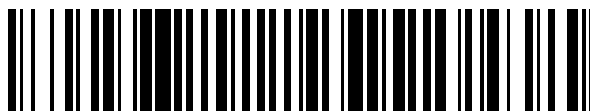


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 450**

51 Int. Cl.:

C07D 487/16 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2007 E 07838443 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2013 EP 2064214**

54 Título: **Derivados de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina y pirazolo[1,5-a]pirimidina para uso como inhibidores de la proteína quinasa**

30 Prioridad:

18.09.2006 US 845314 P

17.09.2007 US 856476

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.04.2013

73 Titular/es:

POLARIS GROUP (100.0%)

**9F, No. 289 Chung-Xiao East Road Section 4
Taipei 106, TW**

72 Inventor/es:

CHU, SHAOSONG;

NIE, ZHE;

PERRETTA, CARIN L. y

ERICKSON, PHILIP EUGENE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 400 450 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

Derivados de pirazolo [1,5-a] [1,3,5] triazina y pirazolo [15-a] pirimidina para uso como inhibidores de la proteína quinasa

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos químicos que son útiles, por ejemplo, como inhibidores de proteínas quinasas para el tratamiento del cáncer, trastornos neurológicos, trastornos autoinmunes, y otras enfermedades.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La homeostasis requiere la señalización entre células para coordinar actividades tales como la diferenciación y la proliferación celular. Una señalización inadecuada puede provocar o empeorar patologías del sistema inmunitario, tales como las alergias, las enfermedades autoinmunes y la inflamación, así como enfermedades neurológicas y cardiovasculares. En concreto, el cáncer, la proliferación incontrolada de las células, está claramente asociado con el fallo de la señalización celular normal. La señalización implica con frecuencia la transferencia catalizada de grupos fosforilo a y desde restos serina, treonina, y tirosina en las proteínas como parte de la transducción de señales, una etapa catalizada por enzimas llamadas proteínas quinasas. Por esta razón, los esfuerzos para tratar el cáncer y otras enfermedades han dirigido su atención a la inhibición de las proteínas quinasas. El documento WO-A-2004/104007 describe derivados de pirazolo-quinazolina y su uso como inhibidores de quinasas.

15

20

25

Hasta hace poco no se ha considerado la CK2, una proteína serina/treonina quinasa esencial, como una posible diana en la quimioterapia del cáncer, pero una amplia variedad de cánceres presentan niveles elevados de actividad CK2 que se correlaciona con la agresividad del crecimiento tumoral. Además, la disminución de la actividad CK2, mediante el uso de moléculas pequeñas, sobreexpresión dominante negativa de mutantes quinasa inactivos, métodos anti-sentido, o ARN interferente pequeño, disminuye la proliferación celular, aumenta el nivel de apoptosis en las células cancerosas, y erradica las células de cáncer de próstata humano PC3 procedentes de ratones portadores de tumores. Sin embargo, los inhibidores de C2 existentes, tales como la emodina, las cumarinas, TBB (triazol), las quinazolinas, DRB y la quercetina, aunque útiles para los estudios de laboratorio, carecen de las cualidades de un agente quimioterapéutico clínicamente útil.

30

35

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de compuestos que inhiban la actividad CK2 para el tratamiento de patologías asociadas con la fosforilación catalizada por esta proteína quinasa.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención proporciona una nueva clase de inhibidores de proteína quinasa basados en compuestos macrocíclicos de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina y pirazolo[1,5-a]pirimidina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se describen métodos para su utilización, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos. Tales compuestos, profármacos, metabolitos, polimorfos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se denominan colectivamente "agentes".

40

45

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un agente con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

50

De esta manera, los agentes de la invención y las composiciones farmacéuticas que contienen tales agentes son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, que incluyen pero no se limitan a aquellas asociados con la proliferación celular incontrolada o no deseada tales como el cáncer, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades víricas, las enfermedades fúngicas, los trastornos neurodegenerativos y las enfermedades cardiovasculares.

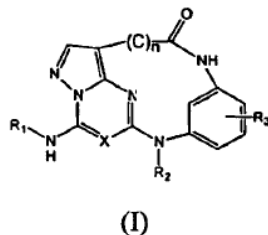
55

Los agentes preferentes modulan y/o inhiben la actividad de la proteína quinasa CK2. De esta manera, las composiciones farmacéuticas que contienen tales agentes son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad quinasa, tales como el cáncer.

60

La invención se refiere en general a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se describen profármacos, metabolitos farmacéuticamente activos y polimorfos.

65



15 en la que R₁ es alquilo, alqueniilo o alquinilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos mercapto, nitro, ciano, azido o halo; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo; o cicloalquilo C3-6 si X es N,

R₂ es hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo;

los grupos R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o halo, en los que el alquilo, alqueniilo o alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos mercapto, nitro, ciano, azido o halo,

20 (C) es un grupo seleccionado de entre alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos mercapto, nitro, ciano, azido o halo; alqueniilo, y alquinilo, en el que n = 2-6

X es CH o N.

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 La invención también se refiere a compuestos para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades víricas, las enfermedades fúngicas, los trastornos neurodegenerativos y las enfermedades cardiovasculares, que comprende la administración de cantidades eficaces de un agente de la invención a un sujeto que necesita tal tratamiento.

30 La invención se refiere adicionalmente a compuestos para su uso en métodos de modulación y/o inhibición de la actividad proteína quinasa de CK2 mediante la administración de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o metabolito del mismo.

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

A menos que se especifique lo contrario, los términos técnicos del presente documento adoptan sus significados habituales, especialmente aquellos especificados en el Diccionario de Términos Científicos y Técnicos de McGraw-Hill, 6ª edición.

40 "Alquilo" se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, mientras que "alqueniilo" y "alquinilo" se refieren a las correspondientes cadenas que contienen un doble o triple enlace, respectivamente. Los grupos alquilo, alqueniilo, y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en mercapto, nitro, ciano, azido y halo.

45 "Heteroarilo" se refiere a anillos aromáticos de 5 y 6 miembros que tienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, O, y S.

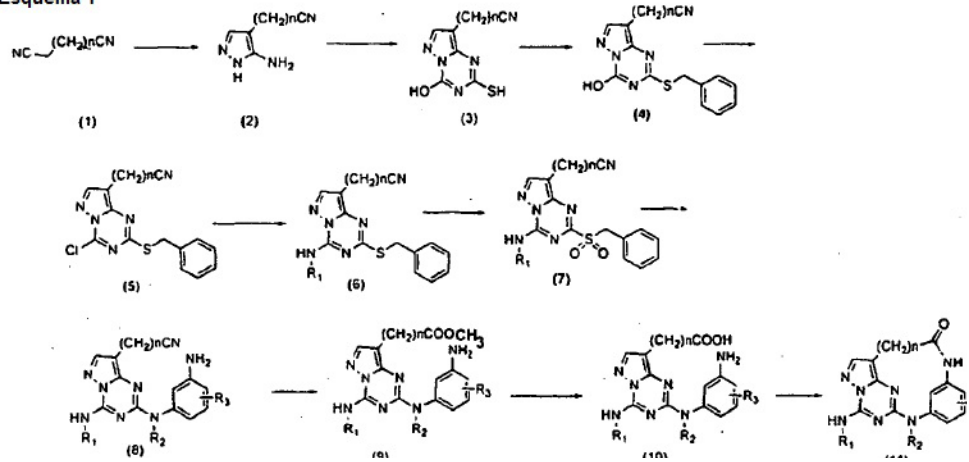
50 En las formas de realización preferentes de la invención, R₁ es arilo, preferentemente arilo sustituido, más preferentemente fenilo sustituido. Se ha descubierto que los compuestos en los que R₁ es N-alquil-N-alquilpirrolidinil-carbonil-fenilo (por ejemplo, N-metil-N-(1-metil-pirrolidinil)-carbonil)-fenilo, como en el compuesto 11g) o N-alquil-N-alquilaminoalquilo (por ejemplo, N-metil-N-etilaminoetilo, como en el compuesto 11s) son especialmente útiles. En determinados compuestos preferentes, cada grupo R₂ y R₃ es hidrógeno, (C) es alquilo, n = 4, y/o X es N.

55 Los compuestos basados en pirimidina (X = C) y triazina (X = N) de Fórmula (I) son útiles, por ejemplo, para influir en la actividad de las proteínas quinasas. Más concretamente, los compuestos son útiles como agentes antiproliferación, proporcionando así tratamientos contra el cáncer u otras enfermedades asociadas con la proliferación celular mediada por proteínas quinasas.

60 Los agentes de la invención se pueden preparar mediante los esquemas de síntesis descritos a continuación. Los compuestos basados en triazina de Fórmula (I), por ejemplo, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1:

65

Esquema 1



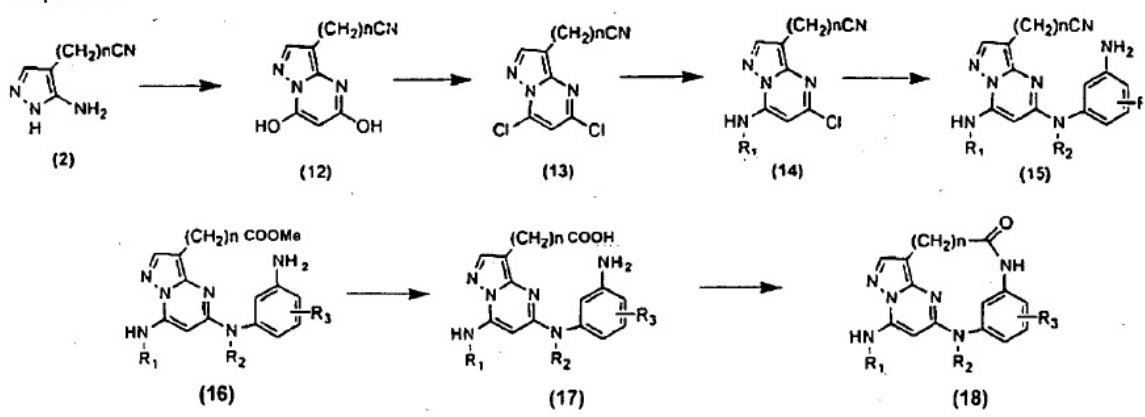
La síntesis de tales compuestos comenzó a partir de compuestos diciano (1). El tratamiento con NaH seguido de formiato de etilo dio derivados de 2-formil-dinitrilo intermedios, que al ser tratados con hidrazina se ciclaron para proporcionar amino-pirazoles sustituidos en la posición 4 (2). A continuación se trataron los compuestos (2) con etoxicarbonilisotiocianato para formar productos intermedios de tiourea que espontáneamente se ciclaron en condiciones básicas para proporcionar los compuestos (3).

La bencilación seguida de la cloración de los compuestos (3) da los compuestos (4) y (5) correspondientes. A continuación se sustituyó el grupo cloro de los compuestos (5) por una amina primaria en condiciones moderadas para proporcionar (6). El tratamiento de los compuestos (6) con mCPBA oxidó los grupos bencilsulfanilo a los bencilsulfonilo (7) correspondientes. A continuación se desplazó el grupo bencilsulfonilo activado de los compuestos (7) mediante fenildiaminas para formar los compuestos (8).

El tratamiento de los compuestos (8) con gas HCl en metanol dio los compuestos (9), que tras la hidrólisis en condiciones básicas proporcionaron los compuestos (10). El tratamiento de los compuestos (10) con reactivos de acoplamiento proporcionó los compuestos macrocíclicos deseados (11).

De manera similar, los compuestos basados en pirimidina ($X = \text{CH}$) de Fórmula (I) se prepararon de acuerdo con el Esquema 2:

Esquema 2



El amino pirazol sustituido en la posición 4 (2) se trató primero con clorocarbonil-éster etílico del ácido acético para dar los productos intermedios diacilados, que a continuación se ciclaron en presencia de una base para dar los compuestos (12). La dicloración dio los compuestos (13), después de lo cual los desplazamientos de amina proporcionaron los compuestos (14 y 15). El tratamiento de los compuestos (15) con gas HCl en metanol y el reflujo

en metanol dio los compuestos (16). La hidrólisis alcalina dio los compuestos (17) y la macrociclación proporcionó el producto final (18).

5 También se pueden utilizar solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Tales sales incluyen las formadas a partir de, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, maleico, tartárico, cítrico, malónico y metanosulfónico.

10 Determinados compuestos pueden incluir un centro quiral, en cuyo caso cada enantiómero, así como el racemato correspondiente queda abarcado en la presente invención.

La presente invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de la invención, independientemente del modo de administración.

15 Las dosificaciones terapéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden determinar fácilmente por métodos bien conocidos en la técnica.

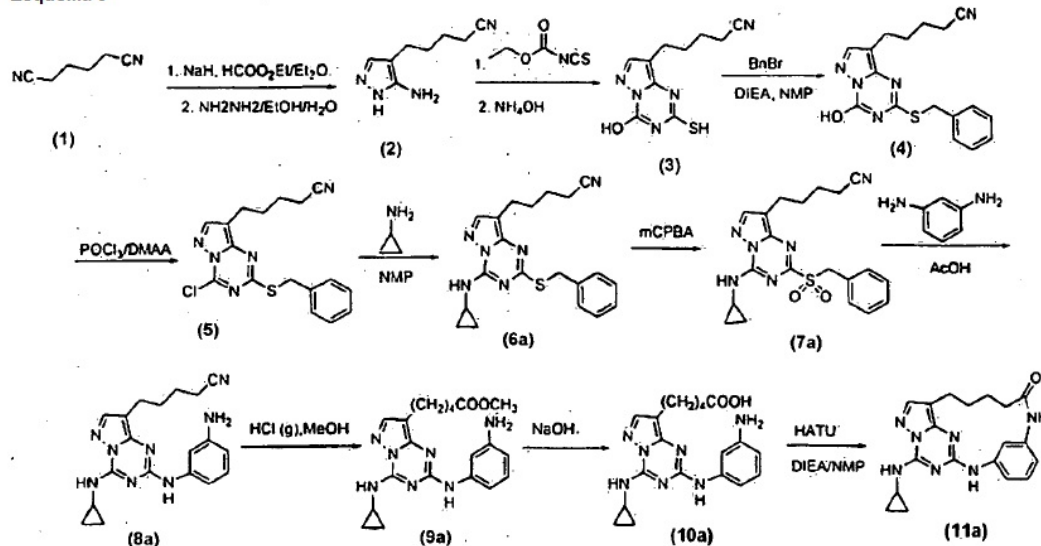
EJEMPLOS

20 En los ejemplos que se describen más adelante, a menos que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes están en peso. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis, y se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

25 Las reacciones que se exponen a continuación se realizaron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o con tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario), en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon con septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. Las reacciones se sometieron a ensayo mediante TLC, HPLC, LC/MS o RMN y se interrumpieron en función del consumo del material de partida.

30

Esquema 3



55

EJEMPLO 1

5-(5-AMINO-1H-PIRAZOL-4-IL)-PENTANONITRILLO (2)

60 A una solución de 1,5-dicianopentano (1) (6,5 ml, 50 mmol) y formiato de etilo (20 ml, 250 mmol) en éter dietílico seco (200 ml), se añadió hidruro de sodio (60%, 4 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante cuatro horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se aclaró con éter y se secó. A una solución del sólido blanco anteriormente obtenido en etanol/agua al 80% se le añadió clorhidrato de hidrazina (6,29 g, 61 mmol). Se ajustó la mezcla de reacción a pH 3 con HCl concentrado y a continuación se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con NaHCO₃. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se secó el residuo al vacío. Se suspendió el residuo en etanol y se filtró. El filtrado se concentró, se disolvió en MeOH/CH₂Cl₂ al 5%, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, se aclaró con MeOH/CH₂Cl₂ al 5% y se concentró para dar 5-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-pentanonitrilo 2 como un aceite.

65

LCMS (API-ES) m/z: 164,2; 165,1 [M+H⁺]; 163,1 [M-H⁺].

EJEMPLO 2

5-(4-HIDROXI-2-MERCAPTO-PIRAZOLO[1,5-a][1,3,5]TRIAZIN-8-IL)-PENTANONITRILLO (3)

5 A una solución del compuesto (2) (4,6 g, 14 mmol) en EtOAc (50 ml) se le añadió, gota a gota, etoxicarbonili-sotiocianato (1,69 ml, 15 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 2 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido de amonio (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se extrajo la mezcla de reacción dos veces con NaOH 1 M y las extracciones acuosas se combinaron, se acidificaron con HCl concentrado, y se extrajeron dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar 10 5-(4-hidroxi-2-mercapto-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)-pentanonitrilo (3), como un sólido blanco (2,5 g, 67%). LCMS (API-ES) m/z: 249,3; 249,9 [M+H⁺]; 247,9 [M-H⁺].

EJEMPLO 3

5-(2-BENCILSULFANIL-4-HIDROXI-PIRAZOLO[1,5-a][1,3,5]TRIAZIN-8-IL)-PENTANONITRILLO (4)

15 Se desgasificó al vacío una solución del compuesto (3) (5,3 g, 21,3 mmol) en N-metilpirrolidiona (30 ml), durante 5 minutos. Se añadieron bromuro de bencilo (2,28 ml, 19,1 mmol) y DIEA (4,4 ml, 25 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente al vacío durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo con EtOAc. Se lavó la solución de acetato de etilo con HCl 1 M seguido de salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. Se trituró el residuo en un disolvente de 20 mezcla de hexano, éter y EtOAc, y se filtró para dar 5-(2-bencilsulfanil-4-hidroxi-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)-pentanonitrilo (4) como un sólido (6,0 g, 93%). LCMS (API-ES) m/z: 339,4; 340,0 [M+H⁺]; 338,0 [M-H⁺].

EJEMPLO 4

5-(2-BENCILSULFANIL-4-CLORO-PIRAZOLO[1,5-a][1,3,5]TRIAZIN-8-IL)-PENTANONITRILLO (5)

25 Se calentó a reflujo una solución del compuesto (4) (6,0 g, 17,7 mmol) y N,N-dimetilanilina (2,24 ml, 17,7 mmol) en oxiclورو de fósforo (20 ml) en un tubo sellado durante 1 hora. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, HCl diluido, seguido de salmuera, se secó 30 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar 5-(2-bencilsulfanil-4-cloro-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)-pentanonitrilo (5), que se utilizó directamente para la siguiente etapa. LCMS (API-ES) m/z: 357,8; 358,0; 360,0 [M+H⁺].

EJEMPLO 5

5-(2-BENCILSULFANIL-4-CICLOPROPILAMINO-PIRAZOLO-1,5-a)[1,3,5]TRIAZIN-8-IL)-PENTANONITRILLO (6A)

35 Se agitó una solución del compuesto (5) y ciclopropilamina (1,2 g, 17,7 mmol) en etanol anhidro (10 ml) durante 0,5 horas a temperatura ambiente. A continuación se diluyó la mezcla con EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente proporcionó 5-(2-bencilsulfanil-4-ciclopropilamino-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)-pentanonitrilo (6) (4,3 g, 65% en dos etapas). 40 LCMS (API-ES) m/z: 378; 379 [M+H⁺].

EJEMPLO 6

5-(4-CICLOPROPILAMINO-2-FENILMETANOSULFONIL-PIRAZOLO[1,5-a][1,3,5]TRIAZIN-8-IL)-PENTANONITRILLO (7A)

45 A una solución del compuesto (6a) (3,78 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se le añadió mCPBA (5,5 g, 22 mmol, 77%). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas y se filtró. El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente proporciona 5-(4-ciclopropilamino-2-fenilmetanosulfonil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)-pentanonitrilo 7a como un sólido (3,5 g, 85%). 50 LCMS (API-ES) m/z: 410,15; 411,0 [M+H⁺]; 409,0 [M-H⁺].

EJEMPLO 7

5-[2-(3-AMINO-FENILAMINO)-4-CICLOPROPILAMINO-PIRAZOLO[1,5-a][1,3,5]TRIAZIN-8-IL]-PENTANONITRILLO (8A)

55 Se calentó una mezcla del compuesto (7a) (0,41 g, 1 mmol), y benceno-1,3-diamina (2,16 g, 20 mmol) en 50 ml de AcOH a 70°C durante 2 horas. A continuación se concentró la mezcla, y se neutralizó el residuo con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. A continuación se lavó la solución de acetato de etilo mediante ácido cítrico (10%), seguido de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar éster de etilo del ácido 3-[2-(3-amino-fenilamino)-8-(4-ciano-butil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ilamino]benzoico (8) como un aceite espeso (0,22 g, 60%). 60 LCMS (API-ES) m/z: 362,2; 363,0 [M+H⁺]; 361,0 [M-H⁺].

EJEMPLO 8

ÉSTER METÍLICO DEL ÁCIDO 5-[2-(3-AMINO-FENILAMINO)-4-CICLOPROPILAMINO-PIRAZOLO[1,5-a][1,3,5]TRIAZIN-8-IL]-PENTANOICO (9A)

65 Se hizo burbujear gas HCl a través de una solución del compuesto (8a) (0,18 g, 0,5 mmol) en 30 ml de MeOH a 0°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se obtuvo una mezcla de éster e imina, que al calentarse a reflujo durante 2 horas dio

exclusivamente el éster metílico. A continuación se concentró la mezcla y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ seguido de salmuera. El extracto orgánico se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/EtOAc 2:1) para proporcionar éster metílico del ácido 5-[2-(3-amino-fenilamino)-4-ciclopropilamino-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]-pentanoico 9a (0,13 g, 65%).

LCMS (API-ES) m/z: 395,2; 396,0 [M+H⁺]; 394,0 [M-H⁻].

EJEMPLO 9

ÁCIDO 5-[2-(3-AMINO-FENILAMINO)-4-CICLOPROPILAMINO-PIRAZOLO[1,5-a][1,3,5]TRIAZIN-8-IL]-PENTANOICO (10A)

A una solución del compuesto (9a) (0,12 g, 0,3 mmol) en 10 ml de MeOH y 0,5 ml de H₂O se le añadió NaOH (40 mg, 1 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora, se concentró para eliminar el MeOH. La solución de reacción se ajustó a pH 4 con HCl y se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío sobre P₂O₅ para dar ácido 5-[2-(3-amino-fenilamino)-4-ciclopropilamino-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il]-pentanoico (10a) (0,1 g, 90%).

LCMS (API-ES) m/z: 381,2; 382,0 [M+H⁺]; 380,0 [M-H⁻].

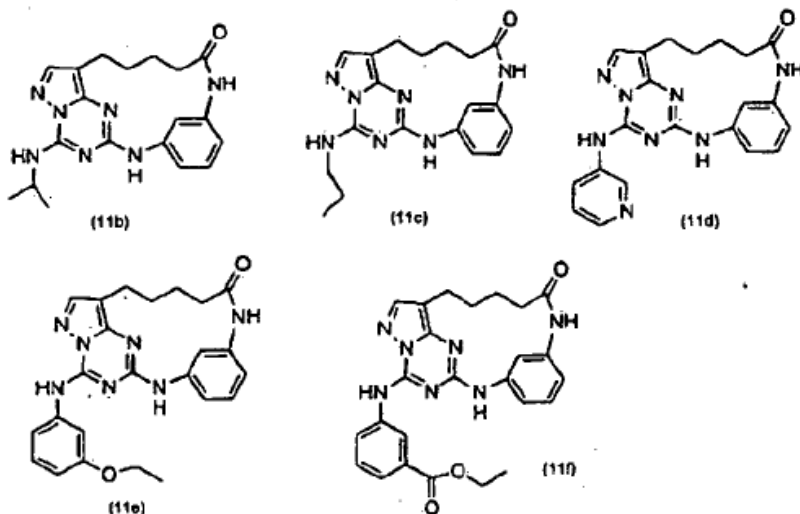
EJEMPLO 10

(11,14)3,5-N-{CICLOPROPIL-PIRAZOLO[1,5-a][1,3,5]TRIAZIN-4-IL-AMINO}-(2N,4N)-FENIL-1,5-DIAZA-CICLOTETRADECA-8-ONA (11A)

Se agitó una solución del compuesto (10a) (0,1 g, 0,25 mmol) y HATU (0,12 g, 0,3 mmol) en DIEA/NMP al 5% (1 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se obtuvo (11,14)3,5-N-{ciclopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona (11a) mediante RP-HPLC preparativa (0,05 g, 55%).

LCMS (API-ES) m/z: 363,1; 364,0 [M+H⁺]; 362,0 [M-H⁻].

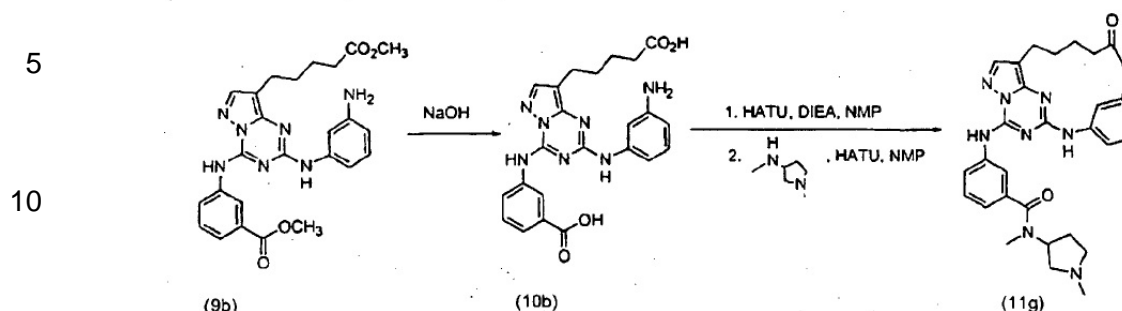
De manera similar a la relatada en los Ejemplos 1-10, se sintetizaron y purificaron los compuestos que tienen las siguientes fórmulas.



EJEMPLO 11

(11,14)3,5N-[[N-METIL-N-(1-METIL-PIRROLIDIN-3-IL)-CARBONIL]FEN-3-IL]-PIRAZOLO[1,5-a][1,3,5]TRIAZIN-4-IL-AMINO}-(2N,4N)-FENIL-1,5-DIAZA-CICLOTETRADECA-8-ONA (11G)

Esquema 4



20 Se obtuvo éster metílico del ácido 1,3-[2-(3-amino-fenilamino)-8-(4-metoxicarbonil-butil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ilamino]-benzoico (9b) de manera similar a la relatada en el Ejemplo 8. LCMS (API-ES) m/z: 489,5; 490,1 [M+H+]; 488,0 [M-H+].

EJEMPLO 12

25 **ÁCIDO 3-[2-(3-AMINO-FENILAMINO)-8-(4-CARBOXI-BUTIL)-PIRAZOLO[1,5-a][1,3,5]TRIAZIN-4-ILAMINO]-BENZOICO (10B)**

30 A una solución del compuesto (9b) (1,5 g, 3,06 mmol) en 50 ml de MeOH y 5 ml de H₂O se le añadió NaOH (400 mg, 10 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora, y se concentró. Se añadió HCl concentrado para acidificar la solución. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío sobre P₂O₅ para dar éster metílico del ácido 1,3-[2-(3-amino-fenilamino)-8-(4-metoxicarbonil-butil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ilamino]-benzoico (13a) (1,3 g, 93%). LCMS (API-ES) m/z: 461,4. 462,0 [M+H+]; 460,1 [M-H+].

EJEMPLO 13

35 **(11,14)3,5N-[[{N-METIL-N-(1-METIL-PIRROLIDIN-3-IL)-CARBONIL}-FEN-3-IL]-PIRAZOLO[1,5-a][1,3,5]TRIAZIN-4-IL-AMINO]-(2N,4N)-FENIL-1,5-DIAZA-CICLOTETRADECA-8-ONA (11G)**

40 A una mezcla del compuesto (10b) (300 mg, 0,6 mmol), DIEA (0,45 ml) en 60 ml de NMP se le añadió HATU (410 mg, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se expuso a ultrasonidos durante 5 minutos, y se dejó reposar durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amina (0,117 ml, 0,9 mmol), seguido de HATU adicional (228 mg, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se purificó el producto bruto mediante RP-HPLC para producir (11,14)3,5N-[[{N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-carbonil}-fen-3-il]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona (11g) (210 mg, 57%). LCMS (API-ES) m/z: 539,6; 540,2 [M+H+]; 538,1 [M-H+].

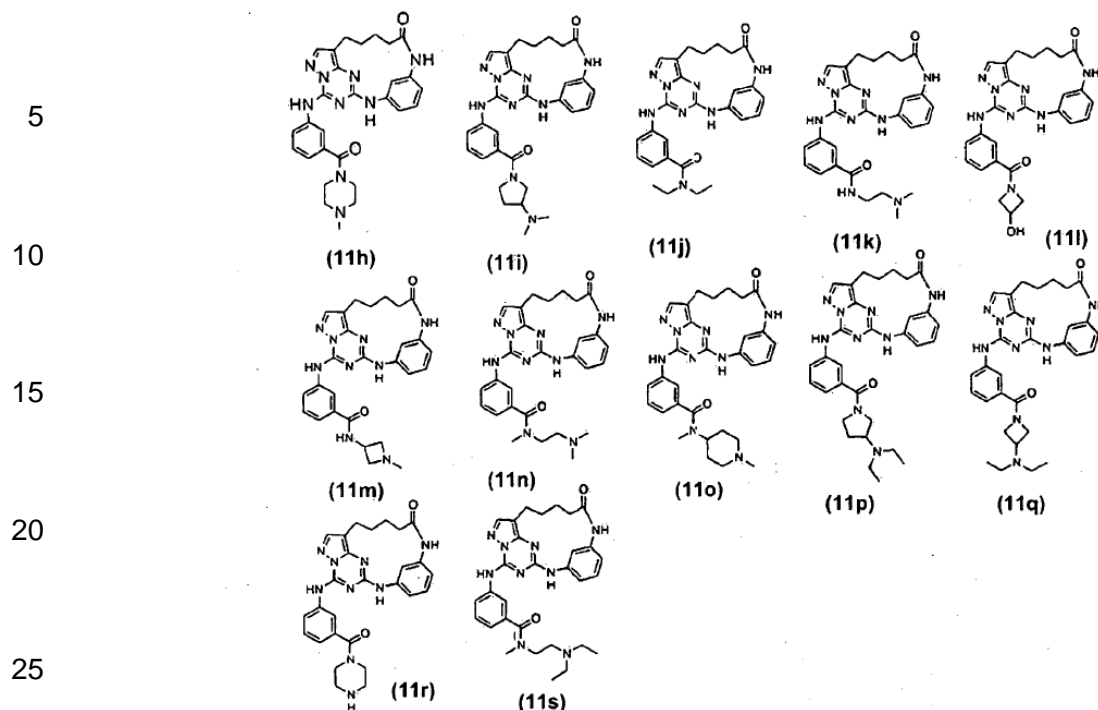
45 De manera similar a la relatada en los ejemplos anteriores, se sintetizaron y purificaron los compuestos que tienen las siguientes fórmulas.

50

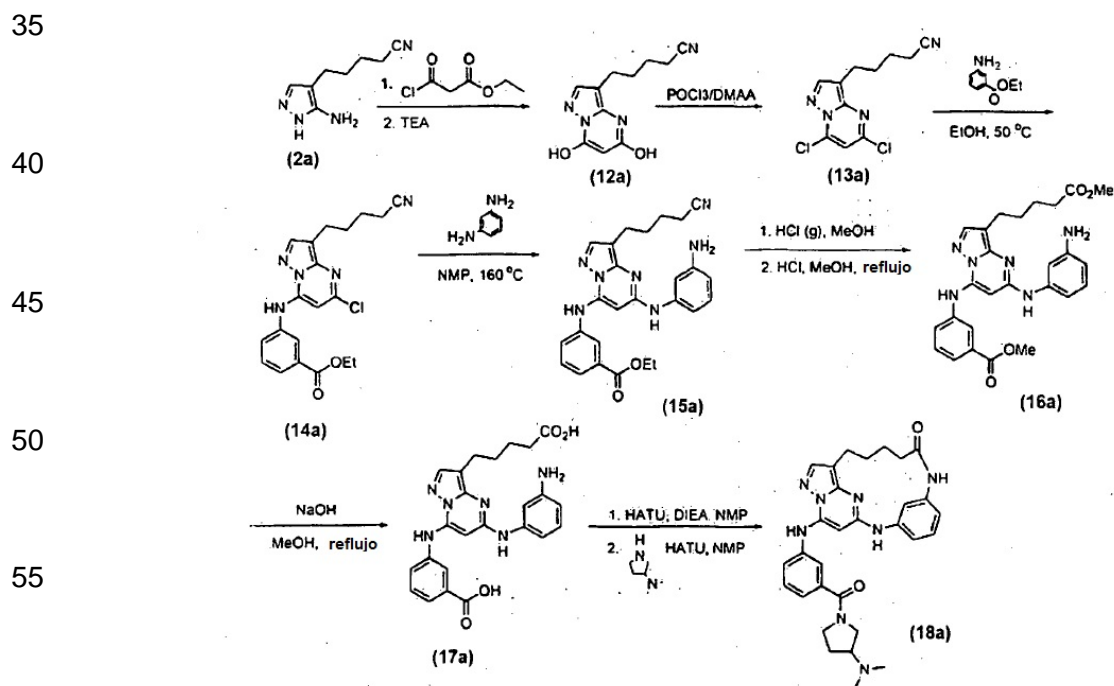
55

60

65



30 **EJEMPLO 14**
(11,14)3,5N-[[3-DIMETILAMINO-PIRROLIDINA-1-CARBONIL)-FEN-3-IL]-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-2,4-IL-DIAMINO)-(2N,4N)-FENIL-1,5-DIAZA-CICLOTETRADECAN-6-ONA (18A)



65 **EJEMPLO 15**
5-(5,7-DIHIDROXI-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-3-IL)-PENTANONITRILLO (12A)

A una solución de 5-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-pentanonitrilo (2a) (1 g, 6,09 mmol) en 20 ml de EtOAc se le añadió, gota a gota, 3-cloro-3-oxopropionato de etilo (2,34 ml, 18,27 mmol) con agitación en un baño de hielo-agua, seguido de TEA (3,08 ml, 30,45 mmol). Se dejó la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante

2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con HCl acuoso al 10%, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró.

Se calentó a reflujo una solución del residuo anteriormente indicado en MeOH (10 ml) y TEA (2 ml) durante 2 horas, se concentró y se secó al vacío para dar 5-(5,7-dihidroxi-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-pentanonitrilo (15), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (1,56 g).

LCMS (API-ES) m/z: 232,2; 233,0 [M+H⁺]; 231,0 [M-H⁺].

EJEMPLO 16

5-(5,7-DICLORO-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-3-IL)-PENTANONITRILLO (13A)

Se calentó a reflujo una mezcla del compuesto (12a) (1,56 g, 6,74 mmol) y N,N-dimetilanilina (854 µl, 6,74 mmol) en oxiclورو de fósforo (25 ml) en un tubo sellado durante 4 horas y a continuación se concentró. Se disolvió el residuo en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, HCl al 10%, y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente proporcionó 5-(5,7-dicloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-pentanonitrilo (13a) (1,24 g, 69%). LCMS (API-ES) m/z: 269,1; 269,0; 271,0 [M+H⁺].

EJEMPLO 17

ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3-[5-CLORO-3-(4-CIANO-BUTIL)-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-ILAMINO]-BENZOICO (14A)

A una solución del compuesto (13a) (1,24 g, 4,62 mmol) en 10 ml de etanol se le añadió 3-aminobenzoato de etilo (764 mg, 4,62 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, HCl al 10%, y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente proporcionó un residuo que se purificó mediante columna ultrarrápida utilizando EtOAc/hexano (25% a 50%) para producir éster etílico del ácido 3-[5-cloro-3-(4-ciano-butyl)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino]-benzoico (14a) (1,0 g, 50%).

LCMS (API-ES) m/z: 397,8; 398,0; 400,0 [M+H⁺]; 395,9; 398,0 [M-H⁺].

EJEMPLO 18

ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3-[5-(3-AMINO-FENILAMINO)-3-(4-CIANO-BUTIL)-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-ILAMINO]-BENZOICO (15A)

Se calentó una mezcla del compuesto (14a) (0,63 g, 1,6 mmol) y benceno-1,3-diamina (69 mg, 0,636 mmol) en 2 ml de NMP a 160°C durante toda la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La purificación mediante HPLC proporcionó éster etílico del ácido 3-[5-(3-amino-fenilamino)-3-(4-ciano-butyl)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino]-benzoico (15a) (0,37 g, 50%).

LCMS (API-ES) m/z: 469,5; 470,1 [M+H⁺]; 468,0 [M-H⁺].

EJEMPLO 19

ÉSTER METÍLICO DEL ÁCIDO 3-[5-(3-AMINO-FENILAMINO)-3-(4-METOXICARBONIL-BUTIL)-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-ILAMINO]-BENZOICO (16A)

Se hizo burbujear gas HCl a través de una solución del compuesto (15a) (0,24 g, 0,5 mmol) en 5 ml de MeOH a 0°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃, salmuera y agua. Se secó el extracto orgánico, se concentró para proporcionar éster metílico del ácido 3-[5-(3-amino-fenilamino)-3-(4-metoxicarbonil-butyl)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino]-benzoico (16a) (102,1 mg).

LCMS (API-ES) m/z: 488,5; 489,1 [M+H⁺]; 487,0 [M-H⁺].

EJEMPLO 20

ÁCIDO 3-[5-(3-AMINO-FENILAMINO)-3-(4-CARBOXI-BUTIL)-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-ILAMINO]-BENZOICO (17A)

A una solución del compuesto (16a) (102,1 mg, 0,203 mmol) en 5 ml de MeOH se le añadió NaOH 1 M (0,41 ml, 0,407 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora, y se concentró. La purificación mediante HPLC dio ácido 3-[5-(3-amino-fenilamino)-3-(4-carboxi-butyl)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino]-benzoico (17a) (50 mg).

LCMS (API-ES) m/z: 460,5; 461,1 [M+H⁺]; 459,0 [M-H⁺].

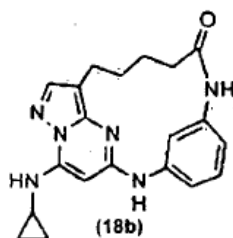
Ejemplo 21

(11,14)3,5N-[[3-(3-DIMETILAMINO-PIRROLIDINA-1-CARBONIL)-FEN-3-IL]-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-2,4-IL-DIAMINO]-(2N,4N)-FENIL-1,5-DIAZA-CICLOTETRADECAN-6-ONA (18A)

A una mezcla del compuesto (17a) (35 mg, 0,075 mmol), DIEA (50 µl) en 1 ml de NMP se le añadió HATU (50 mg, 0,12 mmol). Se expuso a ultrasonido la mezcla de reacción durante 2 minutos, y se dejó reposar durante 0,5 horas a temperatura ambiente después de lo cual, se añadió dimetil-pirrolidin-3-il-amina (15 µl, 0,1 mmol), seguido de HATU adicional (5 mg, 0,12 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La purificación mediante RP-HPLC preparativa proporcionó (11,14)3,5N-[[3-(dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-fen-3-il]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2,4-il-diamino]-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradecan-6-ona (18a) (15 mg).

LCMS (API-ES) m/z: 538,6; 539,2 [M+H⁺]; 537,0 [M-H⁺].

De manera similar, se sintetizó y purificó el siguiente compuesto,



EJEMPLO 22

ENSAYO DE INHIBICIÓN DE LA PROTEÍNA QUINASA CK2:

20 Se midió la actividad de la proteína quinasa CK2 mediante el uso de un ensayo espectrofotométrico acoplado con PK/LHD para detectar el cambio del ATP. Se clonó, expresó y purificó CK2 humana marcada con His de longitud completa, a partir de un sistema de expresión de *E. coli*. El péptido sustrato para la fosforilación de CK2 fue RRRDDDSDDD (Genscript Corporation, Piscataway, NJ, EE.UU.). Un ensayo enzimático para CK2 típico contenía ~20 nM de CK2 humana, 100 μM de péptido sustrato, 50 mM de Tris-HCl pH 8,0, 100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl₂, 200 μM de EDTA, 5 mM de 2-mercaptoetanol, 1 mM de fosfoenolpiruvato, 150 μM de NADH, mezcla PK/LDH al 0,5% (Sigma #P-0294), DMSO al 2,5% y 50 μM de ATP. Se suspendieron los compuestos inhibidores en DMSO al 100% y se añadieron para alcanzar diversas concentraciones en una proporción constante de DMSO del 2,5% en volumen. Antes de la adición de ATP para iniciar la reacción de fosforilación, se preincubó la enzima CK2 con inhibidores y otros componentes de ensayo durante 5 minutos. Se monitorizó continuamente el progreso de la reacción mediante el cambio de la absorbancia UV/Vis a 340 nm. Se representaron gráficamente las velocidades de reacción frente a la concentración de inhibidor y se ajustaron los valores de K_i con la suposición de inhibición competitiva y el uso de un valor de K_m de 10 μM. En el caso de unión muy potente, se emplearon métodos de unión estrecha para determinar la K_i. Los resultados se registran en las Tablas 1 y 2.

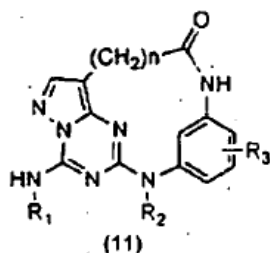
30

EJEMPLO 23

INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR

35 Se cultivaron células HCT-116 y PC-3 a 37°C con CO₂ al 5% y en suero bovino fetal al 10% con medio modificado de McCoy 5A y medio F-12 K respectivamente. Se sembraron las células en placas de 96 pocillos a una densidad de 2.000-4.000/pocillo en el volumen de medio de 100 μl. Después de incubación durante toda la noche, se añadieron en cada pocillo 50 μl más de medio que contenía diversas cantidades de inhibidores de CK2 para dar unas concentraciones finales de inhibidor comprendidas entre 0,01 μM y 20 μM en dimetilsulfóxido al 1%. Los pocillos testigo contenían en su medio sólo dimetilsulfóxido al 1%. Después de una incubación adicional de tres a cinco días para permitir el crecimiento de las células antes que las células testigo alcanzaran la confluencia, se añadieron 15 μl/pocillo de reactivo MTT (5 mg/ml) y se incubaron durante 4 horas. Después de la incubación, se eliminó el medio y se solubilizó el recién generado formazan con dimetilsulfóxido (100 μl/pocillo) y se midió a 45 540 nm. Se ajustaron los datos de absorción a la ecuación y se calcularon para los valores de CI₅₀ mediante el uso del programa KaleidaGraph (Synergy Software). La ecuación de ajuste para la CI₅₀ es $y = a + b/(1 + (x/CI_{50}))$; x es la concentración del compuesto, a es la absorción de fondo a 540 nm, y b es la absorción a una concentración cero del compuesto. Los resultados se registran en las Tablas 1 y 2.

50 **Tabla 1. Compuestos basados en triazina.**



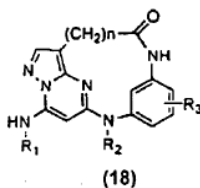
ES 2 400 450 T3

5	Compuesto	Nombre	K _i (μM)	CI ₅₀ células HCT 116 (μM)	CI ₅₀ PC-3 (μM)
	11a	(11,14)3,5N-(ciclopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
10	11b	(11,14)3,5N-(iso-propil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona			
	11c	(11,14)3,5N-(n-propil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona			
15	11d	(11,14)3,5N-(pirid-3-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
20	11e	(11,14)3,5N-((3-etoxifenil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
	11f	(11,14)3,5N-((3-etoxicarbonilfenil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona			
25	11g	(11,14)3,5N-(3-(3-([metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]carbonil)fenil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
30	11h	(11,14)3,5N-(3-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
35	11i	(11,14)3,5N-([3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil)fenil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
	11j	(11,14)3,5N-(4-([3-([3-(dimetilamino)carbonil]fenil)amino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
40	11k	(11,14)3,5N-(4-([3-([2-(dimetilamino)etil]amino)carbonil]fenil)amino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
45	11l	(11,14)3,5N-(4-([3-([3-hidroxiacetidin-1-il]carbonil]fenil)amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
50	11m	(11,14)3,5N-([1-(1-metilazetidín-3-il)amino]carbonil]fenil)amino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
55	11n	(11,14)3,5N-(4-([3-([2-(dimetilamino)etil](metil)amino)carbonil]fenil)amino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
60	11o	(11,14)3,5N-(4-([3-([metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil]fenil)amino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	

65

Compuesto	Nombre	K _i (μM)	Cl ₅₀ células HCT 116 (μM)	Cl ₅₀ PC-3 (μM)
11p	(11,14)3,5N-[[3-[[3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11q	(11,14)3,5N-[[3-[[3-(dietilamino)azetidín-1-il]carbonil]fenil]amino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	<1
11r	(11,14)3,5N-[[3-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]amino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	
11s	(11,14)3,5N-[[4-[[3-[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]carbonil]fenil]amino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona	<0,1	<1	

Tabla 2. Compuestos basados en pirimidina



Compuesto	Nombre	K _i (μM)	Cl ₅₀ células HCT 116 (μM)	Cl ₅₀ PC-3 (μM)
18a	(11,14)3,5N-[[3-dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil]-fen-3-il]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2,4-il-diamino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradecan-6-ona	<0,1	<3	<3
18b	(11,14)3,5N-[[3-ciclopropil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2,4-il-diamino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradecan-6-ona	<0,1	<3	<3

Los ejemplos anteriormente indicados ilustran compuestos de Fórmula (I) y ensayos que se pueden realizar fácilmente para determinar sus niveles de actividad contra la proteína quinasa CK2. Resultará evidente que se pueden utilizar tales ensayos u otros ensayos adecuados conocidos en la técnica para seleccionar un inhibidor que tenga un nivel deseado de actividad contra una diana seleccionada.

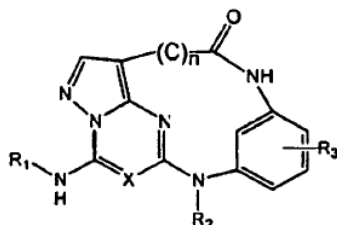
Aunque la invención se ha ilustrado por referencia a formas de realización específicas y preferentes, los expertos en la materia reconocerán que se pueden hacer variaciones y modificaciones a través de la práctica y la experimentación de rutina de las invenciones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la estructura

5

10



15

en el que

20

R₁ es alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos mercapto, nitro, ciano, azido y halo; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo; o cicloalquilo C3-6 si X es N,

R₂ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo,

R₃ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, o halo, en el que el alquilo, alquenilo o alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos mercapto, nitro, ciano, azido o halo,

25

(C) es alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos mercapto, nitro, ciano, azido o halo; alquenilo, o alquinilo,

n es un número entero de 2 a 6; y

X es CH o N.

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es N.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R₁ es alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos mercapto, nitro, ciano, azido y halo, cicloalquilo C3-6, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo.

35

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R₁ es n-Pr, i-Pr, o ciclopropilo opcionalmente sustituido.

5. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R₁ es fenilo.

40

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que el grupo fenilo tiene al menos un sustituyente que es alcoxi, alcoxycarbonilo, o aminocarbonilo.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que el grupo alcoxi es etoxi.

45

8. Compuesto según la reivindicación 6, en el que el grupo alcoxycarbonilo es etoxycarbonilo.

9. Compuesto según la reivindicación 3, en el que el grupo heteroarilo es piridina.

10. Compuesto según la reivindicación 2, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en

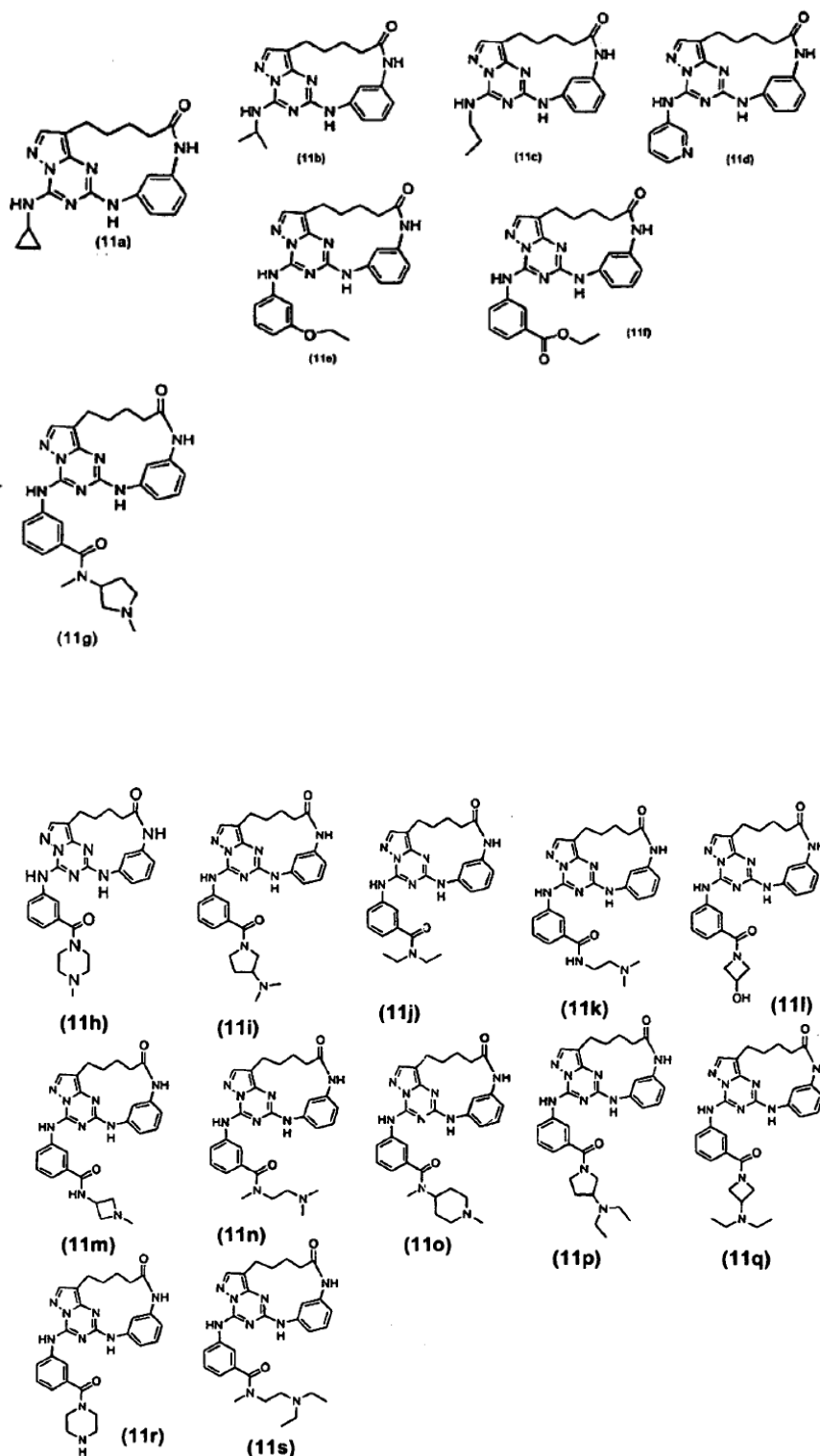
50

55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55



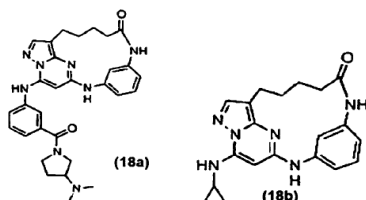
11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en

- (11,14)3,5N-{ciclopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- (11,14)3,5N-{isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- (11,14)3,5N-{n-propil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- (11,14)3,5N-{pirid-3-il-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
- (11,14)3,5N-{(3-etoxifenil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino}-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;

(11,14)3,5N-((3-etoxicarbonilfenil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)3,5N-((3-(3-([metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)carbonil)fenil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)3,5N-((3-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)3,5N-((3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)fenil)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)3,5N-((4-((3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)fenil)amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)3,5N-((4-((3-((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)fenil)amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)3,5N-((4-((3-((3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil)fenil)amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)3,5N-((4-((3-((3-hidroxiciclobutil)amino)carbonil)fenil)amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)3,5N-((4-((3-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)carbonil)fenil)amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)3,5N-((4-((3-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)carbonil)fenil)amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)3,5N-((3-((3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)fenil)amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)3,5N-((3-((3-(dietilamino)azetidin-1-il)carbonil)fenil)amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona;
 (11,14)3,5N-((3-((3-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil)amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona; y
 (11,14)3,5N-((4-((3-(((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)carbonil)fenil)amino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il-amino)-(2N,4N)-fenil-1,5-diaza-ciclotetradeca-8-ona.

12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es CH.

13. Compuesto según la reivindicación 14, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en



14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

15. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.