , -N(R^k)C(O) R^k , -SR^k, -S(O) R^k , -S(O)₂ R^k y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- n es 1, 2 ó 3;

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

En un aspecto particular de esta realización, n es 1.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II,



II

en la que:

5 cada uno de R^2 y R^3 se elige independientemente entre -H, haluro, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxí C₁-C₃, alcoxialquilo C₁-C₆, alifático C₁-C₆ sin sustituir, alquilamina C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, alquinilo C₂-C₁₂ y alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN;

10 el Anillo A está seleccionado entre heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^6 en el que dos R^6 adyacentes cualesquiera junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;

R^6 está seleccionado entre R^c , -OH, haluro, -CN, -C(O) R^c , -C(O)OR^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -OR^c, -OC(O) R^c , -NO₂, -NHR^c, -NR^cR^d, -N(R^c)C(O) R^d , -NHC(O) R^c , -SR^c, -S(O) R^c y -S(O)₂ R^c ;

15 cada uno de R^a , R^c y R^d está seleccionado independientemente entre alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con al menos un R^f , arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con al menos un R^f , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^f , aralquilo C₁-C₆, aralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f , heteroaralquilo C₁-C₆, heteroaralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f y perfluoroalquilo C₁-C₆; o R^c y R^d , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros;

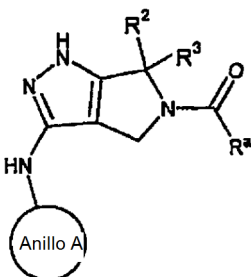
20 cada R^f , que pueden ser iguales o diferentes, está seleccionado entre haluro, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR^k, -C(O)NR^kR^j, oxo, -OR^k, -OC(O) R^k , -NO₂, -NR^kR^j, -N(R^k)C(O) R^j , -SR^k, -S(O) R^k , S(O)₂ R^k , alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^m , cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^m , alquenilo C₂-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^m , alquinilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^m , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con 1 a 4 R^m , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , aralquilo C₁-C₃, aralquilo C₁-C₃ sustituido con 1 a 4 R^m , heteroaralquilo C₁-C₃, heteroaralquilo C₁-C₃ sustituido con 1 a 4 R^m y perfluoroalquilo C₁-C₆;

30 cada uno de R^k y R^j está seleccionado independientemente entre -H, -OH, alifático C₁-C₅ y perfluoroalquilo C₁-C₃; y

R^m está seleccionado entre haluro, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR^k, -CONF^kR^j, oxo, -OR^k, -OC(O) R^k , -NO₂, -NF^kR^j, -N(R^k)C(O) R^k , -SR^k, -S(O) R^k , -S(O)₂ R^k y perfluoroalquilo C₁-C₃;

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

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III,



III

en la que:

cada uno de R^2 y R^3 está seleccionado independientemente entre -H, haluro, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxialquilo C₁-C₆, alifático C₁-C₆ sin sustituir, alquilamina C₁-C₈, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, alquino C₂-C₁₂ y alquino C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN;

el Anillo A está seleccionado entre heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^5 , en el que dos R^5 adyacentes cualesquiera junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;

R^5 está seleccionado entre R^c , -OH, haluro, -CN, -C(O) R^c , -C(O)OR^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^c R^d , -OR^c, -OC(O) R^c , -NO₂, -NHR^c, -NR^c R^d , -N(R^c)C(O) R^d , -NHC(O) R^c , -SR^c, -S(O) R^c y -S(O)₂ R^c ;

cada uno de R^a , R^c y R^d está seleccionado independientemente entre alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con al menos un R^f , arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con al menos un R^f , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^f , aralquilo C₁-C₆, aralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f , heteroaralquilo C₁-C₆, heteroaralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f y perfluoroalquilo C₁-C₆; o R^c y R^d , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros;

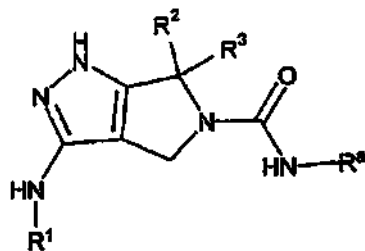
cada R^f , que pueden ser iguales o diferentes, está seleccionado entre haluro, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR^k, -C(O)NR^k R^j , oxo, -OR^k, -OC(O) R^k , -NO₂, -NR^k R^j , -N(R^k)C(O) R^j , -SR^k, -S(O) R^k , -S(O)₂ R^k , alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^m , cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^m , alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^m , alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^m , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con 1 a 4 R^m , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m , aralquilo C₁-C₃, aralquilo C₁-C₃ sustituido con 1 a 4 R^m , heteroaralquilo C₁-C₃, heteroaralquilo C₁-C₃ sustituido con 1 a 4 R^m y perfluoroalquilo C₁-C₆;

cada uno de R^k y R^j está seleccionado independientemente entre -H, -OH, alifático C₁-C₆ y perfluoroalquilo C₁-C₃; y

R^m está seleccionado entre haluro, -OH, -CN, -C(O) R^k , -C(O)OR^k, -CONR^k R^j , oxo, -OR^k, -OC(O) R^k , -NO₂, -NR^k R^j , -N(R^k)C(O) R^j , -SR^k, -S(O) R^k , -S(O)₂ R^k y perfluoroalquilo C₁-C₃;

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

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV,



IV

en la que:

R^1 se elige entre heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^6 , en el que dos R^6 adyacentes cualesquiera junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;

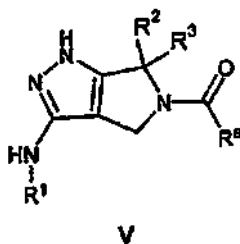
cada uno de R^2 y R^3 está seleccionado independientemente entre -H, haluro, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxialquilo C₁-C₆, alifático C₁-C₆ sin sustituir, alquilamina C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, alquino C₂-C₁₂ y alquino C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN;

R^6 está seleccionado entre R^c , -OH, haluro, -CN, -C(O) R^c , -C(O)OR^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^c R^d , -OR^c, -OC(O) R^c , -NO₂, -NHR^c, -NR^c R^d , -N(R^c)C(O) R^d , -NHC(O) R^c , -SR^c, -S(O) R^c y -S(O)₂ R^c ;

cada uno de R^a , R^c y R^d está seleccionado independientemente entre alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f , heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con al menos un R^f , arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con al menos un R^f , heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^f , aralquilo C₁-C₆, aralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f , heteroaralquilo C₁-C₆, heteroaralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f y perfluoroalquilo C₁-C₆;

- C₁₀ sustituido con al menos un R^f, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^f, aralquilo C₁-C₆, aralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f, heteroaralquilo C₁-C₆, heteroaralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f y perfluoroalquilo C₁-C₆; o R^c y R^d, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros;
- 5 cada R^f, que pueden ser iguales o diferentes, está seleccionado entre haluro, -OH, -CN, -C(O)R^k, -C(O)OR^k, -C(O)NR^kRⁱ, oxo, -OR^k, -OC(O)R^k, -NO₂, -NR^kRⁱ, -N(R^k)C(O)Rⁱ, -SR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^m, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^m, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^m, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^m, heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con 1 a 4 R^m, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m, aralquilo C₁-C₃, aralquilo C₁-C₃ sustituido con 1 a 4 R^m, heteroaralquilo C₁-C₃, heteroaralquilo C₁-C₃ sustituido con 1 a 4 R^m y perfluoroalquilo C₁-C₆;
- 10 cada uno de R^k y Rⁱ está seleccionado independientemente entre -H, -OH, alifático C₁-C₆ y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 15 R^m está seleccionado entre haluro, -OH, -CN, -C(O)R^k, -C(O)OR^k, -CONR^kRⁱ, oxo, -OR^k, -OC(O)R^k, -NO₂, -NR^kRⁱ, -N(R^k)C(O)R^k, -SR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k y perfluoroalquilo C₁-C₃; y cuando los átomos de dos grupos R⁵ adyacentes cualesquiera que están unidos directamente a R¹ se eligen entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, entonces dichos grupos R⁵ adyacentes pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;
- 20 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V,



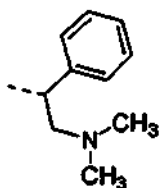
en la que:

- 25 R¹ se elige entre heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R⁵, en el que dos R⁵ adyacentes cualesquiera junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;
- 30 cada uno de R² y R³ se elige independientemente entre -H, haluro, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxilquilo C₁-C₆, alifático C₁-C₆ sin sustituir, alquilamina C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN, alqueno C₂-C₁₂ y alqueno C₂-C₁₂ sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre -OH, -NH₂ y -CN;
- 35 R⁵ está seleccionado entre R^c, -OH, haluro, -CN, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -OR^c, -OC(O)R^c, -NO₂, -NHR^c, -NR^cR^d, -N(R^c)C(O)R^d, -NHC(O)R^c, -SR^c, -S(O)R^c y -S(O)₂R^c;
- 40 cada uno de R^a, R^c y R^d está seleccionado independientemente entre alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^f, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^f, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^f, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con al menos un R^f, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^f, aralquilo C₁-C₆, aralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f, heteroaralquilo C₁-C₆, heteroaralquilo C₁-C₆ sustituido con al menos un R^f y perfluoroalquilo C₁-C₆; o R^c y R^d, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3 a 8 miembros;
- 45 cada R^f, que pueden ser iguales o diferentes, está seleccionado entre haluro, -OH, -CN, -C(O)R^k, -C(O)OR^k, -C(O)NR^kRⁱ, oxo, -OR^k, -OC(O)R^k, -NO₂, -NR^kRⁱ, -N(R^k)C(O)Rⁱ, -SR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con al menos un R^m, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R^m, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^m, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido con al menos un R^m, heterociclo de 3-10 miembros, heterociclo de 3-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido con 1 a 4 R^m, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1 a 4 R^m, aralquilo C₁-C₃, aralquilo C₁-C₃ sustituido con 1 a 4 R^m, heteroaralquilo C₁-C₃, heteroaralquilo C₁-C₃ sustituido con 1 a 4 R^m y perfluoroalquilo C₁-C₆;
- 50 cada uno de R^k y Rⁱ está seleccionado independientemente entre -H, -OH, alifático C₁-C₆ y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- R^m está seleccionado entre haluro, -OH, -CN, -C(O)R^k, -C(O)OR^k, -CONR^kRⁱ, oxo, -OR^k, -OC(O)R^k, -NO₂, -NR^kRⁱ, -N(R^k)C(O)R^k, -SR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k y perfluoroalquilo C₁-C₃; y

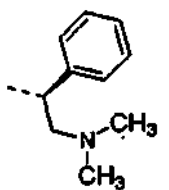
cuando los átomos de dos grupos R^6 adyacentes cualesquiera que están unidos directamente a R^1 se eligen entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, y después dichos grupos R^5 adyacentes pueden formar un anillo condensado de 4-7 miembros;

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

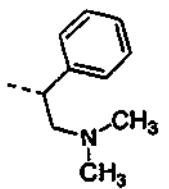
- 5 En algunas realizaciones, R^2 y R^3 son $-CH_3$. En algunas realizaciones, R^4 está seleccionado entre $-COR^2$, $-C(O)NHR^a$ y $-C(O)NR^ak^b$; y R^a está seleccionado entre alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido con al menos un R^f , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^f , alqueno C_2-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^f , alquino C_2-C_{12} y alquino C_2-C_{12} sustituido con al menos un R^f . En algunas realizaciones, R^a está seleccionado entre cicloalquilo y cicloalquilo sustituido con al menos un R^f . En algunas realizaciones, R^a está seleccionado entre ciclopropilo y ciclopropilo sustituido con al menos un R^f . En algunas realizaciones, R^a está seleccionado entre ciclopropilo y *trans*-2-fenilciclopropilo. En algunas realizaciones, R^a está seleccionado entre etilo y etilo sustituido con al menos un R^f . En algunas realizaciones, R^a es



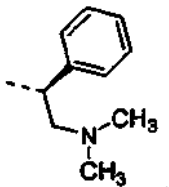
En algunas realizaciones, R^a es



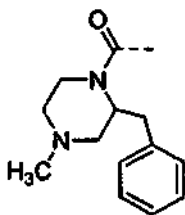
- 15 En algunas realizaciones, R^a está seleccionado entre etilo y etilo sustituido con al menos un R^f . En algunas realizaciones, R^a es



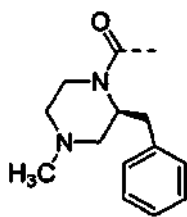
En algunas realizaciones, R^a es



- 20 En algunas realizaciones, R^4 es



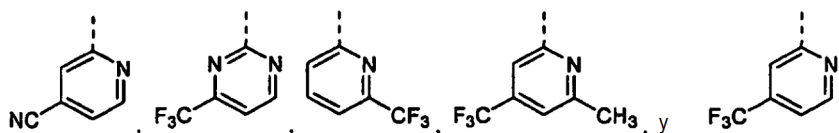
En algunas realizaciones, R^4 es



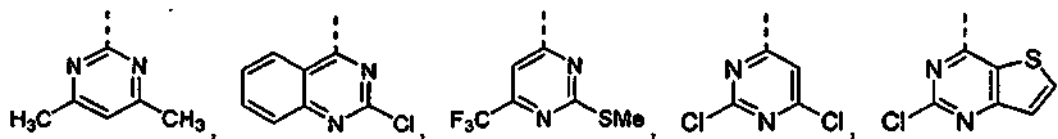
En algunas realizaciones, R¹ está seleccionado entre heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R⁵. En algunas realizaciones, el Anillo A es heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo A es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R⁵.

- 5 En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-10 miembros está seleccionado entre pirrol, furano, tiofeno, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina, tetrazol, triazina y carbazol.

En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R⁵ está seleccionado entre

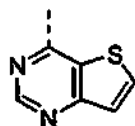


En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R⁵ está seleccionado entre

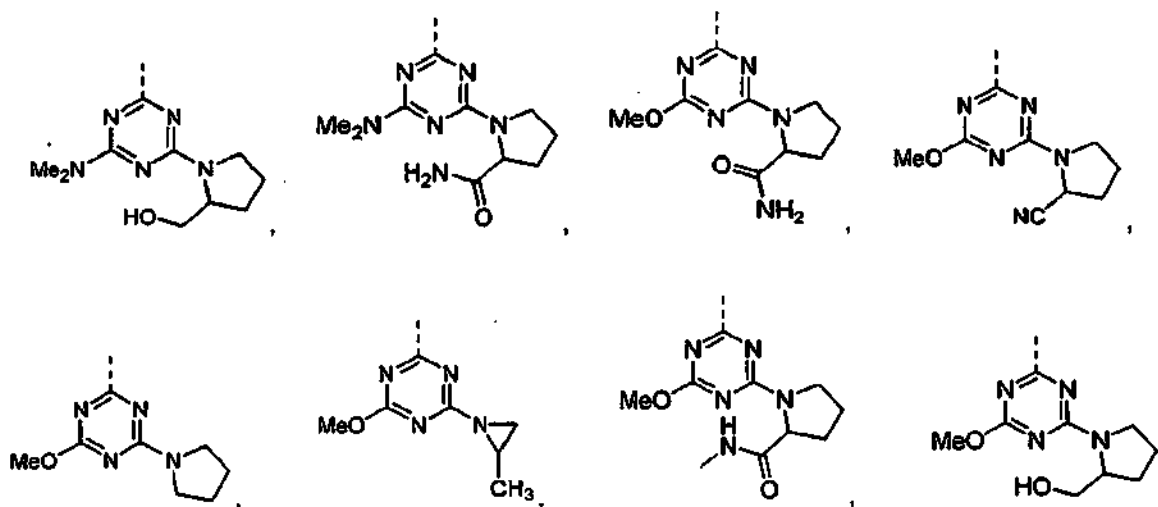


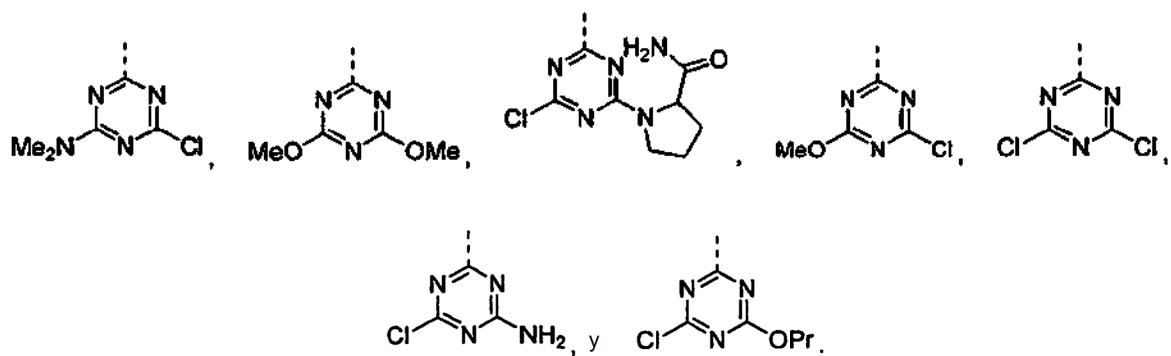
10

y

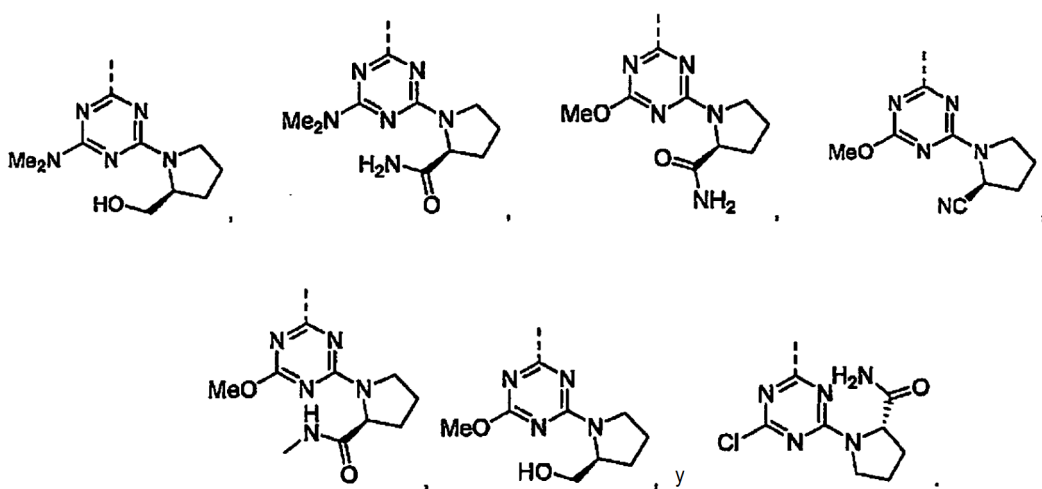


En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R⁵ está seleccionado entre

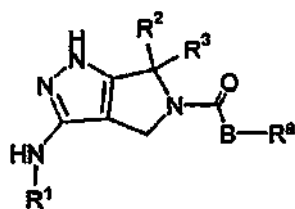




En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con al menos un R^5 está seleccionado entre



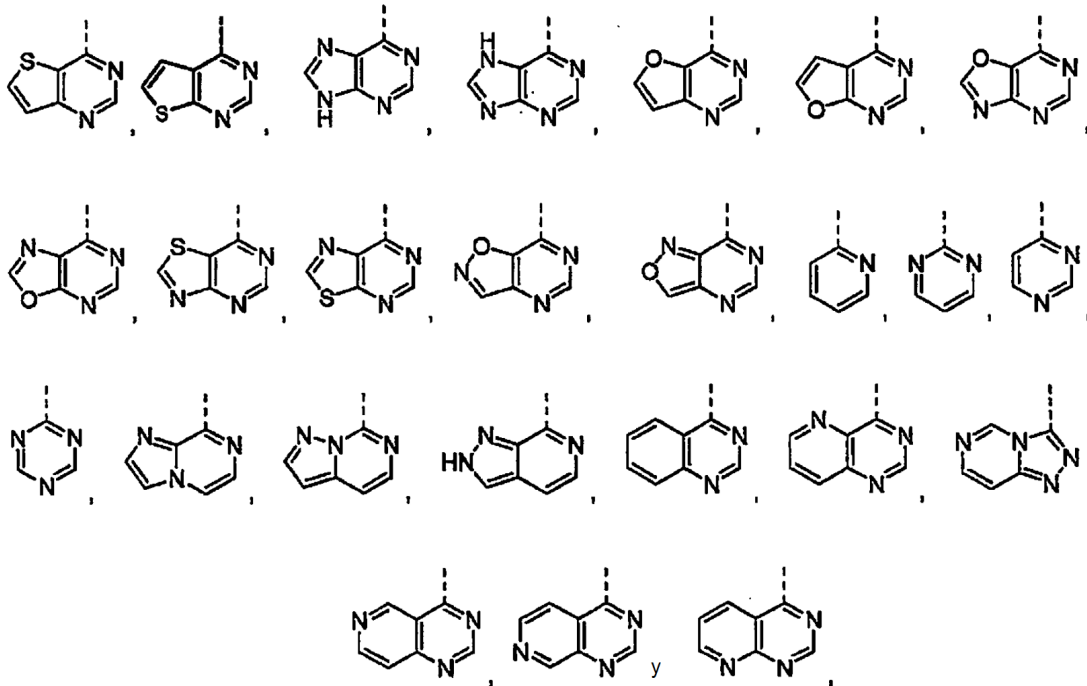
- 5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VI,



VI

en la que:

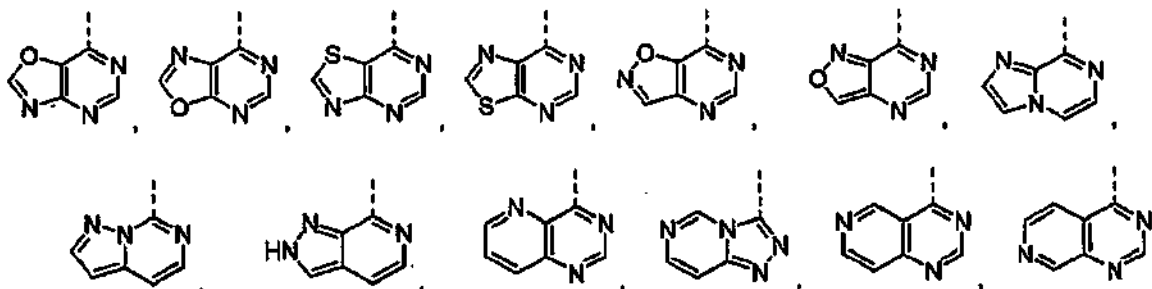
B es un enlace, $-\text{CHR}^1$ -, $-\text{O}-$ o $-\text{NH}-$, en los que R^1 es H o alquilo C_1 - C_3 ;
 R^1 está seleccionado entre



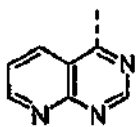
y
 R^1 está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R^5 ;
 R^2 es alquilo C_1-C_3 sin sustituir, R^3 es alquilo C_1-C_3 sin sustituir, o R^2 y R^3 forman un anillo seleccionado entre
 5 ciclopropilo sin sustituir y ciclobutilo sin sustituir;
 cada R^5 es independientemente R^x ;
 cada R^x es independientemente $-(L^1)_m$ -(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , -
 10 (alqueno C_1-C_3) $_m$ -(cicloalquilo C_3-C_4), $-(L^1)_m$ -(heterociclilo de 3-4 miembros) opcionalmente
 sustituido con 1-2 alquilo C_1-C_3 , $-(L^1)_m$ -haluro, $-(L^1)_m$ -CN, $-(L^1)_m$ -C(O) R^k , $-(L^1)_m$ -C(O)OR k , $-(L^1)_m$ -C(O)NR $^kR^l$, -
 $(L^1)_m$ -C(O)SR j , $-(L^1)_m$ -OR k , $-(L^1)_m$ -OC(O) R^k , $-(L^1)_m$ -OC(O)NR $^lR^k$, $-(L^1)_m$ -NO $_2$, $-(L^1)_m$ -NR $^kR^j$, $-(L^1)_m$ -N(R k)C(O) R^l , -
 15 $(L^1)_m$ -N(R k)C(O)OR j , $-(L^1)_m$ -O-L 1 -NR $^kR^l$, $-(L^1)_m$ -O-L 1 -OR k , $-(L^1)_m$ -NR l -L 1 -OR k , $-(L^1)_m$ -SR k , $-(L^1)_m$ -S(O) R^k , $-(L^1)_m$ -
 $S(O)OR^k$, $-(L^1)_m$ -S(O)NR $^lR^k$, $-(L^1)_m$ -S(O) $_2R^k$, $-(L^1)_m$ -S(O) $_2OR^k$ o $-(L^1)_m$ -S(O) $_2NR^lR^k$, en los que cada R^l y R^k es
 independientemente H, OH, alquilo C_1-C_4 o perfluoroalquilo C_1-C_3 , o R^l y R^k en el mismo nitrógeno forman un
 20 anillo de 3-4 miembros seleccionado entre aziridinilo y azetidino; L^1 es un radical bivalente seleccionado entre -
 (alqueno C_1-C_3)-, (cicloalquilo C_3-C_4)-, (heterociclileno de 3-4 miembros)-, (alqueno C_1-C_3)-(cicloalquilo
 C_3-C_4)-, (cicloalquilo C_3-C_4)-(alqueno C_1-C_3)-, (alqueno C_1-C_3)-(heterociclileno de 3-4 miembros)- y -
 (heterociclileno de 3-4 miembros)-(alqueno C_1-C_3)-;
 R^a está seleccionado entre (cicloalquilo C_3-C_7)-fenilo, (cicloalquilo C_3-C_7)-(heteroarilo de 5-12 miembros),
 (cicloalquilo C_3-C_7)-(heterociclilo de 3-12 miembros) y (cicloalquilo C_3-C_7)-(cicloalquilo C_3-C_{12}),
 R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x ; y
 cada m es independientemente 0 ó 1;

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

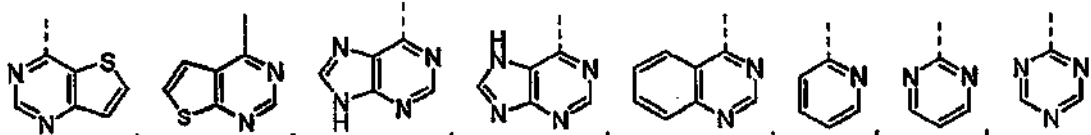
En un aspecto particular de esta realización, y en combinación de cualquier otro aspecto particular no incoherente, B es -O-, R^2 es metilo sin sustituir, R^3 es metilo sin sustituir. Más particularmente, R^1 está seleccionado entre



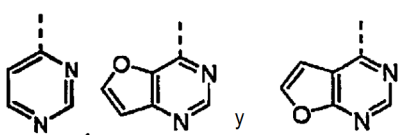
y



Además, más particularmente, R¹ está seleccionado entre

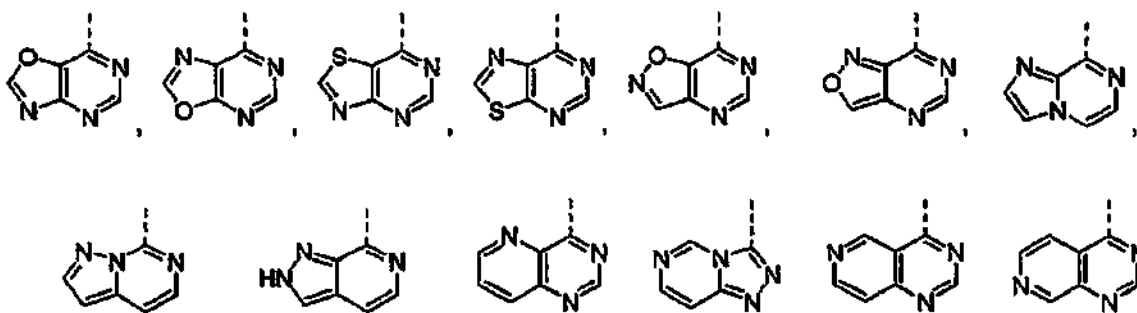


y

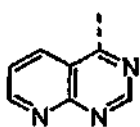


5

En otro aspecto particular de la realización, y en combinación de cualquier otro aspecto particular no incoherente, B es -NH-, R² es metilo sin sustituir, R³ es metilo sin sustituir. Más particularmente, R¹ está seleccionado entre

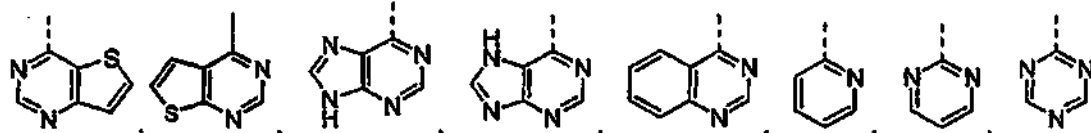


y

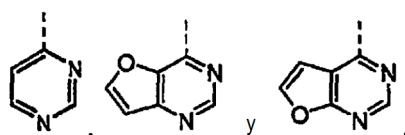


10

Además, más particularmente, R¹ está seleccionado entre

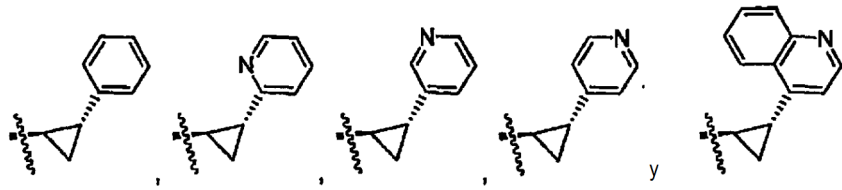


y



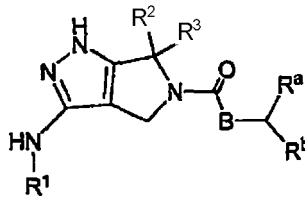
15 En otro aspecto particular de la realización, y en combinación de cualquier otro aspecto particular no incoherente, R⁶ está seleccionado entre -ciclopropileno-fenilo, -ciclopropileno-(heteroarilo de 5-12 miembros) y -ciclopropileno-(heterociclilo de 3-12 miembros), R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados

entre oxo y R^x. Más particularmente, R^a está seleccionado entre



5 en los que la estereoquímica indicada en el presente documento representa que los dos sustituyentes del grupo ciclopropileno sean *trans*, R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x. Aún más particularmente, la estereoquímica indicada en el presente documento representa la estereoquímica absoluta en los centros de carbono del grupo ciclopropileno.

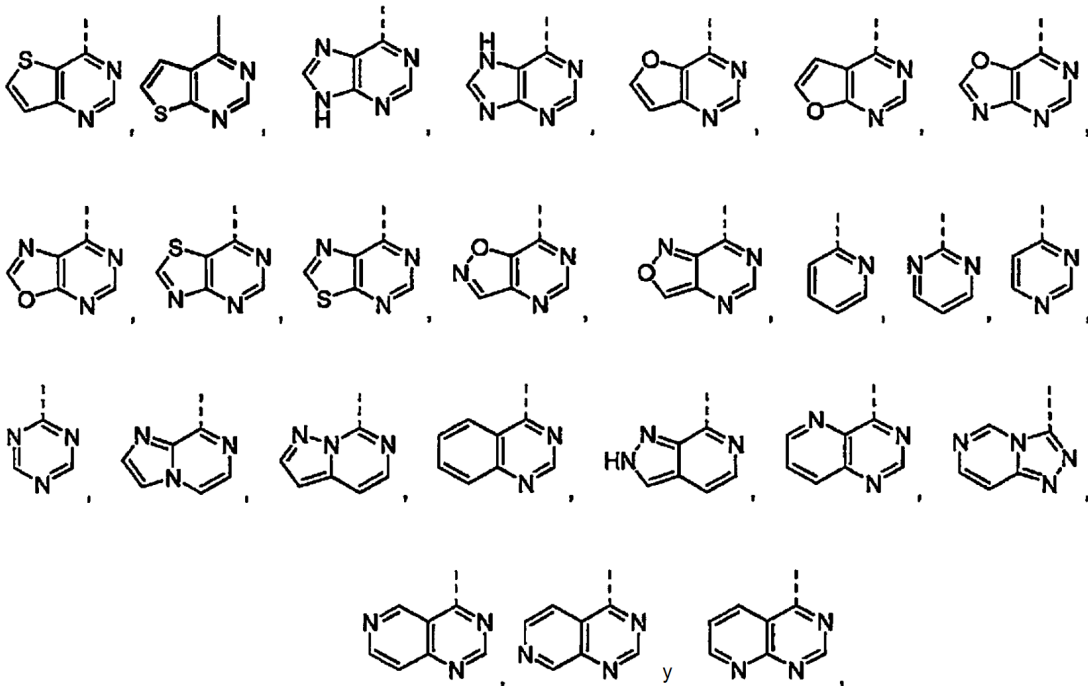
En otra realización más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VII,



VII

en la que:

10 B es un enlace, -CHR^t, -, -O- o -NH-, en los que R^t es H o alquilo C₁-C₃;
R¹ está seleccionado entre



15 y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R⁶;
R² es alquilo C₁-C₃ sin sustituir, R³ es alquilo C₁-C₃ sin sustituir, o R² y R³ forman un anillo seleccionado entre ciclopropilo sin sustituir y ciclobutilo sin sustituir;

R^a está seleccionado entre $-(L^2)_m$ -fenilo, $-(L^2)_m$ -(heteroarilo de 5-12 miembros, $-(L^2)_m$ -(cicloalquilo C_3 - C_{12}) y $-(L^2)_m$ -(heterociclilo de 3-12 miembros), en los que L^2 es un radical bivalente seleccionado entre $-(alquileo C_1-C_3)-$, $-(cicloalquileno C_3-C_4)-$, $-(alquileo C_1-C_3)-(cicloalquileno C_3-C_4)-$, $-(cicloalquileno C_3-C_4)-(alquileo C_1-C_3)-$, $-O-$, $-(alquileo C_1-C_3)-O-$ y $-O-(alquileo C_1-C_3)-$, y R^b está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x ;

R^b es $-(alquileo C_1-C_6)_m-NR^pR^q$, en el que cada R^p y R^q es independientemente H, alquilo C_1-C_3 , o R^p y R^q forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre O y N, estando dicho heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre haluro y alquilo C_1-C_3 ;

cada R^5 es independientemente R^x ;

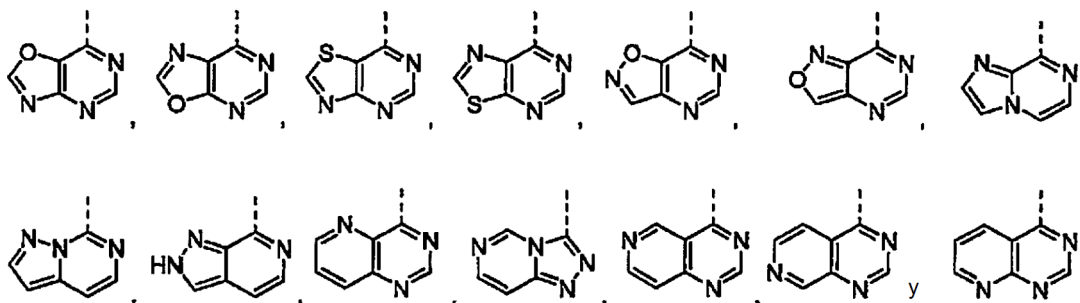
cada R^x es independientemente $-(L^1)_m$ -(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_8 , $-(alquileo C_1-C_3)_m$ -(cicloalquilo C_3-C_4), $-(alquileo C_1-C_3)_m$ -(heterociclilo de 3-4 miembros) opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C_1-C_3 , $-(L^1)_m$ -haluro, $-(L^1)_m-CN$, $-(L^1)_m-C(O)R^k$, $-(L^1)_m-C(O)OR^k$, $-(L^1)_m-C(O)NR^kR^l$, $-(L^1)_m-C(O)SR^l$, $-(L^1)_m-OR^k$, $-(L^1)_m-OC(O)R^k$, $-(L^1)_m-OC(O)NR^kR^l$, $-(L^1)_m-NO_2$, $-(L^1)_m-NR^kR^l$, $-(L^1)_m-N(R^k)C(O)R^l$, $-(L^1)_m-N(R^k)C(O)OR^l$, $-(L^1)_m-O-L^1-NR^kR^l$, $-(L^1)_m-O-L^1-OR^k$, $-(L^1)_m-NR^l-L^1-OR^k$, $-(L^1)_m-SR^k$, $-(L^1)_m-S(O)R^k$, $-(L^1)_m-S(O)OR^k$, $-(L^1)_m-S(O)NR^kR^l$, $-(L^1)_m-S(O)_2R^k$, $-(L^1)_m-S(O)_2OR^k$ o $-(L^1)_m-S(O)_2NR^kR^l$, en los que cada R^l y R^k es independientemente H, OH, alquilo C_1-C_3 o perfluoroalquilo C_1-C_3 , o R^l y R^k en el mismo nitrógeno forman un anillo de 3-4 miembros seleccionado entre aziridinilo y azetidino;

L^1 es un radical bivalente seleccionado entre $-(alquileo C_1-C_3)-$, $-(cicloalquileno C_3-C_4)-$, $-(heterociclileno de 3-4 miembros)-$, $-(alquileo C_1-C_3)-(cicloalquileno C_3-C_4)-$, $-(cicloalquileno C_3-C_4)-(alquileo C_1-C_3)-$, $-(alquileo C_1-C_3)-(heterociclileno de 3-4 miembros)-$ y $-(heterociclileno de 3-4 miembros)-(alquileo C_1-C_3)-$; y cada m es independientemente 0 ó 1;

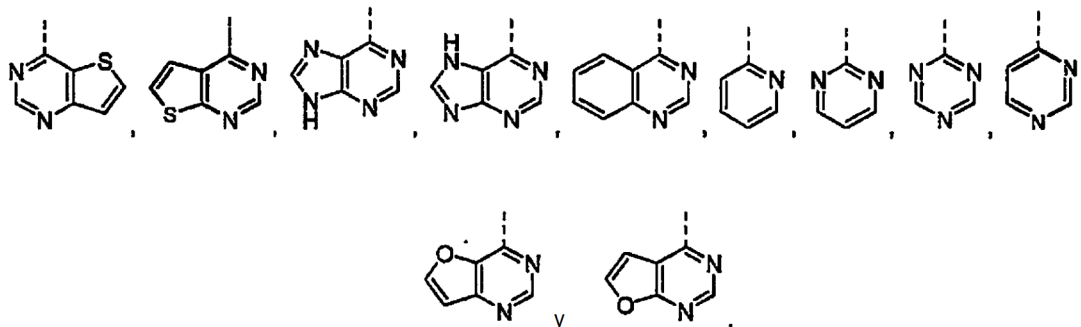
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto particular de la realización, y en combinación de cualquier otro aspecto particular no incoherente, B, R^a , R^b y el carbono que los conecta forman un centro quiral S en el carbono. Más particularmente, el compuesto tiene una pureza enantiomérica no menor del 90% con respecto al centro quiral S.

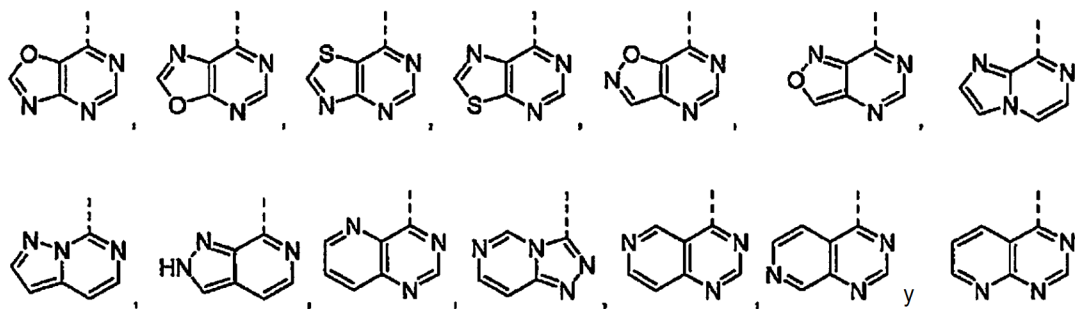
En otro aspecto particular de la realización, y en combinación de cualquier otro aspecto particular no incoherente, B es $-O-$, R^2 es metilo sin sustituir, R^3 es metilo sin sustituir. Más particularmente, R^1 está seleccionado entre



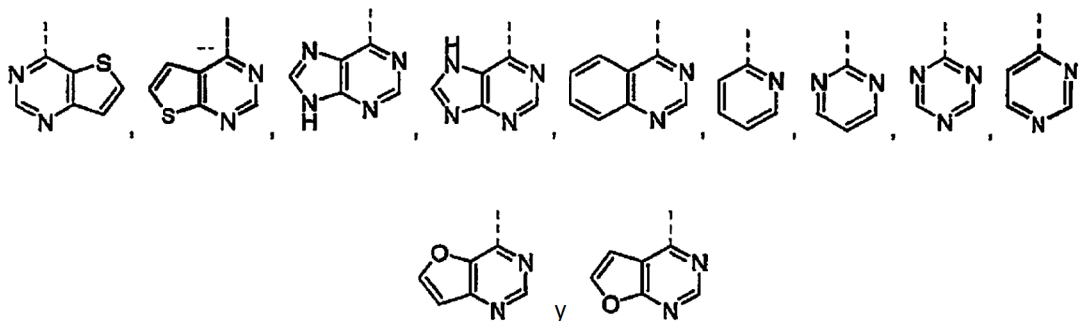
Además, más particularmente, R^1 está seleccionado entre



En otro aspecto particular de la realización, y en combinación de cualquier otro aspecto particular no incoherente, B es $-NH-$, R^2 es metilo sin sustituir, R^3 es metilo sin sustituir. Más particularmente, R^1 está seleccionado entre



Además, más particularmente, R¹ está seleccionado entre



5 En otro aspecto particular de la realización, y en combinación con cualquier otro aspecto particular no incoherente, R^b está seleccionado entre -CH₂N(CH₃)CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂NH₂ y pirrolilo.

En otro aspecto particular de la realización, y en combinación con cualquier otro aspecto particular no incoherente, R^a está seleccionado entre fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros, R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x.

10 En otra realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

En otra realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar una patología en un mamífero mediada por la actividad de proteína quinasa, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto, sal, hidrato o solvato de la invención, En un aspecto de esta realización, la patología del mamífero es crecimiento tumoral o proliferación celular anormal.

20 En otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para modular la actividad de una proteína quinasa, que comprende poner en contacto la proteína quinasa con una cantidad eficaz de un compuesto o sal, solvato de cualquiera de la invención farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de esta realización, la proteína quinasa es una proteína quinasa PAK4.

En algunas realizaciones, los conocimientos actuales proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. A continuación se describen ejemplos de dichas composiciones.

25 En algunas realizaciones, los conocimientos actuales proporcionan un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero cualquier compuesto o composición farmacéutica de los conocimientos actuales.

30 En algunas realizaciones, el crecimiento celular anómalo es cáncer, que incluye, pero sin limitación, cáncer pulmonar, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, Enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter,

carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasma del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, tumores axiales espinales, glioma del tallo cerebral, adenoma pituitario o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En algunas realizaciones, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, que incluye, pero sin limitación, soriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis.

- 5 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende adicionalmente administrar al mamífero una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de señales de transducción y agentes antiproliferativos, cuyas cantidades son a la vez eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo. Dichas sustancias incluyen las descritas en las publicaciones PCT Nos. WO 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/138719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO00/37107 y
10 WO00/38786, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los ejemplos de agentes antitumorales incluyen inhibidores mitóticos, por ejemplo, derivados vinca alcaloides, tales como vinblastina, vinorelbina, vindescina y vincristina; colchicina, alocolchicina, halicondrina, N-benzoiltrimetil-metil éter, ácido colchicínico, dolastatina 10, maistansina, rizoxina, taxanos tales como taxol (paclitaxel), docetaxel (Taxotere), 2'-N-[3-(dimetilamino)propil]glutamato (derivado de taxol), tiocolchicina, tritil cisteína, tenipósido, metotrexato, azatioprina, fluorouracil, arabinosida citocina, 2'2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina), adriamicina y mitamicina. Agentes alquilantes, como por ejemplo, platino, carboplatino, oxiplatino, iroplatino, ésteres etílicos de N-acetil-DL-sarcosil-L-leucina (Asaley o Asalex), ácido 1,4-ciclohexadieno-1,4-dicarbámico, 2,5-bis(1-aziridinil)-3,6-dioxo-, dietil éster (diazicuona), 1,4-bis(metanosulfonilo)butano (bisulfán o leucosulfán) clorozotocina, clomesona, cianomorfolinodoxorrubicina, ciclodisona, dianhidroglactitol, fluorodopan, hepsulfam, mitomicina C, hicanteonemitomicina C, mitozolamida, 1-(2-cloroetil)-4-(3-cloropropil)-piperazina dihidrocloruro, piperazinodiona, pipobroman, porfiromicina, mostaza de espirohiantoina, teroxirona, tetraplatino, ziotepa, trietilenomelamina, mostaza de nitrógeno de uracilo, clorhidrato de bis(3-mesiloxipropil)amina, mitomicina, agentes de nitrosoureas tales como ciclohexil-cloroetilnitrosourea, metilciclohexil-cloroetilnitrosourea 1-(2-cloroetil)-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-nitrosourea, bis(2-cloroetil)nitrosourea, procarbamina, dacarbacina, compuestos relacionados con mostaza de nitrógeno tales como mecloroetamina, ciclofosfamida, ifosamida, melfalan, clorambucilo, fosfato sódico de estramustina, estreptozoina y temozolamida. Antimetabolitos de ADN, por ejemplo 5-fluorouracilo, citosina arabinosida, hidroxurea, 2-[(3hidroxi-2-pirinodil)metileno]-hidracincarbotoamida, desoxifluorouridina, 5-hidroxi-2-formilpiridina, tiosemicarbazona, alfa-2'-desoxi-6-tioguanosina, glicinato de afidicolina, 5-azadesoxicidina, beta-tioguanina desoxiribósido, ciclocitidina, guanazol, inosin glicodialdehído, macbecin II, pirazolimidazol, cladribina, pentostatina, tioguanina, mercaptopurina, bleomicina, 2-clorodesoxiadenosina, inhibidores de timidilato sintasa tales como raltitrexed y pemetrexed de sodio, clofarabina, floxuridina y fludarabina. Antimetabolitos de ADN/ARN, por ejemplo, L-alanosina, 5-azacitidina, acivicina, aminopterina y derivados de los mismos tales como ácido N-[2-cloro-5-[[[(2,4-diamino-5-metil-6-quinazolinil)-metil]amino]benzoil]-L-aspártico, ácido N-[4-[[[(2,4-diamino-5-etil-6-quinazolinil)metil]amino]benzoil]-L-aspártico, ácido N-[2-cloro-4-[[[(2,4-diaminopteridinil)metil]amino]benzoil]-L-aspártico, antifol soluble de Baker, dicloro alil lawsona, brequinar, ftoraf, dihidro-5-azacitidina, metotrexato, sal tetrasódica del ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspártico, pirazofurano, trimetrexato, plicamicina, actinomicina D, criptoficina y análogos tales como criptoficina-52 o, por ejemplo, uno de los anti-metabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea N° 239362 tales como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; proteínas, por ejemplo interferón; y anti-hormonas, por ejemplo anti-estrógenos tales como Noivadex™ (tamoxifen) o, por ejemplo, anti-andrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o individual de los componentes individuales del tratamiento.

45 Los agentes anti-angiogénesis incluyen inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matrix 9) e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II). Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasa de matriz útiles se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo, de 1996), Solicitud de Patente Europea N° 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), Solicitud de Patente Europea N° 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), Publicación de Patente Europea N° 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), Solicitud de Patente Internacional N° PCT PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), Solicitud de Patente Europea N° 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña número 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 60/148,464 (presentada el 12 de agosto de 1999), Patente de Estados Unidos 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), Patente de Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999) y Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), todos ellos incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad. Los inhibidores preferidos de MMP-2 y MMP-9 son los que tienen escasa o ninguna afinidad inhibiendo MMP-1. Se prefieren más son los que inhiben

selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto a otras metaloproteinasas de matriz (es decir MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Los ejemplos de inhibidores de MMP incluyen AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 y los siguientes compuestos: ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico; ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico hidroxiamida; ácido (2R, 3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico hidroxiamida; ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico hidroxiamida; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil)-ciclobutil]-amino]-propiónico; ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico hidroxiamida; ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-3-carboxílico hidroxiamida; ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico hidroxiamida; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metiletil)-amino]-propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxi-carbamoil-tetrahydro-piran-4-il)-amino]-propiónico; ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-benceno-sulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico hidroxiamida; ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico hidroxiamida; ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-furan-3-carboxílico hidroxiamida y sales, solvatos e hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de inhibidores de señales de transducción incluyen agentes que pueden inhibir respuestas del EGFR (siglas en inglés del receptor del factor de crecimiento epidérmico), tales como anticuerpos contra EGFR, anticuerpos contra EGF y moléculas que son inhibitoras del EGFR; inhibidores del VEGF (siglas en inglés del factor de crecimiento endotelial vascular) e inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, por ejemplo HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, USA).

Se describen inhibidores del EGFR, por ejemplo, en los documentos WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), WO 98/14451 (publicado el 9 de abril de 1998), WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998) y en la Patente de Estados Unidos 5.747.498 (expedida el 5 de mayo de 1998). Los agentes que inhiben el EGFR incluyen, pero sin limitación, los anticuerpos monoclonales C225 y Mab anti-EGFR 22 (ImClone Systems Incorporated of Nueva York, Nueva York, USA), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA) y OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) y toxinas de fusión a EGF (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts).

Los inhibidores del VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), también pueden combinarse o coadministrarse con la composición. Los inhibidores del VEGF se describen, por ejemplo, en el documento WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), en la Solicitud Internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), en el documento WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), Patente de Estados Unidos 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), Patente de Estados Unidos 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), Patente de Estados Unidos 5.886.020 (expedida el 23 de marzo de 1999), Patente de Estados Unidos 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), WO 99/10349 (publicado el 2 de marzo de 1999), WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre 1997), WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), WO 98/54093 (publicado el 2 de diciembre de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999) y WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), todas las que se incorporan en el presente documento por su totalidad. Otros ejemplos de algunos inhibidores específicos de VEGF son IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab (Genentech, Inc. of South San Francisco, California); y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

Los inhibidores del receptor ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) y 2B-1 (Chiron), puede administrarse en combinación con la composición. Dichos inhibidores de erbB2 incluyen los descritos en los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), WO97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), Patente de Estados Unidos 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre de 1996) y la Patente de Estados Unidos 5.877.305 (expedida el 2 de marzo de 1999) cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad en el presente documento.. Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención también se describen en la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 60/117,341, presentada el 27 de enero de 1999 y en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nº 60/117.346, presentada el 27 de Enero de 1999, ambas de las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Otros agentes antiproliferativos que pueden usarse incluyen inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa e inhibidores del receptor de tirosina quinasa PDGFR, incluyendo los compuestos desvelados y reivindicados en la siguientes solicitudes de patente de Estados Unidos: 09/221946 (presentada el 28 de diciembre de 1998); 09/454058 (presentada el 2 de diciembre de 1999); 09/501163 (presentada el 9 de febrero del 2000); 09/539930 (presentada el 31 de marzo del 2000); 09/202796 (presentada el 22 de mayo de 1997); 09/384339 (presentada el 26 de agosto de 1999); y 09/383755 (presentada el 26 de agosto de 1999); y los compuestos desvelados y reivindicados en las

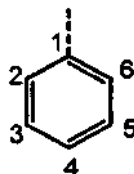
siguientes solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos: 60/168207 (presentada el 30 de noviembre de 1999); 60/170119 (presentada el 10 de diciembre de 1999); 60/177718 (presentada el 21 de enero del 2000); 60/168217 (presentada el 30 de noviembre de 1999) y 60/200834 (presentada el 1 de mayo del 2000). Cada una de las solicitudes de patente anteriores y solicitudes de patente provisionales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las composiciones de la presente invención también pueden usarse con otros agentes útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo o cáncer incluyendo, pero sin limitación, agentes que pueden potenciar respuestas inmunes antitumorales, tales como, CTLA4 (antígeno 4 linfocítico citotóxico) y otros agentes que pueden bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil proteína transferasa. Los anticuerpos específicos contra CTLA4 que pueden usarse en la presente invención incluyen los descritos en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 60/113,647 (presentada el 23 de diciembre de 1998) que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados analizados a continuación. Las variables definidas en esta sección, tales como R, X, n y similares, son por referencia únicamente dentro de esta sección, y no pretenden tener el mismo significado que pueda usarse fuera de esta sección de definiciones. Además, muchos de los grupos definidos en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos. La lista de sustituyentes típicos en esta sección de definiciones es ejemplar y no pretende limitar los sustituyentes definidos en cualquier otra parte dentro de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones.

Como se usa en el presente documento, el símbolo [-----], cuando se incorpora en la estructura química de un sustituyente, significa que el átomo al que está unido [-----] es el punto de unión de ese sustituyente con alguna posición de otra molécula.

Por ejemplo, X en la molécula hipotética $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-X}$ puede definirse como que X es



En cuyo caso, la situación de [-----] unido a la posición numerada arbitrariamente C-1 significa que C-1 del anillo de fenilo está unido al carbono del metileno.

Los símbolos "....." y "▲", cuando se usan juntos en una sola molécula sin ninguna otra indicación adicional, indican meramente la estereoquímica relativa de *trans* o *cis*, cuando sea aplicable. El símbolo "....." y el símbolo "▲", usados juntos o por separado, junto con una indicación de los mismos que representa la estereoquímica absoluta, o una indicación de "S" o "R" en la estructura química correspondiente o el nombre químico que acompaña, indican la estereoquímica absoluta del centro quiral correspondiente.

"Alifático" se refiere a hidrocarburos $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ de cadena lineal, ramificada o cíclica, que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero que no son aromáticos. Los ejemplos de grupos alifáticos incluyen grupos alquilo, alquenoilo y alquinoilo lineales, ramificados o cíclicos, e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenoil)alquilo, etc. Un grupo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo alifático incluyen: heterociclilo de 3-12 miembros, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5-12 miembros, haluro, $-\text{NO}_2$, NH_2 , NR_2 , $-\text{CN}$, $-\text{COR}$, $-\text{COOR}$, $-\text{CONR}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{OCOR}$, $-\text{SR}$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SONR}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2$, en los que R es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5-12 miembros.

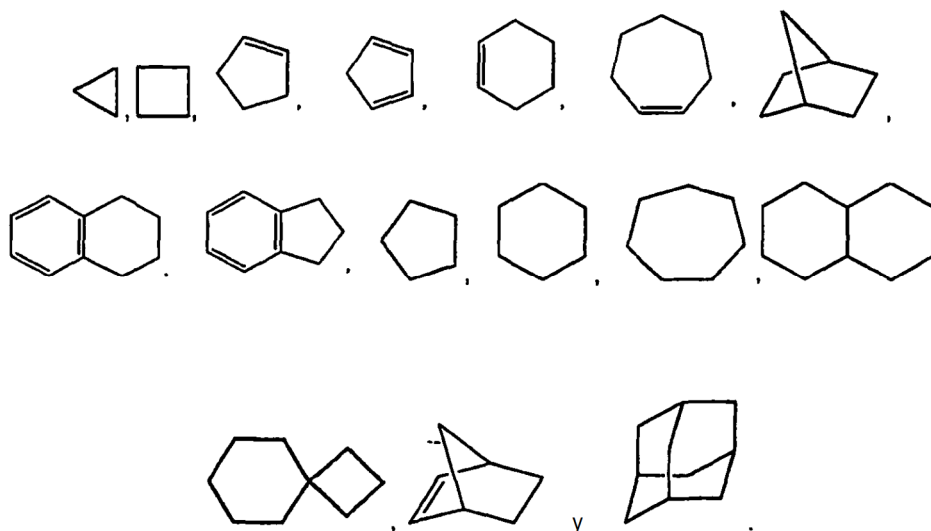
"Alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ " se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ incluyen, pero sin limitación, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5-12 miembros, haluro, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}$, $-\text{COOR}$, $-\text{CONR}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{OCOR}$, $-\text{SR}$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SONR}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2$, en los que cada R es independientemente $-\text{H}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5-12 miembros. Los ejemplos de grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ incluyen, pero sin limitación metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, neo-pentilo, *sec*-pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares, incluyendo las formas sustituidas de los mismos. Además, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, de 1 a 20 átomos de carbono, o de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alquilo inferior" se refiere específicamente a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El alquilo puede estar sin sustituir o sustituido. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo alquilo son los mismos que se han

descrito para un grupo alquilo C_1-C_{12} .

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, cíclico, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico y, cuando sea permisible, puede ser bicíclico o policíclico. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo cicloalquilo son los mismos que se han descrito para un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, nobomilo, adamantilo y similares, incluyendo las formas sustituidas de los mismos.

"Carbociclilo no aromático" se refiere a un grupo de anillo monocíclico, de 3 a 12 miembros, todos carbono, o a un grupo de sistema de anillos bicíclico o multicíclico, con todos los miembros carbono, en el que uno o más de los anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de carbociclilo no aromático, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexadienilo, adamantanilo, cicloheptilo, cicloheptatrienilo y similares. Un carbociclilo no aromático puede estar sin sustituir o sustituido. Los grupos sustituyentes típicos son los mismos que los del grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos ilustrativos de carbociclilo no aromático se obtienen a partir de, pero sin limitación, los siguientes:



"Carbociclilo no aromático insaturado" se refiere a un carbociclilo no aromático, como se ha definido en el presente documento, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, un triple enlace carbono-carbono o un anillo de benceno.

"Alquenilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Un grupo alquenilo C_2-C_{12} puede tener uno o más puntos de insaturación (es decir, uno o más dobles enlaces carbono-carbono). En caso de que el alquenilo C_2-C_{12} tenga más de un doble enlace carbono-carbono, los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar conjugados o no conjugados. Un grupo alquenilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo alquenilo C_2-C_{12} son los mismos que se han descrito para un grupo alquilo C_1-C_{12} . Los ejemplos de alquenilo C_2-C_{12} incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, *iso*-butenilo y similares, incluyendo las formas sustituidas de los mismos. Además, el término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, o de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 8 átomos de carbono, o de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono. Un grupo alquenilo puede tener uno o más puntos de insaturación (es decir, uno o más dobles enlaces carbono-carbono). En caso de que un grupo alquenilo tenga más de un doble enlace carbono-carbono, los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar conjugados o no conjugados. Un grupo alquenilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo alquenilo son los mismos que se han descrito para un grupo alquilo C_1-C_{12} .

"Alcoxi" se refiere a $-OR^c$ en el que R^c es alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} o (alqueno C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_{12}). Un "alcoxi C_1-C_{12} " se refiere a un grupo alcoxi, como se ha definido en el presente documento, en el que R^c tiene de 1 a 12 átomos de carbono en total.

"Alcoxilquilo" se refiere a un alquilo, como se ha definido en el presente documento, que está sustituido con al menos un grupo alcoxi como se ha definido en el presente documento. Un "alquilalcoxi C_2-C_6 " se refiere a un alquilalcoxi en el que el número total de carbonos del alquilo y sus sustituyentes alcoxi es de 2 a 6.

"Alquilamino" se refiere a $-NR^pR^q$ en el que cada R^p y R^q es independientemente H, alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , (alqueno C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_{12}) con la condición de que R^p y R^q no sean los dos H. Un "monoalquilamino" se refiere a un grupo alquilamino, como se ha definido en el presente documento, en el que uno de R^p y R^q es H. Un "dialquilamino" se refiere a un grupo alquilamino, como se ha definido en el presente documento, en el que ninguno de R^p y R^q es H. Un "alquilamino C_{1-12} " se refiere a un grupo alquilamino que contiene de 1 a 10 átomos de carbono.

"Alquinilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene 2-12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. En caso de que el alquinilo C_2-C_{12} tenga más de un doble enlace carbono-carbono, los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar conjugados o no conjugados. Un grupo alquinilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo alquinilo C_2-C_{12} son los mismos que se han descrito para un grupo alquilo C_1-C_{12} . Los ejemplos de alquinilo C_2-C_{12} incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares, incluyendo las formas sustituidas de los mismos. Además, el término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, o de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 8 átomos de carbono, o de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El alquinilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo alquinilo son los mismos que se han descrito para un grupo alquilo C_1-C_{12} .

"Amino" se refiere a $-NH_2$.

"Ariilo C_6-C_{10} " se refiere a un anillo monocíclico con todos los miembros carbono o un anillo policíclico de 6 a 10 átomos de carbono, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Un grupo ariilo C_6-C_{10} puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo ariilo C_6-C_{10} son los mismos que se han descrito para un grupo alquilo C_1-C_{12} . Los ejemplos de ariilo C_6-C_{10} incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo. Además, el término "ariilo" se refiere a un anillo monocíclico con todos los miembros carbono o un anillo policíclico de 6 a 10 átomos de carbono, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. El grupo ariilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los ejemplos de ariilo incluyen, pero sin limitación, antraceniilo, fenantreneiilo y perileniilo.

"Aralquilo" se refiere a alquilo, como se ha definido en el presente documento, que está sustituido con un grupo ariilo C_6-C_{10} como se ha definido anteriormente; por ejemplo, $-CH_2$ feniilo, $-(CH_2)_2$ feniilo, $-(CH_2)_3$ feniilo, $CH_3CH(CH_3)CH_2$ feniilo y similares, y derivados de los mismos. Un aralquilo C_1-C_6 se refiere a un alquilo C_1-C_6 que está sustituido con un grupo ariilo C_6-C_{10} .

Grupo "heteroaralquilo" se refiere a alquilo, como se ha definido en el presente documento, que está sustituido con un grupo heteroarilo de 5-12 miembros; por ejemplo, $-CH_2$ piridinilo, $-(CH_2)_2$ pirimidinilo, $-(CH_2)_3$ imidazolilo y similares, y derivados de los mismos. Un heteroaralquilo C_1-C_6 se refiere a un alquilo C_1-C_6 que está sustituido con un grupo heteroarilo de 5-12 miembros.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado, de 5 a 12 átomos en el anillo, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, y S, siendo los átomos restantes del anillo C, y, además, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo sin sustituir, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina, tetrazol, triazina y carbazol. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes típicos incluyen alifático C_{1-12} , heterociclo de 3-10 miembros, ariilo de 6-10 miembros, haluro, $-NO_2$, NH_2 , NR_2 , $-CN$, $-COR$, $-COOR$, $-CONR_2$, $-OH$, $-OR$, $-OCOR$, $-SR$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SONR_2$, $-SO_2NR_2$, en los que R es un alifático C_{1-10} , heterociclo de 3-10 miembros, ariilo C_6-10 , heteroarilo de 5-10 miembros.

Un "heteroarilo farmacéuticamente aceptable" es uno que es lo suficientemente estable para acoplarse a un compuesto de la invención, formularse en una composición farmacéutica y posteriormente administrarse a un paciente que lo necesita.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico típicos incluyen, pero sin limitación:



pirrol
(pirrolilo)



furano
(furanilo)



tiofeno
(tiofenilo)



pirazol
(pirazolilo)



imidazol
(imidazolilo)



isoxazol
(isoxazolilo)



oxazol
(oxazolilo)



isotiazol
(isotiazolilo)



tiazol
(tiazolilo)



1,2,3-triazol
(1,2,3-triazolilo)



1,3,4-triazol
(1,3,4-triazolilo)



1-oxa-2,3-diazol
(1-oxa-2,3-diazolilo)



1-oxa-2,4-diazol
(1-oxa-2,4-diazolilo)



1-oxa-2,5-diazol
(1-oxa-2,5-diazolilo)



1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolilo)



1-thia-2,3-diazol
(1-thia-2,3-diazolilo)



1-thia-2,4-diazol
(1-thia-2,4-diazolilo)



1-thia-2,5-diazol
(1-thia-2,5-diazolilo)



1-thia-3,4-diazol
(1-thia-3,4-diazolilo)



tetrazol
(tetrazolilo)



piridina
(piridinilo)



piridazina
(piridazinilo)



pirimidina
(pirimidinilo)

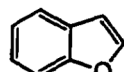


pirimidina
(pirimidinilo)

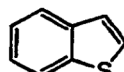


1,3,5-triazina
triazinilo

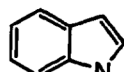
Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación:



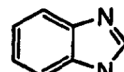
benzofurano
(benzofuranilo)



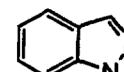
benzotiofeno
(benzotiofenilo)



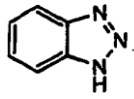
indol
(indolilo)



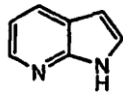
bencimidazol
(bencimidazolilo)



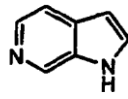
indazol
(indazolilo)



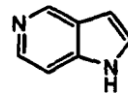
benzotriazol
(benzotriazolilo)



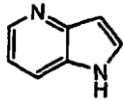
pirrolo[2,3-b]pirimidina
(pirrolo[2,3-b]pirimidinilo)



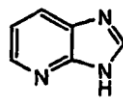
pirrolo[2,3-c]pirimidina
(pirrolo[2,3-c]pirimidinilo)



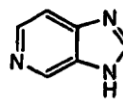
pirrolo[3,2-c]pirimidina
(pirrolo[3,2-c]pirimidinilo)



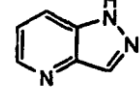
pirrolo[3,2-b]pirimidina
(pirrolo[3,2-b]pirimidinilo)



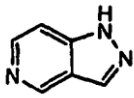
imidazo[4,5-b]piridina
(imidazo[4,5-b]piridinilo)



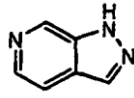
imidazo[4,5-c]piridina
(imidazo[4,5-c]piridinilo)



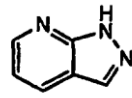
pirazolo[4,3-d]piridina
(pirazolo[4,3-d]piridinilo)



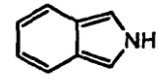
pirazolo[4,3-c]pirimidina
(pirazolo[4,3-c]pirimidinilo)



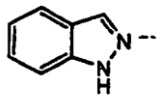
pirazolo[3,4-c]piridina
(pirazolo[3,4-c]piridinilo)



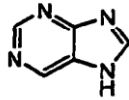
pirazolo[3,4-b]piridina
(pirazolo[3,4-b]piridinilo)



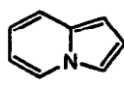
isoindol
(isoindolilo)



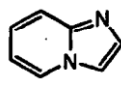
indazol
(indazolilo)



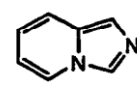
purina
(purinilo)



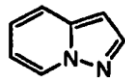
indolizina
(indolizinilo)



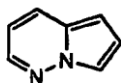
imidazo[1,2-a]piridina
(imidazo[1,2-a]piridinilo)



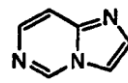
imidazo[1,5-a]piridina
(imidazo[1,5-a]piridinilo)



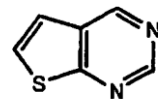
pirazolo[1,5-a]piridina
(pirazolo[1,5-a]piridinilo)



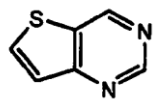
pirrolo[1,2-b]piridazina
(pirrolo[1,2-b]piridazinilo)



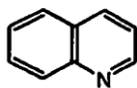
imidazo[1,2-c]pirimidina
(imidazo[1,2-c]pirimidinilo)



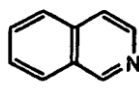
tienopirimidina
(tienopirimidinilo)



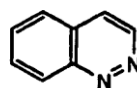
tienopirimidina
(tienopirimidinilo)



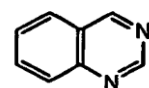
quinolina
(quinolinilo)



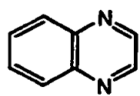
isoquinolina
(isoquinolinilo)



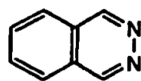
cinolina
(cinolinilo)



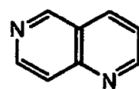
quinazolina
(quinazolilo)



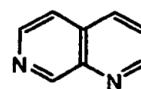
quinoxalina
(quinoxalinilo)



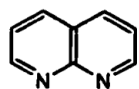
ftalazina
(ftalazinilo)



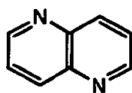
1,6-naftiridina
(1,6-naftiridinilo)



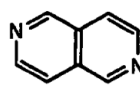
1,7-naftiridina
(1,7-naftiridinilo)



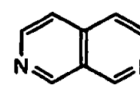
1,8-naftiridina
(1,8-naftiridinilo)



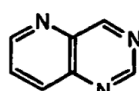
1,5-naftiridina
(1,5-naftiridinilo)



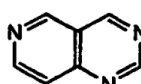
2,6-naftiridina
(2,6-naftiridinilo)



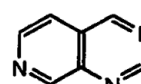
2,7-naftiridina
(2,7-naftiridinilo)



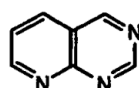
pirido[3,2-d]pirimidina
(pirido[3,2-d]pirimidinilo)



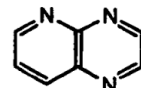
pirido[4,3-d]pirimidina
(pirido[4,3-d]pirimidinilo)



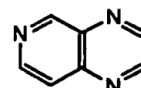
pirido[3,4-d]pirimidina
(pirido[3,4-d]pirimidinilo)



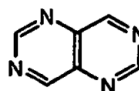
pirido[2,3-d]pirimidina
(pirido[2,3-d]pirimidinilo)



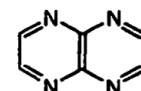
pirazino[2,3-b]pirazina
(pirido[2,3-b]pirazinilo)



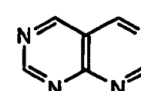
pirido[3,4-b]pirazina
(pirido[3,4-b]pirazinilo)



pirido[5,4-d]pirimidina
(pirido[5,4-d]pirimidinilo)



pirazino[2,3-b]pirazina
(pirazino[2,3-b]pirazinilo)



pirimido[4,5-d]pirimidina
(pirimido[4,5-d]pirimidinilo)

"Heteroalíclico" o "heterociclilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4 átomos del anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O y S. "Heteroalíclico" o "heterociclilo" también puede tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, "heteroalíclico" o "heterociclilo" no tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. "Heteroalíclico" o "heterociclilo" puede estar sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, alifático C₁-C₁₂, arilo de 6-10 miembros, arilo de 6-10 miembros, haluro, -NO₂, NH₂, NR₂, -CN, -COR, -COOR, -CONR₂, -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, en los que R es un alquilo C₁-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros.

Los ejemplos de grupos heterociclilo saturados incluyen, pero sin limitación:



oxirano
(oxiranilo)



tiarano
(tiaranilo)



aziridina
(aziridinilo)



oxetano
(oxetanilo)



tiatano
(titanilo)



azetidina
(azetidinilo)



tetrahidrofurano
(tetrahidrofuranilo)



tetrahidrotiofeno
(tetrahidrotiofenilo)



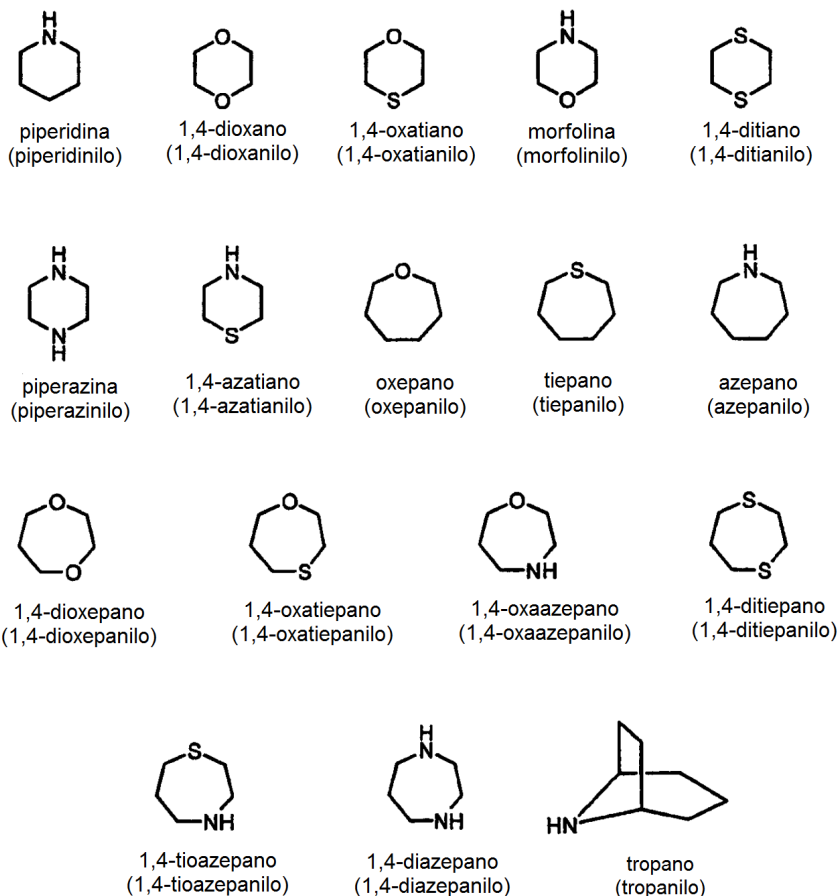
pirrolidina
(pirrolidinilo)



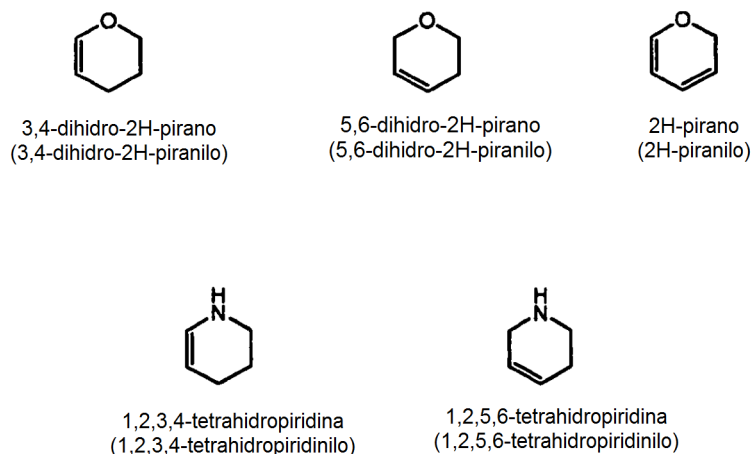
tetrahidropirano
(tetrahidropiranilo)



tetrahidrotiopirano
(tetrahidrotiopiranilo)



Los ejemplos de grupos heterocíclico parcialmente insaturados incluyen, pero sin limitación:



5 Cuando se añade "eno" después de "ilo" al final de un término para formar un nuevo término, el nuevo término se refiere a un dirradical formado por eliminación de un átomo de hidrógeno del término original del que se deriva el nuevo término. Por ejemplo, un alqueno se refiere a un grupo dirradical formado por eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo y un "metileno" se refiere a un radical divalente $-CH_2-$ obtenido por eliminación de un átomo de hidrógeno de metilo. Más ejemplos de dichos dirradicales incluyen, pero sin limitación: alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, fenileno, heterocicileno, heteroarileno y (carbocicileno insaturado no aromático), que se obtienen a partir de alqueno, alquino, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo y (carbocíclico insaturado no aromático), respectivamente. Por ejemplo, "ciclopropileno" se refiere tanto a

10



como a



5 Por ejemplo, "alquileo C₁-C₃" se refiere a todos los siguientes: -CH₃-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂- y -CH(CH₂CH₃)-

"Oxo" se refiere a sustitución de un doble enlace oxígeno "=O".

"Hidroxi" se refiere a -OH.

"Perfluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que todos sus átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor.

10 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el hecho o circunstancia descrita posteriormente puede suceder, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el hecho o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, "grupo heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede, pero no es necesario, estar presente y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclo está sustituido y situaciones en las que el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.

15 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o sales, solvatos, hidratos o profármacos fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

20 Como se usa en el presente documento, un "vehículo fisiológicamente/farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no provoca una irritación significativa a un organismo y no suprime la actividad biológica ni las propiedades del compuesto administrado.

25 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar aún más la administración de un compuesto. Los ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto de partida. Dichas sales incluyen:

30 (1) sales de adición de ácidos, que pueden obtenerse por reacción de la base libre del compuesto de partida con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico y similares, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido (D) o (L)-málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico y similares; o

35 (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto de partida se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

"PK" se refiere a proteínas tirosina quinasa receptoras (RTK), tirosina quinasa no receptoras o "celulares" (CTK) y serina-treonina quinasas (STK).

40 "Modulación" o "que modula" se refieren a la modificación de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK. En particular, modulación se refiere a la activación de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK, preferentemente la activación o inhibición de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK, dependiendo de la concentración del compuesto o sal a la que se expone la RTK, CTK o STK o más preferentemente de la inhibición de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK.

45 "Actividad catalítica" se refiere a la proporción de fosforilación de tirosina bajo la influencia, directa o indirecta, de las RTK y/o CTK o la fosforilación de serina y treonina bajo la influencia directa o indirecta de las STK.

"Poner en contacto" se refiere a poner juntos un compuesto de la presente invención y una PK diana, de tal manera que el compuesto pueda influir en la actividad catalítica de la PK, directamente, es decir, interaccionando con la

propia quinasa o indirectamente, es decir, interaccionando con otra molécula sobre la que depende la actividad catalítica de la quinasa. Dicha "puesta en contacto" puede conseguirse *in vitro*, es decir, en un tubo de ensayo, en una placa de Petri o similar. En un tubo de ensayo, poner en contacto puede implicar solamente un compuesto y una PK de interés o puede implicar células completas. Las células también mantenerse o cultivarse en placas de cultivo de células y ponerse en contacto con un compuesto en ese entorno. En este contexto, la capacidad de un compuesto particular para influir en un trastorno relacionado con PK, es decir, la CI_{50} del compuesto, puede determinarse antes del uso de los compuestos *in vivo* con los que se ensayan los organismos vivos del complejo. Para células fuera del organismo, existen múltiples procedimientos, bien conocidos por los expertos en la técnica, para conseguir que las PK se pongan en contacto con los compuestos, incluyendo, pero sin limitación, microinyección celular directa y numerosas técnicas de transporte transmembrana.

"*In vitro*" se refiere a procedimientos realizados en un entorno artificial, tales como, por ejemplo, sin limitación, en un tubo de ensayo o en un medio de cultivo.

"*In vivo*" se refiere a procedimientos realizados dentro de un organismo vivo, tales como, pero sin limitación, un ratón, rata o conejo.

Todas las expresiones "trastorno relacionado con PK", "trastorno conducido por PK" y "actividad de PK anómala" se refieren a una afección caracterizada por una infra-, o más comúnmente, hiper- actividad catalítica de PK inapropiada, en la que la PK particular puede ser una RTK, una CTK o una STK. La actividad catalítica inapropiada puede surgir como resultado de: (1) expresión de PK en células que normalmente no expresan PK, (2) expresión de PK aumentada lo que conduce a una proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseados (3) expresión de PK disminuida lo que conduce a reducciones de proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseados. La hiper-actividad de PK se refiere a amplificación del gen que codifica una PK particular o a la producción de un nivel de actividad de PK que puede correlacionarse con un trastorno de proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular (es decir, a medida que aumenta el nivel de la PK, aumenta la gravedad de uno o más de los síntomas del trastorno celular). Infra-actividad es, por supuesto, lo contrario, en el que la gravedad de uno o más síntomas de un trastorno celular aumenta a medida que el nivel de la actividad de PK disminuye.

"Tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un procedimiento para aliviar o anular un trastorno celular mediado por PK y/o sus síntomas acompañantes. En lo que respecta particularmente al cáncer, estos términos significan simplemente que aumentará la esperanza de vida de un individuo que padece un cáncer o que se reducirán uno o más de los síntomas de la enfermedad.

"Organismo" se refiere a cualquier ente vivo que comprenda al menos una célula. Un organismo vivo puede ser tan simple como, por ejemplo, una sola célula eucariota o tan complejo como un mamífero, incluyendo un ser humano.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto a administrar que mitigará, hasta cierto grado, uno o más de los síntomas del trastorno a tratar. Respecto al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéutica eficaz se refiere a aquella cantidad que tiene al menos uno de los siguientes efectos:

- (1) reducción del tamaño del tumor;
- (2) inhibición (es decir, la disminución hasta cierto grado, preferiblemente la detención) de la metástasis tumoral;
- (3) inhibición hasta cierto grado (es decir, la disminución hasta cierto grado, preferiblemente la detención) del crecimiento tumoral, y
- (4) alivio hasta cierto grado (o, preferentemente, la eliminación) de uno o más síntomas asociados con el cáncer.

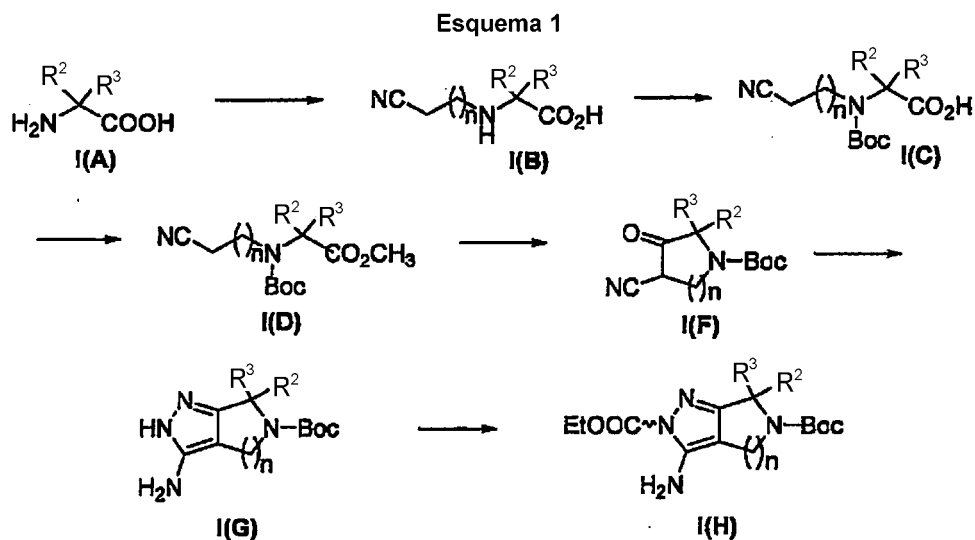
"Control" significa observar o detectar el efecto de poner en contacto un compuesto con una célula que expresa una PK en particular. El efecto observado o detectado puede ser un cambio en el fenotipo celular, en la actividad catalítica de una PK o un cambio en la interacción de una PK con un compañero de unión natural. Las técnicas para observar o detectar dichos efectos se conocen bien en la técnica. El efecto se selecciona de un cambio o una ausencia de cambio en un fenotipo celular, un cambio o ausencia de cambio en la actividad catalítica de dicha proteína quinasa o un cambio o ausencia de cambio en la interacción de dicha proteína quinasa con un compañero de unión natural en un aspecto final de la presente invención.

"Fenotipo celular" se refiere a un aspecto externo de una célula o tejido o de la función biológica de la célula o tejido. Los ejemplos, sin limitación, de un fenotipo celular son el tamaño, el crecimiento, la proliferación, la diferenciación, y la supervivencia celular, la apoptosis y captación y uso de nutrientes. Dichas características fenotípicas son medibles por técnicas bien conocidas en el campo técnico.

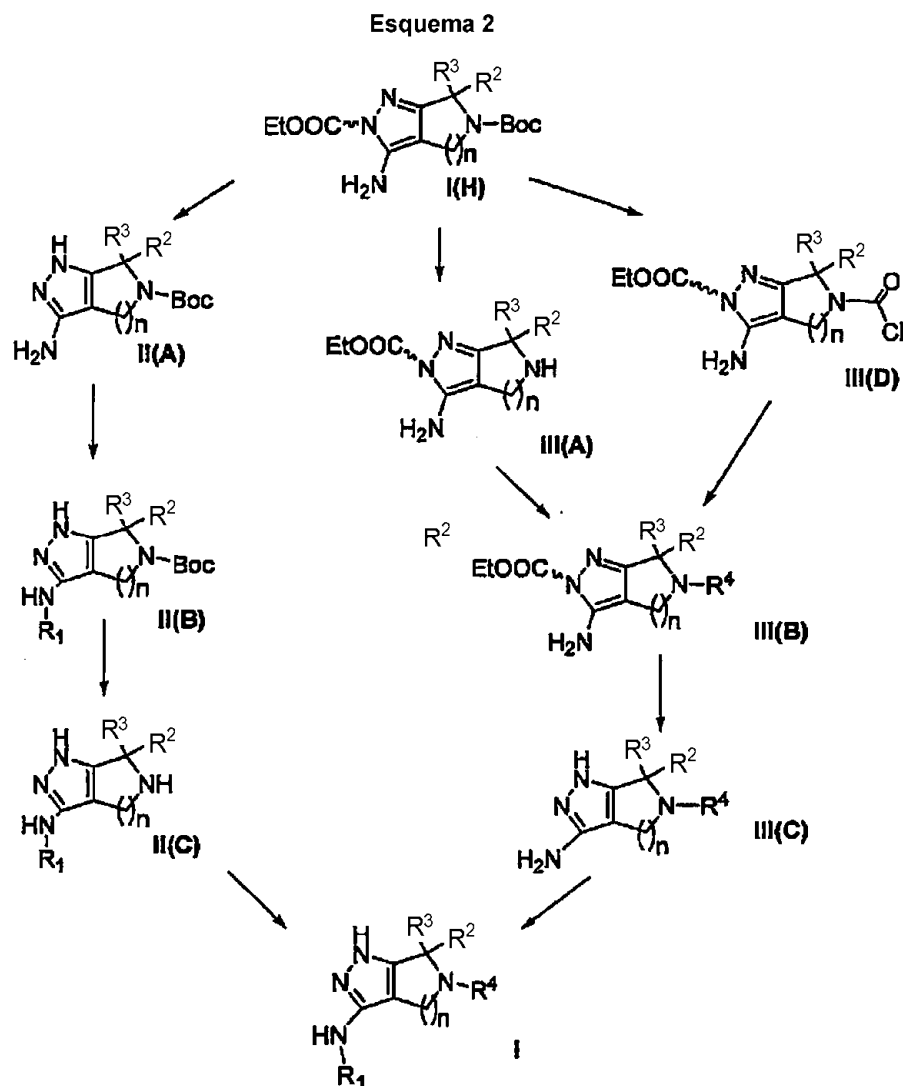
Un "compañero de unión natural" se refiere a un polipéptido que se une a una PK particular en una célula. Los compañeros de unión natural pueden desempeñar una función en la propagación de una señal en un proceso de transducción de señal mediado por PK. Un cambio en la interacción del compañero de unión natural con la PK puede manifestarse como un aumento o disminución de la concentración del complejo compañero de unión natural/PK y, como resultado, como un cambio observable en la capacidad de la PK para mediar la transducción de señal.

Descripción detallada

5 Los compuestos de fórmulas I-VII pueden prepararse siguiendo las rutas sintéticas del Esquema 1 y del Esquema 2. En el Esquema 1, en el Esquema 2 y en las siguientes descripciones, "BOC", "Boc" o "boc" significa *N*-*tert*-butoxicarbonilo, DCM significa CH₂Cl₂, DIPEA (también conocido como base de Hunig) significa diisopropil etil amina, DMA significa *N,N*-dimetilacetamida, "DMF" significa dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, Et significa -CH₂CH₃, "MTBE" significa metil *t*-butil éter, NMP significa 1-metil-2-pirrolidiona, TEA significa trietil amina, TFA significa ácido trifluoroacético, THF significa tetrahidrofurano. Aunque los esquemas 1 y 2 y la descripción se refieren al compuesto I, los esquemas 1 y 2 y la descripción son igualmente aplicables a los compuestos II, III, IV, V, VI y VII.



10



El Esquema 1 ilustra la síntesis del intermedio **I(H)** usado para fabricar compuestos de la fórmula I. El grupo amino del aminoácido sustituido **I(A)** se alquila para dar el compuesto **I(B)**. Esto puede hacerse típicamente por tratamiento del **I(A)** con un agente de alquilación en presencia de una base. Un resto de doble enlace activado electrófilamente es un reactivo de alquilación usado habitualmente. Un condición de reacción típica de alquilación **I(A)** con un resto de doble enlace activado electrófilamente es tratar **I(A)** con el resto de doble enlace activado en presencia de una base fuerte. El tratamiento acuoso posterior proporciona el compuesto **I(B)**. El grupo amino del compuesto **I(B)** se protege después con un grupo boc para dar el compuesto **I(C)**. Esto puede hacerse típicamente por tratamiento del compuesto **I(B)** con agente Boc en presencia de una base. Una condición típica es tratar el compuesto **I(B)** con $(\text{Boc})_2\text{O}$ en presencia de Me_4NOH en MeCN como disolvente. Después, el grupo ácido carboxílico del compuesto **I(C)** se convierte en un éster metílico del compuesto **I(D)**. Una condición típica de convertir el grupo ácido carboxílico en el éster metílico es tratar **I(C)** con yoduro de metilo en DMF en presencia de una base. Después, el compuesto **I(D)** se somete a una condensación con aldol intramolecular para dar el compuesto **I(F)**. Esto puede hacerse típicamente tratando el compuesto **I(D)** con una base fuerte en un disolvente aprótico. Una condición típica es tratar el compuesto **I(D)** con *t*-BuOK en tolueno. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto **I(F)**. Después, el compuesto **I(F)** se somete a una ciclación 2+3 con un resto de hidrazina para formar **I(G)**. Una condición de la ciclación típica es someter el compuesto **I(F)** a reflujo con hidrazina y ácido acético en EtOH. Después, el nitrógeno de pirazol de base libre del compuesto **I(G)** se acila para dar el compuesto **I(H)**. Una condición típica de la acilación es tratar el compuesto **I(G)** con carbonato de cloro etilo en THF.

Pueden encontrarse condiciones sintéticas más detalladas del Esquema 1 en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2003/0171357 y la Publicación PCT WO 02/12242, la divulgación de las mismas se incorpora en el presente documento por referencia.

El Esquema 2 ilustra dos rutas a través de las que pueden fabricarse los compuestos de fórmula I a partir del intermedio **I(H)**. En la primera ruta del Esquema 2, el grupo protector éster etílico del nitrógeno de pirazol de **I(H)** se

escinde para dar el compuesto **II(A)**. Esta reacción puede realizarse típicamente tratando el sustrato **I(H)** con una base. Una condición de reacción típica es someter a reflujo el sustrato **I(H)** en dioxano y DCM en presencia de 2-3 equivalentes de LiOH seguido de tratamiento acuoso. El compuesto **II(A)** se somete a una reacción nucleófila con un resto electrófilo R^1 para dar el compuesto **II(B)**. Esta reacción nucleófila puede ser alquilación, acilación, sulfonilación, aminación reductora y muchas otras reacciones que puedan realizarse para el grupo amino de pirazol del compuesto **II(A)**. Una condición de alquilación típica para la transformación de **II(A)** en **II(B)** es hacer reaccionar **II(A)** con R^1 -Cl en presencia de base en exceso, tal como DMA y TEA a una temperatura elevada de 80 - 140 °C, y opcionalmente en radiación por microondas. El tratamiento acuoso posterior de el compuesto **II(B)**. Después, el grupo Boc en el nitrógeno de pirrol del compuesto **II(B)** se retira para dar el compuesto **II(C)**. Esto puede hacerse típicamente tratando **II(B)** con un ácido fuerte. Una condición típica es tratar el compuesto **II(B)** con TFA:DCM 1:1 a temperatura ambiente durante dos horas. El tratamiento acuoso posterior proporciona el compuesto **II(C)**. Como alternativa, la transformación del compuesto **II(A)** en el compuesto **II(C)** puede realizarse en una sola etapa. La alquilación del compuesto **II(A)** y la retirada del grupo protector boc del nitrógeno del pirrol pueden realizarse en una reacción monorrecipiente. Una condición de reacción típica es mezclar el sustrato **II(A)** con el reactivo de alquilación R^1 -Cl, DMA en exceso, un equivalente de HCl, en dioxano a una temperatura elevada y en radiación por microondas. Después, el compuesto **II(C)** se somete a una reacción nucleófila con un electrófilo R^4 para dar el compuesto I. La reacción nucleófila puede ser alquilación, acilación, sulfonilación, aminación reductora y otras reacciones que pueda realizar una alquilamina secundaria. Una reacción de acilación del compuesto **II(C)** puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto **II(C)** con un resto de acilación R^4 . Una condición de acilación típica es hacer reaccionar el compuesto **II(C)** con un resto isocianato R^4 en presencia de TEA a temperatura ambiente. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto 1.

En la segunda ruta del Esquema 2, el grupo boc en el nitrógeno de pirrol se retira para dar el compuesto **III(A)**. Esto puede realizarse típicamente tratando el compuesto **I(H)** con un ácido fuerte. Una condición de reacción típica es tratar el compuesto **I(H)** con HCl 4 N en dioxano y DCM. El tratamiento acuoso posterior proporciona el compuesto **III(A)**. Después, el compuesto **III(A)** puede someterse a una reacción nucleófila con un electrófilo R^4 para dar el compuesto **III(B)**. Puesto que el grupo $-NH_2$ unido al pirazol en el compuesto **III(A)** es menos reactivo que el nitrógeno de pirrol de **III(A)**, la transformación de **III(A)** en **III(B)** puede realizarse sin proteger el grupo $-NH_2$ de pirazol del compuesto **III(A)**. La reacción nucleófila realizada para esta transformación puede ser una alquilación, acilación, sulfonilación, aminación reductora. Se prefieren condiciones de reacción relativamente suaves para conseguir la selectividad de la reacción. Una reacción de acilación de **III(A)** para dar **III(B)** se realiza tratando el compuesto **III(A)** con un agente de acilación en presencia de una base. Una condición típica es mezclar el compuesto **III(A)** con exceso de una base, tal como DIPEA en DCM y añadir la solución resultante a un isocianato a 0 °C. La mezcla de reacción se mantiene a 0 °C durante aproximadamente dos horas para que se complete la reacción. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto **III(B)**.

La acilación selectiva del nitrógeno de pirrol en presencia de del $-NH_2$ sin proteger unido al pirazol para obtener el compuesto **III(B)** también puede hacerse a partir del compuesto **I(H)**, a través del intermedio de **III(D)**. El nitrógeno de pirrol de **I(H)** se desprotege y se acila adicionalmente para dar el compuesto **III(D)**. Esto puede hacerse tratando el compuesto **I(H)** con un ácido fuerte, reduciendo la mezcla de reacción a un residuo y después haciendo reaccionar el residuo con un agente de acilación. Una condición de acilación típica es tratar el compuesto **I(H)** con HCl 4 N en dioxano a temperatura ambiente durante dos horas y después retirar el disolvente. El residuo se disuelve y se basicifica mediante una base tal como DIPEA. Después, la solución resultante se añade a trifosgeno a 0 °C. La mezcla de reacción se deja en agitación a 0 °C durante una hora. El tratamiento acuoso posterior proporciona el compuesto **III(D)**. Después, el compuesto en bruto **III(D)** reacciona con un nucleófilo para dar el compuesto **III(B)**. Una condición de reacción típica es mezcla el compuesto **III(D)** con un resto de amina nucleófila R^4 en presencia de de una amina no nucleófila en DCM a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante aproximadamente dos horas. El tratamiento acuoso posterior proporciona el compuesto **III(B)**.

El grupo protector de éster etílico en el nitrógeno de pirazol del compuesto **III(B)** se retira para dar la base libre, compuesto **III(C)**. Esto puede hacerse típicamente tratando el compuesto **III(B)** con una base. Una condición de reacción típica es someter a reflujo el compuesto **III(B)** en dioxano y DCM en presencia de 2-3 equivalentes de LiOH. El tratamiento acuoso posterior proporciona el compuesto **III(C)**. Después, el compuesto **III(C)** se somete a una reacción nucleófila con un resto electrófilo R^1 . Esta reacción nucleófila puede ser una acilación, alquilación, sulfonilación, aminación reductora o una de otras muchas reacciones que realiza una funcionalidad amina. Una condición de reacción de alquilación típica es tratar el compuesto **III(C)** con un agente de alquilación, tal como R^1 -Cl, en presencia de una base, tal como 2 equivalentes de DMA, en un disolvente, tal como NMP, después, la mezcla de reacción se calienta en radiación por microondas a 140 °C durante cuatro horas. El tratamiento acuoso posterior y la purificación dan el compuesto de fórmula I.

A menos que se indique otra cosa, todas las referencias en el presenta documento a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales, solvatos, hidratos y complejos de los mismos y a solvatos, hidratos y complejos o sales de los mismos, incluyendo polimorfos, estereoisómeros y versiones marcadas isotópicamente de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de bases y de adición de ácidos (incluyendo disales). Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que formas sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato,

citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetonato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, nafilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

- 5 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

10 Para una recapitulación de sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002), la descripción de las mismas se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención puede prepararse fácilmente mezclando juntas soluciones del compuesto y del ácido o base deseado, según sea adecuado. La sal puede precipitarse a partir de una solución y puede recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

- 15 Los compuestos de la invención pueden existir en formas sin solvatar o solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se usa cuando el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos de los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

20 También incluidos en el alcance de la invención están complejos, tales como clatratos, complejos de inclusión de hospedador-fármaco en los que, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una recapitulación de dichos complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (Agosto 1975), la descripción del mismo se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

También están dentro del alcance de la invención polimorfos, profármacos e isómeros (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) de los compuestos de la invención.

- 30 Los derivados de los compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pero que pueden, cuando se administran a un paciente, convertirse en los compuestos de la invención, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan como "profármacos". Puede encontrarse información adicional respecto al uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

40 Pueden producirse profármacos de acuerdo con la invención, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de la invención por ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985), la descripción del mismo se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) en los que el compuesto contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno por alquilo(C₁-C₈);
 (ii) en los que el compuesto contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno por alcanoiloximetilo(C₁-C₆); y
 (iii) en los que el compuesto contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR en la que R ≠H), una amida de los mismos, por ejemplo, reemplazo de uno o ambos hidrógenos con alcanoil(C₁-C₁₀).

Pueden encontrarse ejemplos de grupos de reemplazo adicionales de acuerdo con de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias citadas anteriormente.

- 50 Finalmente, ciertos compuestos de la invención pueden por sí mismos actuar como profármacos de otros de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alquenoileno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, pueden aparecer isomerismos tautoméricos ("tautomerismo"). Un solo compuesto puede

mostrar más de un tipo de isomerismos.

Se incluyen dentro del alcance de la invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases en las que el

5 contraíón es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina. Pueden separarse isómeros geométricos *cis/trans* por técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

10 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quirál a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quirál a alta presión (HPLC).

15 Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto contiene un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereómeros convertirse en el enantiómero puro correspondiente por medios bien conocidos para los expertos en la materia.

20 Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en formas enriquecidas enantioméricamente usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene isopropanol del 0 al 50%, típicamente del 2 al 20% y del 0 al 5% de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994), la descripción del mismo se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

25 La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente de la invención, en los que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tales como ^{35}S .
30 Ciertos compuestos de la invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, ^3H y carbono-14, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semi-vida *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , pueden ser útiles en los estudios de tomografía de emisión a positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

35 Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los que se describen en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado de otra manera.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

45 Los compuestos de la invención deseados para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos, amorfos mezclas de los mismos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de lechos sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Para este propósito, puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

50 Los compuestos pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos diferentes de la invención o junto con uno o más fármacos distintos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores, tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de compuestos de la invención y procedimientos para su preparación serán muy evidentes para los expertos en la materia. Dichas composiciones y procedimientos

para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995), la divulgación del mismo se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Administración Oral

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra directamente en la corriente sanguínea desde la boca.

10 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (que incluyen cargas líquidas), chicles, multi- y nanopartículas, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas (incluyendo muco-adhesivas), óvulos, formulaciones para pulverización y líquidas.

15 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden usarse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente incluyen un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobrecito.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida, disgregación rápida tales como los descritos en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

20 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferentemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.

30 Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a la formulación del comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y similares), manitol, silitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

35 Opcionalmente, los comprimidos también pueden incluir agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos se encuentran típicamente en cantidades del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido y los emolientes típicamente del 0,2% al 1% en peso del comprimido.

40 Generalmente, los comprimidos también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes generalmente están presentes en cantidades del 0,25% en peso al 10% en peso, preferentemente del 0,5% al 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes convencionales incluyen agentes anti-oxidantes, colorantes, saporíferos, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

45 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80% en peso del fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

50 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Como alternativa, las mezclas o partes de mezclas de los comprimidos pueden granularse por vía húmeda, por vía seca o por fusión, coagularse en estado fundido o extruirse antes de formar comprimido. La formulación final puede incluir una o más capas y puede revestirse o no o encapsularse.

La formulación de comprimidos se describe con detalle en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N. Y., N. Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- 5 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 6.106.864. En Verma y col, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001) pueden encontrarse detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como partículas revestidas y osmóticas y dispersiones de alta energía. En el documento WO 00/35298, se describe el uso de chicle para conseguir una liberación controlada. Las descripciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Administración Parenteral

- 10 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse directamente en la corriente sanguínea, en el músculo o en un órgano interno. Para la administración parenteral los medios adecuados incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.
- 15 Las formulaciones parenterales serán típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, en algunas aplicaciones, estas pueden ser formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógeno.

- 20 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización puede conseguirse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

La solubilidad de los compuestos de la presente invención usados en la preparación de las soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

- 25 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del ingrediente activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis vasculares revestidas con fármaco y microesferas de PGLA.
- 30

Administración Tópica

- Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica en la piel o en la mucosa, esto es, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, vendajes, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También puede usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. También pueden incorporarse potenciadores de penetración; véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88(10), 955-958 por Finnin y Morgan (October 1999). Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (*por ejemplo* Powderject™, Bioject™, etc.). Las descripciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.
- 35
- 40

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Administración Inhalada/Intranasal

- 45 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (en solitario, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o como una partícula de componente mezclada, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos tal como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador para polvo seco o como un pulverizador para aerosol a partir de un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electro hidrodinámica para producir un vapor fino)
- 50 o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

- El envase presurizado, bomba, spray, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto (o compuestos) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para la liberación por dispersión, solubilización o extensión del principio activo, un propulsor (o
- 55

propulsores) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

5 Antes del uso en una formulación de polvo seco o en suspensión, para la administración por inhalación el producto farmacológico se microniza hasta un tamaño adecuado (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento con fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

10 Pueden formularse cápsulas (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador para contener una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *-leucina*, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato, preferentemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, silitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

15 Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electro hidrodinámica para producir un vapor fino puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por activación y el volumen de activación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica incluye un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

A estas formulaciones de la invención destinadas para la administración inhalada/intranasal pueden añadirse saporíferos, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio, adecuados.

20 Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, ácido poli(DL-láctico-co-glicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.

25 En el caso de inhaladores y aerosoles para polvo seco, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la presente invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o descarga ("puff") que contiene una cantidad deseada del compuesto de la invención. La dosis diaria global puede administrarse en una sola dosis o más habitualmente como dosis divididas a lo largo del día.

Administración Rectal/Intravaginal

30 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal en forma de, por ejemplo, un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base tradicional de supositorio, pero si fuera apropiado pueden usarse diversas alternativas

Las formulaciones para la administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.

35 Administración Ocular

40 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, estéril con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas de partícula o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelana, junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

45 Las formulaciones para administración ocular/ótica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Otras Tecnologías

50 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de las mismas o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

Se observa que, los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las

formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación de complejos directos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir como un vehículo diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma son las más habitualmente usadas para estos propósitos, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las publicaciones PCT Nos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Dosificación

La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto a tratar, de la gravedad del trastorno o afección, de la tasa de administración, de la disposición del compuesto y del criterio del médico tratante. Sin embargo, una dosificación eficaz está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad sería de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 7000 mg/día, preferentemente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2500 mg/día. En algunos casos, pueden ser suficientes niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado, mientras que en otros casos pueden usarse incluso mayores dosis sin causar ningún efecto secundario nocivo, dividiéndose dichas dosis más grandes típicamente en diversas dosis más pequeñas para la administración a lo largo del día.

Kit de Partes

Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la presente invención, puedan combinarse convenientemente en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. De esta manera, el kit de la invención incluye dos o más composiciones farmacéuticas individuales, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención y medios para guardar individualmente dichas composiciones, tal como un envase, un frasco dividido o un envase laminado dividido. Un ejemplo de dicho kit es el envase blister conocido usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

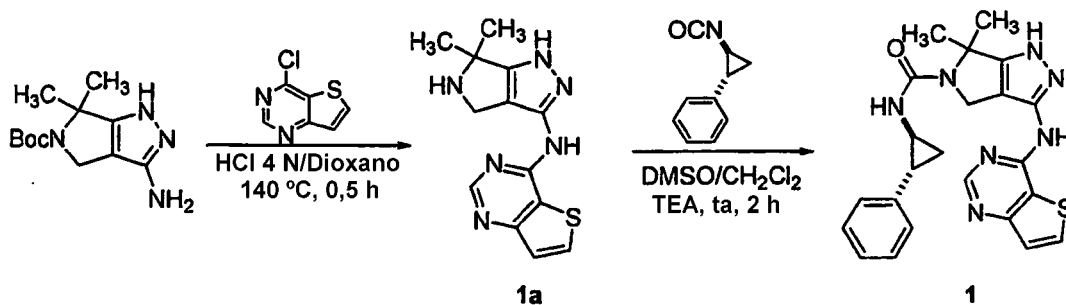
El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones por separado a diferentes intervalos de dosificación o para ajustar la dosis de las composiciones individuales una con respecto a la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit incluye típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un recordatorio.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos y preparaciones, "BOC", "Boc" o "boc" significa *N-terc*-butoxicarbonilo, DCM significa CH₂Cl₂, DIPEA o DIEA significa diisopropil etil amina, DMA significa *N,N*-dimetilacetamida, "DMF" significa dimetil formamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "DPPP" significa 1,3-bis(difenilfosfino)propano, "HOAc" significa ácido acético, "IPA" significa alcohol isopropílico. "MTBE" significa metil *t*-butil éter, "NMP" significa 1-metil-2-pirrolidinona, TEA significa trietil amina, TFA significa ácido trifluoroacético.

Ejemplos específicos:

Ejemplo 1: 6,6-dimetil-*N*-[*trans*-2-fenilciclopropil]-3-(tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-carboxamida.



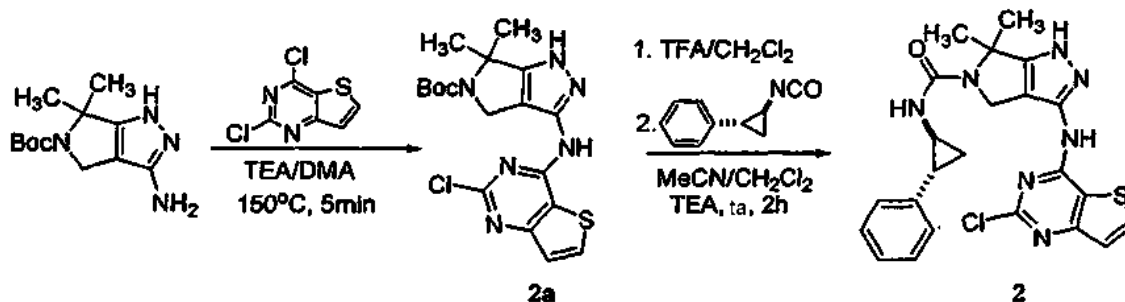
Preparación del Compuesto 1a: *N*-(6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.

A una solución en agitación de 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0,62 g, 2,46 mmol) en DMA (3 ml) se le añadió 4-clorotieno[3,2-*d*]pirimidina (0,44 g, 1,05 equiv.) y una solución 4 N de HCl en 1,4-dioxano (0,65 ml, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 140 °C durante 0,5 horas en un

reactor de microondas. Se enfrió a temperatura ambiente y el compuesto **1a** se precipitó. La filtración y el lavado con CH₂Cl₂ proporcionaron el compuesto **1a** en forma de un sólido de color amarillo (0,48 g, rendimiento del 68%). El compuesto **1a** se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM (API-ES, M+H⁺): 287,0.

5 A una mezcla en agitación del compuesto **1a** (0,12 g, 0,42 mmol) y TEA (0,117 ml, 2 equiv.) en DMSO (1 ml) y CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió isocianato de *trans*-2-fenilciclopropilo (0,068 ml, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep., proporcionando el compuesto del título **1** en forma de un sólido de color blanco (0,019 g, 10%). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,06 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = 4,04 Hz, 6H), 1,98 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 7,01 - 7,07 (m, 3H), 7,11 - 7,17 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 5,31 Hz, 1H), 8,59 (s, 1 H). Anal. (C₂₃H₂₃N₇OS•0,3 HOAc•0,8 H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

Ejemplo 2: 3-[(2-cloroetileno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-*N*-[*trans*-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirroló[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxamida.

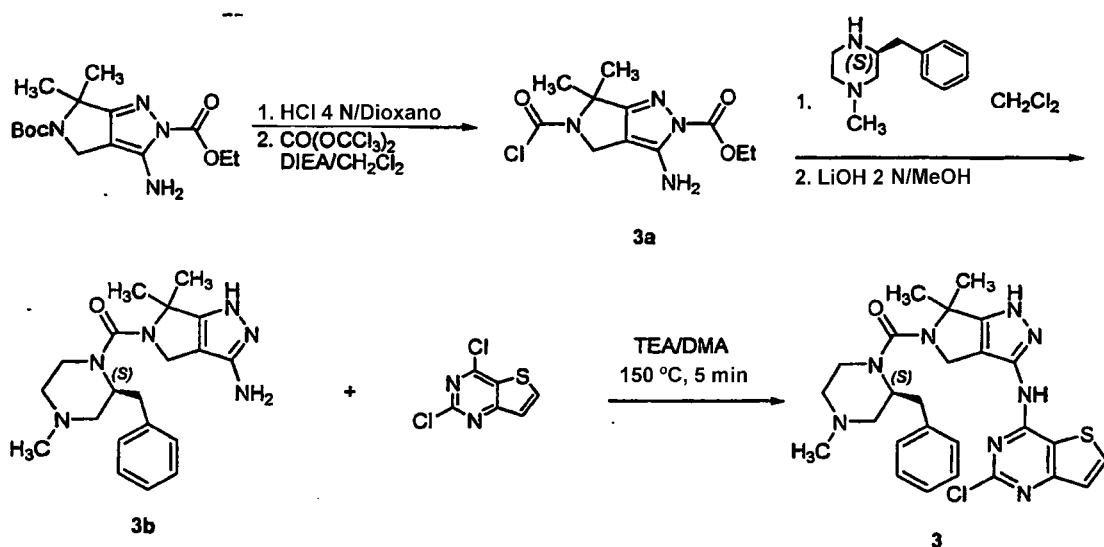


15 **Preparación del Compuesto 2a: 3-[(2-Clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo.**

A una solución en agitación de 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (2,4 g, 9,5 mmol) en DMA (10 ml) se le añadió 2,4-diclorotieno[3,2-*d*]pirimidina (2,05 g, 1,05 equiv.) y trietilamina (2,64 ml, 2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 150 °C durante 5 minutos en un reactor de microondas. Se añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, concentrado al vacío. El residuo se lavó con cloruro de metileno. El compuesto **2a** (2,71 g, 68%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo y se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM (API-ES, M+H⁺): 421.

25 A una mezcla en agitación del compuesto **2a** (0,102 g, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que la mezcla de reacción se concentrara al vacío, se le añadió una solución de TEA (135 µl, 4 equiv.) en MeCN (1 ml), CH₂Cl₂ (1 ml) y seguido de isocianato de *trans*-2-fenilciclopropilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep., proporcionando el compuesto **2** en forma de un sólido de color blanco (0,021 g, 18%). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,04-1,12 (m, 2H), 1,69 (d, *J* = 3,28 Hz, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,67-2,73 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 7,01-7,06 (m, 3H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 5,31 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 4,55 Hz, 1H). Anal. (C₂₃H₂₂N₇OCl•0,4HOAc•0,4H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

30 **Ejemplo 3: *N*-(5-[(2*S*)-2-bencil-4-metilpiperazin-1-il]carbonil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.**



Preparación de 3a: 3-amino-5-(clorocarbonyl)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.

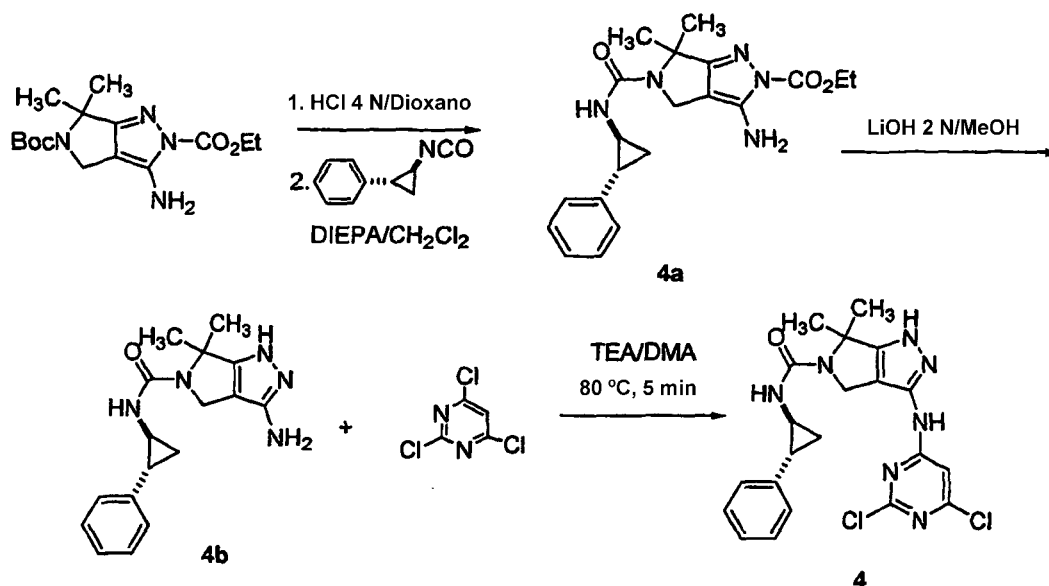
5 A una mezcla en agitación de 2-etil-3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo (5,65 g, 17,4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que la mezcla de reacción se concentrara al vacío, una porción del residuo (1,53 g, 5,15 mmol) se disolvió en una solución de DIPEA (3,6 ml, 4 equiv.) en CH₂Cl₂ (10 ml). La solución resultante se añadió lentamente a una solución de trifosgeno (628 mg, 0,41 equiv.) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se filtró y se evaporó al vacío para dar un residuo, compuesto **3a**. El compuesto **3a** se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de 3b: 5-[[[(2S)-2-bencil-4-metilpiperazin-1-il]carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

15 Una porción del residuo anterior (525 mg) se añadió a una solución de (3S)-3-bencil-1-metilpiperazina (552 mg, 1,5 equiv.) en CH₂Cl₂ (4 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. Al residuo se le añadieron LiOH 2 N (3 ml) y metanol (2 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep., proporcionando el compuesto **3b** en forma de un sólido de color blanco (150 mg).

20 A una solución en agitación del compuesto **3b** (0,15, 0,41 mmol) en NMP (1 ml) se le añadieron 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (0,084 g, 1 equiv.) y trietilamina (0,11 ml, 2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 140 °C durante 5 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep., proporcionando el compuesto **3** en forma de un sólido de color blanco (0,014 g, 15%). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,58 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 13,26, 8,21 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 13,52, 6,44 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,28 (d, J = 11,12, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,99 (t, J = 7,01, 1H), 7,08 (t, J = 7,58 Hz, 2H) 7,10-7,13 (m, 2H) 7,27 (d, J = 5,31 Hz, 1H) 8,07 (d, J = 5,31 Hz, 1H). Anal. (C₂₆H₂₉N₈OSCl₂•0,5 HOAc•0,5H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

Ejemplo 4: 3-[(2,6-dicloropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[*trans*-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxamida.



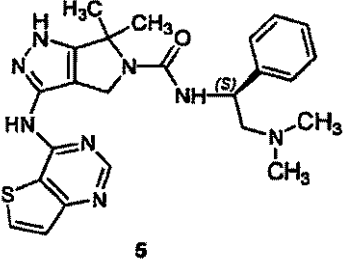
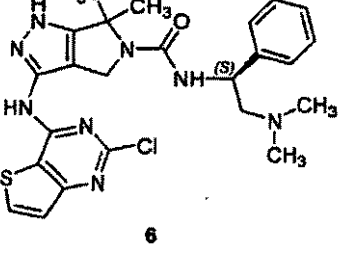
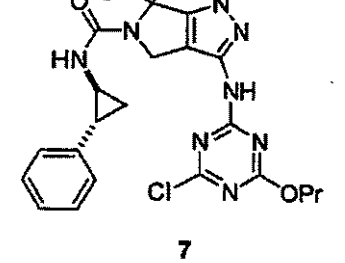
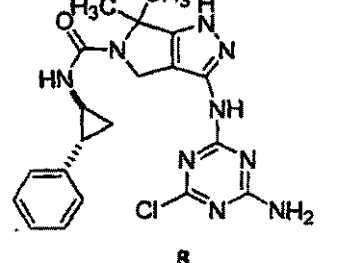
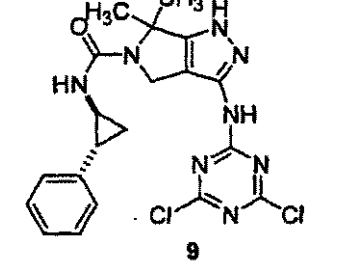
Preparación del compuesto 4a: 3-amino-6,6-dimetil-5-([(trans-2-fenilciclopropil]amino)carbonil)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.

A una mezcla en agitación de 2-etil-3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-*c*]pirazol-2,5(4*H*,6*H*)-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo (5,65 g, 17,4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (30 ml). Después de que la mezcla de reacción se concentrara al vacío, una porción del residuo (3,45 g, 11,6 mmol) se disolvió en una solución de DIPEA (8,1 ml, 4 equiv.) en CH₂Cl₂ (50 ml). A la solución resultante se le añadió lentamente isocianato de *trans*-2-fenilciclopropilo a 0 °C, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elusión con EtOAc al 60-80%/hexano proporcionó el compuesto 4a en forma de un sólido de color blanco (4,24 g, 95%). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 103-1,16 (m, 2H) 1,60 (d, *J* = 3,79 Hz, 6H) 1,98 (s, 1 H) 2,71 (s, 1H) 4,12 (s, 1 H) 7,01-7,10 (m, 3 H) 7,13-7,21 (m, 2H).

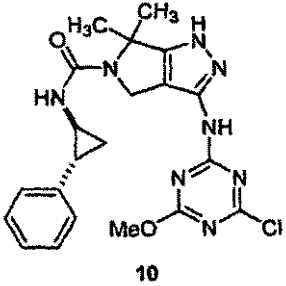
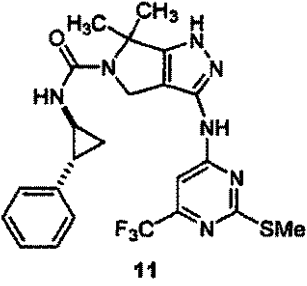
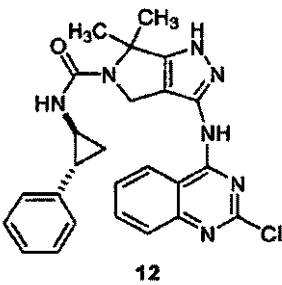
Preparación del compuesto 4b: 3-amino-6,6-dimetil-N-[*trans*-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxamida.

A una solución en agitación de 3-amino-6,6-dimetil-5-([(trans-2-fenilciclopropil]amino)carbonil)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-2(4*H*)-carboxilato de etilo (613 mg, 1,60 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió LiOH 2 N (1 ml, 1,25 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 4 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ seco saturado y se concentró, dando el compuesto 4b en forma de un sólido de color blanco (0,42 g, 79%). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03-1,16 (m, 2H) 1,60 (d, *J* = 3,79 Hz, 6H) 1,98 (s, 1H) 2,71 (s, 1H) 4,12 (s, 2H) 7,01-7,10 (m, 3H) 7,13-7,21 (m, 2H).

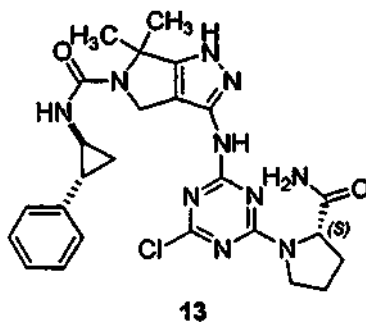
A una solución en agitación del compuesto 4b (0,10 g, 0,32 mmol) en DMA (0,5 ml) se le añadió 2,4,6-tricloropirimidina (0,041 ml, 1,1 equiv.) y trietilamina (0,089 ml, 2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a una temperatura de 80 °C durante 5 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep., proporcionando el compuesto 4 en forma de un sólido de color blanco (0,025 g, 17%). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,05 - 1,11 (m, 2H), 1,66 (d, *J* = 3,54 Hz, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,68 - 2,72 (m, 1H), 4,42 (a, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,83 Hz, 4H), 7,15 (t, *J* = 7,58 Hz, 2 H). Anal. (C₂₁H₂₁N₇OCl₂•0,4HOAc•0,2H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

Estructura y Nº de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y Comentarios
 <p style="text-align: center;">5</p>	<p><i>N</i>-((1<i>S</i>)-2-(dimetilamino)-1-feniletil)-6,6-dimetil-3-(tieno[3,2-<i>d</i>]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,63 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,54 (dd, <i>J</i> = 12,63, 4,55 Hz, 1H), 2,80- 2,95 (m, 1H), 4,45 - 4,70 (m, 2H), 4,94 - 5,08 (m, 1H), 7,09 - 7,41 (m, 6H), 7,95 - 8,09 (m, 1H), 8,59 (s, 1 H). Anal. (C₂₄H₂₈N₈OS•0,75 HOAc) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1. Se usó [(2<i>S</i>)-2-isocianato-2-feniletil]dimetilamina en lugar de isocianato de <i>trans</i>-2-fenilciclopropilo.</p>
 <p style="text-align: center;">6</p>	<p>3-[(2-clorotieno[3,2-<i>d</i>]pirimidin-4-il)amino]-<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,62 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,79 - 2,89 (m, 1H), 4,69 - 4,73 (m, 1H), 4,80 - 4,85 (m, 1H), 4,93 (dd, <i>J</i> = 10,2, 4,4 Hz, 1H), 7,07 - 7,38 (m, 6H), 8,05 (d, <i>J</i> = 5,31 Hz, 1 H). Anal. (C₂₄H₂₇N₈OCl•1,0 HOAc•0,6 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 2. Se usó [(2<i>S</i>)-2-isocianato-2-feniletil]dimetilamina en lugar de <i>trans</i>-2-fenilciclopropil isocianato 2,</p>
 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>3-[(4-cloro-6-propoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,94 (t, <i>J</i> = 7,33 Hz, 3 H) 1,02-1,13 (m, 2 H) 1,65 (d, <i>J</i> = 3,54 Hz, 6 H) 1,68 - 1,77 (m, 2H) 1,90 -2,00 (m, 1 H) 2,65-2,73 (m, 1H) 4,27 (t, <i>J</i> = 6,19 Hz, 2 H) 4,39 (d, <i>J</i> = 23,75 Hz, 2 H) 6,99 - 7,08 (m, 3 H) 7,10- 7,19 (m, 2 H). Anal. (C₂₃H₂₇N₈O₂Cl•0,2 HOAc•0,6 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 3. Se usó 2,4-dicloro-6-propoxi-1,3,5-triazina en lugar de 2,4,6-tricloropirimidina mientras la mezcla de reacción se calentó a 120 °C.</p>
 <p style="text-align: center;">8</p>	<p>3-[(4-amino-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02 - 1,16 (m, 2 H) 1,58 - 1,69 (m, 4 H) 1,88 (d, <i>J</i> = 4,04 Hz, 2H) 1,91-2,01 (m, 1H) 2,63-2,75 (m, 1H) 4,12 (d, 1H) 4,36 (a, 1H) 6,98- 7,09 (m, 3H) 7,10-7,20 (m, 2H). Anal. (C₂₀H₂₂N₉OCl•0,3 HOAc•1,1 H₂O), H, N.</p> <p>Procedimiento del Eejemplo4. 2,4-dicloro-6-amino-1,3,5-triazina se usó en lugar de 2,4,6-tricloropirimidina y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C.</p>
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>3-[(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo [3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02 - 1,14 (m, 2 H) 1,66 (d, <i>J</i> = 3,54 Hz, 6 H) 1,91- 1,99 (m, 1 H) 2,65 - 2,74 (m, 1 H) 4,44 (s, 2 H) 7,00 - 7,08 (m, 3 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H). Anal. (C₂₀H₂₀N₈OCl₂•0,1 HOAc•0,4 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del ejemplo 4. Se usó 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina en lugar de 2,4,6-tricloropirimidina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche.</p>

(cont.)

Estructura y Nº de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y Comentarios
 <p style="text-align: center;">10</p>	<p>3-[(4-cloro-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirroló[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,16 (m, 2H) 1,66 (d, <i>J</i> = 3,54 Hz, 6H) 1,92-1,99 (m, 1H) 2,70 (a, 1H) 3,92 (s, 3H) 4,38 (d, <i>J</i> = 33,85 Hz, 2H) 6,99-7,09 (m, 3H) 7,11-7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₁H₂₃N₈O₂Cl•0,1 HOAc•0,3 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del ejemplo 4. Se usó 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina en lugar de 2,4,6-tricloropirimidina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.</p>
 <p style="text-align: center;">11</p>	<p>6,6-dimetil-3-[[2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirroló[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1,00-1,09 (m, 1H) 1,14-1,21 (m, 1H) 1,63 (d, <i>J</i> = 1,52 Hz, 6H) 1,87-1,94 (m, 1H) 2,69-2,79 (m, 1H) 3,32 (s, 3H) 4,34 (s, 2H) 6,12 (s, 1H) 6,81 (s, 1H) 7,07-7,17 (m, 3H) 7,24 (t, <i>J</i> = 7,58 Hz, 2H) 10,52 (s, 1H). Anal. (C₂₃H₂₄N₇OSF₃•0,6 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 4. Se usó 4-cloro-2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2,4,6-tricloropirimidina mientras la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas.</p>
 <p style="text-align: center;">12</p>	<p>3-[(2-cloroquinazolin-4-il)amino]-6,6-dimetil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirroló[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,04-1,15 (m, 2H) 1,70 (d, <i>J</i> = 3,28 Hz, 6H) 1,92-2,00 (m, 1H) 2,67-2,77 (m, 1H) 4,56 (s, 2H) 6,08 (s, 1H) 7,00-7,09 (m, 3H) 7,10-7,19 (m, 2H) 7,54 (t, <i>J</i> = 7,45 Hz, 1H) 7,64 (d, <i>J</i> = 8,34 Hz, 1H) 7,79 (t, <i>J</i> = 7,33 Hz, 1H) 8,26 (d, <i>J</i> = 8,08 Hz, 1H). Anal. (C₂₅H₂₄N₇OCl•0,2 HOAc•0,5 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 4. Se usó 2,4-dicloroquinazolina en lugar de 2,4,6-tricloropirimidina mientras la mezcla de reacción se agitó a 160 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas.</p>

Ejemplo 13: 3-(4-[(25)-2-(aminocarbonil)pirrolidin-1-il]-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino)-6,6-dimetil-*N*-[*trans*-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirroló[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-carboxamida.



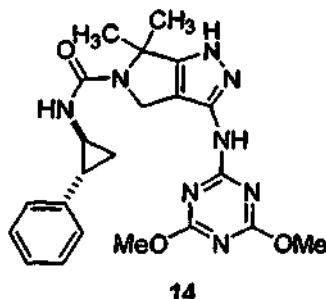
5

10

A una mezcla en agitación del Compuesto **9** (0,039 g, 0,085 mmol) y DIEPA (0,030 ml, 2 equiv.) en THF (1 ml) se le añadió L-prolinamida (9,7 mg, 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se purificó por HPLC prep., proporcionando el compuesto **13** en forma de un sólido de color blanco (23 mg). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,01-1,16 (m, 2H) 1,57-1,71 (m, 6H) 1,88-2,09 (m, 4H) 2,12-2,35 (m, 1H) 2,65-2,76 (m, 1H) 3,50-3,78 (m, 2H) 4,27-4,53 (m, 3H) 6,99-7,08 (m, 3H) 7,10-7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₅H₂₉N₁₀O₂Cl•0,4 HOAc•1,3 H₂O) C, H, N. HPLC:

>95% de pureza.

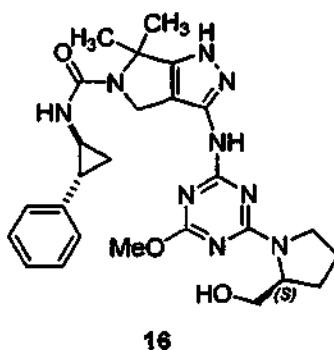
Ejemplo 14: 3-[(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-*N*-[*trans*-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-carboxamida.



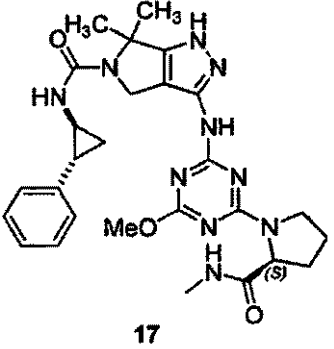
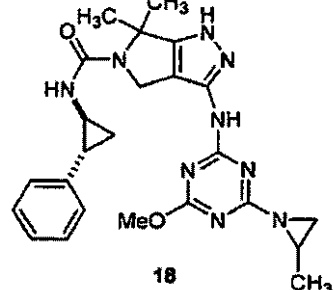
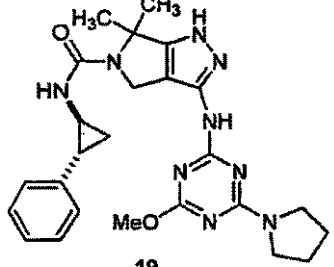
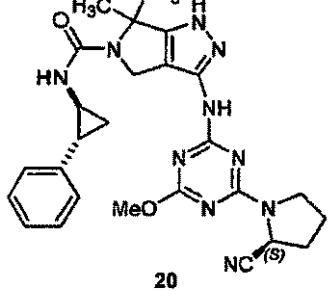
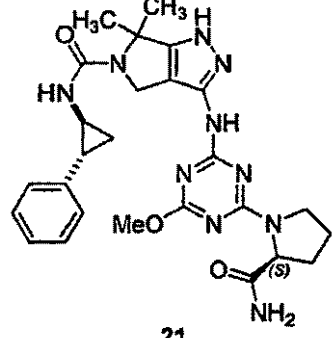
- 5 A una solución en agitación del compuesto **4b** (0,150 g, 0,48 mmol) en DMA (1 ml) se le añadieron 2,4,6-triclorotriaceno (98 mg, 1,1 equiv.) y DIPEA (0,168 ml, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió NaOMe al 25% en metanol (0,549 ml, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se purificó por HPLC prep., proporcionando el compuesto **14** en forma de un sólido de color blanco (45 mg). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,14 (m, 2 H) 1,65 (d, >3,79 Hz, 6H) 1,91-1,99 (m, 1H) 2,64-2,72 (m, 1H) 3,89 (s, 6 H) 4,32 (s, 2H) 6,99-7,08 (m, 3H) 7,09-7,18 (m, 2H). Anal. (C₂₂H₂₆N₈O₃•0,2H OAc•0,6 H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.
- 10

Estructura y Nº de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y Comentarios
<p style="text-align: center;">15</p>	<p>3-[[4-cloro-6-(dimetilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-6,6-dimetil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,15 (m, 2H) 1,64 (d, <i>J</i> = 3,79 Hz, 6H) 1,91-1,98 (m, 1H) 2,65-2,74 (m, 1H) 3,07 (s, 6H) 4,33 (s, 2H) 7,00-7,09 (m, 3H) 7,10-7,18 (m, 2H). Anal. (C₂₂H₂₆N₉OCl•0,2 HOAc•0,1 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 14. Se usó DMA en lugar de NaOMe.</p>

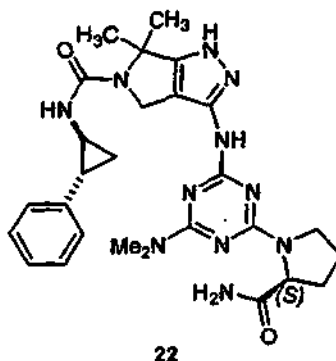
Ejemplo 16: 3-((4-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino)-6,6-dimetil-*N*-[*trans*-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-carboxamida.



- 15 A una solución en agitación del compuesto **4b** (0,152 g, 0,488 mmol) en DMA (2 ml) se le añadió 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (92 mg, 1,05 equiv.) y DIPEA (0,170 ml, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió pirrolidin-2-ilmetanol (0,072 ml, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se purificó por HPLC prep., proporcionando el compuesto **16** en forma de un sólido de color blanco (64,9 mg). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,14 (m, 2H) 1,63 (d, *J* = 3,54 Hz, 6H) 1,84 (a, 1H) 1,90-2,00 (m, 4H) 2,66-2,74 (m, 1H) 3,48-3,71 (m, 4H) 3,84 (s, 3H) 4,10-4,22 (m, 1H) 4,28 (s, 2H) 7,00-7,08 (m, 3H) 7,11-7,18 (m, 2H). Anal. (C₂₈H₃₃N₉O₃•0,1 HOAc•0,7H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.
- 20

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y Comentarios
 <p style="text-align: center;">17</p>	<p>3-[(4-metoxi-6-((2S)-2-[(metilamino)carbonil]pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[(<i>trans</i>-2-fenilciclopropil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03-1,16 (m, 2H) 1,64 (d, <i>J</i> = 3,79 Hz, 6H) 1,89-2,04 (m, 4H) 2,14-2,28 (m, 1H) 2,58-2,67 (m, 3H) 2,71 (s, 1H) 3,54-3,74 (m, 2H) 3,82 (d, <i>J</i> = 37,14 Hz, 3H) 4,26 (d, <i>J</i> = 21,73 Hz, 2H) 4,36-4,48 (m, 1H) 7,01-7,09 (m, 3H) 7,11-7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₇H₃₄N₁₀O₃•0,2 HOAc•0,9 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 16 usando <i>N</i>-metil-L-prolinamida en lugar de pirrolidin-2-ilmetanol.</p>
 <p style="text-align: center;">18</p>	<p>3-[(4-metoxi-6-(2-metilaziridin-1-il)-1,3,5-tanzin-2-il)amino]6,6-dimetil-N-[(<i>trans</i>-2-fenilciclopropil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,04-1,14 (m, 5H) 1,64 (d, <i>J</i> = 3,79 Hz, 6H) 1,93-2,01 (m, 1H) 2,66-2,75 (m, 1H) 3,26-3,46 (m, 2H) 3,79-3,89 (m, 4 H) 4,30 (s, 2H) 6,99-7,09 (m, 3H) 7,15 (t, <i>J</i> = 7,45 Hz, 2H). Anal. (C₂₄H₂₉N₉O₂•0,2 HOAc•1,6 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 16 usando 2-metilaziridina en lugar de pirrolidin-2-ilmetanol</p>
 <p style="text-align: center;">19</p>	<p>3-[(4-metoxi-6-pirrolidin-1-il-1,3,5-triazin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[(<i>trans</i>-2-fenilciclopropil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03-1,14 (m, 2H) 1,64 (d, <i>J</i> = 3,79 Hz, 6H) 1,88-2,00 (m, 5H) 2,65-2,74 (m, 1H) 3,43-3,56 (m, 4H) 3,84 (s, 3H) 4,28 (s, 2H) 6,99-7,10 (m, 3H) 7,10-7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₅H₃₁N₉O₂•0,2HOAc•0,6H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 16. Se usó pirrolidina en lugar de pirrolidin-2-ilmetanol.</p>
 <p style="text-align: center;">20</p>	<p>3-((4-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino)-6,6-dimetil-N-[(<i>trans</i>-2-fenilciclopropil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,15 (m, 2H) 1,64 (d, <i>J</i> = 3,54 Hz, 6H) 1,91-2,01 (m, 1H) 2,01-2,14 (m, 2H) 2,21-2,80 (m, 2H) 2,65-2,73 (m, 1H) 3,46-3,57 (m, 1H) 3,62-3,72 (m, 1H) 3,89 (d, <i>J</i> = 13,39 Hz, 3H) 4,30 (s, 2H) 4,87 (t, <i>J</i> = 5,18 Hz, 1H) 7,00-7,08 (m, 3H) 7,11-7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₈H₃₀N₁₀O₂•0,3 HOAc•0,1H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 16. Se usó (2S)-pirrolidin-2-carbonitrilo en lugar de pirrolidin-2-ilmetanol.</p>
 <p style="text-align: center;">21</p>	<p>3-((4-[(2S)-2-(aminocarbonil)pirrolidin-1-il]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino)-6,6-dimetil-N-[(<i>trans</i>-2-fenilciclopropil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-(<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,16 (m, 2H) 1,63 (s, 6H) 1,90-2,08 (m, 4H) 2,25 (s, 1H) 2,71 (s, 1H) 3,56-3,75 (m, 2H) 3,84 (d, <i>J</i> = 21,73 Hz, 3H) 4,21-4,37 (m, 2H) 4,44 (d, <i>J</i> = 9,09 Hz, 1H) 7,00-7,08 (m, 3H) 7,10-7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₆H₃₂N₁₀O₃•0,2 HOAc•0,9H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 16 usando L-prolinamida (2 equiv.) en lugar de pirrolidin-2-ilmetanol.</p>

Ejemplo 22: 3-([4-1(2S)-2-(aminocarbonil)pirrolidin-1-il]-6-(dimetilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-6,6-dimetil-N-[(trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrololo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.

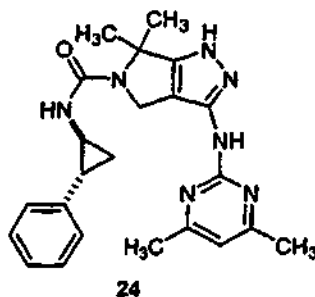


22

A una solución en agitación del compuesto **4b** (0,103 g, 0,33 mmol) en DMA (1 ml) se le añadió 2,4,6-tricloropirimidina (55 mg, 0,9 equiv.) y DIPEA (0,115 ml, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió L-prolinamida (34 mg, 0,9 equiv.). Después de que la mezcla resultante se agitara durante 2 horas, se añadió dimetilamina 2 N (0,330 ml, 2 equiv.) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora y se purificó por HPLC prep., proporcionando el compuesto **22** en forma de un sólido de color blanco (74,8 mg). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,04-1,17 (m, 2H) 1,62 (d, J = 3,28 Hz, 6H) 1,92 (m, 4H) 2,22 (s, 1H) 2,67-2,76 (m, 1H) 3,03 (d, 6H) 3,55-3,75 (m, 2H) 4,21 (d, J = 14,15 Hz, 2H) 4,35-4,43 (m, 1H) 7,01-7,09 (m, 3H) 7,11-7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₇H₃₅N₁₁O₂•0,3 HOAc•1,0H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y Comentarios
	<p>3-((4-(dimetilamino)-6-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-6,6-dimetil-N-[(trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrololo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,16 (m, 2H) 1,62 (d, J = 3,79 Hz, 6H) 1,91-2,02 (m, 4H) 2,63-2,74 (m, 1H) 3,04 (s, 6H) 3,43-3,68 (m, 4H) 4,12-4,31 (m, 4H) 7,01-7,09 (m, 3H) 7,11-7,20 (m, 2H). Anal. (C₂₇H₃₆N₁₀O₂•0,2 HOAc•0,8H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 22 usando (2S)-pirrolidin-2-ilmetanol en lugar de L-prolinamida</p>

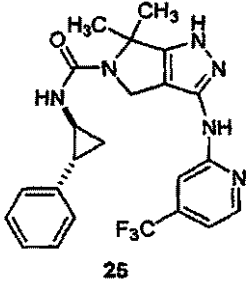
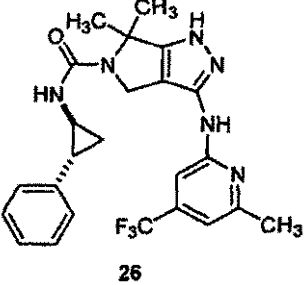
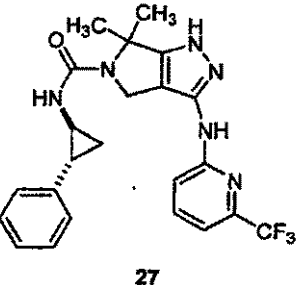
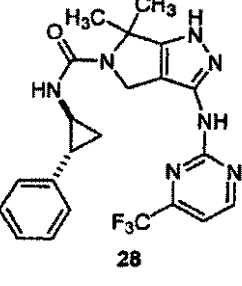
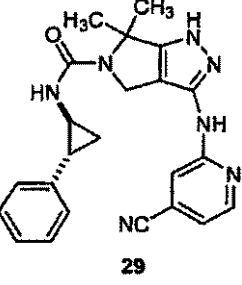
Ejemplo 24: 3-([4,6-dimetilpirimidin-2-il]amino)-6,6-dimetil-N-[(trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrololo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.

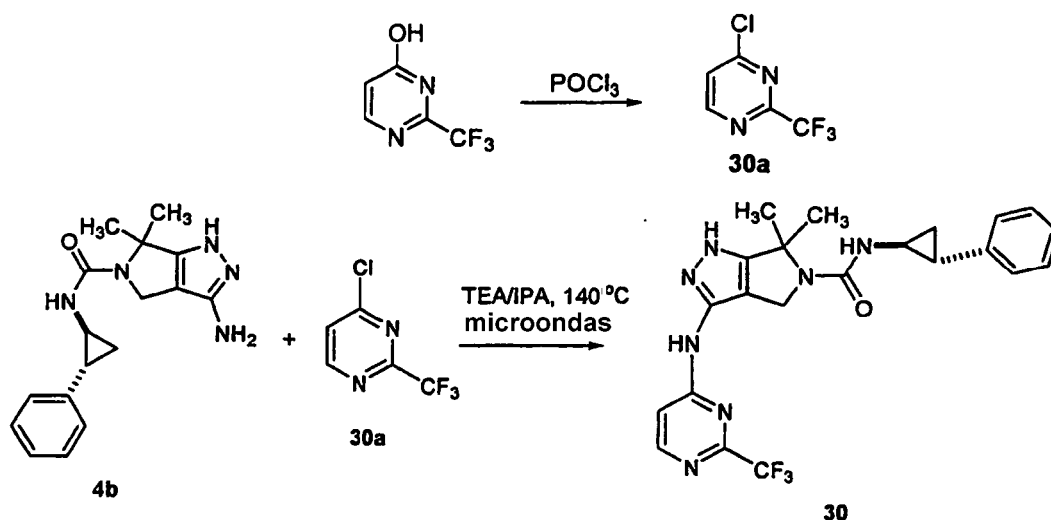


24

Un tubo que puede volver a cerrarse herméticamente se cargó con el compuesto **4b** (0,115 g, 0,30 mmol), 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (0,043 g, 1 equiv.), Pd(OAc)₂ (1,3 mg, 0,02 equiv.), DPPP (5,0 mg, 0,04 equiv.), CsCO₃ (137 mg, 1,4 equiv.) y DME (1 ml). El tubo se tapó y se sometió cuidadosamente a tres ciclos de la evacuación-llenado con N₂. La mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas, se filtró y se purificó por HPLC prep., proporcionando el compuesto **24** en forma de un sólido de color blanco (12 mg). RMN ¹H (CD₃OD)

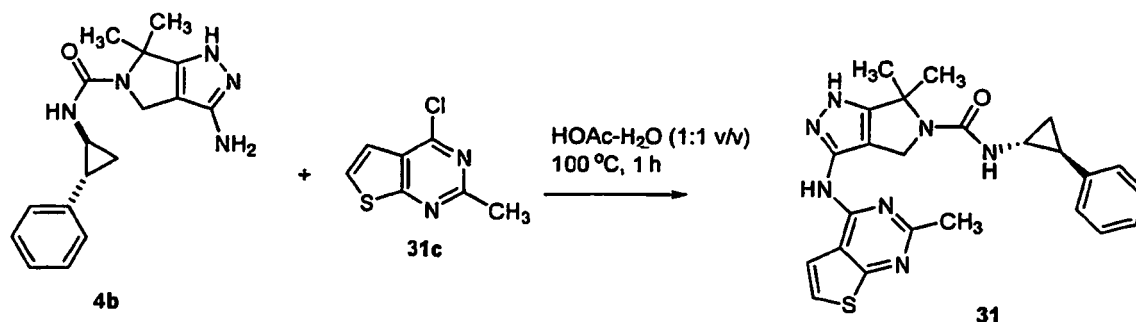
δ : 1,03-1,14 (m, 2H) 1,65 (d, $J = 3,79$ Hz, 6H) 1,92-2,00 (m, 1H) 2,30 (s, 6H) 2,68-2,75 (m, 1H) 4,33 (s, 2H) 6,58 (s, 1H) 7,00-7,09 (m, 3H) 7,11-7,19 (m, 2H). Anal. (C₂₃H₂₇N₇O•0,3 HOAc•0,3H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y Comentarios
 <p style="text-align: center;">25</p>	<p>3-[(4-triflorometilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,01-1,17 (m, 2H) 1,65 (d, $J = 3,79$ Hz, 6H) 1,93-2,01 (m, 1H) 2,64-2,74 (m, 1H) 4,35 (s, 2H) 6,90 (d, $J = 5,31$ Hz, 1H) 6,98 (s, 1H) 7,00-7,09 (m, 3H) 7,10-7,18 (m, 2H) 8,32 (d, $J = 5,31$ Hz, 1H). Anal. (C₂₃H₂₃N₆OF₃•0,1 HOAc•0,4H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo24. Se usó 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno en lugar de DPPP y se usó 2-cloro-4-triflorometil-piridina en lugar de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina.</p>
 <p style="text-align: center;">26</p>	<p>3-[(4-triflorometil-6-metilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,14 (m, 2H) 1,65 (d, $J = 3,54$ Hz, 6H) 1,90-2,00 (m, 1H) 2,45 (s, 3H) 2,66-2,73 (m, 1H) 4,34 (s, 2H) 6,79 (s, 2H) 6,99-7,09 (m, 3H) 7,10-7,18 (m, 2H). Anal. (C₂₄H₂₅N₆OF₃•0,2 HOAc•0,1 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo24. Se usó 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno en lugar de DPPP y 2-cloro-4-triflorometil-6-metilpiridina se usó en lugar de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina.</p>
 <p style="text-align: center;">27</p>	<p>3-[(6-triflorometilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,05-1,13 (m, 2H) 1,65 (d, $J = 3,79$ Hz, 6H) 1,89-1,98 (m, 1H) 2,67-2,76 (m, 1H) 4,40 (s, 2H) 6,96 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H) 7,01-7,11 (m, 4H) 7,11-7,19 (m, 2H) 7,66 (t, $J = 7,45$ Hz, 1H). Anal. (C₂₃H₂₃N₆OF₃•0,1 HOAc•0,3H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo24. Se usó 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno en lugar de DPPP y se usó 2-cloro-6-triflorometilpiridina en lugar de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina.</p>
 <p style="text-align: center;">28</p>	<p>6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-4,6-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03-1,25 (m, 2H) 1,65 (d, $J = 3,54$ Hz, 6H) 1,93-2,00 (m, 1H) 2,67-2,76 (m, 1H) 4,40 (a, 2H) 6,98-7,11 (m, 4H) 7,12-7,19 (m, 2H) 8,67 (a, 1H). Anal. (C₂₂H₂₂N₇OF₃•0,1H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 24. Se usó 2-cloro-4-triflorometil-pirimidina en lugar de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina.</p>
 <p style="text-align: center;">29</p>	<p>3-[(4-cianopiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,15 (m, 2H) 1,65 (d, $J = 3,79$ Hz, 6H) 1,94-2,01 (m, 1H) 2,66-2,74 (m, 1H) 4,34 (s, 2H) 6,91 (d, $J = 4,80$ Hz, 1H) 6,99-7,08 (m, 4H) 7,11-7,19 (m, 2H) 8,29 (d, $J = 5,05$ Hz, 1H). Anal. (C₂₃H₂₃N₇O•0,3 HOAc•0,4 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo24. Se usó 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno en lugar de DPPP y se usó 2-cloro-4-cianopiridina en lugar de 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina.</p>

Ejemplo 30: 6,6-dimetil-N-[*trans*-2-fenilciclopropil]-3-[[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxamida**Preparación del compuesto 30a: 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina.**

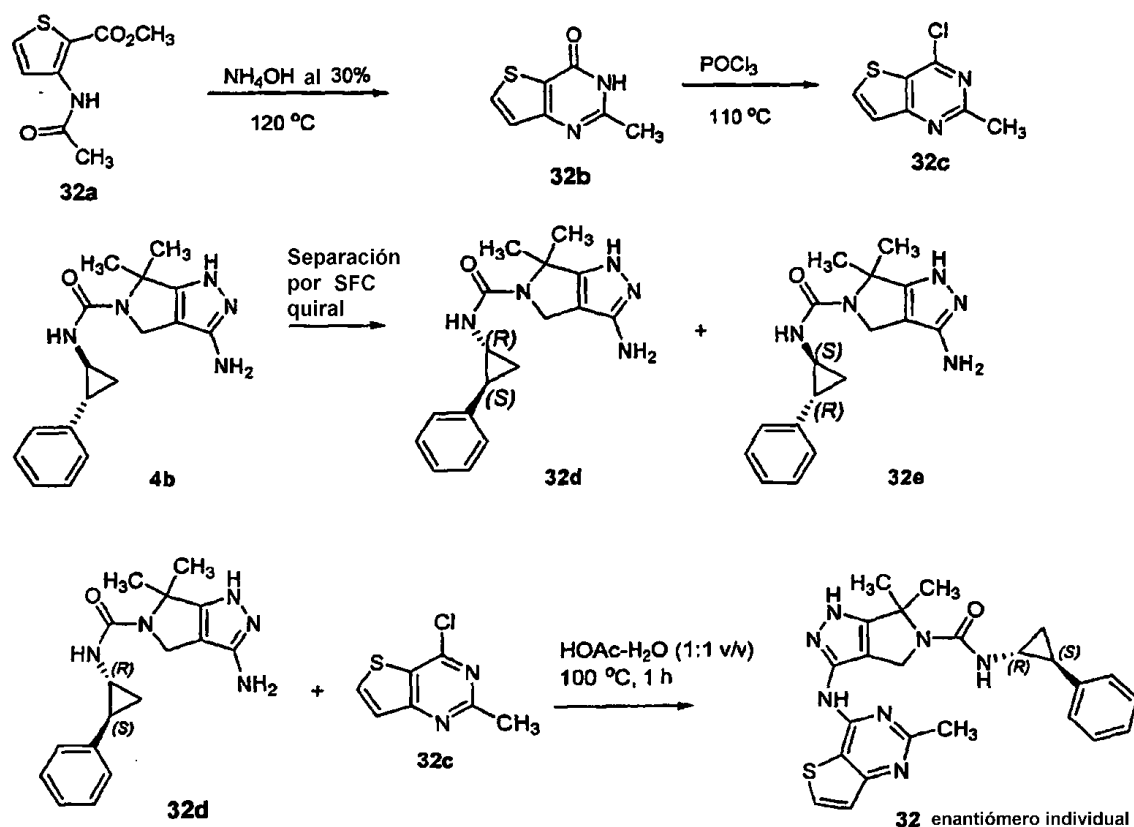
- 5 A 2-(trifluorometil)pirimidin-4-ol (2 g, 12 mmol) se le añadió POCl₃ (15 ml). Se sometió a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró. Se añadió lentamente NaOH 1 N a la mezcla de reacción hasta pH = 10. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 80 ml). La fase de DCM combinada se secó sobre Na₂SO₄ y recogió a sequedad. El producto en bruto se destiló al vacío. Se obtuvo 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina en forma de un aceite transparente. (94%). RMN ¹H (400 MHz, DCM) δ: 7,60 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 3 Hz, 1H).
- 10 A una mezcla del compuesto 30a (137 mg, 0,75 mmol) y el compuesto 4b (235 mg, 0,75 mmol) en IPA (1 ml), se le añadió TEA (210 ml, 1,5 mmol). La reacción se calentó en horno de microondas a 140 °C durante 20 min. Dando HPLC el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (28 mg, 6,4%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,04 (m, 2H), 1,62 (m, 6H), 1,88 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 7,09-7,37 (m, 6H), 8,41 (s, 1H). Anal. (C₂₂H₂₂N₇OF₃•0,52 TFA•0,54 H₂O) C, H, N. APCI-EM:[M+H] 458.

15

Ejemplo 31: 6,6-dimetil-3-[[2-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-N-[*trans*-2-fenilciclopropin-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxamida

- 20 Una mezcla del compuesto 4b (83 mg, 0,267 mmol) y el compuesto 31c (4-cloro-2-metiltieno[2,3-*d*]pirimidina se preparó siguiendo el mismo procedimiento del compuesto 32c (115 mg, 2 equiv.) y se añadió una solución acuosa de ácido acético (50% v/v, 1 ml). La mezcla resultante se calentó y se agitó a 100 °C durante 1 hora. La purificación por HPLC Preparativa dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34 mg, rendimiento del 27%). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03-1,13 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,67-2,75 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,98-7,19 (m, 5H), 7,55-7,61 (m, 1H) 7,63-7,69 (m, 1H), 8,20 (d, J = 6,06 Hz, 1H). CLEM (APCI, M+H⁺): 460,1, Anal. (C₂₄H₂₆N₇OS•1,51 TFA•0,15 H₂O): C, H, N. HPLC-Detección UV: 95% de pureza.
- 25

Ejemplo 32: 6,6-Dimetil-3-[[2-metiltieno[3,2,*d*]pirimidin-4-il]amino]-N-[(1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxamida



Preparación del compuesto 32b: 2-Metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se suspendió 3-(acetilamino)tiófeno-2-carboxilato de metilo (32a, 3,00 g, 15,08 mmol) en NH₄OH al 30% (43 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se agitó a 120 °C durante 5 horas y después durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se llevó a pH 8-9 con HCl concentrado. El precipitado de color blanco resultante se filtró y se lavó con agua, después se secó para dar el compuesto 32b (1,56 g, 62%) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto 32b se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,35 (s, 3H), 7,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 12,38 (s, 1H). CLEM 167 (M+H).

Preparación del compuesto 32c: 4-cloro-2-metiltieno[3,2-d]pirimidina.

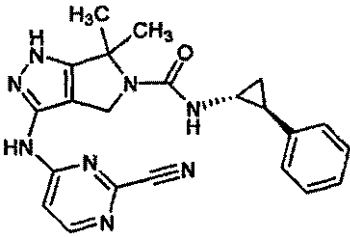
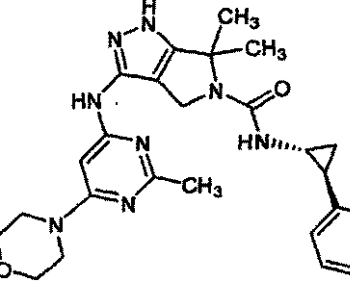
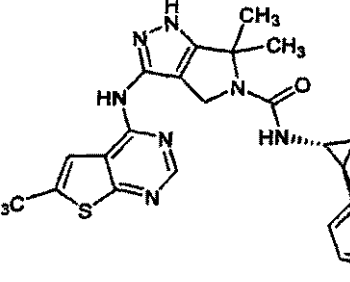
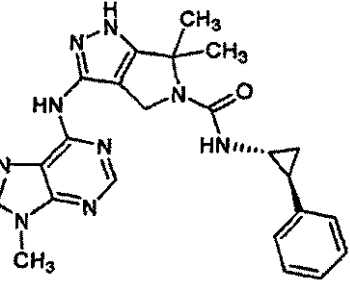
Se calentó 2-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona del (compuesto 32b, 0,18 g, 1,13 mmol) a 110 °C en POCl₃ durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se neutralizó con una solución de NaHCO₃ saturado. El producto se extrajo en CH₂Cl₂ y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). Después de la retirada del disolvente se obtuvo el compuesto 32c en forma de un sólido de color amarillo-naranja (0,21 g, 88%). El compuesto 32c se usó sin purificación adicional. Fr = 0,16 (EtOAc al 10%/hexano). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,71 (s, 3H), 7,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H). CLEM 185 (M+H). Anal. (C₂₃H₂₉N₈O•0,35 H₂O•0,35 hexano) C, H, N. HPLC: >98% de pureza.

Preparación del enantiómero 32d (3-amino-6,6-dimetil-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida) y el enantiómero 32e (3-amino-6,6-dimetil-N-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida):

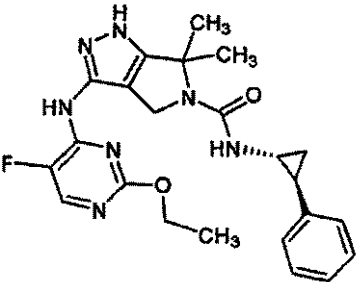
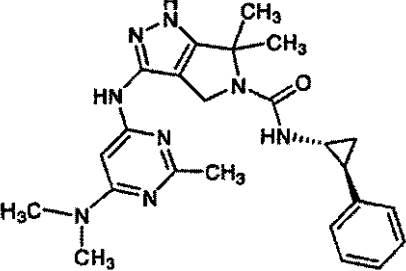
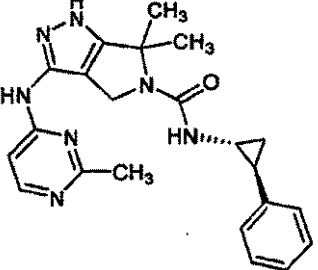
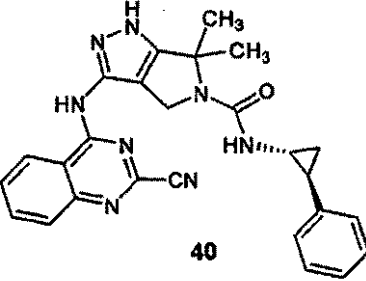
Se desarrolló un procedimiento de purificación por enantioseparación para el compuesto 4b usando tecnología de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), proporcionando el dióxido de carbono supercrítico la masa de la fase móvil. La separación y el aislamiento de enantiómeros se realizaron en un Sistema de Purificación Berger SFC MultiGram™ (Mettler Toledo AutoChem, Inc.). Las condiciones de cromatografía preparativa usadas para separar los enantiómeros consistió en una columna (S,S) Whelk-O 1 (Regis Technologies, Inc.), 10/100 FEC, 250 x 21,1 mm como fase estacionaria quiral. La temperatura de la columna se mantuvo a 35 °C. La fase móvil usada fue CO₂ supercrítico con metanol al 35% como modificador, mantenido isocráticamente a un caudal de 55 ml/min y a una presión constante de 14 MPa (140 bar). La muestra se solubilizó en metanol, se logró una capacidad de carga de la columna de 50 mg por 1 ml de inyección y el tiempo total de operación para cada inyección fue 7,0 minutos. Los tiempos de retención para los dos enantiómeros fueron 4,3 y 5,8 minutos, respectivamente. La rotación óptica específica, [α]_D, para los enantiómeros puros se determinó que era -126,7° para el Enantiómero 32d y +124,4° para el enantiómero 32e.

5

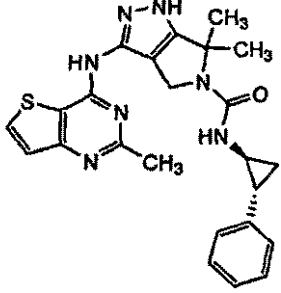
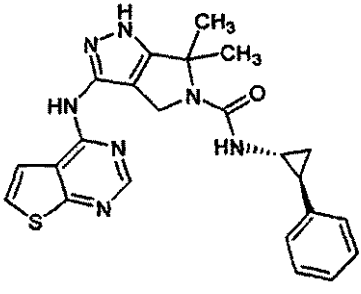
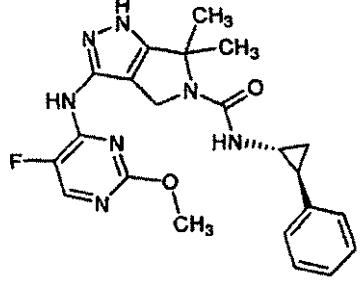
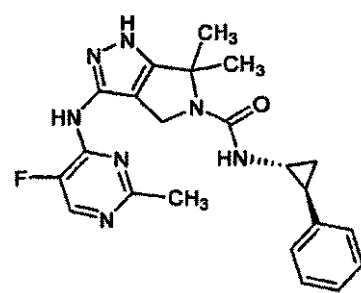
Preparación del compuesto del título 32: Se mezclaron 4-cloro-2-metiltieno[3,2-*d*]pirimidina (0,091 g, 0,49 mmol) y el enantiómero aminopirazol quiral **32d** (0,10 g, 0,33 mmol) en HOAc/H₂O 1:1 (1,40 ml) y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después, el material se purificó directamente por HPLC preparativa, dando el compuesto del título **32** en forma de un sólido de color blanco (0,136 g, 65%). Pf >148 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, CH₃OD): δ 1,15-1,19 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,76-2,78 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 4,50-4,51 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H). CLEM 460 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS•1,50 TFA•0,25 H₂O) C, H, N. HPLC >99% de pureza.

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y Comentarios
 <p style="text-align: center;">33</p>	<p>3-[(2-cianopirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03-1,15 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,75-2,01 (m, 1H), 2,51-2,75 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,81-6,96 (a, 1H), 7,00-7,07 (m, 3H), 7,10-7,17 (m, 2H), 8,20 (d, <i>J</i> = 6,06 Hz, 1H).</p> <p>CLEM (APCI, M+H⁺): 415,1.</p> <p>HPLC-Detección UV: >95% de pureza</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloropirimidin-2-carbonitrilo en lugar de 31c.</p>
 <p style="text-align: center;">34</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(2-metil-6-morfolin-4-il)pirimidin-4-il)amino]-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,04-1,21 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,31 (m, 1 H) 7,09-7,27(m,5H). Anal. (C₂₆H₃₂N₈O₈•1,6 TFA•2,2 H₂O) C, H, N. APCI-EM:[M+H] 489.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-metil-6-morfolinopirimidina en lugar de 31c.</p>
 <p style="text-align: center;">35</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(6-metiltieno[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)amino]-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,04-1,17 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,95-2,01 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,67-2,74 (m, 1H) 4,45 (s, 2H), 7,01-7,08 (m, 3H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).</p> <p>CLEM (APCI, M+H⁺): 460,3. Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS•1,34 TFA•0,47 H₂O): C, H, N.</p> <p>HPLC-Detección UV: 94% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-6-metiltieno[2,3-<i>d</i>]pirimidina en lugar de 31c.</p>
 <p style="text-align: center;">36</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(9-metil-9H-purin-6-il)amino]-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,01-1,17 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,98-7,09 (m, 3H), 7,11-7,18 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,53 (s, 1 H).</p> <p>CLEM (APCI, M+H⁺): 444,2. Anal. (C₂₃H₂₅N₉O•1,15 TFA•0,59 H₂O): C, H, N.</p> <p>HPLC-Detección UV: 90% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 6-cloro-9-metil-9H-purina en lugar de 31c.</p>

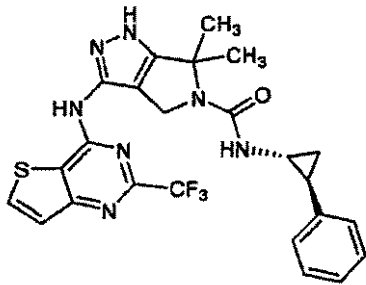
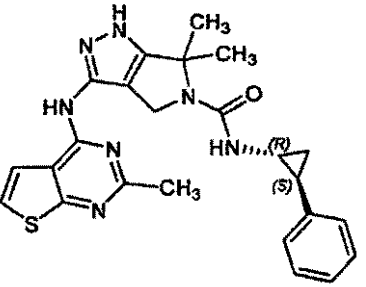
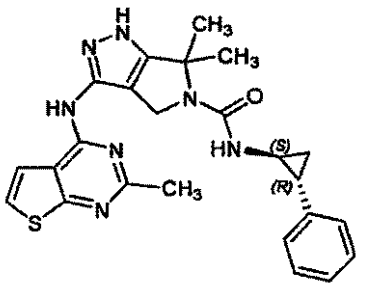
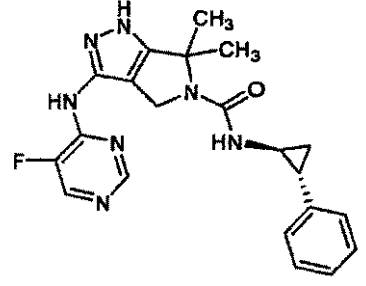
(continuación)

Estructura y Nº de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y Comentarios
 <p style="text-align: center;">37</p>	<p>3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,12 (m, 2H), 1,30 (t, <i>J</i> = 10,21 Hz, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 4,29 (c, <i>J</i> = 7,07 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,99-7,07 (m, 3H), 7,11-7,19 (m, 2H), 8,08 (d, <i>J</i> = 3,39 Hz, 1H).</p> <p>CLEM (APCI, M+H⁺): 452,2. Anal.</p> <p>(C₂₃H₂₆FN₇O₂•1,22 TFA•0,59 H₂O): C, H, N.</p> <p>HPLC-Detección UV: 89% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-etoxi-5-fluoropirimidina en lugar de 31c.</p>
 <p style="text-align: center;">38</p>	<p>3-[[6-(dimetilamino)-2-metilpirimidin-4-il]amino]-6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,06-1,21 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,28 (m, 7H), 4,41 (s, 2H), 7,10-7,27 (m, 5H).</p> <p>APCI-EM: [M+H] 447.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 6-cloro-N,N,2-trimetilpirimidin-4-amina en lugar de 31c.</p>
 <p style="text-align: center;">39</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,03 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,49 (m, 1H), 7,09-7,27 (m, 7H), 8,18 (m, 1H).</p> <p>APCI-EM: [M+H] 404.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-metilpirimidina en lugar de 31c.</p>
 <p style="text-align: center;">40</p>	<p>3-[(2-cianoquinazolin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>Fr = 0,11 (NH₃ metanólico al 7%/CCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,15-1,25 (m, 2H), 1,79 (s, 6H), 2,06-2,11 (m, 1H), 2,80-2,84 (m, 1H), 4,76-4,77 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,88-7,90 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H).</p> <p>CLEM 465 (M+H). Anal.</p> <p>(C₂₈H₂₄N₈O•0,70 H₂O•0,05 hexano) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplos 31 usando 4-cloroquinazolin-2-carbonitrilo 40c en lugar de 31c.</p>

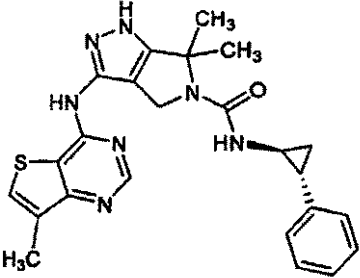
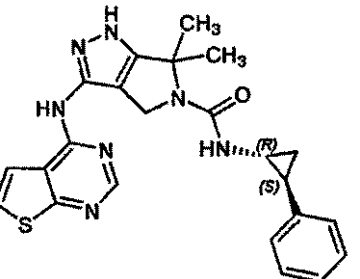
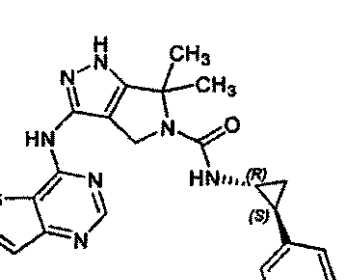
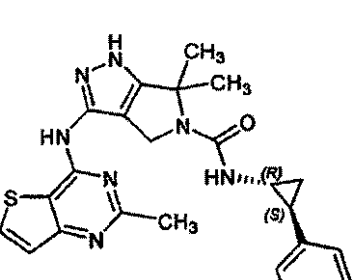
(continuación)

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y Comentarios
 <p style="text-align: center;">41</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[3,2-<i>d</i>]pirimidin-4-il)amino]-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,15-1,19 (m, 2), 1,79 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,76-2,78 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 4,50-4,51 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H).</p> <p>CLEM 460 (M+H). Anal.</p> <p>(C₂₄H₂₅N₇OS•1,70 TFA•0,25 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-metiltieno[3,2-<i>d</i>]pirimidina (32c) en lugar de 31c.</p>
 <p style="text-align: center;">42</p>	<p>6,6-dimetil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-3-(tieno[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,03-1,17 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 7,01-7,11 (m, 3H), 7,15 (t, <i>J</i> = 7,58 Hz, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 5,56 Hz, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 5,30 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H).</p> <p>CLEM (APCI, M+H⁺): 446,2. Anal. (C₂₃H₂₃N₇OS•1,86 TFA•0,29 H₂O•0,49 TEA): C, H, N. HPLC-Detección UV: 87% de pureza</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-clorotieno[2,3-<i>d</i>]pirimidina en lugar de 31c.</p>
 <p style="text-align: center;">43</p>	<p>3-[(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,13-1,21 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,76-2,79 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,42-4,43 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 3H), 7,21-7,25 (m, 2H), 8,13 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H).</p> <p>CLEM 438 (M+H). Anal.</p> <p>(C₂₂H₂₄N₇O₂F•1,00 TFA•0,10 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-5-fluoro-2-metoxipirimidina 43b en lugar de 31c.</p>
 <p style="text-align: center;">44</p>	<p>3-[(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,16-1,21 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,77-2,80 (m, 1H), 4,52-4,53 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 2H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H).</p> <p>CLEM 422 (M+H). Anal.</p> <p>(C₂₂H₂₄N₇OF•1,50 TFA) C, H, N.</p> <p>HPLC = 87% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-5-fluoro-2-metilpirimidina 44b se usó en lugar de 31c.</p>

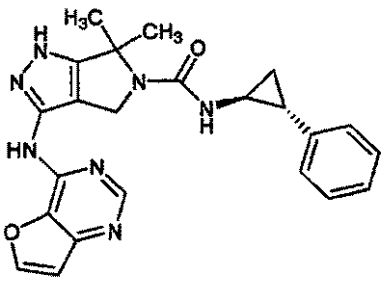
(continuación)

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y Comentarios
 <p style="text-align: center;">45</p>	<p>6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-3-[[2-(trifluorometil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]amino]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,18 (t, 2H), 1,79 (d, <i>J</i> = 3,27 Hz, 6H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 7,11-7,16 (m, 3H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,68 Hz, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 5,04 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 4,78 Hz, 1H). Anal. C₂₄H₂₂N₇OF₃S•0,5 HOAc•0,1 H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-(trifluorometil)tieno[3,2-d]pirimidina 45c en lugar de 31c.</p>
 <p style="text-align: center;">46</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,15 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,66-2,76 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,99-7,10 (m, 3H), 7,14 (t, <i>J</i> = 6,06 Hz, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 6,06 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 6,06 Hz, 1H).</p> <p>CLEM (APCI, M+H⁺): 460,2. Anal. (C₂₄H₂₅N₇OS•0,76 H₂O•0,22 HOAc): C, H, N.</p> <p>HPLC-Detección UV: 94% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 32 4-cloro-2-metiltieno[2,3-d] pirimidina (31c) se usó en lugar de 32c,</p>
 <p style="text-align: center;">47</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[(1S,2R)-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,02-1,17 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,67-2,79 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 7,01-7,11 (m, 3H), 7,14 (t, <i>J</i> = 8,08 Hz, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 6,06 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 6,06 Hz, 1H).</p> <p>CLEM (APCI, M+H⁺): 460,2. Anal.</p> <p>Calc. para (C₂₄H₂₅N₇OS•0,82 H₂O•0,22 HOAc): C, H, N.</p> <p>HPLC-Detección UV: 93% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 32 usando 4-cloro-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (31c) en lugar de 32c y 32e en lugar de 32d.</p>
 <p style="text-align: center;">48</p>	<p>3-[(5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,13-1,25 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,04-2,10 (m, 1H), 2,76-2,80 (m, 1H), 4,50-4,53 (m, 2H), 7,11-7,25 (m, 5H), 8,25 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).</p> <p>CLEM 408 (M+H). HPLC >99% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-5-fluoropirimidina 48b en lugar de 31c.</p>

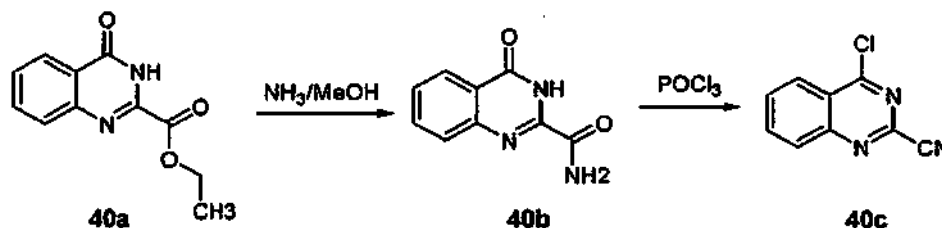
(continuación)

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y Comentarios
 <p style="text-align: center;">49</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,03-1,22 (m, 2H), 1,65 (m, 6H), 1,86 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,10-7,27 (m, 6H), 7,82 (s, 1H), 8,65 (s, 1H). Anal.</p> <p>(C₂₄H₂₆N₇OS•0,15 HOAc•1,2 H₂O) C, H, N.</p> <p>APCI-EM:[M+H] 460.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina en lugar de 31c.</p>
 <p style="text-align: center;">50</p>	<p>6,6-dimetil-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-3-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,01-1,16 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 7,00-7,09 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,30 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H). CLEM (APCI, M+H⁺): 446,1. Anal.</p> <p>(C₂₃H₂₃N₇OS•1,12 H₂O•0,32 HOAc): C, H, N.</p> <p>HPLC-Detección UV: 92% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 32 usando 4-cloro-tieno[2,3-d]pirimidina en lugar de 32c.</p>
 <p style="text-align: center;">51</p>	<p>6,6-dimetil-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-3-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,01-1,16 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,66-2,74 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 7,00-7,09 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H).</p> <p>CLEM (APCI, M+H⁺): 446,1. Anal.</p> <p>(C₂₃H₂₃N₇OS•1,08 H₂O•0,28 HOAc): C, H, N.</p> <p>HPLC: 90% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 32 usando 4-clorotieno[3,2-d]pirimidina se usó en lugar de 32c.</p>
 <p style="text-align: center;">52</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-N-[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, C₃OD): δ 1,15-1,19 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,76-2,78 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 4,50-4,51 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H).</p> <p>CLEM 460 (M+H). Anal.</p> <p>(C₂₄H₂₅N₇OS•1,50 TFA•0,25 H₂O) C, H, N.</p> <p>HPLC >99% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 32 usando 4-Cloro-2-metiltieno[3,2-d]pirimidina en lugar de 32c.</p>

(continuación)

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y Comentarios
 <p style="text-align: center;">53</p>	<p>3-(furo[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-6,6-dimetil-N-(<i>trans</i>-2-fenilciclopropil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,01-1,16 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1,03 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,92 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> = 12,1Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 12,2Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,05-7,16 (m, 3H), 7,2-7,28 (m, 2H), 8,33 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,38 (s a, 1H). Anal.</p> <p>(C₂₃H₂₃N₇O₂•0,2 HOAc•1 H₂O) C, H, N.</p> <p>APCI-EM:[M+H] 430.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo31 usando 4-clorofuro[3,2-d]pirimidina (preparada de acuerdo con al procedimiento indicado en el documento WO2004013141, páginas 131-133) en lugar de31c.</p>

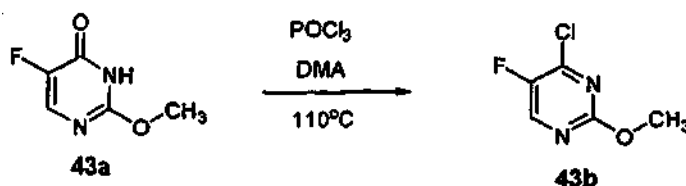
Preparación de 40c: 4-Cloroquinazolin-2-carbonitrilo.



- 5 Se disolvió 4-quinazolon-2-carboxilato de etilo (**40a**, 2,54 g, 11,67 mmol) se disolvió en MeOH (29 ml) en un matraz de fondo redondo de 200 ml y se enfrió a 0 °C. Se burbujó amoniaco anhidro gaseoso en la solución durante 30 minutos. Después, el matraz se cerró herméticamente con un tapón Suba-seal que se aseguró con un hilo de cobre. Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, dando 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (**40b**, 2,20 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco. Fr = 0,13 (MeOH al 7%/CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,58-7,62 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz), 8,35 (s, 1H), 11,91 (s, 1H). CLEM 190 (M+H). Pureza de HPLC >99%.

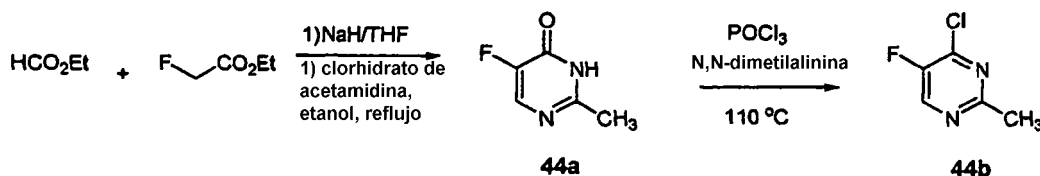
- 15 Se calentó 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (**40b**, 0,51 g, 2,69 mmol) a 100 °C en POCl₃ (7,0 ml) durante tres horas. El disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió cuidadosamente agua enfriada con hielo al matraz y el producto insoluble se retiró por filtración. El filtrado se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, dando 4-cloroquinazolin-2-carbonitrilo (**40c**, 0,21 g). Fue 95% puro por HPLC y se usó sin purificación adicional. El producto insoluble se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 3-30%/hexano para dar 0,22 g más de **40c** en forma de un sólido de color blanco para un rendimiento total del 62%. Fr = 0,53 (EtOAc al 30%/hexano). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,07-8,11 (m, 1H), 8,24-8,31 (m, 2H), 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Preparación de 43b: 4-Cloro-5-fluoro-2-metoxipirimidina.



Se calentaron 2-metoxi-5-fluorouracilo (**43a**, 1,04 g, 7,21 mmol) y *N,N*-dimetilalanina (1,80 ml) en POCl₃ a 110 °C durante 90 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se añadió cuidadosamente a hielo. El producto se extrajo con éter dietílico. La fase de éter se lavó secuencialmente con HCl 2 N, agua y salmuera seguido de secado (MgSO₄). El éter se retiró cuidadosamente a presión reducida, dando **43b** en forma de un líquido volátil (0,39 g, 34%) que se usó sin purificación adicional. Fr = 0,26 (EtOAc al 10%/hexano). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,91 (s, 3H), 8,79 (s, 1H).

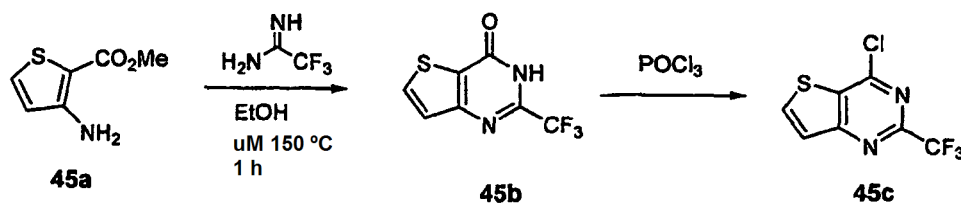
Preparación de **44b**: 4-Cloro-5-fluoro-2-metilpirimidina



Se lavó hidruro sódico (60%, 5,0 g, 125 mmol) con hexano para retirar el aceite mineral y se secó, después se suspendió en THF (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se mezclaron juntos fluoroacetato de etilo (13,30 g, 125 mmol) y formiato de etilo (15,14 ml, 187 mmol) y se añadieron a la suspensión en agitación. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. El disolvente se retiró. Una mezcla de clorhidrato de acetamidina (11,81 g, 125 mmol), etóxido sódico (8,86 g, 125 mmol) y etanol (60 ml) se añadió a la reacción seguido de calentamiento a reflujo durante una noche. El etanol se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en un mínimo de agua y se acidificó a pH = 6 con HCl concentrado. Después, los productos en bruto se extrajeron precipitándolos con sal de la fase acuosa y lavando exhaustivamente con CHCl₃/isopropanol 4:1. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El sólido en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-90%/hexano para dar 5-fluoro-2-metil-pirimidin-4(3H)-ona (**44a**, 0,95 g, 6%) en forma de un sólido de color blanco. Fr = 0,08 (EtOAc al 75%/hexano). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,25 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 7,93 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 12,95 (a, 1H). CLEM 129.

El Compuesto **44b** se preparó siguiendo el procedimiento del **43b**, con la excepción de que se usó **44a** en lugar de **43a**. El Compuesto **44b** (0,11 g, 10%) se obtuvo en forma de un líquido volátil y se usó sin purificación adicional. Fr = 0,39 (EtOAc al 5%/hexano). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,60 (s, 3H), 8,86 (s, 1H).

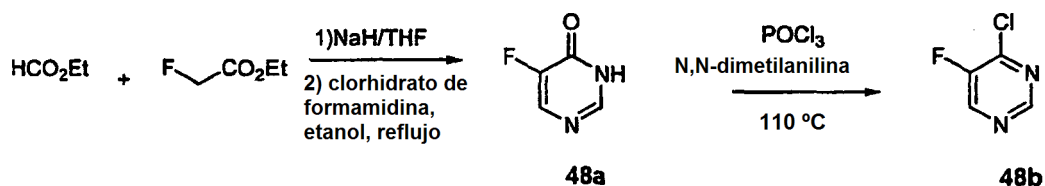
Preparación del compuesto **45c**: 4-cloro-2-(trifluorometil)tieno[3,2-*d*]pirimidina.



A una solución en agitación de 3-aminotiofen-2-carboxilato de metilo (**45a**, 1,57, 10,0 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió trifluoroacetamidina (2,24 g, 2 equiv.) y ácido trifluoroacético (1,54 ml, 2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 150 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró para, proporcionando 2-(trifluorometil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3H)-ona (**45b** en forma de un sólido (0,61 g). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 7,49 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 5,29 Hz, 1 H).

Una suspensión de 2-(trifluorometil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3H)-ona (**45b**, 0,61 g, 2,77 mmol) en POCl₃ se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h y después se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado, se secó y se concentró, dando el compuesto **45c** en forma de un sólido (0,58 g, 88%). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 7,79 (d, J = 5,54 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,54 Hz, 1H).

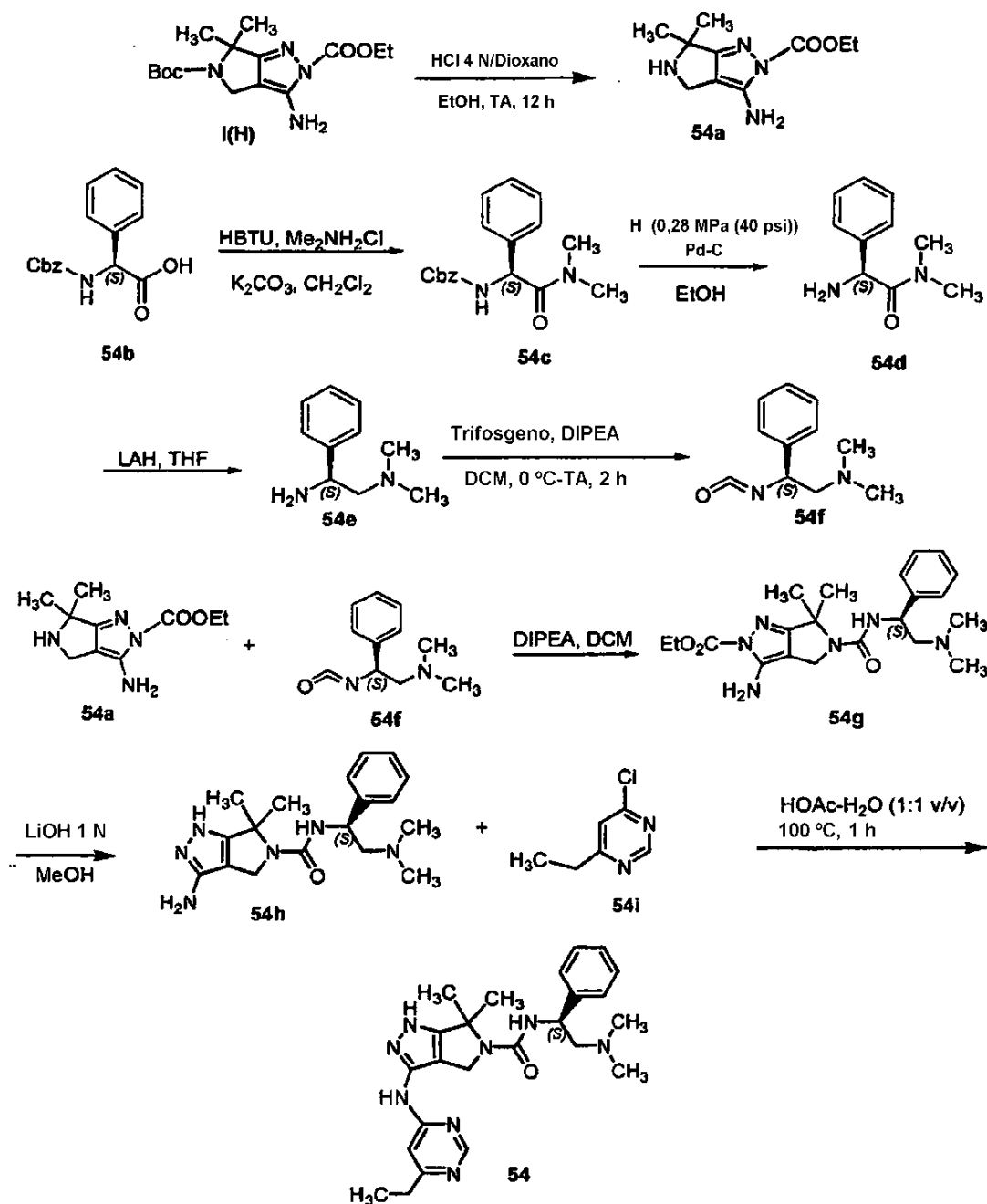
Preparación de 48b: 4-Cloro-5-fluoropirimidina.



5 Se lavó hidruro sódico (60%, 5,0 g, 125 mmol) con hexano para retirar el aceite mineral y se secó, después se suspendió en THF (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se mezclaron juntos fluoroacetato de etilo (13,35 g, 126 mmol) y formiato de etilo (13,99 g, 189 mmol) y se añadieron a la suspensión en agitación. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró. Se añadió una mezcla de clorhidrato de formamidina (10,33 g, 126 mmol), etóxido sódico (8,92 g, 126 mmol) y etanol (60 ml) a la reacción seguido de calentamiento a reflujo durante una noche. El etanol se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en un mínimo de agua y se acidificó a pH = 6 con HCl etanólico. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El sólido en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-9%/CHCl₃ para dar 5-fluoropirimidin-4(3*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco (**48a**, 1,05 g, 7%). Fr = 0,13 (EtOAc al 75%/hexano). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,05-8,09 (m, 2H), 13,14 (a, 1H).

15 Siguiendo el procedimiento para fabricar **43b**, el compuesto **48b** se sintetizó a partir de **48a** para dar 0,97 g (80%) de un líquido volátil que se usó sin purificación adicional. Fr = 0,37 (EtOAc 5%/hexano). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,93 (s, 1H), 9,01 (s, 1H).

Ejemplo 54: *N*-[(1*S*)-2-(Dimetilamino)-1-feniletil]-3-[(6-etilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-*c*]pirazol-5-(1*H*)-carboxamida.



Preparación de I(H): 2-etil-3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo.

La ruta sintética del compuesto I(H) puede encontrarse en el Esquema 1 en la "Descripción Detallada" de la presente solicitud. La condición sintética detallada para la preparación de I(H) encontrarse en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2003/0171357 y la Publicación PCT WO 02/12242, la divulgación de las mismas se incorpora en el presente documento por referencia.

Preparación del compuesto 54a: diclorhidrato de 3-amino-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.

A una suspensión agitada de 1-etil-3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo (I(H), 30,0 g, 92,5 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió gota a gota una solución 4 M de HCl en hexanos (116 ml). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando un residuo y se agitó con hexano (250 ml) durante 10 min. El producto sólido se recogió por filtración, se lavó con hexano (100 ml) y se secó al vacío a 40 °C durante 15 h, obteniendo diclorhidrato de 3-

amino-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo (**54a**, 27,0 g, 98,5%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, dms_o-d₆): δ 1,31 (td, J = 7, 1,3 Hz, 3H), 1,59 (s, 6H), 4,09 (t, J = 3,7 Hz, 2H), 4,36 (cd, J = 7,2, 1,2 Hz, 2H), 10,12 (s a, 2H).

Preparación del Compuesto 54c: [(1S)-2-(Dimetilamino)-2-oxo-1-feniletíl]-carbamato de bencilo.

- 5 A una mezcla de ácido (2S)-{[(benciloxi)carbonil]amino}(fenil)acético (**54b**, 196 g, 688 mmol), HBTU (261 g, 688 mmol) y diclorometano (2,8 l) se le añadieron secuencialmente carbonato potásico (285 g, 2,06 mol) y clorhidrato de dimetilamina (84,1 g, 1031 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de etilo (2 x 500 ml) y el filtrado se concentró para dar un residuo. Se añadió agua (1 l) al residuo y la solución se mantuvo en un limpiador ultrasónico durante 2
- 10 horas. Los sólidos precipitados se recogieron y se lavaron con agua (4 x 300 ml), hexano (2 x 500 ml) y se secaron al vacío durante 24 horas. El sólido en bruto se disolvió en cloroformo (300 ml) y los sólidos sin disolver se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en hexano/acetato de etilo (2:1) (250 ml) y se dejó permanecer a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con hexano/acetato de etilo (3:1) (100 ml) y se secaron a alto vacío a 40 °C durante 24 horas, dando el
- 15 compuesto **54c** (100,0 g, 47%) en forma de un sólido cristalino de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,88 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 5,01 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 10H).

Preparación del Compuesto 54d: (2S)-2-amino-N,N-dimetil-2-fenilacetamida.

- 20 A una solución de 54c (80,0 g, 256 mmol) en etanol (1,2 l) se le añadió una suspensión de Pd/C (10%, 9,0 g) en acetato de etilo (50 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,28 MPa (40 psi)) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de celite. El lecho de filtro se lavó con etanol (2 x 200 ml) y el filtrado combinado se concentró, dando **54d** (40,2 g, 88%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,85 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 4,72 (s, 1H), 7,33 (m, 5H).

Preparación del Compuesto 54e: N-[(2S)-2-amino-2-feniletíl]-N,N-dimetilamina.

- 25 Un matraz que contenía THF seco (2300 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió mediante un baño de hielo-agua. Se añadieron gránulos de hidruro de litio y aluminio (59,0 g, 1555 mmol). A esta suspensión de LAH, se le añadió lentamente una solución de la amida **54d** (123,0 g, 691 mmol) en THF seco (800 ml) durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 5 horas, después se enfrió a 10 °C. La mezcla de reacción enfriada se inactivó lentamente con una solución saturada de sulfato sódico (380 ml) y se agitó durante una noche. Los sólidos precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con acetato de etilo (4 x
- 30 500 ml). El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó en una columna de gel de sílice (metanol al 10%, trietilamina al 5% en cloroformo), proporcionando **54e** (66,7 g, 59%) en forma de un líquido de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,24 (dd, J = 3,6, 12,1 Hz, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,47 (dd, J = 10,6, 12,1 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 3,6, 10,4 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,37 (m, 4H).

35 **Preparación del Compuesto 54f: Clorhidrato de N-[(2S)-2-isocianato-2-feniletíl]-N,N-dimetilamina.**

- A una solución enfriada (0 °C) y agitada de trifosgeno (27,1 g, 91,32 mmol) en DCM (250 ml) se le añadió gota a gota una solución de diisopropil etil amina (23,6 g, 182,26 mmol) en DCM (50 ml) durante un periodo de 20 min. Una solución de N-[(2S)-2-amino-2-feniletíl]-N,N-dimetilamina (**54e**, 15,0 g, 91,32 mmol) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción de color pardo mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción resultante se retiró de la refrigeración y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío dando un residuo y se agitó con DCM al 10% en hexano (50 ml). El clorhidrato de N-[(2S)-2-isocianato-2-feniletíl]-N,N-dimetilamina sólido, compuesto 54f, se separó por filtración y se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. (Nota: El producto sólido obtenido se almacenó en una atmósfera de nitrógeno). RMN ¹H (300 MHz, dms_o-d₆): δ 3,29 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 11,5, 6,5 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 9,6, 6,2 Hz, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H).
- 45

Preparación del Compuesto 54 g: 3-amino-5-((2-(dimetilamino)-1-feniletíl)carbamoil)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de (S)-etilo.

- 50 A una suspensión enfriada (0 °C) y agitada de diclorhidrato de 3-amino-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo (**54a**, 25,0 g, 84,12 mmol) se le añadieron secuencialmente DIPEA (74 ml, 420,1 mmol) y clorhidrato de N-[(2S)-2-isocianato-2-feniletíl]-N,N-dimetilamina (**54f**, 17,1 g, 75,71 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 h en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 10%/DCM) para obtener el compuesto **54 g** (23,0 g, 73,7%) en forma de un sólido de color amarillo claro. P. f: 96-97 °C. RMN ¹H (300 MHz, dms_o-d₆): δ 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,40 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,35 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 4,78 (m, 1H), 6,00 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 7,18-7,40 (m, 5H). CLEM (APCI, M+H⁺): 415.
- 55

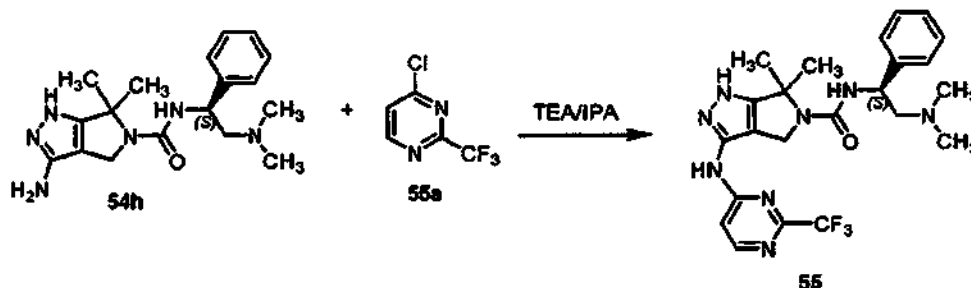
Preparación del Compuesto 54h: 3-Amino-N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.

Se disolvió 3-amino-5-([(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]amino)carbonil-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo (**54 g**, 9,24 g, 22,30 mmol) en MeOH (225 ml). Se añadió una solución de LiOH 1 N (36 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se diluyó con agua y el producto se extrajo en CHCl₃/iPrOH 4:1. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó, dando el compuesto **54h** (7,00 g, 92%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo que se usó sin purificación adicional. F_r = 0,16 (NH₃ metanólico al 10%/CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,60 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,44 (dd, J = 12,9, 4,5 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 12,6, 10,6 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,90-4,98 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 4H). CLEM 343.

El Compuesto **54h** (0,18 g, 0,52 mmol) y 4-cloro-6-etilpirimidina (**54i**, 0,08 g, 0,574 mmol) se mezclaron en HOAc/H₂O 1:1 (2,0 ml) y se calentaron a 100 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó con NaHCO₃ sólido y diluyó con agua y CHCl₃/iPrOH 4:1. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, después se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con NH₃ metanólico al 0-5%/CHCl₃. El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, dando el compuesto del título **54**, N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-3-[(6-etilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida, en forma de un sólido de color blanco (0,077 g, 20%). F_r = 0,16 (NH₃ metanólico al 10%/CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,34 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 2,77-2,82 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 4,63-4,66 (m, 1H), 4,71-4,76 (m, 1H), 5,43 (dd, J = 11,3, 3,8 Hz), 6,94 (a, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 4H), 8,74 (s, 1H). CLEM 449 (M+H). Anal. (C₂₄H₃₂N₈O•2,40 TFA•1,0 H₂O) C, H, N. HPLC >98% de pureza.

Ejemplo 55: N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.

25



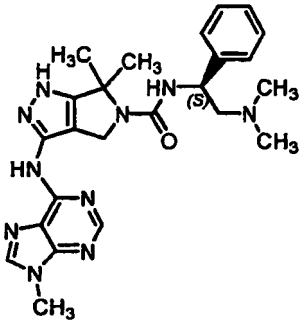
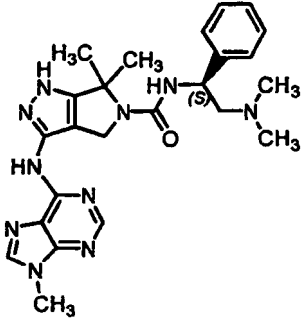
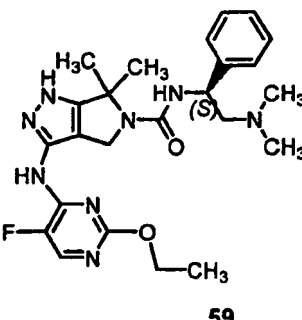
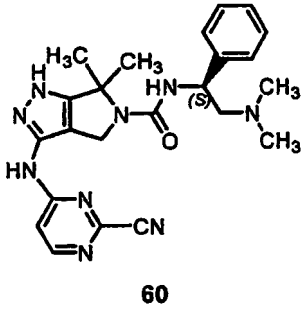
A 4-cloro-2(trifluorometil)pirimidina (**55a**, 74 mg, 0,4 mmol), (S)-3-amino-N-(2-(dimetilamino)-1-feniletíl)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida (**54h**, 141 mg, 0,4 mmol) en IPA (1 ml), se les añadió TEA (114 ml, 0,8 mmol). La reacción se calentó en un horno microondas a 140 °C durante 20 min. La HPLC produjo el compuesto **55** del título, (S)-N-(2-(dimetilamino)-1-feniletíl)-6,6-dimetil-3-(2-(trifluorometilpirimidin-4-ilamino)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida en forma de un polvo de color blanco (8 mg, 4%). RMN ¹H (400 MHz, DCM) δ: 1,30 (m, 6H), 1,58 (m, 6H), 3,63 (m, 2H), 3,86 (m,2H), 4,04 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 6H), 8,53 (s, 1H). Anal. (C₂₃H₂₇N₈OF₃•2,41 TFA•1,7 H₂O) C, H, N. APCI-EM:[M+H] 489.

30

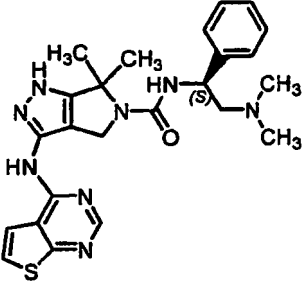
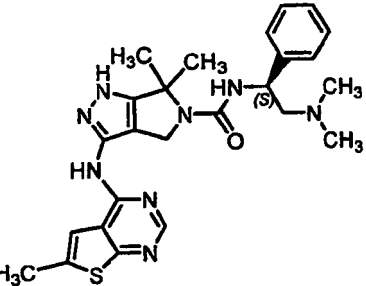
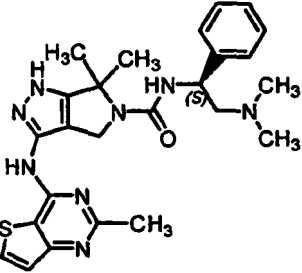
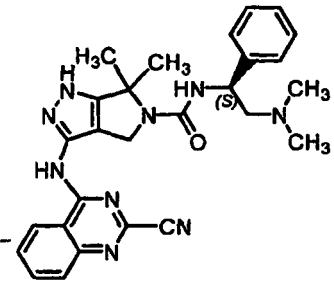
Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
<p style="text-align: center;">56</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-3-[(5-fluoro-6-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>F_r = 0,13(NH₃ metanólico al 7%/CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz,CD₃OD): δ1,67 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,42 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,44-2,47 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 1H), 4,63-4,68 (m, 2H), 4,97-5,02 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 4H), 8,39 (s, 1H). CLEM 453 (M+H). Anal. (C₂₃H₂₉N₈OF•0,35 H₂O•0,35 hexano) C, H, N. HPLC >98% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-5-fluoro-6-metilpirimidina en lugar de 54i.</p>

35

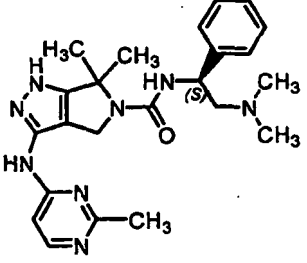
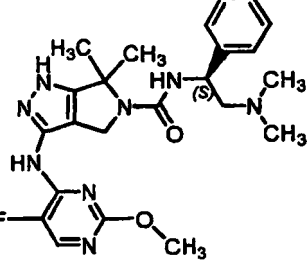
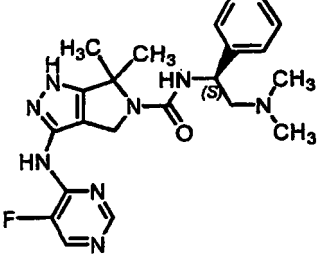
(continuación)

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p style="text-align: center;">57</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[(9-metil-9H-purin-6-il)amino]-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,68 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,87 (m, 4H), 3,02 (s a, 3H), 3,20 (dd, J = 14,7, 7,3 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,96 (d, 14,1 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,35-7,7 (m, 5H), 8,03 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 4,6 Hz, 1H). CLEM [M+H]⁺ 475. Anal. (C₂₄H₃₀N₁₀O•2 H₂O•2,74 TFA) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 6-cloro-9-metil-9H-purina en lugar de 54i.</p>
 <p style="text-align: center;">58</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,61 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,91 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,18-7,46 (m, 5H), 7,58 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,83 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 9,13 (s a, 1H), 10,39 (s, 1H). CLEM [M+H]⁺ 491 Anal. (C₂₅H₃₀N₈OS•1 H₂O•2,55TFA) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina en lugar de 54i.</p>
 <p style="text-align: center;">59</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,28 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,88 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 4,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,59 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H), 8,14 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,94 (s a, 2H), 10,03 (s, 1H). CLEM [M+H]⁺ 483 Anal. (C₂₄H₃₁N₈FO₂•0,5H₂O•1,64TFA) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-2-etoxi-5-fluoropirimidina en lugar de 54i.</p>
 <p style="text-align: center;">60</p>	<p>3-[(2-cianopirimidin-4-il)amino]-N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,62 (s, 3 H), 1,70 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,35-3,47 (m, 2 H), 4,68-4,88 (m, 2 H), 5,25-5,33 (m, 1 H), 6,83-6,92 (a, 1H), 7,21-7,41 (m, 5H), 8,20 (d, J = 7,12 Hz, 1H). CLEM (APCI, M+H⁺): 446,1. Anal. (C₂₃H₂₇N₉O•1,88 TFA•0,15 H₂O•0,04 MeCN): C, H, N. HPLC-Detección UV: 94% de pureza</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloropirimidin-2-carbonitrilo en lugar de 54i.</p>

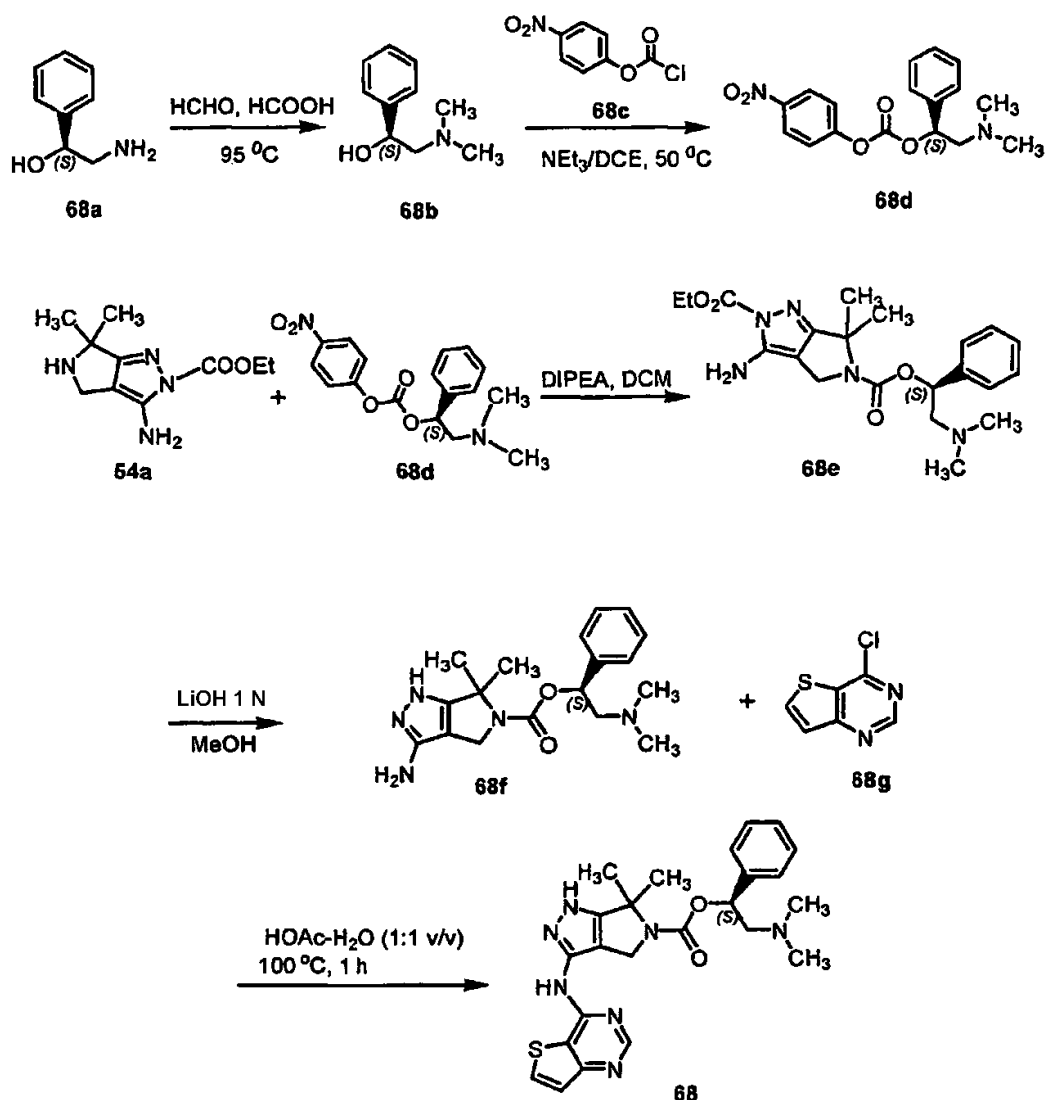
(continuación)

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p style="text-align: center;">61</p>	<p><i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-(tieno[2,3-<i>d</i>] pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrol[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>$F_r = 0,18$ (NH₃ metanólico al 7%/CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,70 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,42 (dd, $J = 12,9, 4,5$ Hz, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,97-5,01 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 4H), 7,43 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H). CLEM 477 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₈N₈OS•0,40 H₂O•0,40 MeOH) C, H, N. HPLC > 98% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-clorotieno[2,3-<i>d</i>]pirimidina en lugar de 54i.</p>
 <p style="text-align: center;">62</p>	<p><i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[(6-metiltieno[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,64 (s, 3 H), 1,70 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,37-3,46 (m, 1 H), 3,52 (t, $J = 11,37$ Hz, 1 H), 4,57 (d, $J = 11,62$ Hz, 1 H), 4,66 (d, $J = 11,37$ Hz, 1 H), 5,33 (dd, $J = 4,04, 11,37$ Hz, 1 H), 7,22-7,37 (m, 6 H), 8,42 (s, 1 H). CLEM (APCI, M+H⁺): 491,3. Anal. (C₂₅H₃₀N₈OS•2,00 TFA•0,77 H₂O): C, H, N. HPLC: 94% de pureza</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-6-metiltieno[2,3-<i>d</i>]pirimidina en lugar de 54i.</p>
 <p style="text-align: center;">63</p>	<p><i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[3,2-<i>d</i>]pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida</p> <p>$F_r = 0,24$ (NH₃ metanólico al 7%/CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,77 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 5,39 (dd, $J = 11,4, 4,0$ Hz), 7,33-7,47 (m, 6H), 8,42 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H). CLEM 491 (M+H). Anal. (C₂₆H₃₀N₈OS•3,0 TFA•0,40 H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-2-metiltieno[3,2-<i>d</i>]pirimidina en lugar de 54i.</p>
 <p style="text-align: center;">64</p>	<p>3-[(2-cianoquinazolin-4-il)amino]-<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-<i>c</i>]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>$F_r = 0,29$ (NH₃ metanólico al 7%/CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CH₃OD): δ 1,71 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,36-2,37 (m, 1H), 2,79-2,85 (m, 1H), 4,91-5,00 (m, 3H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,91-7,92 (m, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,42-8,43 (m, 1H). CLEM 496 (M+H). Anal. (C₂₇H₂₉N₉O•0,60 H₂O•0,10 hexano) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloroquinazolin-2-carbonitrilo en lugar de 54i.</p>

(continuación)

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p style="text-align: center;">65</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,58 (m, 6 H), 2,42 (m, 6H), 4,65 (m, 2 H), 5,13 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 7,23 - 7,41 (m, 6 H), 8,14 (d, J = 3 Hz), 1H. APCI-EM: [M+H] 435.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-2-metilpirimidina en lugar de 54i.</p>
 <p style="text-align: center;">66</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-3-[(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,72 (s, 3H) 1,77 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,63-4,66 (m, 2H), 5,37-5,41 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 8,07 (d, J = 3,3 Hz, 1H). CLEM 469 (M+H). Anal. (C₂₃H₂₉N₈OF•2,25 TFA) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-5-fluoro-2-metoxipirimidina en lugar de 54i.</p>
 <p style="text-align: center;">67</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-3-[(5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,72 (s, 3H) 1,78 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 4,65 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 4H), 8,32 (s, 1), 8,52 (s, 1H). CLEM 439 (M+H). Anal. (C₂₂H₂₇N₈OF•2,20 TFA•0,20 H₂O) C, H, N. HPLC = 91% de pureza</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-cloro-5-fluoropirimidina en lugar de 54i.</p>

Ejemplo 68: 6,6-Dimetil-3-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo



Preparación del Compuesto 68b: (S)-2-dimetilamino-1-fenil-etanol.

- 5 A una solución de (S)-(+)-2-amino-1-fenil-etanol (**68a**, 100,0 g, 729,0 mmol) en ácido fórmico (400 ml) se le añadió formaldehído (800 ml, 37% en peso en agua) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 95 °C durante una noche. Después de se enfrió a temperatura ambiente, se usó HCl conc. para ajustar la solución a pH = 2. Se extrajo con éter (3 x 500 ml) y después se ajustó a pH = 10 con NaOH sólido. La fase acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación
- 10 seguido de cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5% en CH₂Cl₂ a MeOH al 4,5%/NEt₃ al 0,5% en CH₂Cl₂) dio el compuesto **68b** (S)-2-dimetilamino-1-fenil-etanol en forma de un aceite de color amarillo claro (68,0 g, 56%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,35 (s, 6H), 2,37 (m, 1H), 2,46 (dd, J = 12,8, 9,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 4,69 (dd, J = 10,5, 3,6 Hz, 1H), 7,22-7,4 (m, 5H).

Preparación del Compuesto 68e: 3-amino-6,6-dimetilpirrolo [3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de (S)-5-(2-(dimetilamino)-1-feniletil)2-etilo.

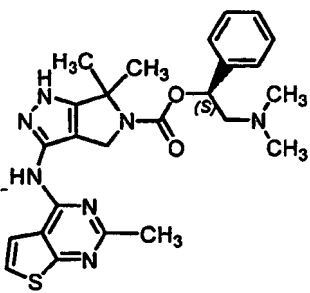
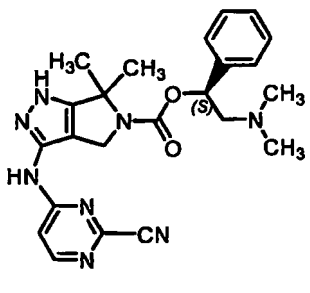
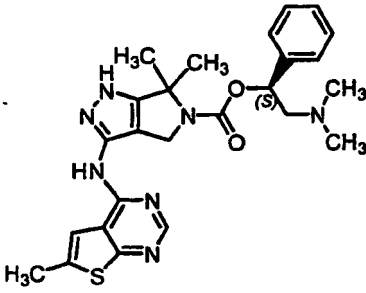
- 15 A una solución agitada de (S)-2-dimetilamino-1-fenil-etanol (**68b**, 21,50 g, 130,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 ml) se le añadieron trietilamina (26,30 g, 260,0 mmol) y cloroformato de 4-nitrofenilo (**68c**, 27,00 g, 130,0 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 50 °C durante una noche. Después, se añadió un total de 16,8 g (130,0 mmol) de base de Hünig, seguido de sal diclorhidrato de 3-amino-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo (**54a**, 17,90 g, 60,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 h más. Se diluyó con diclorometano (1,5 l) y se lavó con agua (2 x 1,0 l) y salmuera (1,0 l), se secó

Na₂SO₄. También se realizó otro lote con la escala exacta. Estos dos lotes se combinaron durante el tratamiento. La filtración y la evaporación seguido de cromatografía ultrarrápida (MeOH al 4,75%/ NEt₃ 0,25%/DCM al 95%) proporcionó el compuesto **68e** 3-amino-5-(((1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]hidroxil)carbonil)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo en forma de un aceite gomoso de color amarillo claro (5,00 g, 10%). RMN ¹H (CDCl₃, una mezcla de rotámeros, únicamente se indican los desplazamientos químicos del principal) δ: 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 13, 8,3 Hz, 1H), 4,29 (c, J = 13 Hz, 1H), 4,51 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,8-5,95 (m, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H). CLEM (APCI, M+H⁺) 416.

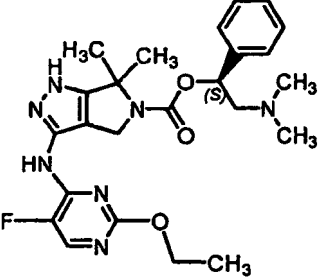
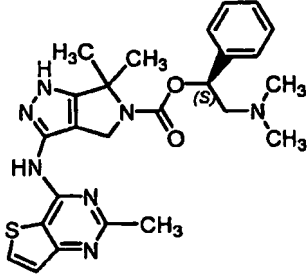
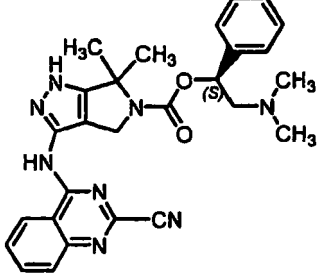
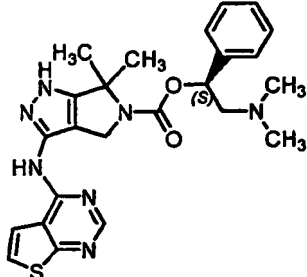
Preparación del Compuesto 68f: 3-Amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.

Un matraz de fondo redondo se cargó con el compuesto **68e** (1,01 g, 0,242 mmol), LiOH 1 N (3,87 ml, 1,6 equiv.) y metanol (24 ml). La mezcla resultante se a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó. Al residuo se le añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto en bruto **68f** (564 mg, 67%). CLEM (APCI, M+H⁺): 344,1.

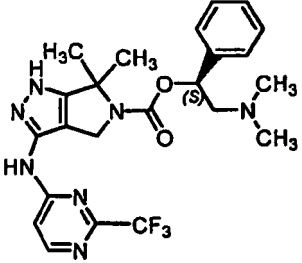
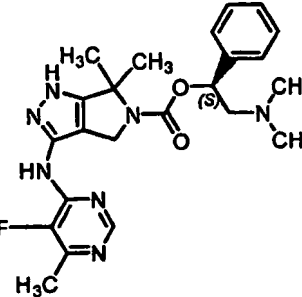
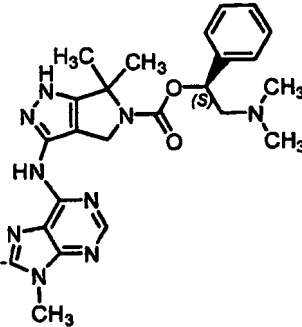
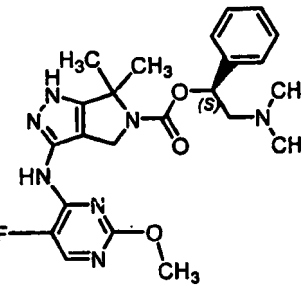
Un tubo que puede volver a cerrarse herméticamente se cargó con el compuesto **68f** (88 mg, 0,257 mmol), 4-clorotieno(3,2-d)-pirimidina (88 mg, 2 equiv.) y una mezcla de ácido acético y agua (1 a 1,1 ml). El tubo se tapó y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después, se purificó dos veces por HPLC prep., dando el compuesto **68** del título en forma de un sólido de color blanco (36 mg, rendimiento del 29%). RMN ¹H (CD₃OD, una mezcla de rotámeros, sólo se indican los desplazamientos químicos del principal) δ: 1,55 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,21-3,37 (m, 1H), 4,44-4,57 (m, 1H), 4,60-4,69 (m, 1H), 5,90-6,00 (m, 1H), 7,22-7,43 (m, 6H), 8,01-8,09 (m, 1H), 8,55 (s, 1 H). CLEM (APCI, M+H⁺): 478,2. Anal. (C₂₄H₂₇N₇O₂S•0,2 HOAc•0,45 TFA•0,98 H₂O): C, H, N.

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p style="text-align: center;">69</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-feniletilo</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,55 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,87 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,93 (d, J = 5 Hz, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,84 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 5H), 7,58 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6 Hz, 1H), 9,49 (s a, 1H), 10,45 (s, 1H), CLEM [M+H]⁺ 492 Anal (C₂₅H₂₉N₇O₂S•1,8 H₂O•0,44 TFA•0,4 HOAc) C, H, N, S.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-2-metiltien[2,3-d]pirimidina en lugar de 68g.</p>
 <p style="text-align: center;">70</p>	<p>3-[(2-cianopirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,49 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,30-3,39 (m, 1 H), 3,59-3,70 (m, 1 H), 4,92 (d, J = 13,39 Hz, 1 H), 5,14 (d, J = 13,39 Hz, 1 H), 6,03 (dd, J = 2,27, 10,86 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 6,06 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 6,06 Hz, 1 H), 7,25-7,44 (m, 5 H), 8,19-8,25 (m, 1 H). CLEM (APCI, M+H⁺): 447,1, Anal. (C₂₃H₂₆N₈O₂•1,91 TFA) C, H, N. HPLC-Detección: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloropirimidin-2-carbonitrilo en lugar de 68g.</p>
 <p style="text-align: center;">71</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD, una mezcla de rotámeros, sólo se indican los desplazamientos químicos de la forma principal) δ: 1,55 (s, 3 H), 1,66 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 3,33-3,46 (m, 1 H), 3,64-3,81 (m, 1 H), 4,63-4,80 (m, 2 H), 6,04-6,14 (m, 1 H), 7,22-7,45 (m, 6 H), 8,41 (s, 1 H). CLEM (APCI, M+H⁺): 492,3, Anal. (C₂₅H₂₉N₇O₂S•1,74 TFA•0,58 H₂O): C, H, N. HPLC-Detección UV: 93% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-6-metiltieno[2,3-d]pirimidina en lugar de 68g.</p>

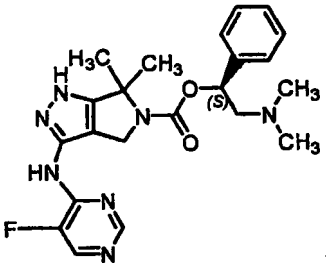
(continuación)

Estructura y Nº de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p style="text-align: center;">72</p>	<p>3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD, una mezcla de rotámeros, sólo se indican los desplazamientos químicos de la forma principal) δ: 1,25 (t, J = 7,07 Hz, 3 H), 1,54 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 3,36-3,44 (m, 1 H), 3,58-3,69 (m, 1 H), 4,25 (c, J = 7,07 Hz, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 6,07-6,15 (m, 1 H), 7,28-7,43 (m, 5 H), 7,97 (d, J = 3,28, 1 H). CLEM (APCI, M+H⁺): 484,2, Anal. (C₂₄H₃₀FN₇O₃•2,06 TFA•0,31 H₂O): C, H, N; HPLC-Detección UV: 100% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-2-etoxi-5-fluoropirimidina en lugar de 68g.</p>
 <p style="text-align: center;">73</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(2-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,67 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,07 (s, 6H), 3,48 (dd, J = 13,9, 2,5 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 13,6, 10,6 Hz, 1H), 4,71-4,99 (m, 2H), 6,21-6,22 (m, 1H), 7,39-7,58 (m, 6H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H). CLEM 492 (M+H). Anal. (C₂₅H₂₉N₇O₂S•2,75 TFA) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 73 usando 4-cloro-2-metiltieno[3,2-d]pirimidina en lugar de 68g.</p>
 <p style="text-align: center;">74</p>	<p>3-[(2-cianoquinazolin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,62 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 1H), 5,13 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 7,36-7,46 (m, 3H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,78-7,82 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97-8,01 (m, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H). CLEM 497 (M+H). Anal. (C₂₇H₂₈N₂O₂•1,9 TFA•0,25 agua) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloroquinazolin-2-carbonitrilo en lugar de 68g.</p>
 <p style="text-align: center;">75</p>	<p>6,6-dimetil-3-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>F_r = 0,26 (NH₃ metanólico al 7%/CHCl₃).</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 1,59 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 5,80-5,86 (m, 1H), 7,27-7,46 (m, 5H), 8,01-8,04 (m, 1H), 8,58 (a, 1H), 8,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM 478 (M+H). Anal. (C₂₄H₂₇N₇O₂S•0,06 TFA•0,10 hexano) C, H, N. HPLC: >99% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina en lugar de 68g.</p>

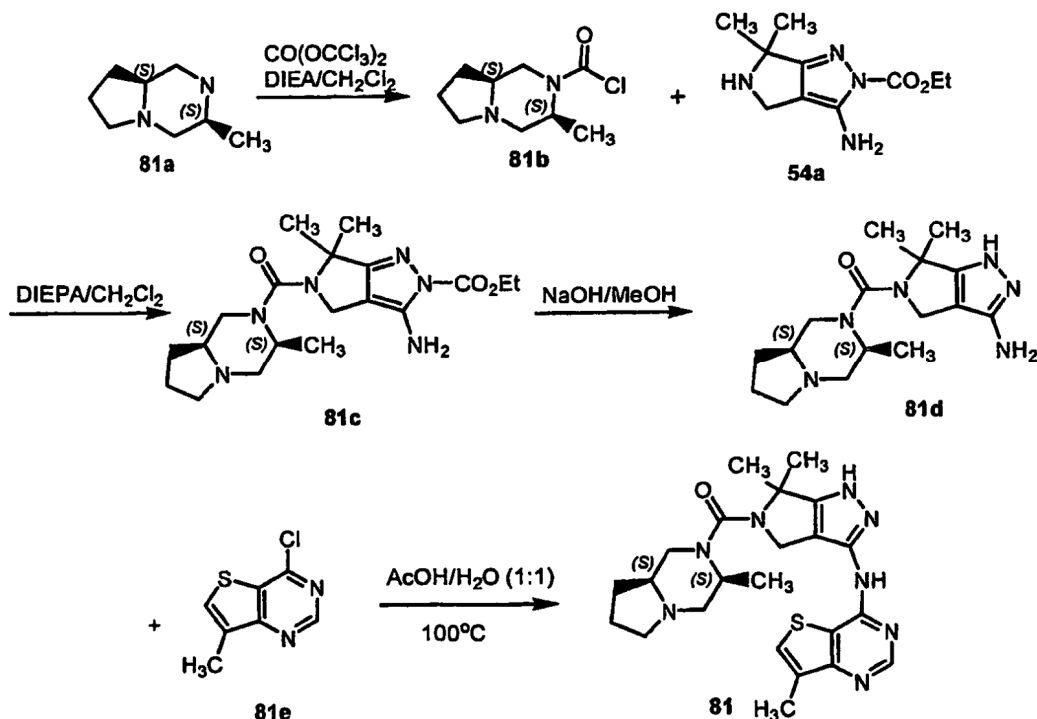
(continuación)

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p style="text-align: center;">76</p>	<p>6,6-dimetil-3-[[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 1,58 (m, 6 H), 2,22 (m, 6H), 4,76 (m, 1 H), 5,79 (m, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 5 H). APCI-EM: [M+H] 490.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 68g.</p>
 <p style="text-align: center;">77</p>	<p>3-[(5-fluoro-6-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD, una mezcla de rotámeros, sólo se indican los desplazamientos químicos de la forma principal) δ: 1,52 (s, 3 H), 1,63 (s, 3 H), 2,28-2,36 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,68-2,83 (m, 1 H), 4,43-4,65 (m, 2 H), 5,84-5,95 (m, 1 H), 7,18-7,41 (m, 5 H), 8,25 (s, 1 H). CLEM (APCI, M+H⁺): 454,2. Anal. (C₂₃H₂₈FN₇O₂•0,45 TFA•0,40 HOAc•0,20 H₂O) C, H, N. HPLC-Detección UV: 100% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-5-fluoro-6-metilpirimidina en lugar de 68g.</p>
 <p style="text-align: center;">78</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(9-metil-9H-pufin-6-il)amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo</p> <p>RMN ¹H (CD₃OD, una mezcla de rotámeros, sólo se indican los desplazamientos químicos de la forma principal) δ: 1,55 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 4,72-4,81 (m, 2H), 6,07-6,12 (m, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H), 8,14 (s, 1H), 8,44 (s, 1H). CLEM (APCI, M+H⁺): 476,2. Anal. (C₂₄H₂₉N₉O₂•1,87 TFA•0,73 H₂O): C, H, N. HPLC-Detección UV: 100% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 78 usando 6-cloro-9-metil-9H-purina en lugar de 68g.</p>
 <p style="text-align: center;">79</p>	<p>3-[(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,62 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,47-3,50 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,58-4,61 (m, 2H), 6,18-6,20 (m, 1H), 7,41-7,57 (m, 5H), 8,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H). CLEM 470 (M+H). Anal. (C₂₃H₂₈N₇O₃F•2,30 TFA•0,25 H₂O) C, H, N. HPLC >99% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-5-fluoro-2-metoxipirimidina en lugar de 68g.</p>

(continuación)

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p style="text-align: center;">80</p>	<p>3-[(5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxilato de (1<i>S</i>)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CH₃OD): δ 1,61 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,08-3,11 (m, 1H), 4,93-4,98 (m, 2H), 5,87-5,96 (m, 1H), 7,28-7,45 (m, 5H), 8,28 (a, 1H), 8,48 (a, 1H). CLEM 440 (M+H). Anal. (C₂₂H₂₆N₇O₂F•0,70 H₂O•0,30 hexano) C, H, N. HPLC = 90% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 68 usando 4-cloro-5-fluoropirimidina en lugar de 68g.</p>

Ejemplo 81: *N*-(6,6-dimetil-5-[[[(3*S*,8*aS*)-3-metilhexahidropirroló[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]carbonil]-1,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.



5

Preparación del Compuesto 81b: cloruro de (3*S*,8*aS*)-3-metilhexahidropirroló[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carbonilo

A una mezcla en agitación de trifosgeno (2,11 g, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C se le añadió DIPIA (1,8 ml, 1,5 equiv.) y (3*S*,8*aS*)-3-metiloctahidropirroló[1,2-*a*]pirazina (**81a**, 1 g, 7,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, dando un residuo, compuesto **81b**, que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional.

10

Preparación del Compuesto 81c: 3-amino-6,6-dimetil-5-[[[(3*S*,8*aS*)-3-metilhexahidropirroló[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]carbonil]-5,6-dihidropirroló[3,4-*c*]pirazol-2(4*H*)-carboxilato de etilo

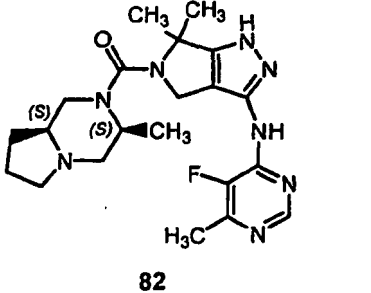
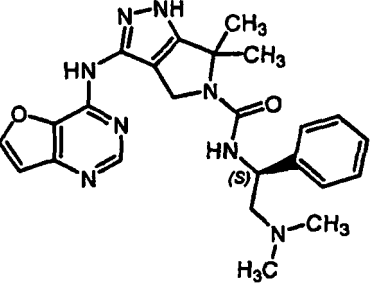
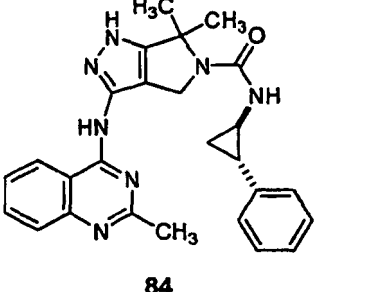
A una mezcla en agitación del compuesto I(*H*), 2-etil 3-amino-6,6-dimetilpirroló[3,4-*c*]pirazol-2,5(4*H*, 6*H*)-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo (5,65 g, 17,4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando sal HCl del compuesto **54a** en bruto. Una porción del residuo (**54a**, 1 g, 4,46 mmol) se añadió a una mezcla en agitación de cloruro de (3*S*,8*aS*)-3-metilhexahidropirroló[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-carbonilo (**81b**, 1,4 g, 2equiv.) en CH₂Cl₂ (20 ml), DIPEA (1,2 ml, 2equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con MeOH al

15

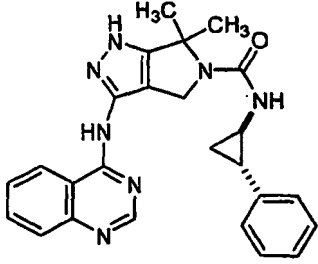
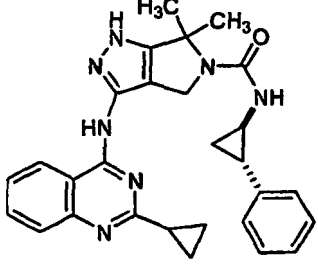
5-15%/DCM proporcionó el compuesto **81c**. RMN ¹H (CD₃)₂SO δ: 1,2 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 1,52 (m, 6H), 1,64 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,33 (m, 2H).

Preparación del Compuesto 81d: 6,6-dimetil-5-[(3S,8aS)-3-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil]-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina

- 5 A una solución en agitación de 3-amino-6,6-dimetil-5-[(3S,8aS)-3-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil]-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo (**81c**, 613 mg, 1,60 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió NaOH ac. al (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado, se secó y se concentró, dando el compuesto **81d**.
- 10 A una solución en agitación del compuesto **81d** (0,150 g, 0,47 mmol) en ácido acético al 50%/agua (4 ml) se le añadió 4-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina (175 mg, 2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a una temperatura de 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep., proporcionando el compuesto **81**, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃)₂SO δ: 1,23 (m, 2H), 1,62 (d, 6H), 1,69 (m, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p style="text-align: center;">82</p>	<p><i>N</i>-(5-fluoro-6-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-[(3S,8aS)-3-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil]-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-amina</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO δ: 1,23 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,59 (d, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,90 (t, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 8,23 (s, 1H).</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 81 usando 4-cloro-5-fluoro-6-metilpirimidina en lugar de 81e.</p>
 <p style="text-align: center;">83</p>	<p><i>N</i>-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-3-(furo[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,74 (s, 3H) 1,80 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 4,70 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,41-5,45 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 4H), 8,25 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 3,0 Hz, 1H). CLEM461(M+H). Anal. (C₂₄H₂₈N₈O₂•2,40TFA•0,40 H₂O) C, H, N. HPLC = 95% de pureza</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 54 usando 4-clorofuro[3,2-d]pirimidina (preparada de acuerdo con el procedimiento indicado en el documento WO 2004013141 páginas 131-133) en lugar de 54i.</p>
 <p style="text-align: center;">84</p>	<p>3-[(2-metilquinazolin-4-il)amino]-6,6-dimetil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,12-1,25 (m, 2H), 1,79 (d, J = 3,78 Hz, 6H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,77-2,86 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 7,09-7,18 (m, 3H), 7,24 (t, J = 7,55 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,55 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,31 Hz, 1H). Anal. (C₂₆H₂₇N₇O•0,3 HOAc•0,5 H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-metilquinazolina en lugar de 31c.</p>

(continuación)

Estructura y Nº de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p style="text-align: center;">85</p>	<p>3-(quinazolin-4-ilamino)-6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,12-1,27 (m, 2H), 1,79 (d, J = 3,53 Hz, 6H), 2,03-2,16 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 6,42, 3,15 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 7,08-7,19 (m, 3H), 7,24 (t, J = 7,68 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7,55 Hz, 1H), 7,77-7,96 (m, 2H), 8,35 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,71 (s, 1 H). Anal. (C₂₅H₂₅N₇O•0,3 HOAc•0,6 H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloroquinazolina en lugar de 31c.</p>
 <p style="text-align: center;">86</p>	<p>3-[(2-ciclopropilquinazolin-4-il)amino]-6,6-dimetil-N-[<i>trans</i>-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxamida.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,00-1,11 (m, J = 6,55 Hz, 2H), 1,11-1,24 (m, 4H), 1,79 (d, J = 3,53 Hz, 6H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,14-2,27 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 7,07-7,18 (m, 3H), 7,24 (t, J = 7,68 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,43 Hz, 1H), 7,67-7,76 (m, 1H), 7,81 (t, J = 7,55 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,06 Hz, 1 H). Anal. (C₂₈H₂₉N₇O•0,2 HOAc•0,6 H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 31 usando 4-cloro-2-ciclopropilquinazolina en lugar de 31c.</p>

Ensayo Biológico Datos Ki y Datos de Ensayo Celulares

- La clonación, expresión y purificación del dominio quinasa PAK4 (PAK4 KD) recombinante: El ADNc que codifica la PAK4 se amplificó a partir del clon EST (Nº 12) (adquirido de Research Genetics) usando PCR. En la PCR se usó P33 (ACATATG TCC CATGAGCAGT TCCGGGCTGC CCTGCAGCT) y P34 (CTCA TGGGTGCTTC AGCAGCTCGG CTGCCGT-GGC) como el cebador 5' y el cebador 3' respectivamente. El producto amplificado de la PCR se clonó en el vector Topo (Invitrogen Inc.) y se verificó por secuenciación de ADN. Después PAK4 KD se subclonó en el plásmido de expresión pET28a (+), pET24a(+) o pGST4.5. Los plásmidos recombinantes que contenían PAK4 KD se transformaron en células BL21(DE3) para la expresión de la proteína recombinante. La producción de PAK4 KD se indujo a 27 °C por la adición de IPTG en las células. Después las células se recogieron y se sometieron a lisis para la purificación de la proteína. Para la purificación, se usaron la columna Ni-NTA (pET28a(+), pET24a(+)) y la columna glutatión (pGST4.5). La proteína purificada se expuso después a trombina para escindir las etiquetas N terminales heredadas de los plásmidos de expresión y así se obtuvo el PAK4 KD que se usó para el ensayo de Ki de la presente invención.
- Condiciones del ensayo enzimático del dominio quinasa PAK4: la actividad enzimática de PAK4 KD se midió para determinar su capacidad para catalizar la transferencia de un resto fosfato de un trifosfato nucleósido a una cadena lateral de aminoácidos de un péptido disponible en el mercado (secuencia de aminoácidos EVPRRKSLVGTPYWM). La conversión de ATP a ADP acompaña la reacción catalítica. La producción de ADP a partir de ATP catalizada por PAK4 KD se acopló a la oxidación de NADH mediante las actividades de la piruvato quinasa (PK) y la lactato deshidrogenasa (LDH). La conversión de NADH a NAD⁺ se controló por la disminución en la absorbancia a 340 nm ($\epsilon_{340} = 6,22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$) usando un SPECTRAMAX 190 de Molecular Devices junto con el Biomec FX. Las soluciones de reacción típicas contienen fosfoenolpiruvato 2 mM, NADH 0,35 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, péptido 0,4 mM (EVPRRKSLVGTPYWM) ATP 0,04 mM, PK 1 unidad/ml, LDH 1 unidad/ml, Tween 20 al 0,01% en HEPES 50 mM, pH 7,5. Los ensayos comenzaron con la adición de PAK4 KD 25 nM. La Ki de PAK KD de cada compuesto de la invención (el inhibidor) se calculó basándose en el múltiple de números de inhibición porcentaje del inhibidor a diferentes concentraciones de inhibidor. El péptido (secuencia de aminoácidos EVPRRKSLVGTPYWM) se adquirió en American Peptide Company. El NADH, MgCl₂, HEPES, DTT, ATP y PK/LDH se adquirieron en Sigma. El Tween 20 se adquirió en Calbiochem.
- Se usó un procedimiento ELISA de tipo sándwich para medir la actividad PAK4 quinasa en células completas. El nivel de fosforilación dependiente de PAK4 de GEF-H1b puede determinarse controlando la unión de un anticuerpo fosfoespecífico a GEF-H1b. Se usó una línea celular HEK 293 modificada en el bioensayo y se modificó por ingeniería genética para sobreexpresar tanto GEF-H1b como el dominio quinasa (KD) de PAK4. El KD de PAK4 es inducible en esta línea celular por tetraciclina (Trex system, invitrogen). Esta línea celular se denominó TR-293-KDG.

Para establecer un evento de fosforilación en GEF-H1, las células se indujeron con doxiciclina para expresar PAK4 KD. Los pocillos de control negativos no recibieron inducción. El efecto de la sustancia candidata se midió como la capacidad para bloquear este evento de fosforilación.

- 5 Se preparó una placa ELISA por revestimiento previo de las placas con un anticuerpo de captura (anticuerpo monoclonal α -HA-tag de ratón) bloqueado con BSA y se lavó en tween 20 al 0,1% en solución salina tamponada con tris (TBST). Las placas de cultivo de tejido (previamente revestidas con poli-D-lisina) se sembraron con células TR-293-KDG. Las células TR-293-KDG se indujeron para expresar PAK4 KD con doxiciclina durante una noche y posteriormente y de manera concomitante se trataron con sustancias candidatas o diluyentes en una exposición continua durante 3 horas adicionales. Después las células se sometieron a lisis con un tampón RIPA modificado
- 10 complementado con inhibidores de la proteasa. Después, los lisados recientes de células completas se añadieron a la placa ELISA durante 2 horas. Entre todas las etapas posteriores las placas se lavaron 4 veces con TBST. Se añadió anticuerpo de detección (que reconoce el epítipo fosfoespecífico en GEF-H1b) durante 1 hora, seguido de la adición de un anticuerpo secundario α - conejo de cabra unido a enzima durante 45 minutos.
- 15 El desarrollo del color del anticuerpo unido a la enzima se realizó con un sustrato de peroxidasa, ABTS (Moss, Inc.) con absorbancia a 405 nM leída con un espectrómetro después de 30 minutos de incubación. Los valores CE50 se calcularon por un ajuste de curva sigmoidea usando un análisis de cuatro parámetros.
- Datos Ki del dominio quinasa PAK4 y datos CE50 del ensayo celular PAK4 de los compuestos de los **Ejemplos 1-86**:

Ej. Nº	Datos KI (μ M)	CE50 (nM)
1	0,041	>2000
2	0,014	36
3	0,011	16
4	0,11	
5	0,22	87
6	0,0028	0,94
7	0,087	>4000
8	0,61	
9	0,27	>4000
10	0,12	>4000
11	0,96	
12	0,038	78
13	N/A	>4000
14	0,27	
15	0,090	500
16	0,076	1267
17	0,77	
18	0,34	
19	0,19	
20	0,090	1199
21	0,24	
22	0,72	
23	0,14	>4000
24	0,64	
25	0,78	

(continuación)

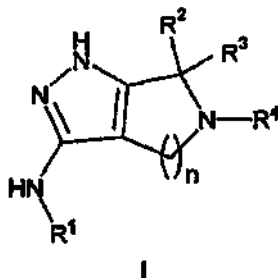
Ej. N°	Datos KI (μM)	CE50 (nM)
26	0,22	
27	0,20	
28	0,27	
29	0,66	
30	0,080	968
31	0,020	103
32	0,0035	19
33	0,047	618
34	0,021	778
35	0,26	262
36		>4000
37	0,27	805
38	0,096	1470
39		>4000
40	0,018	98
41	0,024	147
42	0,094	610
43	0,45	>4000
44	0,23	>4000
45	0,025	32
46	0,0072	21
47	0,37	401
48	1	
49	0,16	332
50	0,016	340
51	0,018	31
52	0,0035	19
53	0,067	1745
54	0,14	
55		>4000
56	0,24	570
57	0,94	
58	0,014	2,5
59	0,17	2,4
60	0,040	<3,9

ES 2 365 245 T3

61	0,022	19
62	0,015	15
63	0,02	<3,9
64	0,003	<3,9
65	0,68	67,13
66	0,17	<3,9
67	0,28	20,
68	0,0067	20
69	0,0019	3,0
70	0,0088	1,9
71	0,0052	
72	0,016	4,4
73	0,0016	<3,9
74	0,0036	<3,9
75	0,0052	<3,9
76	0,0083	<3,9
77	0,093	69
78	0,33	>4000
79	0,039	<3,9
80	0,12	20
81	0,084	
82	2,5	
83	0,058	84
84	0,034	455
85	0,10	
86	0,055	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



en la que:

- 5 R^1 se elige entre heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros sustituido con 1 a 6 R^5 , en el que dos R^5 adyacentes cualesquiera junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de 4-7 miembros condensado, y dicho anillo condensado está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 R^f ; cada uno de R^2 y R^3 está seleccionado independientemente entre -H, perfluoroalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , -(alquilenilo C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_6), alquilenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , -(L)_m-haluro, -(L)_m-CN, -(L)_m-OH, -(L)_m-NH₂, -(L)_m-(monoalquilamino C_1-C_6) y -(L)_m-(dialquilamino C_2-C_8), con la condición de que R^2 y R^3 no sean los dos H; o R^2 y R^3 pueden formar un anillo seleccionado entre cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilenilo C_4-C_8 y heterociclilo de 3-6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 2 grupos seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , oxo, -(alquilenilo C_1-C_3)_m-haluro, -(alquilenilo C_1-C_3)_m-CN, -(alquilenilo C_1-C_3)_m-OH, -(alquilenilo C_1-C_3)_m-NH₂, -(alquilenilo C_1-C_3)_m-(monoalquilamino C_1-C_6) y -(alquilenilo C_1-C_3)_m-(dialquilamino C_2-C_8); R^4 está seleccionado entre R^a , -C(O) R^a , -C(O)NR^aR^b, -C(O)OR^a, -C(O)CH(R^a)R^a, -C(O)NHCH(R^a)R^b, -C(O)OCH(R^a)R^b, -C(O)CH(R^a)CH(R^a)R^b, -C(O)SR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b y -S(O)₂OR^a, en los que R^i es H o alquilo C_1-C_3 ;
- 10 cada R^6 está seleccionado independientemente entre R^c , -(L)_m-haluro, -(L)_m-CN, -(L)_m-C(O)R^c, -(L)_m-C(O)OR^c, -(L)_m-C(O)NR^cR^d, -(L)_m-C(O)SR^c, -(L)_m-OR^c, -(L)_m-OC(O)R^c, -(L)_m-OC(O)NR^cR^d, -(L)_m-NO₂, -(L)_m-NR^cR^d, -(L)_m-N(R^c)C(O)R^d, -(L)_m-N(R^c)C(O)OR^d, -(L)_m-NR^cS(O)R^d, -(L)_m-NR^cS(O)OR^d, -(L)_m-NR^cS(O)₂R^d, -(L)_m-NR^cS(O)₂OR^d, -(L)_m-SR^c, -(L)_m-S(O)R^c, -(L)_m-S(O)OR^c, -(L)_m-S(O)OR^c, -(L)_m-S(O)₂R^c, -(L)_m-S(O)₂OR^c, -(L)_m-S(O)NR^cR^d, -(L)_m-O-L-NR^cR^d, -(L)_m-O-L-OR^c y -(L)_m-NR^c-L-OR^d;
- 15 cada R^a , R^b , R^c y R^d está seleccionado independientemente entre H, -(L)_m-(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_{12} , -(alquilenilo C_1-C_3)_m-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -(cicloalquilenilo C_3-C_5)_m-(alquilenilo C_2-C_{12}), -(L)_m-(cicloalquilenilo C_4-C_{12}), -(cicloalquilenilo C_3-C_5)_m-(alquinilo C_2-C_{12}), -(L)_m-(heterociclilo de 3-12 miembros), -(L)_m-(arilo C_6-C_{10}) y -(L)_m-(heteroarilo de 5-12 miembros), cada R^a , R^b , R^c y R^d está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f ; R^a y R^b , o R^c y R^d , junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo seleccionado entre heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f ;
- 20 cada R^f está seleccionado independientemente entre oxo, -(alquilenilo C_1-C_3)_m-(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_{12} , alquilenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , -(alquilenilo C_1-C_3)_m-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquilenilo C_1-C_3)_m-(heterociclilo de 3-7 miembros), -(alquilenilo C_1-C_3)_m-(heteroarilo de 5-7 miembros), -(L)_m-haluro, -(L)_m-CN, -(L)_m-C(O)R^k, -(L)_m-C(O)OR^k, -(L)_m-C(O)NR^kR^l, -(L)_m-OR^k, -(L)_m-OC(O)R^k, -(L)_m-NO₂, -(L)_m-NR^kR^l, -(L)_m-N(R^k)C(O)R^l, -(L)_m-O-L-NR^kR^l, -(L)_m-SR^k, -(L)_m-S(O)R^k, -(L)_m-S(O)₂R^k, cada R^f está opcional e independientemente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , haluro y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;
- 25 cada R^k y R^l es independientemente -H, -OH, perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_8 , -(alquilenilo C_1-C_3)_m-(cicloalquilo C_3-C_8) o -(alquilenilo C_1-C_3)_m-(heterociclilo de 3 a 6 miembros). R^k y R^l pueden formar opcionalmente un anillo seleccionado entre heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-7 miembros, el anillo mencionado está opcionalmente sustituido adicionalmente por 1 a 2 grupos seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , oxo, -(C_1-C_3 alquilenilo)_m-haluro, -(alquilenilo C_1-C_3)_m-CN, -(alquilenilo C_1-C_3)_m-OH, -(alquilenilo C_1-C_3)_m-NH₂, -(alquilenilo C_1-C_3)_m-(monoalquilamino C_1-C_6) y -(alquilenilo C_1-C_3)_m-(dialquilamino);
- 30 cada L es independientemente un radical bivalente seleccionado entre -(alquilenilo C_1-C_8)-, -(cicloalquilenilo C_3-C_7)-, -(alquilenilo C_1-C_6)-(cicloalquilenilo C_3-C_7)- y -(cicloalquilenilo C_3-C_7)-(alquilenilo C_1-C_8)-;
- 35 cada m es independientemente 0 ó 1; y n es 1, 2 ó 3;

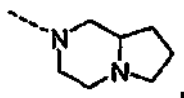
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1.

50 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que cada R^2 y R^3 está seleccionado independientemente entre H,

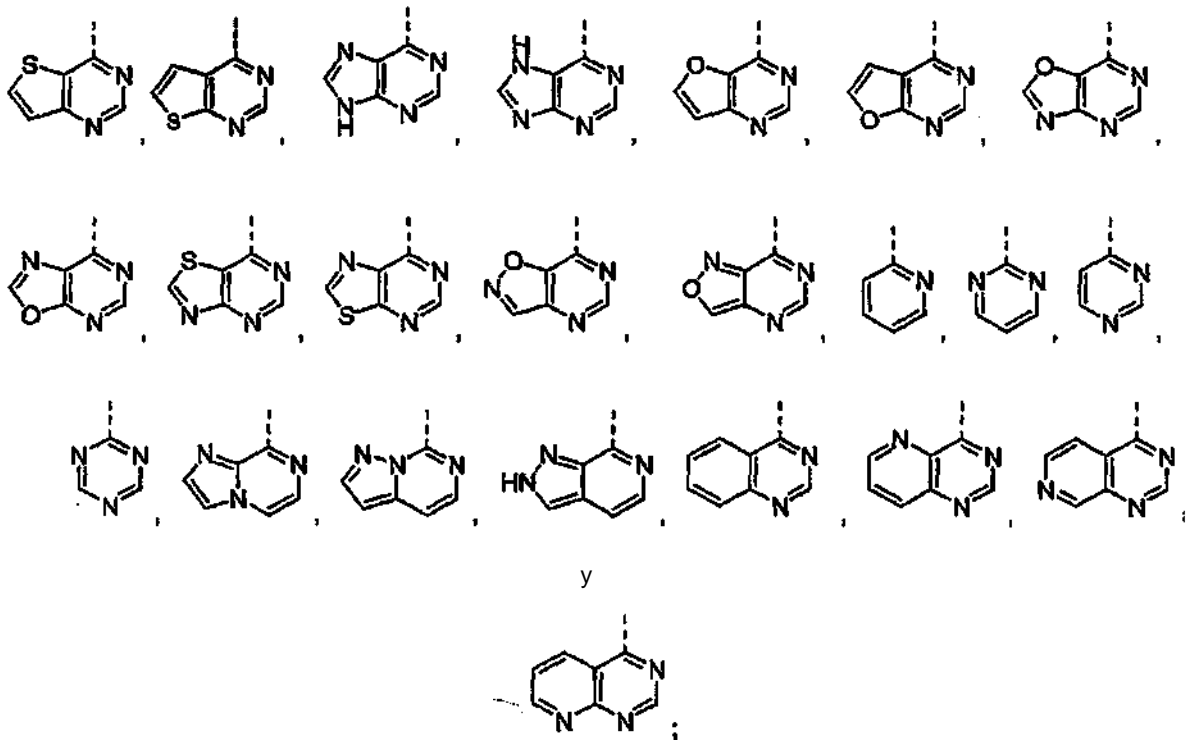
alquilo C₁-C₃ sin sustituir y cicloalquilo C₃-C₅ sin sustituir, o R² y R³ forman un anillo seleccionado entre ciclopropilo sin sustituir, ciclobutilo sin sustituir y ciclopentilo sin sustituir.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R² es metilo sin sustituir y R³ es metilo sin sustituir.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ es -C(O)NHCH(R^a)R^b.
- 5 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ es -C(O)OCH(R^a)R^b.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ es -C(O)CH(R^b)CH(R^a)R^b.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que R^a está seleccionado entre -(alquileo C₁-C₃)_m-fenilo, -(alquileo C₁-C₃)_m-(heteroarilo de 5-12 miembros), -(alquileo C₁-C₃)_m-(cicloalquilo C₃-C₁₂) y -(alquileo C₁-C₃)_m-(heterociclilo de 3-12 miembros), y R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f, R^b está
10 seleccionado entre alquilo C₁-C₈ sustituido con -NR^kR^k, y -(alquileo C₁-C₃)_m-(heterociclilo C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido con 1-6 R^f.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R^b es un grupo metilo sustituido con -NR^kR^k.
10. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R^a está seleccionado entre fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros, R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con
15 1-6 R^f, R^b es un grupo metilo sustituido con NR^kR^k.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R⁴ es -C(O)NR^aR^b, en el que R^b está seleccionado entre H y alquilo C₁-C₃.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R⁴ es -C(O)OR^a.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R⁴ es -C(O)CH(R^b)R^a, en el que R^b está
20 seleccionado entre H y alquilo C₁-C₃.
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que R^a está seleccionado entre -(cicloalquileo C₃-C₅)-fenilo, -(cicloalquileo C₃-C₅)-(heteroarilo de 5-12 miembros) y -(cicloalquileo C₃-C₅)-(heterociclilo de 3-12 miembros), R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R^a es -(ciclopropileno)-fenilo, R^a está opcionalmente sustituido
25 adicionalmente con 1-6 R^f.
16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1, R⁴ es -C(O)NR^aR^b, y en el que R^a y R^b forman un anillo seleccionado entre heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, conteniendo dicho anillo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f.
- 30 17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que el anillo formado por R^a y R^b está seleccionado entre piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo y



y el anillo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 R^f.

18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ está seleccionado entre:



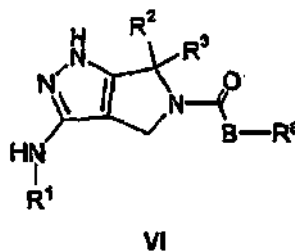
y

5 R^1 está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R^5 .

19. El compuesto de la reivindicación 18, en el que cada R^5 es independientemente $-(L^1)_m$ -(perfluoroalquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ - $(cicloalquilo\ C_2-C_4)$, $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -
 10 $(heterociclilo\ de\ 3-4\ miembros)$ opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C_1-C_3 , $-(L^1)_m$ -haluro, $-(L^1)_m$ -CN, $-(L^1)_m$ -
 $C(O)R^k$, $-(L^1)_m$ - $C(O)OR^k$, $-(L^1)_m$ - $C(O)NR^kR^l$, $-(L^1)_m$ - $C(O)SR^l$, $-(L^1)_m$ - OR^k , $-(L^1)_m$ - $OC(O)R^k$, $-(L^1)_m$ - $OC(O)NR^lR^k$, $-(L^1)_m$ -
 15 NO_2 , $-(L^1)_m$ - NR^kR^l , $-(L^1)_m$ - $(R)C(O)R^l$, $-(L^1)_m$ - $N(R^k)C(O)OR^l$, $-(L^1)_m$ - $O-L^1-NR^kR^l$, $-(L^1)_m$ - $O-L^1-OR^k$, $-(L^1)_m$ - $NR^l-L^1-OR^k$, $-(L^1)_m$ -
 SR^k , $-(L^1)_m$ - $S(O)R^k$, $-(L^1)_m$ - $S(O)OR^k$, $-(L^1)_m$ - $S(O)NR^lR^k$, $-(L^1)_m$ - $S(O)_2R^k$, $-(L^1)_m$ - $S(O)_2OR^k$ o $-(L^1)_m$ - $S(O)_2NR^lR^k$, en los que cada R^l y R^k es independientemente H, OH, alquilo C_1-C_3 o perfluoroalquilo C_1-C_3 , o R^l y R^k en el mismo nitrógeno forman un anillo de 3-4 miembros seleccionado entre aziridinilo y azetidínulo; L^1 es un radical bivalente seleccionado entre $-(alquileo\ C_1-C_3)-$, $-(cicloalquileo\ C_3-C_4)-$, $-(heterocicileno\ de\ 3-4\ miembros)-$, $-(alquileo\ C_1-C_3)-(cicloalquileo\ C_3-C_4)-$, $-(cicloalquileo\ C_3-C_4)-(alquileo\ C_1-C_3)-$, $-(alquileo\ C_1-C_3)-(heterocicileno\ de\ 3-4\ miembros)-$ y $-(heterocicileno\ de\ 3-4\ miembros)-(alquileo\ C_1-C_3)-$.

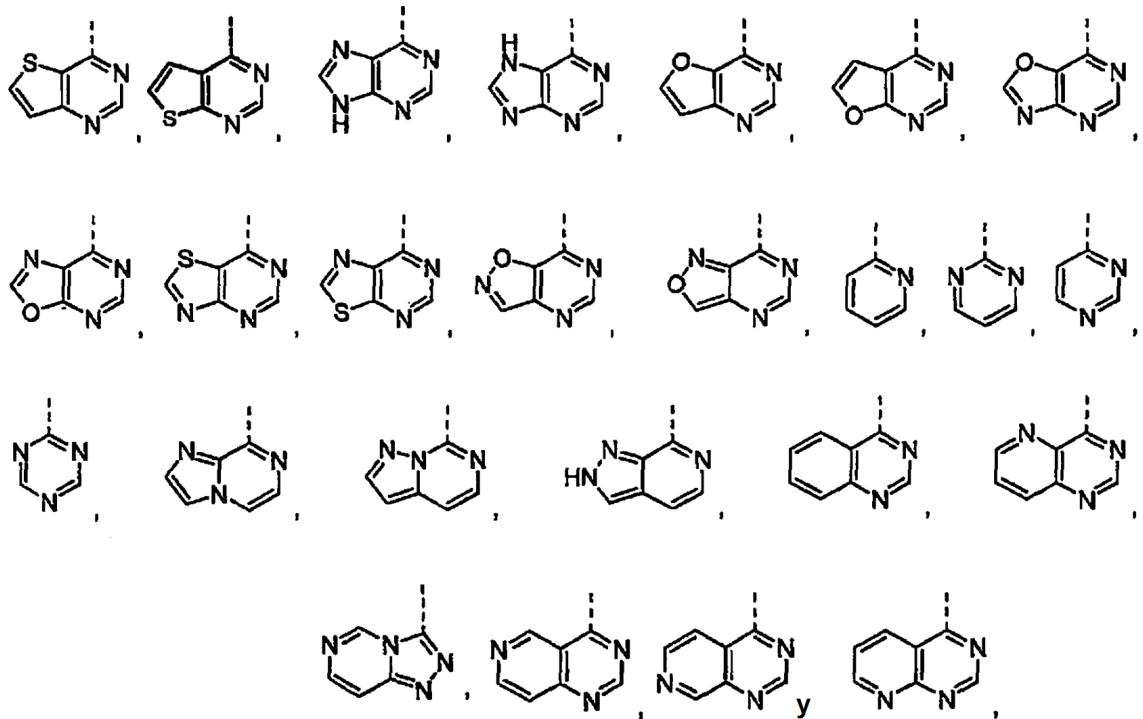
20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que cada R^5 es independientemente haluro o alquilo C_1-C_3 .

21. Un compuesto de fórmula VI,



20 en la que:

B es un enlace, $-CHR^t$, $-O-$ o $-NH-$, en los que R^t es H o alquilo C_1-C_3 ;
 R^1 está seleccionado entre



y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R⁶;

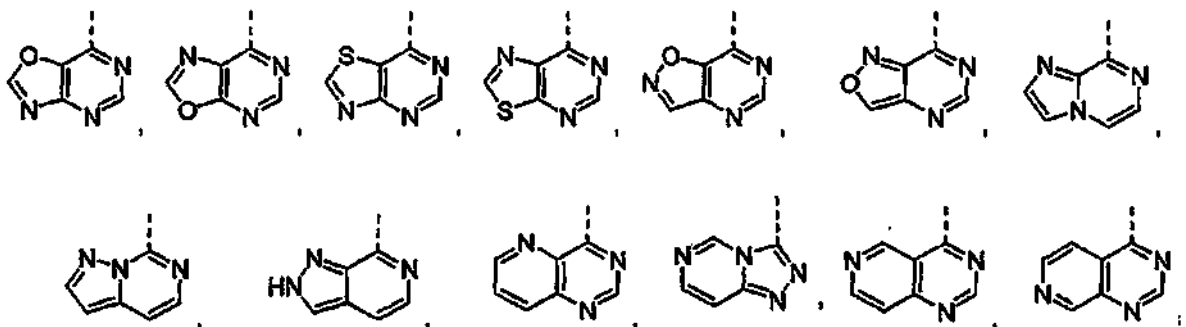
R² es alquilo C₁-C₃ sin sustituir, R³ es alquilo C₁-C₃ sin sustituir, o R² y R³ forman un anillo seleccionado entre ciclopropilo sin sustituir y ciclobutilo sin sustituir;

5 cada R⁶ es independientemente R^x;
 cada R^x es independientemente -(L¹)_m-(perfluoroalquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -
 (alqueno C₁-C₃)_m-(cicloalquilo C₃-C₄), -(alqueno C₁-C₃)_m-(heterociclilo de 3-4 miembros) opcionalmente
 sustituido con 1-2 alquilo C₁-C₃, -(L¹)_m-haluro, -(L¹)_m-CN, -(L¹)_m-C(O)R^k, -(L¹)_m-C(O)OR^k, -(L¹)_m-C(O)NR^kR^l, -
 10 (L¹)_m-C(O)SR^j, -(L¹)_m-OR^k, -(L¹)_m-OC(O)R^k, -(L¹)_m-OC(O)NR^kR^l, -(L¹)_m-NO₂, -(L¹)_m-NR^kR^j, -(L¹)_m-N(R^k)C(O)R^l, -
 (L¹)_m-N(R^k)C(O)OR^l, -(L¹)_m-O-L¹-NR^kR^j, -(L¹)_m-O-L¹-OR^k, -(L¹)_m-NR^k-L¹-OR^k, -(L¹)_m-SR^k, -(L¹)_m-S(O)R³, -(L¹)_m-
 S(O)OR^k, -(L¹)_m-S(O)NR^kR^l, -(L¹)_m-S(O)₂R^k, -(L¹)_m-(O)₂OR^k o -(L¹)_m-S(O)₂NR^kR^l, en los que cada R^j y R^k es
 independientemente H, OH, alquilo C₁-C₃ o perfluoroalquilo C₁-C₃, o R^j y R^k en el mismo nitrógeno forman un
 anillo de 3-4 miembros seleccionado entre aziridinilo y azetidino; L¹ es un radical bivalente seleccionado entre -
 15 (alqueno C₁-C₃)-, -(cicloalqueno C₃-C₄)-, -(heterociclileno de 3-4 miembros)-, -(alqueno C₁-C₃)-(cicloalqueno
 C₁-C₄)-, -(cicloalqueno C₃-C₄)-(alqueno C₁-C₃)-, -(alqueno C₁-C₃)-(heterociclileno de 3-4 miembros)- y -
 (heterociclileno de 3-4 miembros)-(alqueno C₁-C₃)-;
 R^a está seleccionado entre -(cicloalqueno C₃-C₇)-fenilo, -(cicloalqueno C₃-C₇)-(heteroarilo de 5-12 miembros, -
 (cicloalqueno C₃-C₇)-(heterociclilo de 3-12 miembros) y -(cicloalqueno C₃-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₁₂), R^a está
 20 opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x; y
 cada m es independientemente 0 ó 1;

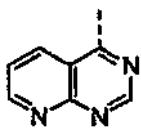
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 21, en el que B es -O-, R² es metilo sin sustituir y R³ es metilo sin sustituir.

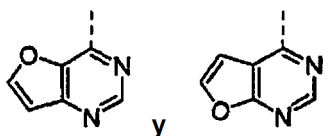
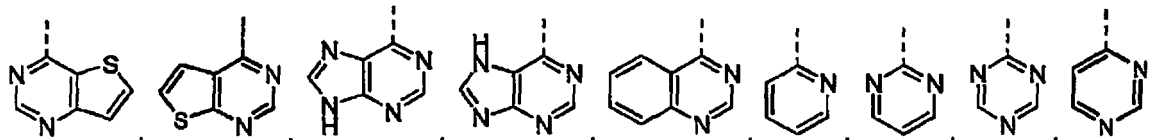
23. El compuesto de la reivindicación 21 ó 22, en el que R¹ está seleccionado entre



25 y

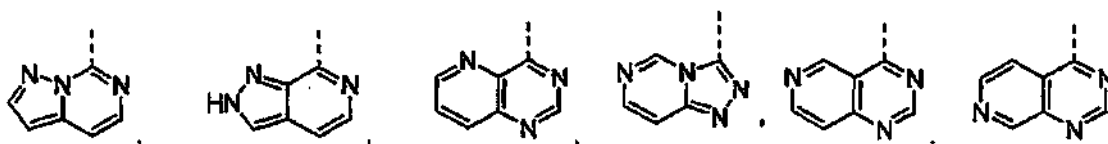
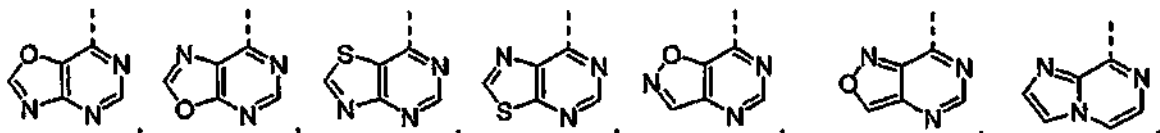


24. El compuesto de la reivindicación 21 ó 22, en el que R¹ está seleccionado entre

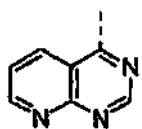


25. El compuesto de la reivindicación 21, en el que B es -NH-, R² es metilo sin sustituir y R³ es metilo sin sustituir.

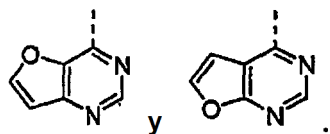
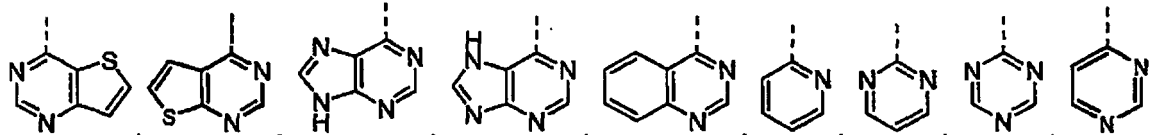
5 26. El compuesto de la reivindicación 25, en el que R¹ está seleccionado entre



y



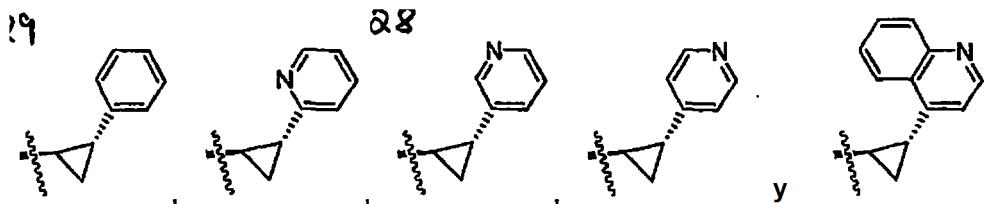
27. El compuesto de la reivindicación 25, en el que R¹ está seleccionado entre



10

28. El compuesto de cualquiera de la reivindicaciones 21 a 27, en el que R^a está seleccionado entre -ciclopropileno-fenilo, -ciclopropileno-(heteroarilo de 5-12 miembros) y -ciclopropileno-(heterociclilo de 3-12 miembros), R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x.

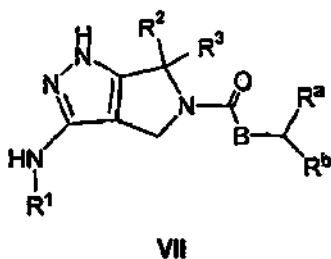
29. El compuesto de la reivindicación 28, en el que R^a está seleccionado entre



en los que la estereoquímica indicada representa que los dos sustituyentes del grupo ciclopropileno son *trans*, R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x .

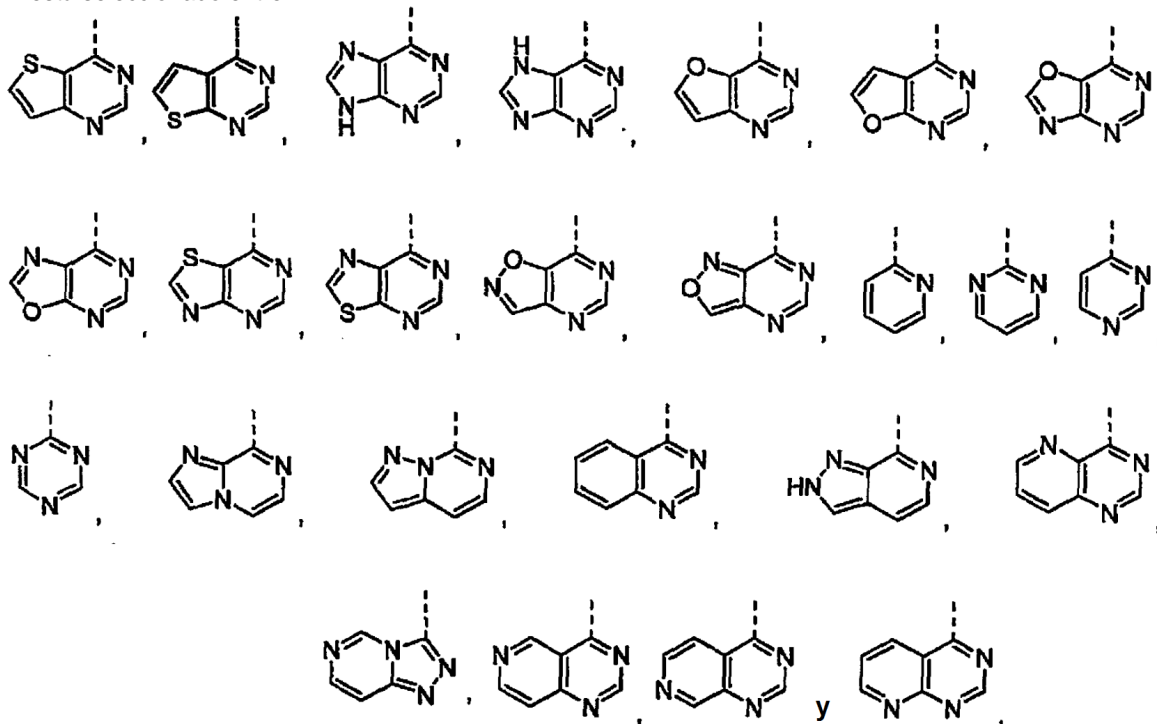
5 30. El compuesto de la reivindicación 29, en el que la estereoquímica indicada representa la estereoquímica absoluta en los centros de carbono del grupo ciclopropileno.

31. Un compuesto de fórmula VII,



en la que:

10 B es un enlace, $-CHR^1$, $-O-$ o $-NH-$, en el que R^1 es H o alquilo C_1-C_3 ;
 R^1 está seleccionado entre



15 y R^1 está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 R^6 ;
 R^2 es alquilo C_1-C_3 sin sustituir, R^3 es alquilo C_1-C_3 sin sustituir, o R^2 y R^3 forman un anillo seleccionado entre ciclopropilo sin sustituir y ciclobutilo sin sustituir;
 R^a está seleccionado entre $-(L^2)_m$ -fenilo, $-(L^2)_m$ -(heteroarilo de 5-12 miembros), $-(L^2)_m$ -(cicloalquilo C_3-C_{12}) y -

(L²)_m-(heterociclilo de 3-12 miembros), en los que L² es un radical bivalente seleccionado entre -(alquileo C₁-C₃)-, -(cicloalquileo C₃-C₄)-, -(alquileo C₁-C₃)-(cicloalquileo C₃-C₄)-, -(cicloalquileo C₃-C₄)-(alquileo C₁-C₃)-, -O-, -(alquileo C₁-C₃)-O- y -O-(alquileo C₁-C₃)- y R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x;

5 R^b es -(alquileo C₁-C₆)_m-NR^pR^q, en el que cada R^p y R^q es independientemente H, alquilo C₁-C₃, o R^p y R^q forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre O y N, estando dicho heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre haluro y alquilo C₁-C₃; cada R^b es independientemente R^x;

10 cada R^x es independientemente -(L¹)_m-(perfluoroalquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₆, -(alquileo C₁-C₃)_m-(cicloalquilo C₃-C₄), -(alquileo C₁-C₃)_m-(heterociclilo de 3-4 miembros) opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C₁-C₃, -(L¹)_m-haluro, -(L¹)_m-CN, -(L¹)_m-C(O)R^k, -(L¹)_m-C(O)OR^k, -(L¹)_m-C(O)NR^kR^j, -(L¹)_m-C(O)SR^j, -(L¹)_m-OR^k, -(L¹)_m-OC(O)R^k, -(L¹)_m-OC(O)NR^kR^j, -(L¹)_m-NO₂, -(L¹)_m-NR^kR^j, -(L¹)_m-N(R^k)C(O)R^j, -(L¹)_m-N(R^k)C(O)OR^j, -(L¹)_m-O-L¹-NR^kR^j, -(L¹)_m-O-L¹-OR^k, -(L¹)_m-NR^j-L¹-OR^k, -(L¹)_m-SR^k, -(L¹)_m-S(O)R^k, -(L¹)_m-S(O)OR^k, -(L¹)_m-S(O)NR^kR^j, -(L¹)_m-S(O)₂R^k, -(L¹)_m-S(O)₂NR^kR^j, en los que cada R^j y R^k es independientemente H, OH, alquilo C₁-C₃ o perfluoroalquilo C₁-C₃, o R^j y R^k en el mismo nitrógeno forman un anillo de 3-4 miembros seleccionado entre aziridinilo y azetidinilo; L¹ es un radical bivalente seleccionado entre -(alquileo C₁-C₃)-, -(cicloalquileo C₃-C₄)-, -(heterociclileno de 3-4 miembros)-, -(alquileo C₁-C₃)-(cicloalquileo C₃-C₄)-, -(cicloalquileo C₃-C₄)-(alquileo C₁-C₃)-, -(alquileo C₁-C₃)-(heterociclileno de 3-4 miembros)- y -(heterociclileno de 3-4 miembros)-(alquileo C₁-C₃)-; y cada m es independientemente 0 ó 1;

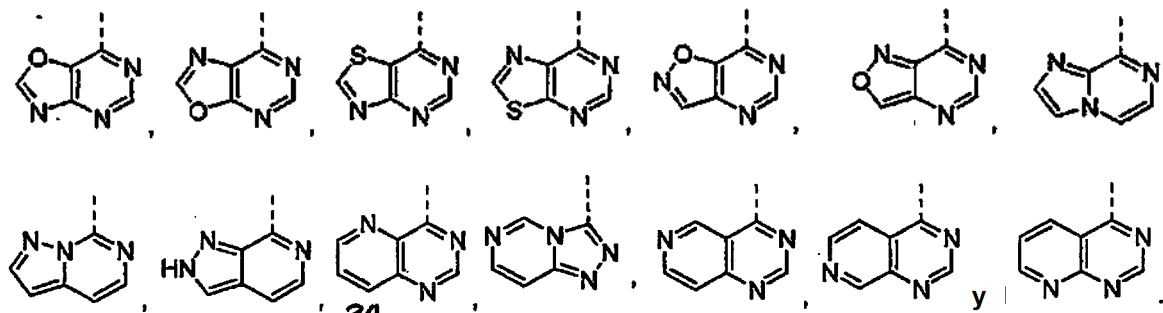
20 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. El compuesto de la reivindicación 31, en el que B, R^a, R^b y el carbono que los conecta forman un centro quiral S en el carbono.

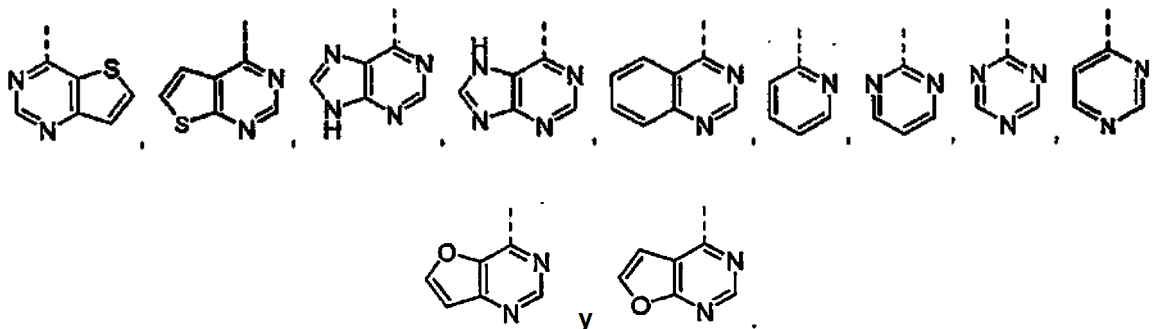
33. El compuesto de la reivindicación 32, en el que el compuesto es no menos del 90% enantioméricamente puro en relación con el centro quiral S.

25 34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 31-33, en el que B es -O-, R² es metilo sin sustituir y R³ es metilo sin sustituir.

35. El compuesto de la reivindicación 34, en el que R¹ está seleccionado entre

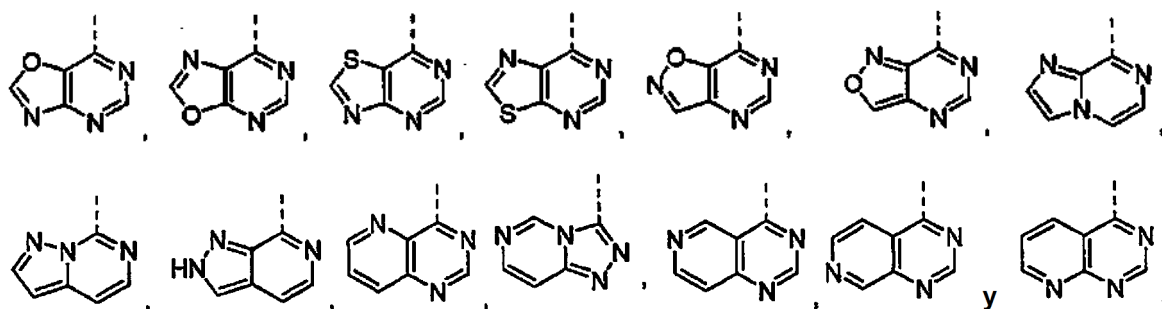


30 36. El compuesto de la reivindicación 34, en el que R¹ está seleccionado entre

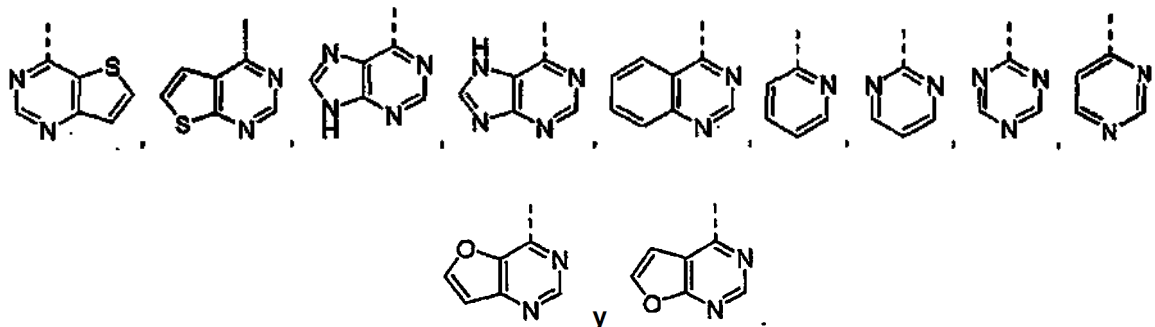


37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 31-33, en el que B es -NH-, R² es metilo sin sustituir y R³ es metilo sin sustituir.

35 38. El compuesto de la reivindicación 37, en el que R¹ está seleccionado entre



39. El compuesto de la reivindicación 37, en el que R¹ está seleccionado entre



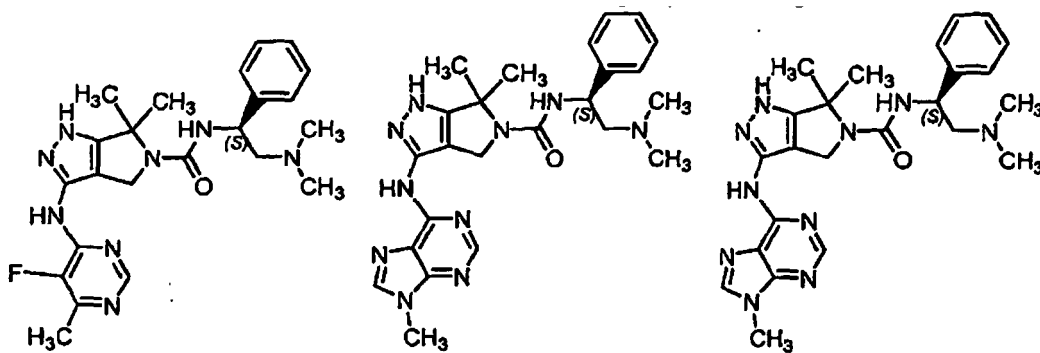
5

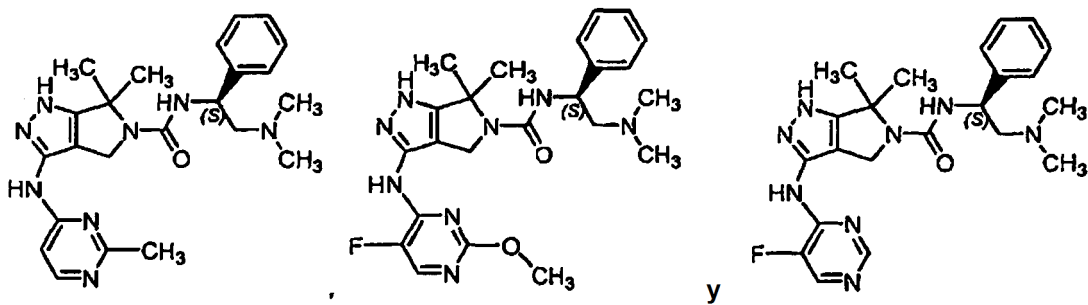
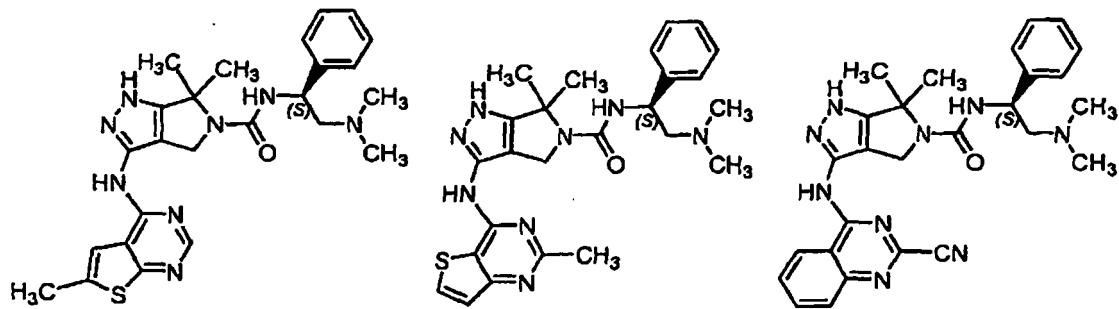
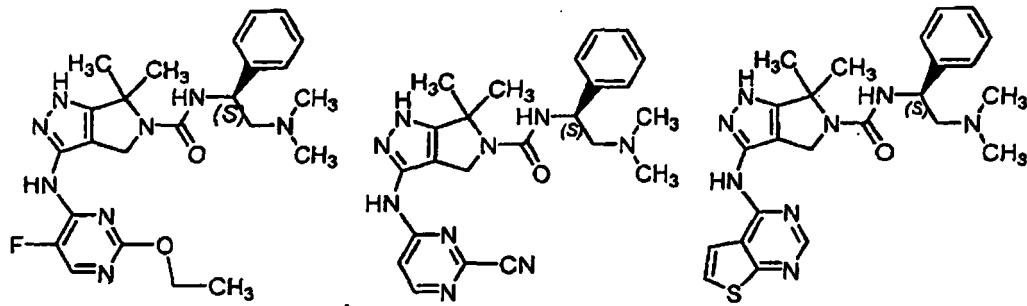
40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 31-39, en el que R^b está seleccionado entre -CH₂-N(CH₃)CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂NH₂ y pirrolilo.

41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 31-40, en el que R^a está seleccionado entre fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros, R^a está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x.

10

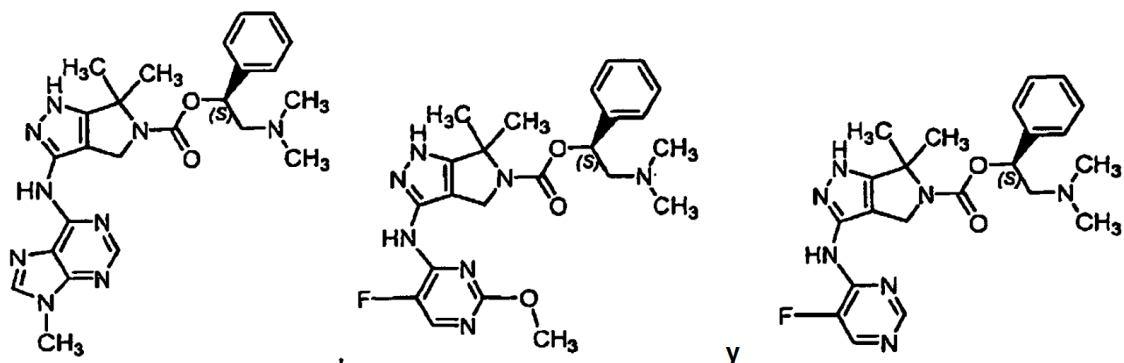
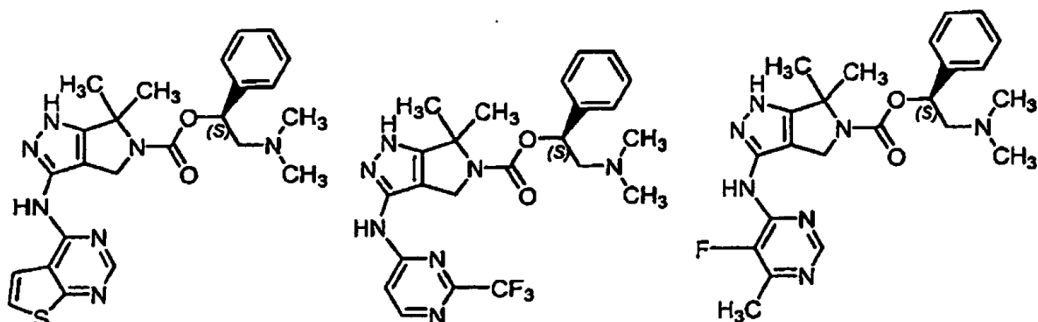
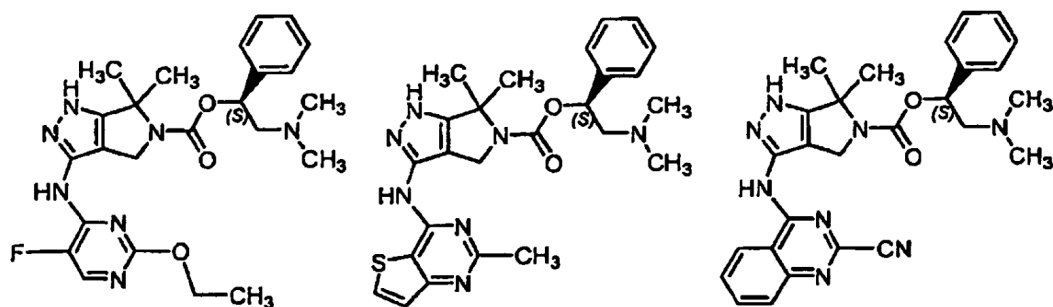
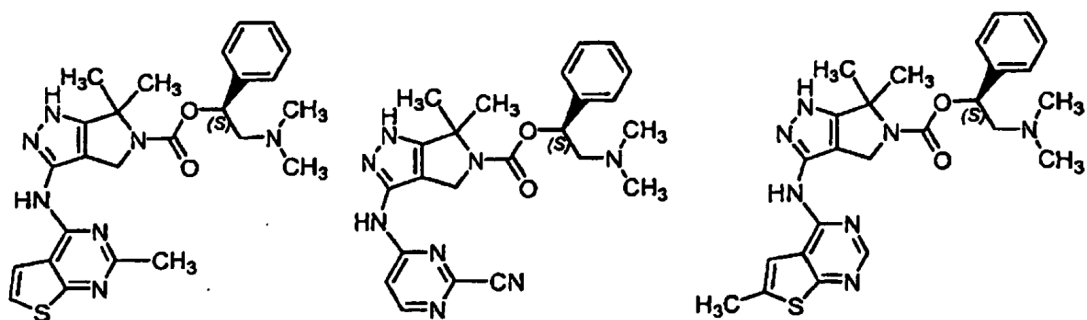
42. El compuesto de la reivindicación 31, seleccionado entre el grupo que consiste en:





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

- 5 43. El compuesto de la reivindicación 31, seleccionado entre el grupo que consiste en:



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

44. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto una cualquiera de la reivindicaciones 1-43.

5 45. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

46. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, o una sal, hidrato o solvato del mismo, para su uso en

el tratamiento de un estado de enfermedad en mamíferos mediado por la actividad proteína quinasa.

47. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, o una sal, hidrato o solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado de enfermedad en mamíferos mediado por la actividad proteína quinasa

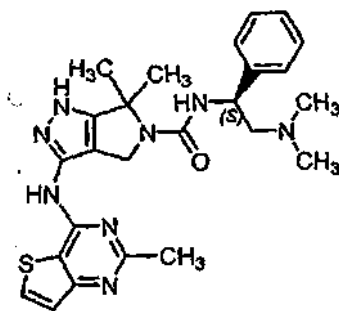
5 48. El compuesto de la reivindicación 46 o el uso de la reivindicación 47, en el que estado de enfermedad del mamífero es crecimiento tumoral o proliferación celular anómala.

49. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de modulación de la actividad de una proteína quinasa, que comprende poner en contacto la proteína quinasa con dicho compuesto o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 50. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de una proteína quinasa, que comprende poner en contacto la proteína quinasa con dicho compuesto o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 51. El compuesto de la reivindicación 49, o el uso de la reivindicación 50, en el que la proteína quinasa es una proteína quinasa PAK4.

52. El compuesto de la reivindicación 42 que es



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