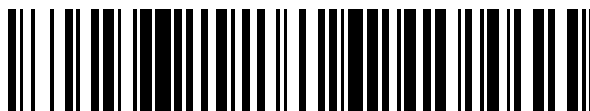


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 323**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2010 E 10710681 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2013 EP 2406263**

54 Título: **Derivados de pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:

11.03.2009 FR 0951521

11.03.2009 US 159246 P

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

28.01.2014

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (25.0%)
3, rue Michel-Ange**

75794 Paris Cedex 16, FR;

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES (25.0%);

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON I (25.0%)

y

**INSERM - INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET
DE LA RECHERCHE MÉDICALE (25.0%)**

72 Inventor/es:

MEIJER, LAURENT;

GALONS, HERVÉ;

JOSEPH, BENOÏT;

POPOWYCZ, FLORENCE y

OUMATA, NASSIMA

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 440 323 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-triazinas, su preparación y su aplicación en terapéutica.

5 La invención se refiere a unos derivados de pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

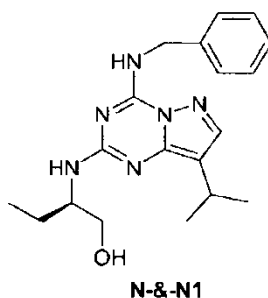
Un cierto número de documentos describen unos compuestos derivados de pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas.

10 Así, a partir del documento WO 2005/082908 se conocen unos compuestos pirazolotriazinas como inhibidores de quinasa.

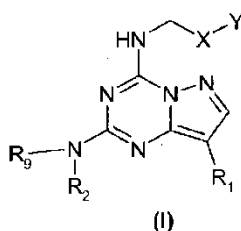
A partir del documento WO 2002/50079 se conocen unos compuestos inhibidores de quinazas dependientes de las ciclinas (CDK) y de la glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3).

15 Por último, el documento WO 2004/011464 describe, entre otros, unos compuestos inhibidores de las fosfodiesterasas PDE2 y PDE4.

20 Por otra parte, Bettayeb *et al.*, "N-&-N, a new class of cell death-inducing kinase inhibitors derived from the purine roscovitine", Mol. Cancer Ther. 2008, 7, 2713 y "Pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine as a purine bioisostere: access to potent cyclin-dependent kinase inhibitor (*R*)-roscovitine analogue", J. Mecl. Chem. 2009, 52, 655, describen el potencial antitumoral del compuesto denominado N-&-N1:



25 La invención tiene por objeto unos compuestos que responden a la fórmula (I) siguiente:



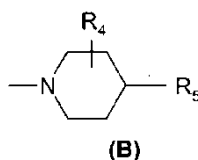
en la que:

30 R₁ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) o un grupo cicloalquilo(C₃-C₆),

35 R₂ representa un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo cicloalquilo(C₃-C₆), un grupo alqueno(C₁-C₆), un grupo fluoroalquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₃) o un grupo alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), sustituido (i) por uno a tres grupos hidroxilo, o (ii) por un grupo NR_aR_b, en el que R_a y R_b representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₃),

o bien R₂ representa un grupo pirrolidinilmetilo sustituido por uno a tres grupos hidroxilo,

40 estando dicho grupo R₂ eventualmente sustituido por un grupo -OCOR₃, en el que R₃ representa un derivado de aminoácido natural o no natural o un grupo piperidilo de fórmula (B)



en la que:

R₄ representa un hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₃), un grupo hidroxialquilo(C₁-C₃) o un grupo -NR_aR_b, en el que R_a y R_b son tal como se han definido anteriormente, y R₅ representa un hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₃), un grupo -N(Me)₂, un grupo piperidilo o un grupo morfolinilo.

R₉ tiene el mismo significado que R₂ y puede también representar un átomo de hidrógeno,

alternativamente, R₂ y R₉ forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo seleccionado de entre los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y piperidinilpiperidinilo, pudiendo estos heterociclos estar sustituidos por uno a tres grupos seleccionados de entre hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), estando estos dos grupos sustituidos (i) por uno a tres grupos hidroxilo, o (ii) con un grupo NR_aR_b, en el que R_a y R_b representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₃),

X e Y representan independientemente un grupo fenilo o un grupo heteroarilo, pudiendo dichos grupos heteroarilo y fenilo estar sustituidos por uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre un grupo alquilo(C₁-C₂), un grupo alcoxi(C₁-C₂), un átomo de halógeno, un grupo fluoroalquilo(C₁-C₂), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₂), un grupo hidroxilo, un grupo -COOH, un grupo CONHR₆ y un grupo -NR_aR_b, en el que R_a y R_b son tal como se han definido anteriormente,

R₆ es un hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₃),

estando dicho grupo heteroarilo seleccionado de entre un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirrolilo y un grupo furanilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

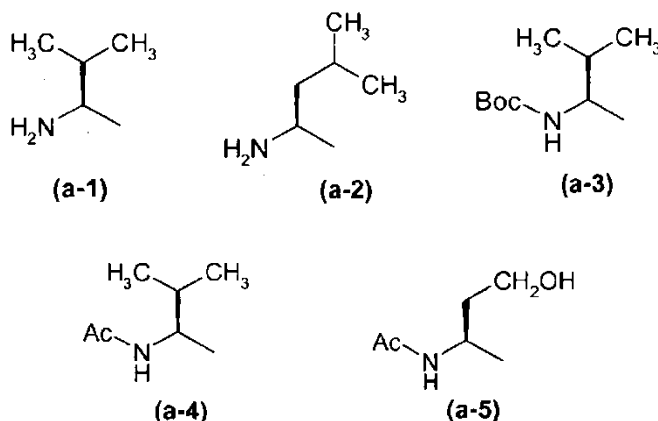
Dicho grupo derivado de aminoácido natural o no natural puede derivar de los 20 aminoácidos naturales. Entre dichos aminoácidos naturales, se pueden citar en particular la L-valina, la L-leucina, la L-serina, la L-treonina, la L-asparagina y el ácido aspártico.

Entre los derivados de aminoácidos no naturales, se pueden citar los derivados acilados de los aminoácidos naturales, a saber que comprenden en lugar del grupo -COOH terminal un grupo alquilcarbonilo(C₁-C₃) o un grupo alcoxicarbonilo(C₁-C₄), en particular un grupo metilcarbonilo que da un derivado acetilo o también un grupo terc-butoxicarbonilo que da un derivado Boc.

También se pueden utilizar unos derivados de aminoácidos de configuración D.

Según un aspecto de la invención, el grupo heteroarilo se selecciona de entre un grupo tienilo, un grupo furanilo y un grupo piridilo.

Según un aspecto particular de la invención, R₃ representa una de las fórmulas (a-1) a (a-5) siguientes:



en las que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo y Ac un grupo acetilo, así como sus enantiómeros.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros o de diaestereoisómeros. Estos enantiómeros, diaestereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición con ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

5 Estas sales están ventajosamente preparadas con unos ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte también de la invención.

10 Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar en particular el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido trifluoroacético, el ácido fumárico, el ácido tártrico, el ácido cítrico, el ácido ascórbico y el ácido maleico.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden también existir en forma de hidratos o de solvatos, a saber en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

En el ámbito de la presente invención, se entiende por:

- 20 - (C_t-C_z) en el que t y z pueden tener los valores de 1 a 6, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo (C_1-C_3) una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;
- "halógeno" un átomo seleccionado de entre el flúor, el cloro, el bromo y el yodo, en particular entre el flúor, el cloro y el bromo;
- 25 - un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, etc.;
- un grupo alqueno: un grupo alifático lineal o ramificado que comprende una o dos insaturaciones. A título de ejemplo, se pueden citar los grupos etileno, propeno, isopropeno, buteno, isobuteno, terc-buteno, penteno, etc.;
- 30 - un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;
- 35 - un grupo alcoxi: un grupo -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- un grupo fenilo, al mismo tiempo fenilo (monovalente) y el grupo divalente correspondiente fenileno;
- 40 - un grupo heteroarilo, al mismo tiempo heteroarilo (monovalente) y el grupo divalente correspondiente heteroarileno, representando dicho grupo heteroarilo un grupo mono o bicíclico, aromático o no, que comprende uno o dos heteroátomos tales como el nitrógeno, el oxígeno o el azufre;
- un grupo fluoroalquilo y un grupo fluoroalcoxi, respectivamente un grupo alquilo y un grupo alcoxi, tal como se han definido anteriormente, sustituidos por lo menos por un átomo de flúor. A título de ejemplos, se pueden
- 45 citar los grupos perfluoroalquilos, tales como los trifluorometilo o el perfluoropropilo.

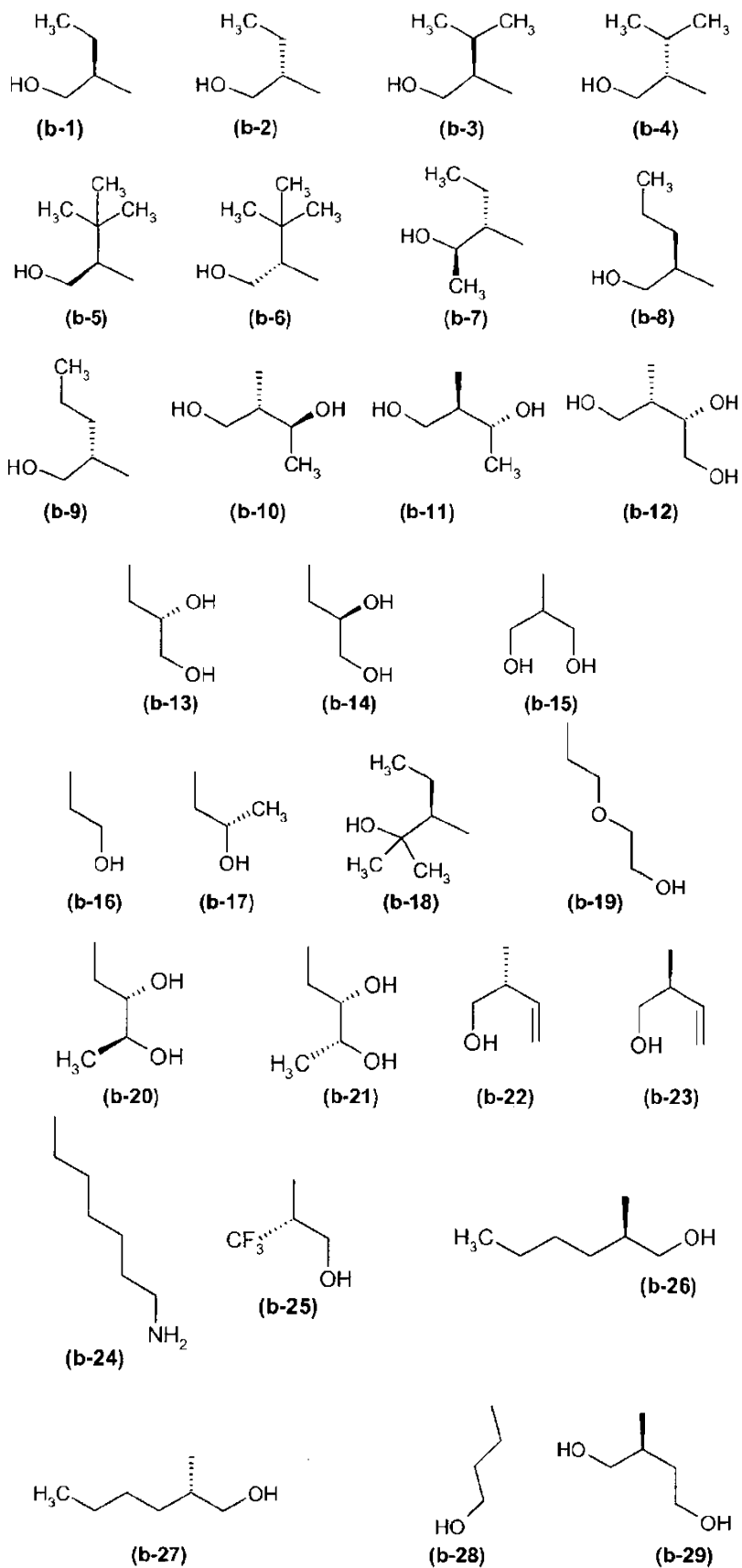
Según un modo de realización particular, el grupo R_1 representa un grupo etilo o un grupo isopropilo.

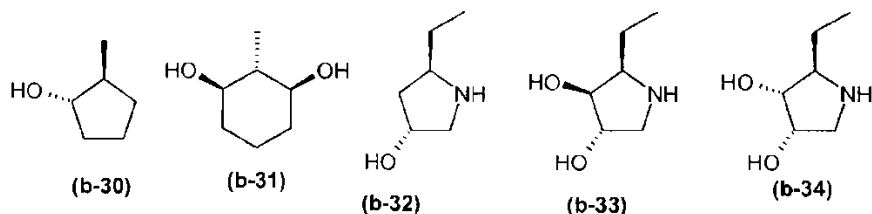
50 Según un modo de realización particular, los grupos X e Y no están sustituidos.

Según otro modo de realización particular, cuando uno por lo menos de los grupos X e Y está sustituido, éste comprende uno o dos grupos de sustitución y dicho grupo de sustitución se selecciona ventajosamente de manera independiente de entre un grupo alquilo(C_1-C_2), un grupo fluoroalquilo(C_1-C_2), un grupo alcoxi(C_1-C_2), un grupo fluoroalcoxi(C_1-C_2), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo -COOH.

55 Aún según este otro modo de realización, cuando Y es un grupo heteroarilo y está monosustituido, la sustitución se sitúa ventajosamente en la posición 3 o 5.

60 Según otro modo de realización particular, el grupo R_2 representa una de las fórmulas siguientes, siendo el grupo R_9 entonces un átomo de hidrógeno:

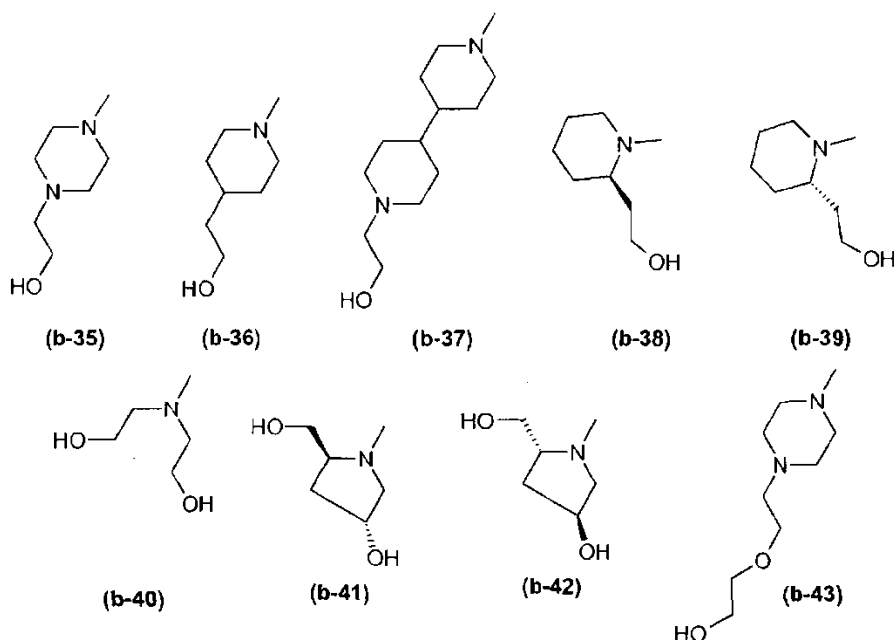




Según un modo de realización aún más particular, el grupo R_2 representa una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15) tal como se han definido anteriormente.

Según un modo de realización particular, cuando R_2 y R_9 forman juntos un heterociclo, el grupo pirrolidinilo es ventajosamente un grupo pirrolidin-1-ilo, el grupo piperidinilo es ventajosamente un grupo piperidin-1-ilo, el grupo piperazinilo es ventajosamente un grupo piperazin-1-ilo y el grupo piperidinilpiperidinilo es ventajosamente un grupo piperidin-4-ilpiperidin-1-ilo.

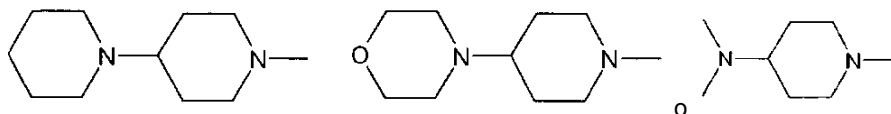
Según aún otro modo de realización particular, el grupo NR_2R_9 representa una de las siguientes fórmulas:



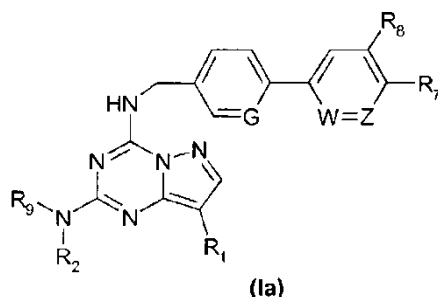
Según aún otro modo de realización particular, el grupo NR_2R_9 presenta una de las fórmulas (b-35) a (b-43), con la exclusión de los grupos (b-38) y (b-39).

Según otro modo de realización aún más particular, la invención se refiere a unos compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente, en la que R_1 representa un grupo isopropilo; R_2 representa un grupo alquilo (C_1-C_6), un grupo fluoroalquilo (C_1-C_6), un grupo fluoroalcoxi (C_1-C_3), o un grupo alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos hidroxilo y ventajosamente representa una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15) tal como se han definido anteriormente; y X e Y son tal como se han definido anteriormente y no están sustituidos, y son ventajosamente de manera independiente un grupo fenilo, un grupo piridilo o un grupo tienilo, entendiéndose que X e Y no son simultáneamente un grupo tienilo o un grupo piridilo.

Según aún otro modo de realización particular, el grupo piperidilo de fórmula (B) es un grupo:



Entre los compuestos objetos de la invención, se puede citar un primer grupo de compuestos de fórmula (I), cubiertos por la fórmula (I):



en la que:

R₁ es tal como se ha definido anteriormente y es ventajosamente un grupo isopropilo,

R₂ y R₉ representan independientemente un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₃) o un grupo alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos hidroxil pudiendo R₉ representar un átomo de hidrógeno y R₂ representa ventajosamente una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15) tal como se han definido anteriormente, mientras que R₉ es un átomo de hidrógeno,

o bien R₂ y R₉ forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un grupo piperidin-1-ilo o piperidin-4-ilo piperidin-1-ilo, estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos alquilo(C₁-C₆) sustituido por un grupo hidroxil, y R₂ y R₉ tomados juntos representan ventajosamente una de las fórmulas (b-37), (b-38), (b-39) o (b-40) tal como se han definido anteriormente,

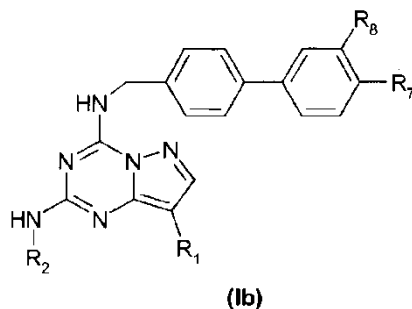
R₇ y R₈ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₂), un grupo fluoroalquilo(C₁-C₂), un grupo alcoxi(C₁-C₂), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₂), un átomo de halógeno, un grupo hidroxil o un grupo -COOH,

G representa -CH=, o -N=, y

cuando G representa -CH=, los grupos W y Z representan bien simultáneamente -CH=, o bien uno representa -N= y el otro representa -CH=,

cuando G representa -N=, entonces W y Z representan -CH=.

Entre los compuestos objetos de la invención, se puede citar un segundo grupo de compuestos de fórmula (Ib), cubiertos por la fórmula (I)



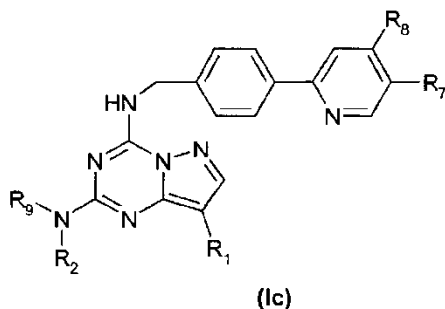
en la que:

R₁ es tal como se ha definido anteriormente, y es ventajosamente un grupo isopropilo,

R₂ representa un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₃), o un grupo alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos hidroxil, y ventajosamente representa una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15) tal como se han definido anteriormente, y

R₇ y R₈ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₂), un grupo fluoroalquilo(C₁-C₂), un grupo alcoxi(C₁-C₂), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₂), un átomo de halógeno, un grupo hidroxil o un grupo -COOH.

Entre los compuestos objetos de la invención, se puede citar un tercer grupo de compuestos de fórmula (Ic), cubiertos por la fórmula (I):



en la que:

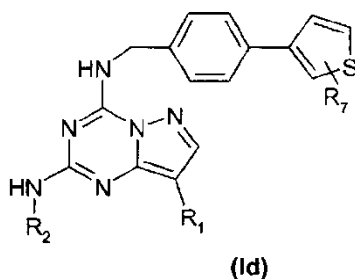
5 R_1 es tal como se ha definido anteriormente y es ventajosamente un grupo etilo o isopropilo,

o bien R_9 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un grupo alquilo(C_1-C_6), un grupo fluoroalquilo(C_1-C_6), un grupo fluoroalcoxi(C_1-C_3) o un grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos hidroxilo, y ventajosamente representa una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15) tal como se han definido anteriormente,

o bien R_2 y R_9 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un grupo piperidin-1-ilo o piperidin-4-ilo, estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos alquilo(C_1-C_6) sustituido por un grupo hidroxilo, y R_2 y R_9 tomados juntos representan ventajosamente una de las fórmulas (b-37), (b-38), (b-39) o (b-40) tal como se han definido anteriormente, y

R_7 y R_8 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_2), un grupo fluoroalquilo(C_1-C_2), un grupo fluoroalcoxi(C_1-C_2), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo -COOH.

Entre los compuestos objetos de la invención, se puede citar un tercer grupo de compuestos de fórmula (Id), cubiertos por la fórmula (I):



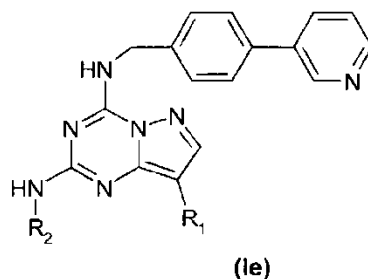
en la que:

25 R_1 es tal como se ha definido anteriormente y es ventajosamente un grupo isopropilo,

R_2 representa un grupo alquilo(C_1-C_6), un grupo fluoroalquilo(C_1-C_6), un grupo fluoroalcoxi(C_1-C_3) o un grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos hidroxilo, y ventajosamente representa una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15) tal como se han definido anteriormente, y

R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_2), un grupo fluoroalquilo(C_1-C_2), un grupo fluoroalcoxi(C_1-C_2), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo -COOH.

Entre los compuestos objetos de la invención, se puede citar un cuarto grupo de compuestos de fórmula (Ie), cubiertos por la fórmula (I):

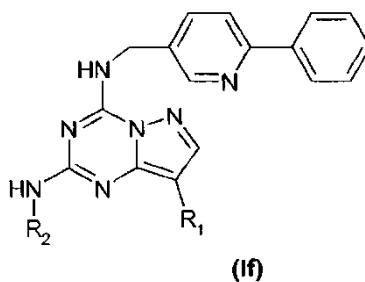


en la que:

R₁ es tal como se ha definido anteriormente y ventajosamente un grupo isopropilo,

R₂ representa un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₃), o un grupo alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos hidroxilo, y ventajosamente representa una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15) tal como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos objetos de la invención, se puede citar un quinto grupo de compuestos de fórmula (lf), cubiertos por la fórmula (l):



en la que:

R₁ es tal como se ha definido anteriormente y ventajosamente un grupo isopropilo,

R₂ representa un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₃) o un grupo alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos hidroxilo, y ventajosamente representa una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15) tal como se han definido anteriormente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (la), (lb), (le), (ld), (le) y (lf), también forman parte de la invención.

Entre los compuestos de fórmula (l) de la invención, se pueden citar en particular los compuestos siguientes:

(R) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-(4-fenilbencilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (1)

(R) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (2)

Sal de fumarato de la (R) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (3)

(S) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (4)

Sal de fumarato de la (S) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (5)

(R) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(tiofen-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (6)

(S) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(tiofen-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (7)

(S) 2-(1,2-dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (8)

Sal de fumarato de la (S) 2-(1,2-dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (9)

- (R) 2-(1,2-dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (10)
- 5 Sal de fumarato de la (R) 2-(1,2-dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (11)
- (2R,3R) 2-(1,3-dihidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (12)
- 10 sal de fumarato de la (2R,3R) 2-(1,3-dihidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (13)
- (2S,3S) 2-(1,3-dihidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (14)
- 15 Sal de fumarato de la (2S,3S) 2-(1,3-dihidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (15)
- (2R,3R) 2-(1,3-dihidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(tiofen-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (16)
- 20 2-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (17)
- Sal de fumarato de la 2-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (18),
- 25 2-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (19)
- (S) 2-(1-hidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (20)
- (2S,3S) 2-(1,3-dihidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (21)
- 30 (S) 2-(1-hidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (22)
- (2R,3R) 2-(1,3-dihidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (23)
- 35 2-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (24)
- (R) 2-(1-hidroxi-4-metilpent-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (25)
- 40 (S) 2-(1-hidroxi-4-metilpent-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (26)
- (S) 2-(1-hidroxi-3,3-dimetilbut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (27)
- 45 (S) 2-(1-hidroxi-3-metilbut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (28)
- 2-[4-[1-[8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-2-il]piperidin-4-il]piperidin-1-il]etanol (29)
- 50 2-[4-[8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-2-il]piperazin-1-il]etanol (30)
- (R) 2-(1,2-dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-etil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (31)
- 55 [(2R)-3-[[8-etil-4-[4-(2-piridil)fenil]metil-amino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il]amino]-2-hidroxi-propil] (2R)-2-bocamino-3-metil-butanoato (32)
- [(2R)-3-[[8-etil-4-[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il]amino]-2-hidroxi-propil] (2R)-2-amino-3-metil-butanoato (33) en el estado de base o de sal, en particular de diclorhidrato
- 60 (S) 2-(1,2-dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-etil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (34)
- (S) 8-etil-2-(-1-hidroxi-but-2-ilamino)-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (35)
- (R) 8-etil-2-(-1-hidroxi-but-2-ilamino)-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (36)
- 65 2-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-8-etil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (37)

2-[(2*S*)-1-[8-etil-4-[[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-il]-2-piperidil]etanol (38)

2-[[8-etil-4-[[4-(2-piridil)fenil]metilamino]-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-il]-(2-hidroxi)etil]amino]etanol (39)

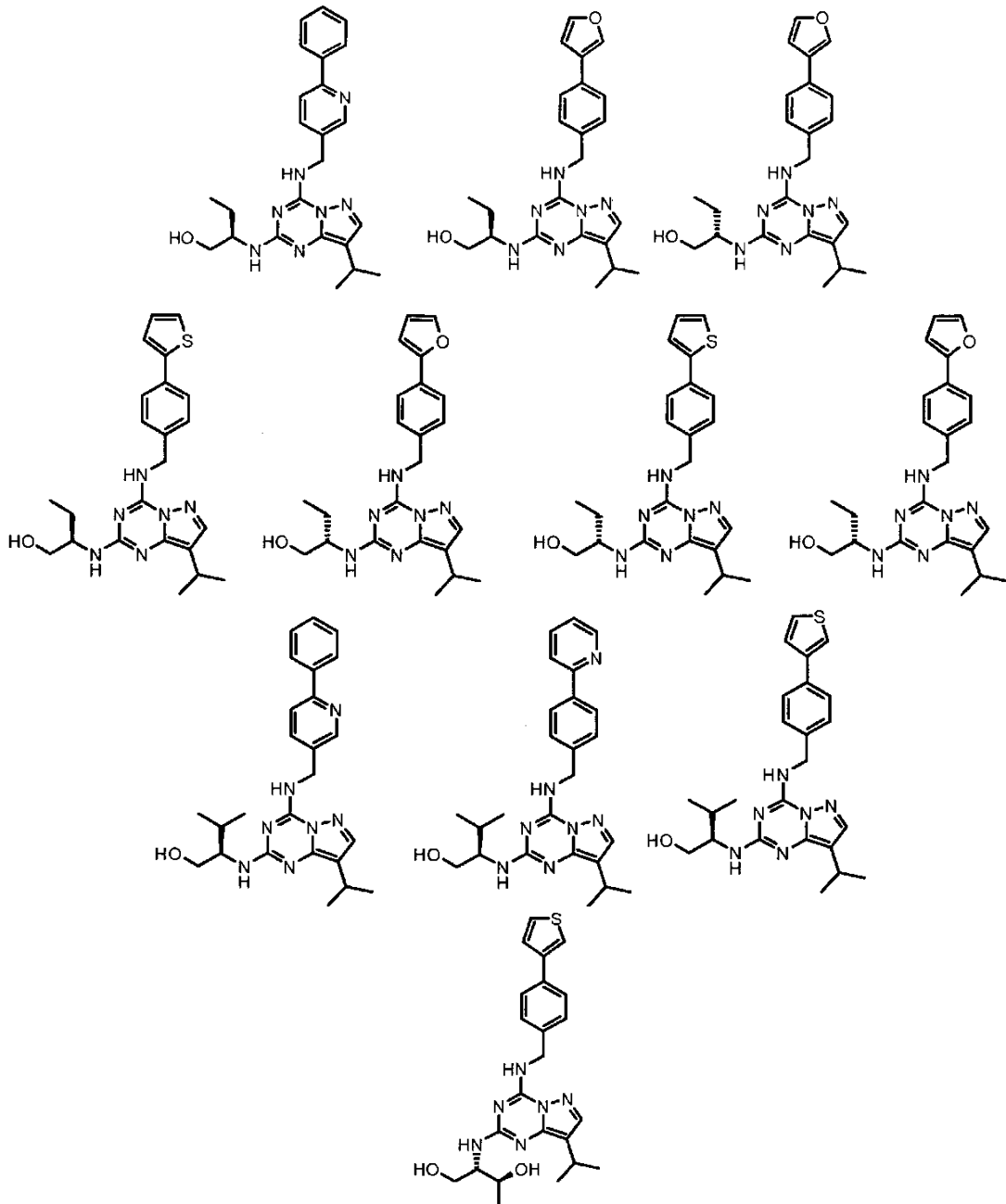
5 (2*R*,3*R*)-2-[[8-etil-4-[[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-il]amino]butano-1,3-diol (40)

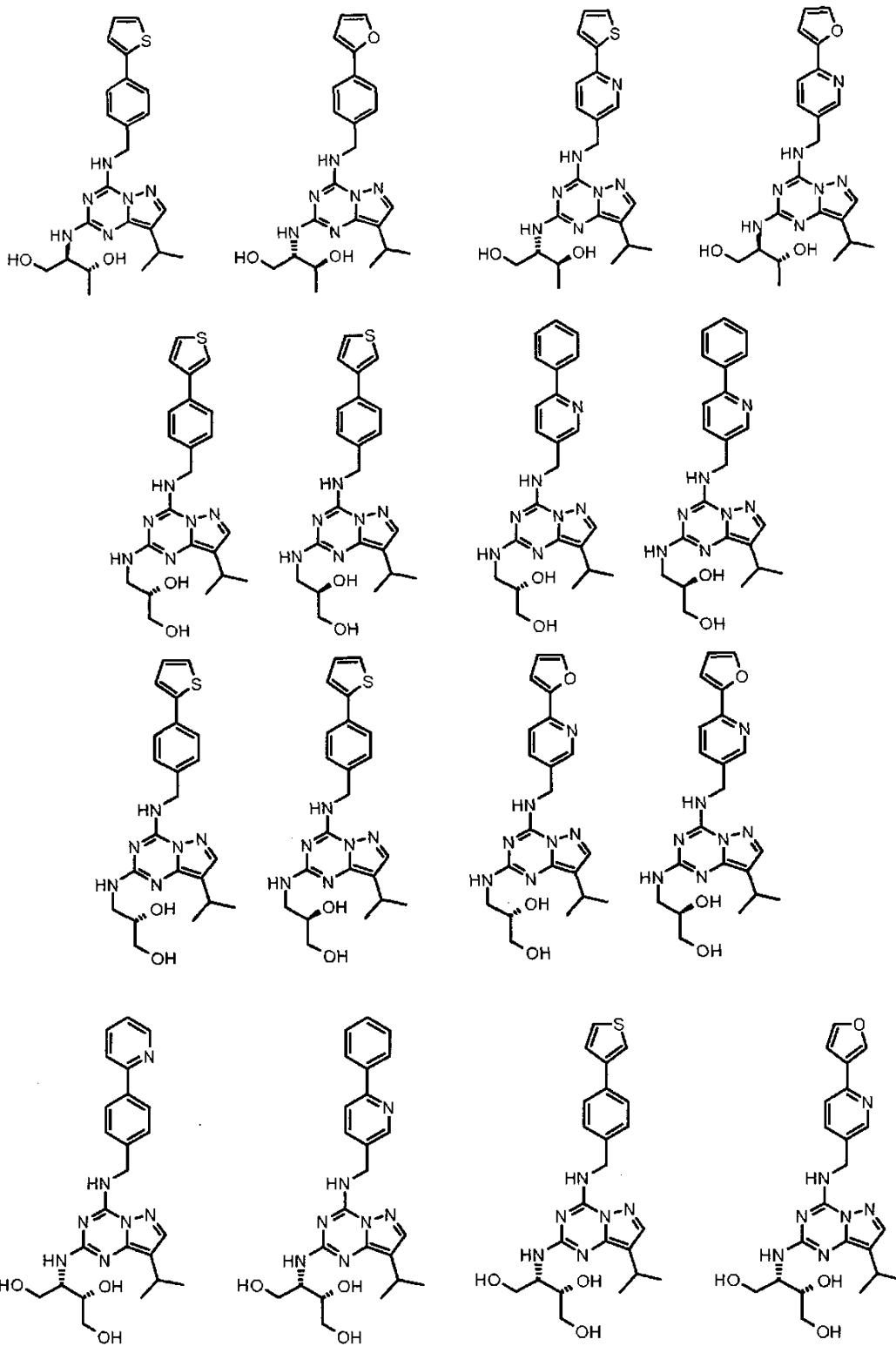
(2*S*,3*S*)-2-[[8-etil-4-[[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-2-il]amino]butano-1,3-diol (41)

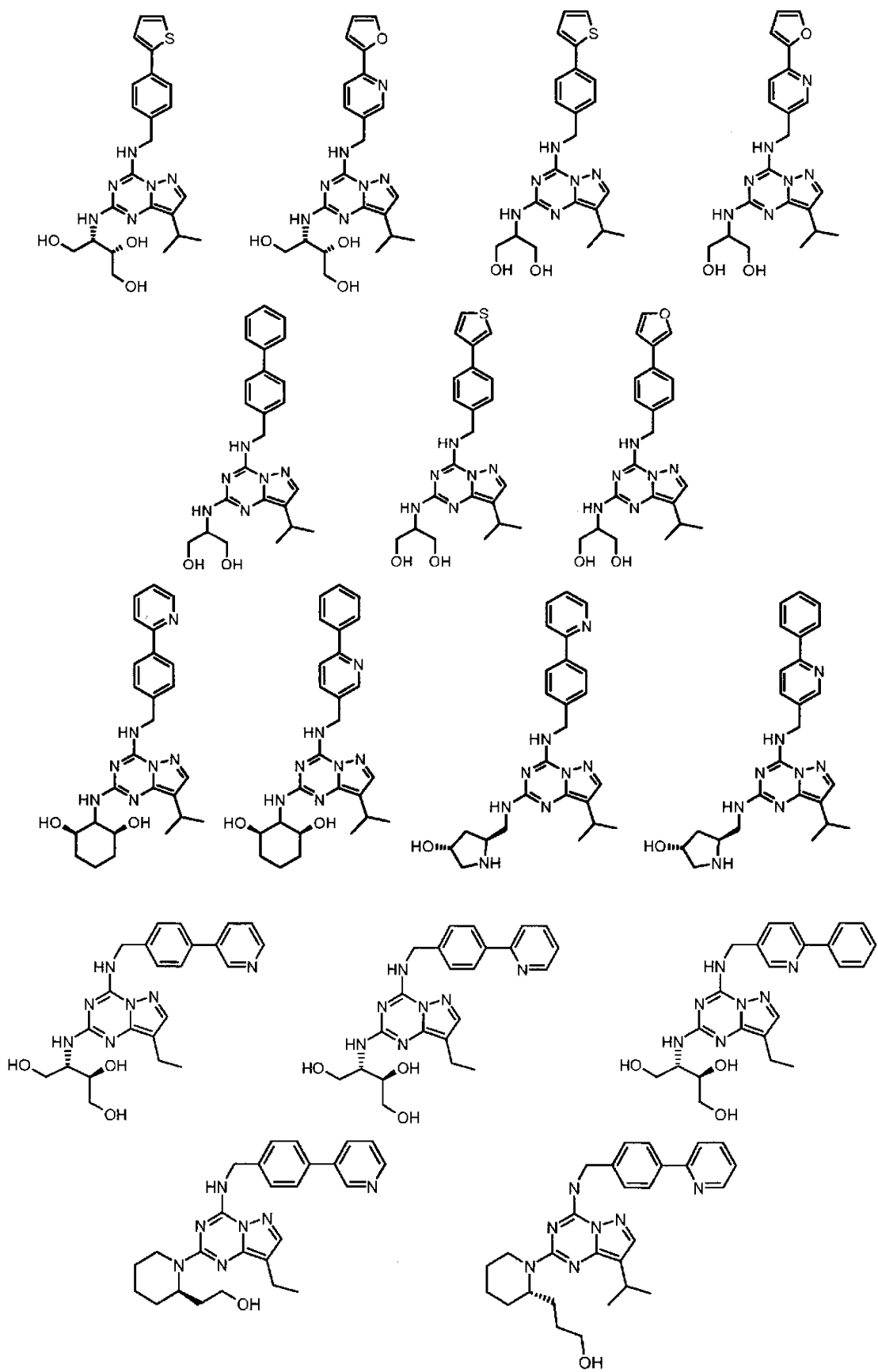
así como sus eventuales sales de ácidos farmacéuticamente aceptables.

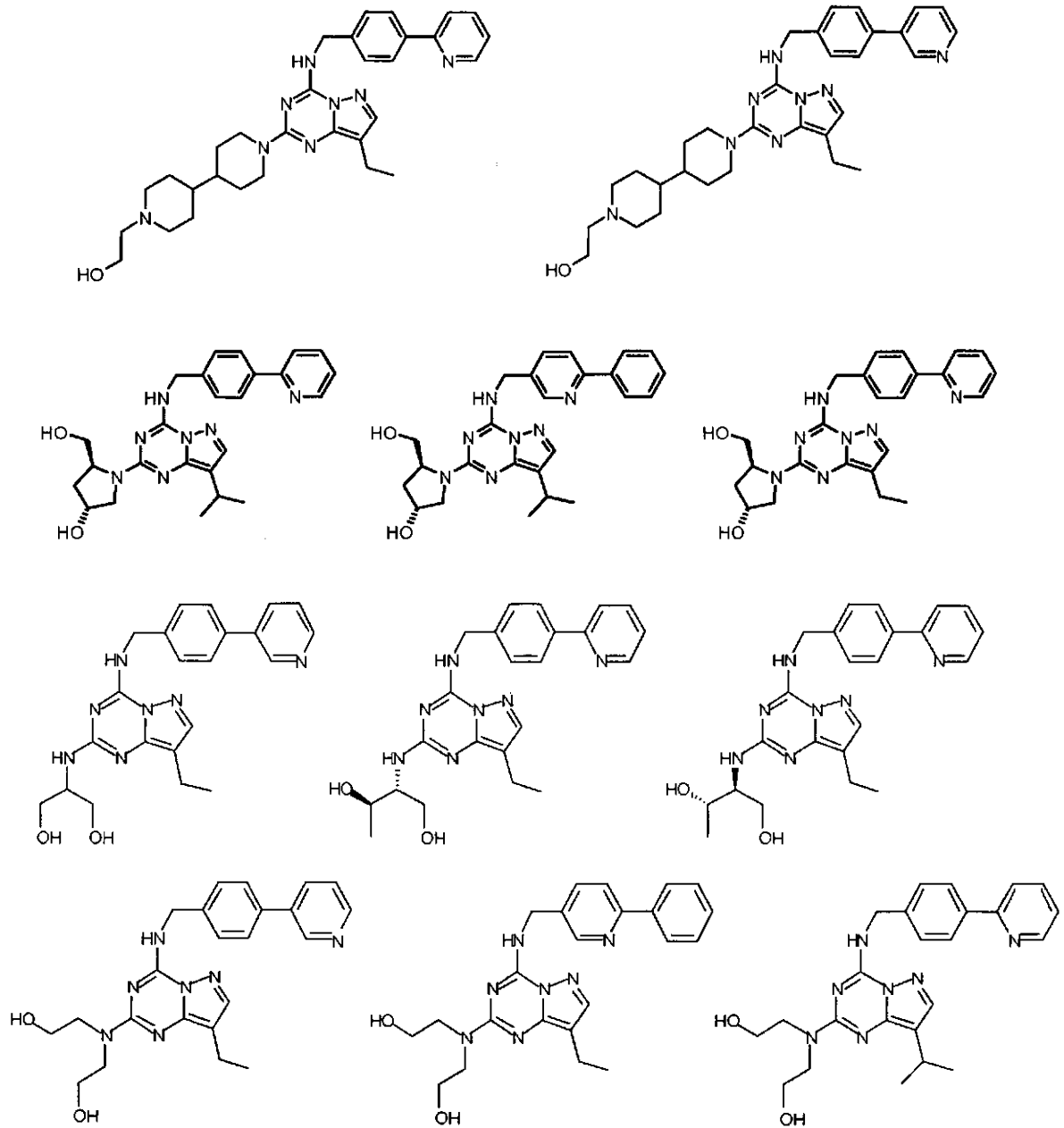
10

Los compuestos siguientes también forman parte de la invención.









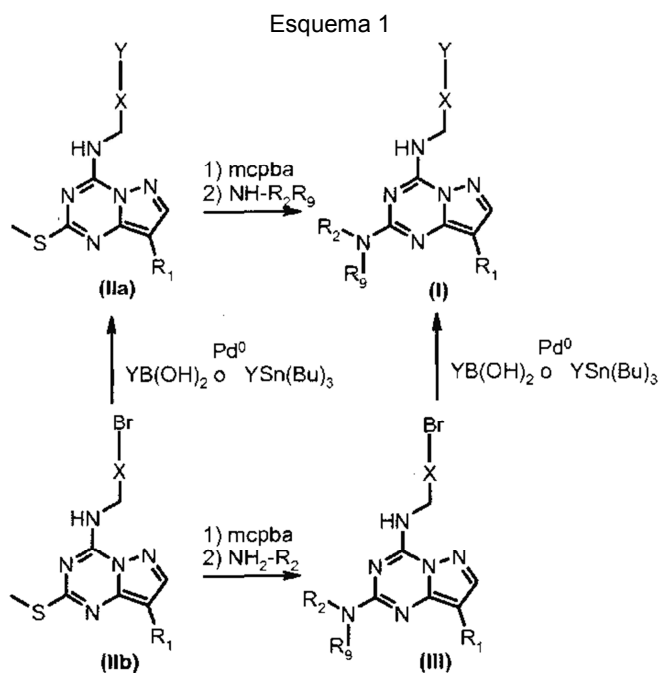
5

y sus sales de ácidos farmacéuticamente aceptables.

10

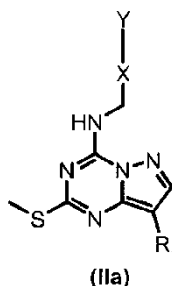
La invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de la invención se pueden preparar según diferentes métodos descritos según el esquema 1 siguiente:

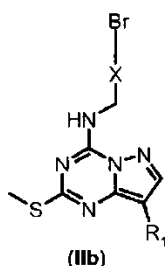


Según el esquema 1, el compuesto de fórmula (IIa) en el que X, Y y R₁ son tal como se han definido anteriormente, está sometido a una reacción de oxidación en presencia de ácido metacloroperbenzoico (ácido metacloroperbenzoico) por ejemplo en el diclorometano a 0°C, para conducir a la sulfona correspondiente. Esta última se introduce directamente en una reacción de sustitución nucleófila aromática (S_NAR) en presencia de una amina primaria de fórmula NH-R₂R₉, en la que R₂ y R₉ son tal como se han definido anteriormente, a una temperatura que varía de 100 a 180°C, por ejemplo a 140°C, para conducir al compuesto de fórmula (I). Alternativamente, se pueden preparar también los compuestos de tipo (I) a partir de los compuestos de fórmula (IIb). Estos compuestos (IIb) en los que X y R₁ son tal como se han definido anteriormente, se introducen inicialmente en una reacción de acoplamiento catalizada por un metal como, por ejemplo, el paladio (reacción de Suzuki-Miyaura o de Stille) o el níquel, para dar los intermedios (IIa). Estos mismos compuestos (IIb) pueden ser oxidados en presencia de ácido meta-cloroperbenzoico en el diclorometano a 0°C para conducir a la sulfona que está desplazada por una amina primaria (S_NAR) para dar los compuestos de fórmula (III). Estos últimos, sometidos a una reacción de acoplamiento catalizada por un metal como por ejemplo el paladio o el níquel, conducen a los compuestos de fórmula (I).

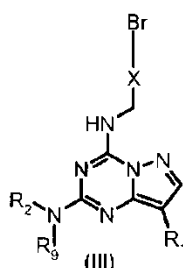
Así, la presente invención se refiere según uno de sus aspectos a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) siguiente:



en la que X, Y y R₁ son tal como se han definido anteriormente, con ácido meta-cloroperbenzoico en una reacción de oxidación, y porque se introduce la sulfona obtenida directamente en una reacción de sustitución nucleófila en presencia de una amina primaria de fórmula NH₂-R₂, en la que R₂ es tal como se ha definido anteriormente, a una temperatura que varía de 100 a 180°C, por ejemplo a 140°C, para conducir al compuesto de fórmula (I), o bien porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IIb)



5 en la que X y R₁ son tal como se han definido anteriormente, con un metal como por ejemplo el paladio o el níquel, para dar el compuesto de fórmula (IIa) tal como se ha definido anteriormente, o alternativamente, porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IIb) tal como se ha definido anteriormente, con ácido meta-cloroperbenzoico en una reacción de oxidación, siendo la sulfona obtenida directamente introducida en una reacción de sustitución nucleófila en presencia de una amina primaria de fórmula NH-R₂R₉, en la que R₂ y R₉ son tal como se han definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (III):

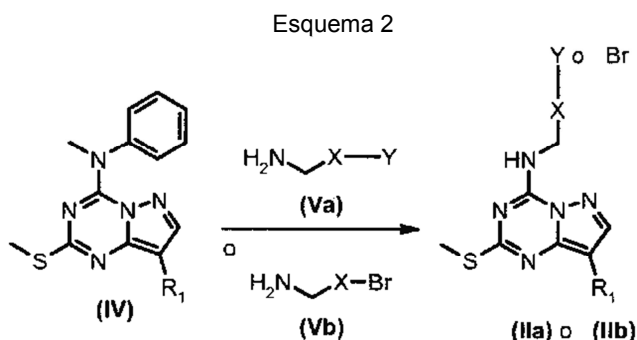


10 en la que X₁, R₁ y R₂ son tal como se han definido anteriormente, que se somete a una reacción de acoplamiento catalizada por un metal como por ejemplo el paladio o el níquel, para conducir a un compuesto de fórmula (I).

15 Se describen a continuación los métodos de preparación de los derivados de fórmula (IIa) o (IIb) que son utilizados para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de la invención.

20 Los derivados de fórmula (IIa) o (IIb) pueden ser preparados a partir de los compuestos (IV) mediante el método descrito en el documento "pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine as a purine bioisostere: access to potent cyclin-dependent kinase inhibitor (R)-roscovitine analogue", *J. Med. Chem.* 2009, 52, 655.

25 De manera general, se hacen reaccionar las 4-(N-metil-N-fenilamino)-2-tiometilpirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas sustituidas en la posición 8 (IV), en la que R₁ es tal como se ha definido anteriormente, por las aril- o heteroarilmetilaminas (V), en las que X e Y son tal como se han definido anteriormente, a una temperatura que varía de 100 a 180°C, por ejemplo a 140°C para conducir a los compuestos de fórmula (IIa) o (IIb) según el esquema 2 descrito a continuación:

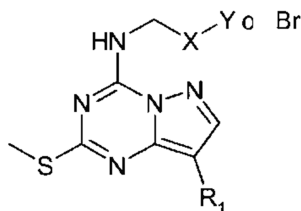


30 Los compuestos de fórmula (IV), cuando no están disponibles comercialmente, pueden ser preparados a partir de los procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en la publicación "pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine as a purine bioisostere: access to potent cyclin-dependent kinase inhibitor (R)-roscovitine analogue", citada anteriormente.

35 Los compuestos de fórmula (V), cuando no están disponibles comercialmente, pueden ser preparados a partir de los procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en la publicación WO 2003/022805.

En los esquemas generales de síntesis 1 y 2, los compuestos de partida y los reactivos, cuando su modo de preparación no está descrito, están disponibles en el comercio o descritos en la bibliografía, o bien pueden ser preparados según unos métodos que están descritos aquí o que son conocidos por el experto en la materia.

- 5 La invención, según otro de sus aspectos, tiene también por objeto los compuestos de fórmula (II)



(II)

en la que:

- 10 X, Y y R₁ son tal como se han definido anteriormente.

Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I). Unos ejemplos de compuestos de fórmula (II) se proporcionan en la tabla 1 siguiente.

- 15 Los ejemplos siguientes describen también la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo ilustran la invención. Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los dados en la tabla 2, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

- 20 En las preparaciones y ejemplos siguientes:

- PF = Punto de Fusión (en grado Celsius) tal como se mide sobre un aparato Büchi B545 con un gradiente de temperatura de 1°C por minuto.

- 25 - RMN = resonancia magnética nuclear realizada con un espectrómetro Bruker 300 MHz o 400 MHz. Los disolventes empleados son el DMSO-d₆ y el CDCl₃, y los desplazamientos químicos están expresados con respecto al TMS. Las abreviaturas utilizadas son:

30 - s = singlete,

- d = doblete,

- dd = doblete desdoblado,

35 - t = triplete,

- m = multiplete,

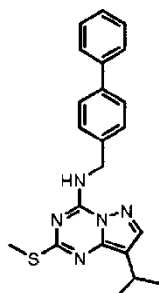
- sel = singlete ensanchado.

40

I. Preparación de los intermedios

Preparación 1.1

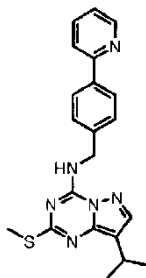
- 45 **8-Isopropil-2-(metilsulfanil)-4-(4-fenilbencilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (IIa.1).**



5 En un tubo sellado, se calienta una solución de 8-isopropil-4-(*N*-metil-*N*-fenilamino)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina (114 mg, 0,36 mmoles) y de 4-fenilbencilamina (100 mg, 0,55 mmoles) a 140°C durante 24h. Después del enfriamiento, el disolvente se evapora. El compuesto en bruto recogido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (EP/Et₂O 9:1) para dar IIa.1 (95 mg, 67%). PF = 134-135°C (MeOH). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (s, 1H, H_{arom}), 7,59-7,56 (m, 4H, H_{arom}), 7,45-7,34 (m, 5H, H_{arom}), 6,93 (sel, 1H, NH), 4,85 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz, CH₂), 3,18 (hept, 1H, *J* = 7,2 Hz, CH), 2,58 (s, 3H, CH₃), 1,33 (d, 6H, *J* = 7,2 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 390 (MH⁺).

Preparación 1.2

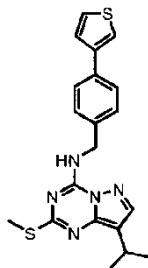
10 **8-Isopropil-2-(metilsulfanil)-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina (IIa.2)**



15 Según las mismas condiciones que conducen a la preparación del compuesto IIa.1, el compuesto IIa.2 se prepara a partir de 8-isopropil-4-(*N*-metil-*N*-fenilamino)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina y de 4-(piridin-2-il)bencilamina. Rendimiento = 60%. PF = 136-138°C (Et OH). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz, H_{arom}), 8,00 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,82-7,72 (m, 3H, H_{arom}), 7,49 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,26 (dd, 1H, *J* = 4,7, 7,2 Hz, H_{arom}), 6,76 (sel, 1H, NH), 4,86 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 3,16 (hept, 1H, *J* = 7,0 Hz, CH), 2,57 (s, 3H, CH₃), 1,33 (d, 6H, *J* = 7,0 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 391 (MH⁺).

20 Preparación 1.3

8-Isopropil-2-(metilsulfanil)-4-[4-(tiofen-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina (IIa.3)

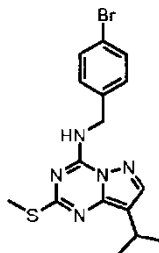


25 Según las mismas condiciones que conducen a la preparación del compuesto IIa.1, el compuesto IIa.3 se prepara a partir de 8-isopropil-4-(*N*-metil-*N*-fenilamino)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina y de 4-(tiofen-3-il)bencilamina. Rendimiento = 74%. PF = 141-143°C (Et OH). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (s, 1H, H_{arom}), 7,57 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,45-7,36 (m, 5H, H_{arom}), 6,78 (sel, 1H, NH), 4,81 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 3,16 (hept, 1H, *J* = 7,0 Hz, CH), 2,58 (s, 3H, CH₃), 1,33 (d, 6H, *J* = 7,0 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 396 (MH⁺).

30

Preparación 1.4

4-(4-Bromobencilamino)-8-isopropil-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina (IIb.4)



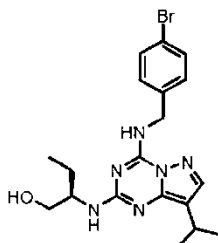
35 Según las mismas condiciones que conducen a la preparación del compuesto IIa.2, el compuesto IIb.4 se prepara a partir de 8-isopropil-4-(*N*-metil-*N*-fenilamino)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina y de 4-bromobencilamina. Rendimiento = 75%. PF = 171-172°C (EtOH). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (s, 1H, H_{arom}), 7,47 (d, 2H, *J* = 8,3

H_z, H_{arom}), 7,24 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 6,76 (sel, 1H, NH), 4,75 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 3,15 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 2,56 (s, 3H, CH₃), 1,33 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 394 (Br⁸¹, MH⁺), 392 (Br⁷⁹, MH⁺).

Preparación 1.5

5

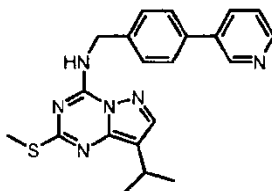
(*R*) 2-(1-Hidroxibut-2-ilamino)-4-(4-bromobencilamino)-8-isopropilpirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina (III.5)



Una solución de IIb.4 (200 mg, 0,51 mmoles) en diclorometano (CH₂Cl₂) (6 ml) se agita a 0°C. Se añade el ácido meta-cloroperbenzoico al 70-75% (126 mg, 0,51 mmoles), y después la solución se agita durante 1h. Se añade una segunda vez la misma cantidad de ácido. La solución final se agita durante 2h a 0°C. Después de la adición de una solución de NaHCO₃, se realiza la extracción líquido-líquido. La fase orgánica aislada se lava mediante una solución de NaCl, se seca sobre MgSO₄, y después se evapora bajo presión reducida. Se obtiene la sulfona con un rendimiento cuantitativo, y después se introduce en la etapa siguiente sin purificación adicional. Una solución de sulfona (216 mg, 0,51 mmoles) y de (*R*)-(-)-2-aminobutanol comercial (247 µl, 2,62 mmoles) se calienta a 140°C durante 24h. Después del enfriamiento, el disolvente se evapora. El compuesto en bruto recogido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (EP/AcOEt 9:1 a 6:4) para dar III.5 (103 mg, 47%). Aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,15 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,10 (sel, 1H, NH), 5,15 (sel, 1H, NH), 4,61 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 3,93-3,61 (m, 3H, CH + CH₂), 3,00 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH₂), 1,25 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃), 1,00 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, CH₃). SM (ESI): *m/z* 435 (Br⁸¹, MH⁺), 433 (Br⁷⁹, MH⁺).

Preparación 1.6

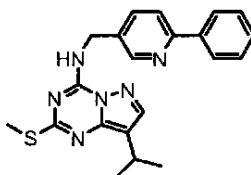
8-Isopropil-2-metilsulfanil-4-[4-(piridin-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina (IIa.4)



Según las mismas condiciones que conducen a la obtención del compuesto IIa.2, el compuesto IIa.4 se obtiene a partir de la 8-isopropil-4-(*N*-metil-*N*-fenilamino)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina y de 4-(piridin-3-il)bencilamina. Rendimiento = 65%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,83 (s, 1H, H_{arom}), 8,60 (d, 1H, H_{arom}), 7,88 (d, 1H, H_{arom}), 7,76(s, 1H, H_{arom}), 7,58 (d, 2H, H_{arom}), 7,51 (d, 2H, H_{arom}), 7,42 (m, 1H, H_{arom}), 6,78 (t, 1H, NH); 4,87 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 3,17 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 2,55 (s, 3H, CH₃); 1,35 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 391 (MH⁺).

Preparación 1.7

8-Isopropil-2-metilsulfanil-4-[4-fenil(piridin-3il)metilamino]pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-amina (IIa.5)



Según las mismas condiciones que conducen a la obtención del compuesto IIa.2, el compuesto IIa.5 se obtiene a partir de la 8-isopropil-4-(*N*-metil-*N*-fenilamino)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina y de (6-fenilpiridin-3-il)metanamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H, H_{arom}), 7,98 (m, 3H, H_{arom}), 7,75 (m, 3H, H_{arom}), 7,45 (m, 2H, H_{arom}), 6,85(t, 1H, NH), 4,85 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 3,15 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 1,70 (s, 3H, CH₃), (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): *m/z* 391 (MH⁺).

45

Tabla I

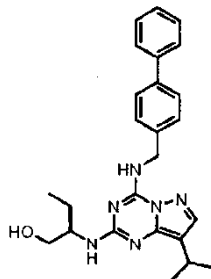
Preparaciones n°	R ₁	R ₂	X	Y	PF (°C) y/o masa (m/z)
Ila.1	isoPr	-SMe			PF = 134-135 MH ⁺ = 390
Ila.2	isoPr	-SMe			PF = 136-138 MH ⁺ = 391
Ila.3	isoPr	-SMe			PF = 141-143 MH ⁺ = 396
IIb.4	isoPr	-SMe		/	PF = 171-172 MH ⁺ = 394
III.5	isoPr			/	MH ⁺ = 435
IIIa.4	isoPr	-SMe			MH ⁺ = 391
IIIa.5	isoPr	-SMe			MH ⁺ = 391

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

5

II. Preparación de los compuestos de fórmula (I)

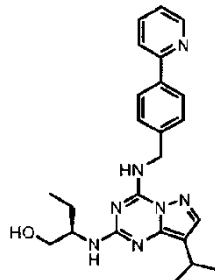
Ejemplo 1: (R) 2-(1-Hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-fenilbencilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (1)



10

Una solución de Ila.1 (160 mg, 0,41 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) se agita a 0°C. Se añade el ácido meta-cloroperbenzoico al 70-75% (100 mg, 0,41 mmol), y después la solución se agita durante 1 h. Se añade una segunda vez la misma cantidad de ácido. La solución final se agita durante 2h a 0°C. Después de la adición de una solución de NaHCO₃, se realiza la extracción líquido-líquido. La fase orgánica aislada se lava mediante una solución de NaCl, se seca sobre MgSO₄, y después se evapora bajo presión reducida. Se obtiene la sulfona con un rendimiento cuantitativo, y después se introduce en la etapa siguiente sin purificación adicional. Una solución de 8-isopropil-2-(metilsulfonyl)-4-[N-(4-fenil)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (173 mg, 0,41 mmoles) y de (R)-(-)-2-aminobutanol comercial (193 µl, 2,03 mmoles) se calienta a 140°C durante 24 h. Después del enfriamiento, el disolvente se evapora. El compuesto en bruto recogido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (EP/AcOEt 8:2, y después 1:1) para dar 1 (75 mg, 43%). Aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 7,59-7,56 (m, 4H, H_{arom}), 7,47-7,33 (m, 5H, H_{arom}), 6,74 (sel, 1H, NH), 4,78-4,75 (m, 2H, CH₂), 3,94-3,96 (sel, 1H, CH), 3,82 (d, 1H, J = 10,8 Hz, CH₂), 3,68 (dd, 1H, J = 7,3, 10,8 Hz, CH₂), 3,02 (hept, 1H, J = 6,6 Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH₂), 1,28 (d, 6H, J = 6,8 Hz, 2 CH₃), 1,03 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃). SM (ESI): m/z 431 (MH⁺).

25

Ejemplo 2: (R) 2-(-1-Hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (2)

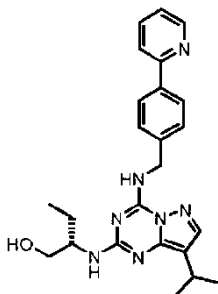
5 Una solución de IIa.2 (400 mg, 1,02 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 ml) se agita a 0°C. Se añade el ácido meta-
 10 cloroperbenzoico al 70-75% (250 mg, 1,02 mmol), y después la solución se agita durante 1h. Se añade una segunda
 vez la misma cantidad de ácido. La solución final se agita durante 2h a 0°C. Después de la adición de una solución
 de NaHCO₃, se realiza la extracción líquido-líquido. La fase orgánica aislada se lava mediante una solución de NaCl,
 se seca sobre MgSO₄, y después se evapora bajo presión reducida. Se obtiene la sulfona con un rendimiento
 15 cuantitativo, y después se introduce en la etapa siguiente sin purificación adicional. Una solución de sulfona
 (430 mg, 1,02 mmoles) y de (R)-(-)-2-aminobutanol comercial (482 µl, 5,09 mmoles) se calienta a 140°C durante
 12h. Después del enfriamiento, el disolvente se evapora. El compuesto en bruto recogido se purifica mediante
 cromatografía ultrarrápida (EP/AcOEt 9:1 a 6:4) para dar 2 (200 mg, 45%). Espuma. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ
 8,69 (d, 1H, J = 4,1 Hz, H_{arom}), 7,96 (d, 2H, J = 7,9 Hz, H_{arom}), 7,78-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d,
 2H, J = 7,9 Hz, H_{arom}), 7,26-7,21 (m, 1H, H_{arom}), 6,91 (sel, 1H, NH), 5,10 (s, 1H, H intercambiable), 4,75 (d, 2H, J =
 6,0 Hz, CH₂), 3,93 (sel, 1H, CH), 3,83-3,62 (m, 2H, CH₂), 3,02 (hept, 1H, J = 6,8 Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH₂),
 1,27 (d, 6H, J = 6,8 Hz, 2 CH₃), 1,02 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃). SM (ESI): m/z 432 (MH⁺).

Ejemplo 3: (R) 2-(-1-Hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (2)

20 En un tubo sellado, el compuesto III.1.5 (103 mg, 0,24 mmoles) se añade a una solución desgasificada de tri-*n*-
 butil(piridin-2-il)estano (177 mg, 0,48 mmoles) y de Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,02 mmoles) en tolueno (10 ml). La
 solución final desgasificada se calienta a 110°C durante una noche. Después del enfriamiento y de la dilución con
 una solución de NaHCO₃, la solución se extrae con el CH₂Cl₂ (3 x 12 ml). La fase orgánica aislada se lava mediante
 25 una solución de NaCl. Después del secado sobre MgSO₄, se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo
 se purifica por cromatografía ultrarrápida (EP/AcOEt 9:1 a 6:4) para dar 2 (35 mg, 34%). Espuma. ¹H RMN (300
 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H, J = 4,1 Hz, H_{arom}), 7,96 (d, 2H, J = 7,9 Hz, H_{arom}), 7,78-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H,
 H_{arom}), 7,42 (d, 2H, J = 7,9 Hz, H_{arom}), 7,26-7,21 (m, 1H, H_{arom}), 6,91 (sel, 1H, NH), 5,10 (s, 1H, H intercambiable),
 4,75 (d, 2H, J = 6,0 Hz, CH₂), 3,93 (sel, 1H, CH), 3,83-3,62 (m, 2H, CH₂), 3,02 (hept, 1H, J = 6,8 Hz, CH), 1,70-1,52
 30 (m, 2H, CH₂), 1,27 (d, 6H, J = 6,8 Hz, 2 CH₃), 1,02 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃). SM (ESI): m/z 432 (MH⁺).

Ejemplo 4: Fumarato de (R) 2-(-1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (3)

35 El producto 2 se trata mediante ácido fumárico en una solución EtOH/Et₂O. La sal de ácido fumárico 3 cristaliza en el
 medio de reacción a 0°C. PF = 175-177°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,12 (sel, 2H, OH), 8,70 (sel, 1H, NH),
 8,64 (d, 1H, J = 4,1 Hz, H_{arom}), 8,03 (d, 2H, J = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,92 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H_{arom}), 7,86 (t, 1H, J = 8,0 Hz,
 H_{arom}), 7,70 (s, 1H, H_{arom}), 7,48 (d ancho, 2H, J = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,35-7,31 (m, 1H, H_{arom}), 6,62 (s, 2H, = CH), 6,51
 40 (sel, 1H, NH), 4,67 (sel, 2H, CH₂), 4,51 (sel, 1H, OH), 3,82 (sel, 1H, CH), 3,45-3,32 (m, 2H, CH₂), 2,90 (hept, 1H, J =
 6,8 Hz, CH), 1,65-1,35 (m, 2H, CH₂), 1,23 (d, 6H, J = 6,8 Hz, 2 CH₃), 0,84 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃).

Ejemplo 5: (S) 2-(-1-Hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (4)

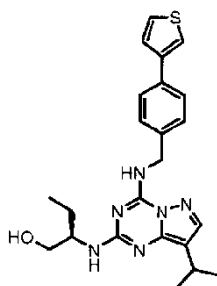
45 Según las mismas condiciones que conducen a la preparación del compuesto 2, el compuesto 4 se prepara a partir
 de IIa.2 por reacción de oxidación del átomo de azufre y después por introducción del (S)-(+)-2-aminobutanol

comercial. Rendimiento = 48%. Espuma. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz, H_{arom}), 7,96 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{arom}), 7,78-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H_{arom}), 7,26-7,21 (m, 1H, H_{arom}), 6,91 (sel, 1H, NH), 5,10 (s, 1H, H intercambiable), 4,75 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH_2), 3,93 (sel, 1H, CH), 3,83-3,62 (m, 2H, CH_2), 3,02 (hept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH_2), 1,27 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_3), 1,02 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3). SM (ESI): m/z 432 (MH^+).

Ejemplo 6: Fumarato del (5) 2-(1-hidroxi-2-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (5)

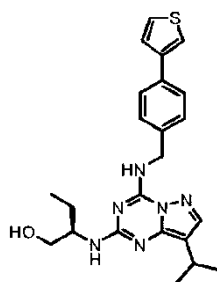
El producto 4 se trata mediante ácido fumárico en una solución EtOH/Et₂O. La sal de ácido fumárico 5 cristaliza en el medio de reacción. PF = 175-177°C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,12 (sel, 2H, OH), 8,71 (sel, 1H, NH), 8,64 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz, H_{arom}), 8,03 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,92 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_{arom}), 7,86 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_{arom}), 7,70 (s, 1H, H_{arom}), 7,48 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,35-7,31 (m, 1H, H_{arom}), 6,62 (s, 2H, =CH), 6,51 (sel, 1H, NH), 4,67 (sel, 2H, CH_2), 4,51 (sel, 1H, OH), 3,82 (sel, 1H, CH), 3,45-3,32 (m, 2H, CH_2), 2,90 (hept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 1,65-1,35 (m, 2H, CH_2), 1,23 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_3), 0,84 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3).

Ejemplo 7: (R) 2-(1-Hidroxi-2-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(tiofen-3-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (6)

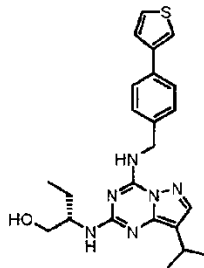


Según las mismas condiciones que conducen a la preparación del compuesto 2, el compuesto 6 se prepara a partir de III.3 por reacción de oxidación del átomo de azufre y después por introducción del (R)-(-)-2-aminobutanol comercial. Rendimiento = 50%. Aceite. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (s, 1H, H_{arom}), 7,57 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,44 (sel, 1H, H_{arom}), 7,40-7,34 (m, 4H, H_{arom}), 6,83 (sel, 1H, NH), 5,10 (sel, 1H, H intercambiable), 4,72 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH_2), 4,00-3,92 (m, 1H, CH), 3,83 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz, CH_2), 3,66 (dd, 1H, $J = 7,3, 10,7$ Hz, CH_2), 3,02 (hept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH_2), 1,27 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_3), 1,03 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3). SM (ESI): m/z 437 (MH^+).

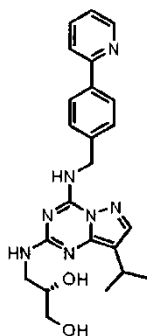
Ejemplo 8: (R) 2-(1-Hidroxi-2-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(tiofen-3-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (6)



En un tubo sellado, el compuesto III.5 (180 mg, 0,41 mmoles) se añade a una solución desgasificada del ácido tiofen-3-ilborónico (79 mg, 0,62 mmoles), de Pd(PPh₃)₄ (47 mg, 0,04 mmoles) y de NaHCO₃ 2 M (2 ml) en tolueno (10 ml). La solución final se calienta a 140°C durante una noche. Después del enfriamiento y de la dilución con H₂O, la solución se extrae con el CH₂Cl₂ (3x12 ml). La fase orgánica aislada se lava mediante una solución de NaCl. Después del secado sobre MgSO₄, se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (EP/AcOEt 9:1 a 6:4) para dar 6 (90 mg, 50%). Aceite. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (s, 1H, H_{arom}), 7,57 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,44 (sel, 1H, H_{arom}), 7,40-7,34 (m, 4H, H_{arom}), 6,80 (sel, 1H, NH), 5,11 (sel, 1H, H intercambiable), 4,72 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH_2), 4,00-3,92 (m, 1H, CH), 3,83 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz, CH_2), 3,66 (dd, 1H, $J = 7,3, 10,7$ Hz, CH_2), 3,02 (hept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH_2), 1,27 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_3), 1,03 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3). SM (ESI): m/z 437 (MH^+).

Ejemplo 9: (S) 2-(1-Hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(tiofen-3-il)bencilamino] pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (7)

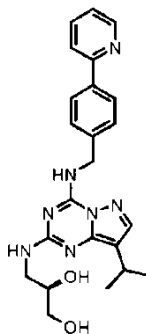
5 Según las mismas condiciones que conducen a la preparación del compuesto 2, el compuesto 6 se prepara a partir de Ila.3 por reacción de oxidación del átomo de azufre y después por introducción del (S)-(+)-2-aminobutanol comercial. Rendimiento = 49%. Aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (s, 1H, H_{arom}), 7,57 (d, 2H, J = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,44 (sel, 1H, H_{arom}), 7,40-7,34 (m, 4H, H_{arom}), 6,81 (sel, 1H, NH), 5,08 (sel, 1H, NH), 4,72 (d, 2H, J = 6,0 Hz, CH₂), 4,00-3,92 (m, 1H, CH), 3,83 (d, 1H, J = 10,7 Hz, CH₂), 3,66 (dd, 1H, J = 7,3, 10,7 Hz, CH₂), 3,02 (hept, 1H, J = 6,8 Hz, CH), 1,70-1,52 (m, 2H, CH₂), 1,27 (d, 6H, J = 6,8 Hz, 2 CH₃), 1,03 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃). SM (ESI): m/z 437 (MH⁺).

Ejemplo 10: (S) 2-(1,2-Dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(tiofen-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (8)

15 Según las mismas condiciones que conducen a la preparación del compuesto 2, el compuesto 8 se prepara a partir de Ila.2 por reacción de oxidación del átomo de azufre y después por introducción del (S)-3-amino-1,2-propanediol comercial. Rendimiento = 20%. Aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H, J = 4,5 Hz, H_{arom}), 7,98 (d, 2H, J = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,79-7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,66 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, J = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,27-7,22 (m, 1H, H_{arom}), 6,81 (sel, 1H, NH), 4,78 (d, 2H, J = 5,8 Hz, CH₂), 3,83-3,79 (m, 1H, CH), 3,65-3-3,55 (m, 4H, 2 CH₂), 3,03 (hept, 1H, J = 7,0 Hz, CH), 1,28 (d, 6H, J = 7,0 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): m/z 434 (MH⁺).

Ejemplo 11: Fumarato de (S) 2-(1,2-dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (9)

25 El producto 8 se trata mediante ácido fumárico en una solución EtOH/Et₂O. La sal de ácido fumárico 9 cristaliza en el medio de reacción. PF = 168-170°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, + 1 gota de DMSO-d₆): δ 8,64 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H_{arom}), 7,93 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,74-7,65 (m, 2H, H_{arom}), 7,60 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,26-7,18 (m, 1H, H_{arom}), 6,76 (s, 2H, =CH), 4,74 (d, 2H, J = 5,9 Hz, CH₂), 3,80-3,75 (m, 1H, CH), 3,56-3,45 (m, 4H, 2 CH₂), 2,99 (hept, 1H, J = 6,8 Hz, CH), 1,23 (d, 6H, J = 6,8 Hz, 2 CH₃).

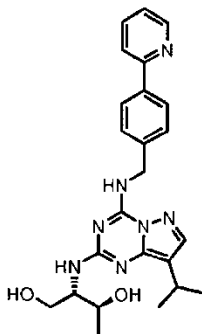
Ejemplo 12: (R) 2-(1,2-Dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (10)

Según las mismas condiciones que conducen a la preparación del compuesto 2, el compuesto 10 se prepara a partir de Ila.2 por reacción de oxidación del átomo de azufre y después por introducción del (*R*)-3-amino-1,2-propanediol comercial. Rendimiento = 35%. Aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, H_{arom}), 7,98 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,79-7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,66 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,27,28-7,22 (m, 1H, H_{arom}), 6,80 (sel, 1H, NH), 4,78 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz, CH₂), 3,83-3,79 (m, 1H, CH), 3,65-3-3,55 (m, 4H, 2 CH₂), 3,03 (hept, 1H, *J* = 7,0 Hz, CH), 1,28 (d, 6H, *J* = 7,0 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): m/z 434 (MH⁺).

Ejemplo 13: Fumarato de (*R*) 2-(1,2-Dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina (11)

El producto 10 se trata mediante ácido fumárico en una solución EtOH/Et₂O. La sal de ácido fumárico 11 cristaliza en el medio de reacción. PF = 168-170°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ + 1 gota de DMSO-*d*₆): δ 8,64 (d, 1H, *J* = 3,8 Hz, H_{arom}), 7,93 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,74-7,65 (m, 2H, H_{arom}), 7,60 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,26-7,18 (m, 1H, H_{arom}), 6,76 (s, 2H, =CH), 4,74 (d, 2H, *J* = 5,9 Hz, CH₂), 3,80-3,75 (m, 1H, CH), 3,56-3,45 (m, 4H, 2 CH₂), 2,99 (hept, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH), 1,23 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz, 2 CH₃).

Ejemplo 14: (2*R*,3*R*) 2-(1,3-Dihidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina (12)

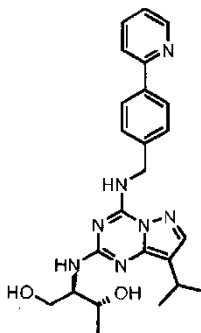


Según las mismas condiciones que conducen a la preparación del compuesto 2, el compuesto 12 se prepara a partir de Ila.2 por reacción de oxidación del átomo de azufre y después por introducción del L-treoninol. Rendimiento = 43%. Aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz, H_{arom}), 7,97 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,78-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{arom}), 7,26-7,21 (m, 1H, H_{arom}), 6,75 (sel, 1H, NH), 5,63 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz, NH), 4,77 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH₂), 4,22-4,15 (m, 1H, CH), 3,97-3,84 (m, 3H, CH + CH₂), 3,01 (hept, 1H, *J* = 7,0 Hz, CH), 1,29 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz, CH₃), 1,28 (d, 6H, *J* = 7,0 Hz, 2 CH₃). SM (ESI): m/z 448 (MH⁺).

Ejemplo 15: Fumarato de (2*R*,3*R*) 2-(1,3-dihidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina (13)

El producto 12 se trata mediante ácido fumárico en una solución EtOH/Et₂O. La sal de ácido fumárico 13 cristaliza en el medio de reacción. PF = 187-189°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,12 (sel, 2H, OH), 8,77 (sel, 1H, NH), 8,64 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, H_{arom}), 8,03 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{arom}), 7,94-7,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,72 (s, 1H, H_{arom}), 7,49 (sel, 2H, H_{arom}), 7,35-7,31 (m, 1H, H_{arom}), 6,62 (s, 2H, 2 =CH), 6,06 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, NH), 4,73 (sel, 2H, CH₂), 4,00-3,89 (sel, 1H, CH), 3,89-3,76 (sel, 1H, CH), 3,58-3,40 (m, 2H, CH₂), 2,90 (hept, 1H, *J* = 7,0 Hz, CH), 1,22 (d, 6H, *J* = 5,8 Hz, 2 CH₃), 1,04 (sel, 3H, CH₃).

Ejemplo 16: (2*S*,3*S*) 2-(1,3-Dihidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina (14)



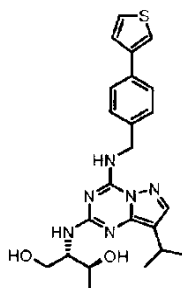
Según las mismas condiciones que conducen a la preparación del compuesto 2, el compuesto 12 se prepara a partir de Ila.2 por reacción de oxidación del átomo de azufre y después por introducción del D-treoninol. Rendimiento =

42%. Aceite. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz, H_{arom}), 7,97 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,78-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,26-7,21 (m, 1H, H_{arom}), 6,71 (sel, 1H, NH), 5,62 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, NH), 4,77 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH_2), 4,22-4,15 (m, 1H, CH), 3,97-3,84 (m, 3H, CH + CH_2), 3,01 (hept, 1H, $J = 7,0$ Hz, CH), 1,29 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz, CH_3), 1,28 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2 CH_3). SM (ESI): m/z 448 (MH^+).

Ejemplo 17: Fumarato de (2S,3S) 2-(1,3-dihidroxi-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (15)

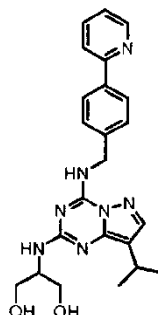
El producto 14 se trata mediante ácido fumárico en una solución EtOH/Et₂O. La sal de ácido fumárico 15 cristaliza en el medio de reacción. PF = 187-189°C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,12 (sel, 2H, OH), 8,75 (sel, 1H, NH), 8,64 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, H_{arom}), 8,03 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 7,94-7,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,72 (s, 1H, H_{arom}), 7,49 (sel, 2H, H_{arom}), 7,35-7,31 (m, 1H, H_{arom}), 6,62 (s, 2H, 2 =CH), 6,05 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, NH), 4,67 (sel, 2H, CH_2), 4,00-3,89 (sel, 1H, CH), 3,89-3,76 (sel, 1H, CH), 3,58-3,40 (m, 2H, CH_2), 2,90 (hept, 1H, $J = 7,0$ Hz, CH), 1,22 (d, 6H, $J = 5,8$ Hz, 2 CH_3), 1,04 (sel, 3H, CH_3).

Ejemplo 18: (2R,3R) 2-(1,3-Dihidroxi-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(tiofen-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (16)



Según las mismas condiciones que conducen a la preparación del compuesto 2, el compuesto 6 se prepara a partir de Ila.3 por reacción de oxidación del átomo de azufre y después por introducción del L-treoninol comercial. Rendimiento = 40%. Aceite. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,56 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,45-7,43 (m, 1H, H_{arom}), 7,40-7,33 (m, 4H, H_{arom}), 6,83 (sel, 1H, NH), 5,83 (sel, 1H, NH), 4,71 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz, CH_2), 4,22-4,15 (m, 1H, CH), 3,97-3,87 (m, 3H, CH + CH_2), 3,00 (hept, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 1,28 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz, CH_3), 1,27 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_3). SM (ESI): m/z 453 (MH^+).

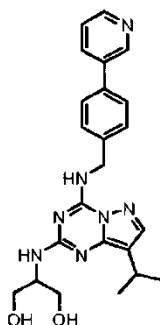
Ejemplo 19: 2-(1,3-Dihidroxi-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (17)



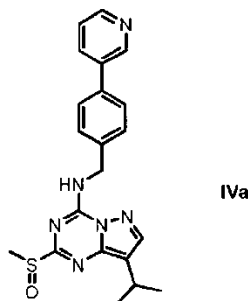
Según las mismas condiciones que conducen a la preparación del compuesto 2, el compuesto 17 se prepara a partir de Ila.2 por reacción de oxidación del átomo de azufre y después por introducción del serinol. Rendimiento = 30%. Aceite. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,68 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz, H_{arom}), 7,96 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,79-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,64 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,26-7,21 (m, 1H, H_{arom}), 6,80 (sel, 1H, NH), 5,71 (sel, 1H, NH), 4,77 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz, CH_2), 4,08-4,95 (m, 1H, CH), 3,92-3,80 (m, 4H, 2 CH_2), 3,02 (hept, 1H, $J = 7,0$ Hz, CH), 1,28 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2 CH_3). SM (ESI): m/z 434 (MH^+).

Ejemplo 20: Fumarato de 2-(1,3-dihidroxi-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (18)

El producto 17 se trata mediante ácido fumárico en una solución EtOH/Et₂O. La sal de ácido fumárico 18 cataliza en el medio de reacción. PF = 179-181°C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,11 (sel, 2H, OH), 8,76 (sel, 1H, NH), 8,64 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, H_{arom}), 8,03 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 7,94-7,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,72 (s, 1H, H_{arom}), 7,49 (sel, 2H, H_{arom}), 7,35-7,31 (m, 1H, H_{arom}), 6,63 (s, 2H, 2 =CH), 6,33 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, NH), 4,67 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH_2), 3,98-3,83 (m, 1H, CH), 3,58-3,42 (m, 4H, 2 CH_2), 2,91 (hept, 1H, $J = 7,0$ Hz, CH), 1,23 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2 CH_3).

Ejemplo 21: 2-(1,3-Dihidroxi-prop-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (19)

5

a. 8-Isopropil-2-(metilsulfoxil)-4-[4-(piridin-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (IVa)

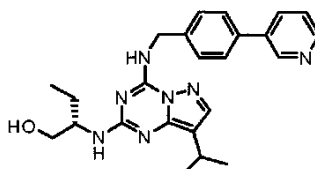
10 Este compuesto se oxida mediante el ácido meta-cloroperbenzoico según el protocolo siguiente. Una solución de
 10 Ila.4 (5,22 g, 13,3 mmoles) disuelta en 277 ml de diclorometano se enfría a 0°C y después se adiciona con 3,46 g de
 ácido meta-cloroperbenzoico al 80%. Después de 1h de agitación, la mezcla se lava mediante una solución de
 carbonato de sodio. El producto cristaliza por concentración. El precipitado (IVa) se lava con un poco de éter.
 Rendimiento = 84%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,85 (d, 1H, H_{arom}), 8,60 (d, 1H, H_{arom}), 7,95 (s, 1H, H_{arom}), 7,85
 (d, 1H, H_{arom}), 7,60 (d, 2H, H_{arom}), 7,50 (d, 2H, H_{arom}), 7,40 (m, 1H, H_{arom}), 7,10 (m, 1H, H_{arom}), 4,98 (d, 2H, CH₂), 3,32
 (hept, 1H, CH); 2,95 (s, 3H, CH₃), 1,35 (d, 6H, 2 CH₃).

15

b. Obtención de la 2-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (19)

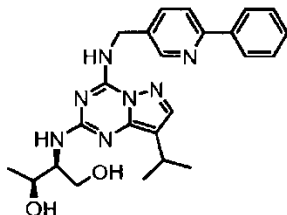
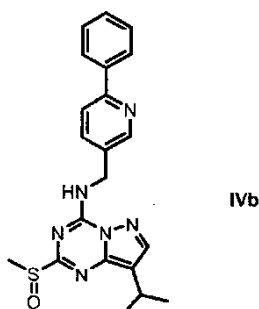
20 El sulfóxido (IVa) en una cantidad de 0,2 g se calienta a 140°C durante 4h en presencia de serinol (2-am inopropan-
 1,3-diol), en una cantidad de 0,36 g (3,9 mmoles) durante 12h a 140°C para formar el producto 19 que se aísla por
 cristalización en una mezcla de acetato de etilo y de éter etílico. Rendimiento = 75%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ
 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 8,55 (d, 1H, H_{arom}), 7,82 (d, 1H, H_{arom}), 7,68(s, 1H, H_{arom}), 7,35 (m, 3H, H_{arom}), 7,58 (t, 1H, NH),
 7,10 (d, 2H, H_{arom}), 5,80 (d, 1H, NH), 4,35 (d, 2H, CH₂), 3,85 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,98 (hept, 1H, CH); 1,28 (d, 6H,
 2CH₃). SM (ESI): m/z 434 (MH⁺).

25

Ejemplo 22: (S) 2-(-1-Hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (20)

30 El producto 20 se prepara en las mismas condiciones que en 19 calentando 0,2 g de sulfóxido IVa con 0,368 ml de
 (S)-(+)-2-aminobutanol comercial. Rendimiento = 91%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (d, 1H, H_{arom}), 8,60 (d, 1H,
 H_{arom}), 7,85 (dd, 1H, H_{arom}), 7,65 (s, 1H, H_{arom} H), 7,55 (d, 2H, H_{arom} H), 7,45 (d, 2H, H_{arom}), 7,40 (m, 1H, H_{arom}), 6,75 (t,
 1H, NH), 5,00 (d, 1H, NH), 4,75 (d, 2H, CH₂), 3,95 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,04 (hept, 1H, CH), 1,65 (2H,
 CH₂), 1,25 (d, 6H, 2 CH₃), 1,03 (t, 3H, CH₃). SM (ESI): m/z 432 (MH⁺).

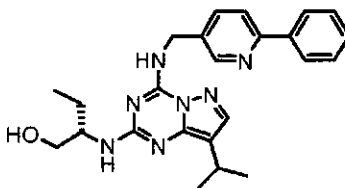
35

Ejemplo 23: (2S,3S) 2-(1,3-Dihidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (21)5 **a) 2-(Metilsulfoxil)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (IVb).**

10 La oxidación se realiza como para la preparación de IVa agitando a 0°C 4,76 g de IIa.5 en 259,8 ml de C₂H₂Cl₂ con 2 g de ácido meta-cloroperbenzoico. El sulfóxido IVb se obtiene con un rendimiento del 87%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H, H_{arom}), 8,00 (d, 2H, H_{arom}), 7,95 (s, 1H, H_{arom}), 7,85 (d, 1H, H_{arom}), 7,75 (d, 1H, H_{arom}), 7,45 (m, 3H, H_{arom}), 4,95 (d, 2H, CH₂), 3,42 (hept, 1H, CH), 2,95 (s, 3H, CH₃), 1,3 (d, 6H, 2 CH₃).

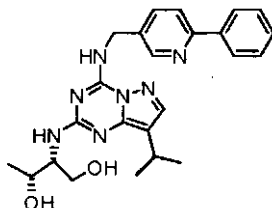
15 **b) Preparación de la (2S,3S) 2-(1,3-dihidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (21)**

15 El producto 21 se prepara como el producto 20 mediante calentamiento a 140° de 0,2 g IVb con 0,413 g de (2S,3S)-treoninol. Después del enfriamiento, el producto 21 se extrae con acetato de etilo y se purifica sobre una columna de sílice con acetato de etilo al 100% como eluyente. Rendimiento = 82%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H, H_{arom}), 7,95 (d, 2H, H_{arom}), 7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (m, 3H, H_{arom}), 6,85 (sel, 1H, NH), 6,56 (d, 1H), 4,72 (d, 2H, CH₂), 4,20 (m, 1H, CH), 3,80 (m, 3H, CH₂OH), 2,99 (hept, 1H, CH), 1,30 (m, 9H, 3 CH₃). SM (ESI): m/z 448 (MH⁺).

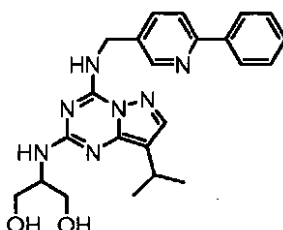
20 **Ejemplo 24: (S) 2-(1-Hidroxi but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (22)**

25 Se obtiene este producto mediante calentamiento de 0,3 g de sulfóxido IVb a 140°C durante 4h de 0,553 ml de (S)-(+)-2-aminobutanol comercial. Después de 4h el producto se aísla mediante extracción con acetato de etilo y se purifica sobre columna de sílice (eluyente: AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1). Rendimiento = 80%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 8,00 (d, 2H, H_{arom}), 7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,50 (m, 3H, H_{arom}), 6,90 (br s, 1H), 5,05 (d, 1H, NH), 4,75 (d, 2H, CH₂), 3,90 (m, 1H, CH), 3,80 (m, 1H, CH₂), 3,60 (m, 1H, CH₂OH), 3,00 (hept, CH), 1,60 (m, 2H, CH₂), 1,25 (d, 6H, 2 CH₃), 1,00 (t, 3H, CH₃). SM (ESI): m/z 432 (MH⁺).

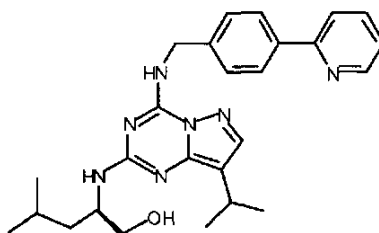
30

Ejemplo 25: (2R,3R) 2-(1,3-Dihidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (23)

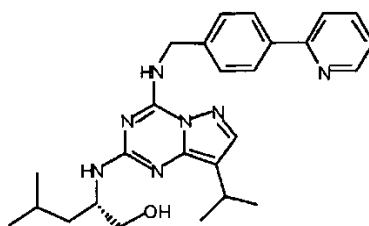
Se obtiene este compuesto a partir del sulfóxido IVb utilizando el (2R,3R)-treoninol según un protocolo idéntico al utilizado en los ejemplos anteriores. El producto 23 se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: AcOEt/CH₂Cl₂ 8:2). Rendimiento = 91%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H, H_{arom}), 7,95 (d, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,45 (m, 3H, H_{arom}), 6,85 (s ancho, 1H, NH), 6,56 (d, 1H), 4,72 (d, 2H, CH₂), 4,20 (m, 1H, CH), 3,80 (m, 3H, CH₂), 2,99 (hept, 1H, CH), 1,30 (m, 9H, 3 CH₃). SM (ESI): m/z 448 (MH⁺).

10 Ejemplo 26: 2-(1,3-Dihidroxi-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (24)

Se prepara este producto mediante calentamiento del sulfóxido IVb con el serinol según las condiciones descritas en el ejemplo 23. El producto se purifica sobre columna de sílice (eluyente: AcOEt). Rendimiento = 78%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H, H_{arom}), 7,95 (d, 2H, H_{arom}), 7,73 (m, 2H, H_{arom}), 7,64 (s, 1H, H_{arom}), 7,47 (m, 3H, H_{arom}), 6,98 (sel, 1H), 5,71 (d, 1H, NH), 4,75 (d, 2H, CH₂), 4,06 (m, 1H, CH); 3,84 (m, 4H, 2 CH₂), 2,99 (hept, 1H), 1,26 (d, 6H, 2 CH₃).

20 Ejemplo 27: (R) 2-[[8-isopropil-4-[[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il]amino]-4-metilpentan-1-ol o (R) 2-(1-hidroxi-4-metilpent-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (25)

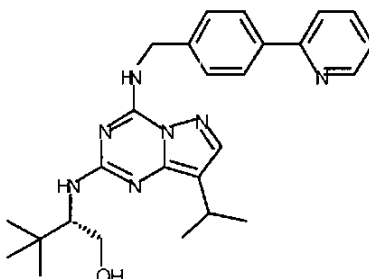
Se prepara este producto mediante calentamiento del sulfóxido IVA (0,2 g) con el D-valinol (0,406 g) según las condiciones descritas en el ejemplo 23. El producto se purifica sobre columna de sílice (eluyente: AcOEt/ciclohexano 1:1). Rendimiento = 76%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H, H_{arom}), 7,99 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 7,47 (d, 2H, H_{arom}), 6,72 (sel, 1H), 4,95 (d, 1H, NH), 4,75 (m, 2H, CH₂), 4,10 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,03 (hept, 1H, CH), 1,40-1,80 (m 3H), 1,30 (d 6H, 2 CH₃), 0,93 (m, 6H, 2CH₃).

30 Ejemplo 28: (S) 2-[[8-isopropil-4-[[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il]amino]-4-metilpentan-1-ol o (S) 2-(1-hidroxi-4-metilpent-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (26)

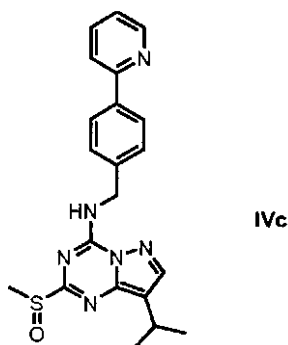
Se prepara este producto mediante calentamiento del sulfóxido IVa (0,2 g) con el L-valinol (0,406 g) según las

condiciones descritas en el ejemplo 23. El producto se purifica sobre columna de sílice (eluyente: AcOEt/ciclohexano 1:1). Rendimiento = 76%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (d, 1H, H_{arom}), 7,99 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (s, 1H, H_{arom}), 7,47 (d, 2H, H_{arom}), 6,72 (sel, 1H), 4,95 (d, 1H, NH), 4,75 (m, 2H, CH_2), 4,10 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,03 (hept, 1H, CH), 1,40-1,80 (m 3H) 1,31 (d 6H, 2 CH_3), 0,93 (m, 6H, 2 CH_3).

5 **Ejemplo 29: (S) 2-(1-Hidroxi-3,3-dimetilbut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolol[1,5-a]-1,3,5-triazina (27)**



10 a) 2-(Metilsulfoxil)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolol[1,5-a]-1,3,5-triazina (IVc)

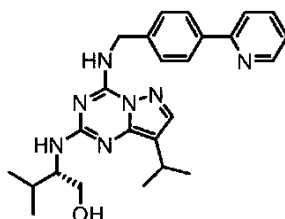


15 La oxidación se realiza como para la preparación IVb agitando a 0°C 4,76 g de IIa2 en 259,8 ml de CH_2Cl_2 con 2 g de ácido meta-cloroperbenzoico. Rendimiento = 90%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 8,05 (d, 2H, H_{arom}), 7,95 (s, 1H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,50 (d, 2H, H_{arom}), 7,22 (m, 1H, H_{arom}), 7,10 (t, 1H, NH), 4,92 (d, 2H, CH_2), 3,32 (hept, 1H, CH), 2,92 (s, 3H, CH_3), 1,3 (d, 6H, 2 CH_3).

20 b) 2-(1-Hidroxi-3,3-dimetilbut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolol[1,5-a]-1,3,5-triazina (27).

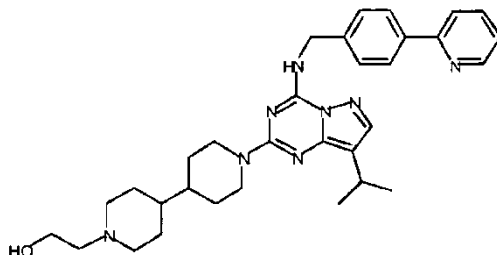
El derivado 27 se prepara mediante calentamiento de 0,2 g del producto IVc con 0,512 g de (S)-terc-leucinol después de 4h de calentamiento a 140°C. Después de la extracción por AcOEt y del lavado con agua, el producto formado cristaliza por concentración del disolvente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, H_{arom}), 7,25 (1H, H_{arom}), 6,75 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,03 (hept, CH), 1,30 (d, 6H, 2 CH_3), 1,00 (s, 9H, 3 CH_3).

Ejemplo 30: (S) 2-(1-Hidroxi-3-metilbut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolol[1,5-a]-1,3,5-triazina (28)



El derivado 28 se prepara como en el ejemplo 29 mediante calentamiento del producto IVc con el (S)-(*L*)-valinol. Rendimiento = 72%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 7,98 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,62 (s, 1H, H_{arom}), 7,45 (d, 2H, H_{arom}), 7,25 (m, 1H, H_{arom}), 6,80 (s, 1H, NH), 5,10 (d, 1H, NH), 4,80 (d, 2H, CH_2), 3,80 (m, 2H, CH_2), 3,0X (CH, 1H), 1,80 (m, 1H, CH), 1,25 (d, 6H, 2 CH_3), 1,0X (d, 6H, 2 CH_3).

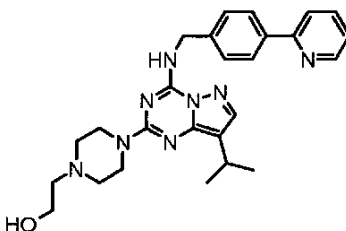
Ejemplo 31: 2-[4-[1-[8-isopropil-4-[[4-(piridin-2-il)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-2-il]piperidin-4-il]piperidin-1-il]etanol (29)



5 El derivado 29 se prepara como en el ejemplo 29 mediante calentamiento del producto IVc con el bispiperidin-etanol descrito por P. Léon, C. Garbay-Jaureguiberry, B. Lambert, J. B. Le Pecq, B. P. Roques. Asymmetrical bisintercalators as potential antitumor agents J. Med. Chenu, 1988, 31 (5), p 1021-1026

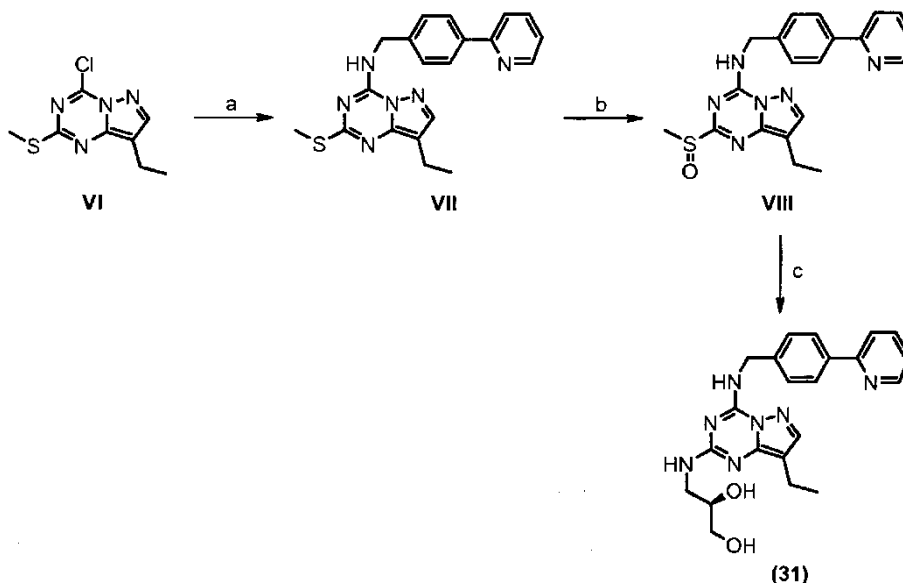
10 Rendimiento = 78%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68 (d, 1H, H_{arom}), 7,98 (d, 2H H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,60 (s, 1H, H_{arom}), 7,48 (d, 2H, H_{arom}), 7,22 (m, 1H, H_{arom}), 6,64 (t, 1H, NH), 4,85 (s, 1H), 4,8 (s, 1H), 4,70 (d, 2H, CH_2), 3,80 (m, 2H, CH_2), 3,60 (m, 2H, CH_2), 3,00 (d, 2H, CH_2), 2,74 (t, 2H, CH_2), 2,55 (m, 1H), 2 (t, 2H, CH_2), 1,70 (m, 4H, CH_2), 1,40 (m, 2H, CH_2), 1,30 (d, 6H, 2 CH_3), 1,15 (m, 2H).

15 **Ejemplo 32:** 2-[4-[8-isopropil-4-[[4-(piridin-2-il)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-2-il]piperazin-1-il]etanol (30)



20 El producto 30 se prepara como en el ejemplo 29 mediante calentamiento del producto IVc con el 2-piperaziniletanol. Rendimiento = 65%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 7,98 (d, 2H, H_{arom}), 7,72 (m, 2H, H_{arom}), 7,65 (s, 1H, H_{arom}), 7,48 (d, 2H, H_{arom}), 7,25 (m, 1H, H_{arom}), 6,70 (t, 1H, NH), 4,78 (d, 2H, CH_2), 3,83 (m, 4H, CH_2), 3,65 (m, 2H, CH_2), 3,05 (hept, 1H, CH), 2,52 (m, 2H, CH_2), 2,48 (m, 4H, CH_2), 1,30 (d, 6H, 2 CH_3).

Ejemplo 33: (R) 2-(1,2-Dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-etil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (31)



25

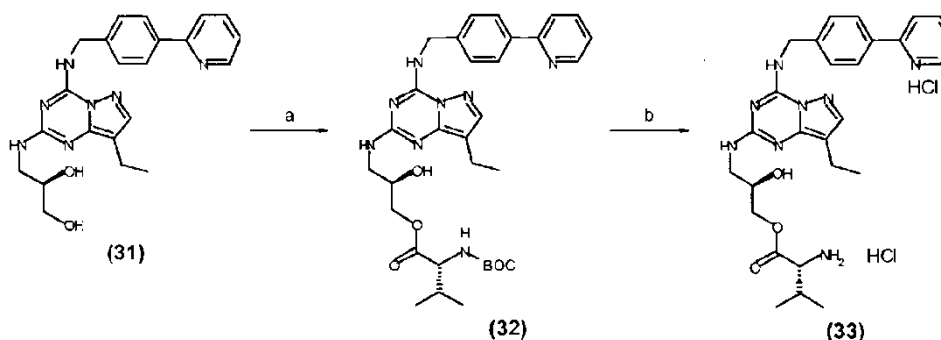
El producto 31 se prepara a partir del intermedio VI obtenido como se describe por Z Nie, C Perretta, Ph Erickson, S Margosiak, Ji Lu, A Averill, Rt Almasy, Shaosong hu. Structure-based design and synthesis of novel macrocyclic

pyrazolo[1,5-a] [1,3,5]triazine compounds as potent inhibitors of protein kinase CK2 and their anticancer activities
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Volumen 18, Issue 2, 15 de enero de 2008, Páginas 619-623.

5 El intermedio VIII se caracteriza por RMN. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 8,00 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,50 (d, 2H, H_{arom}), 7,26 (s, 1H, H_{arom}), 6,80 (t, 1H, NH), 4,85 (d, 2H, CH_2), 2,68 (q, 2H, CH_2), 2,55 (s, 3H, CH_3), 1,25 (t, 3H, CH_3).

10 El producto 31 se prepara mediante calentamiento a 140°C del intermedio VIII, en las condiciones del ejemplo 23, con el (*R*)-3-amino-1,2-propanodiol comercial. Rendimiento = 76%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, 1H, H_{arom}), 8,00 (d, 2H, H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,66 (s, 1H, H_{arom}), 7,48 (d, 2H, H_{arom}), 7,82 (sel, 1H, NH), 7,25 (m, 1H), 5,32 (sel, 1H), 4,75 (d, 2H, CH_2), 3,80 (m, 1H, CH), 3,60 (m, 4H, 2 CH_2), 2,55 (q, 2H, CH_2), 1,21 (t, 3H, CH_3).

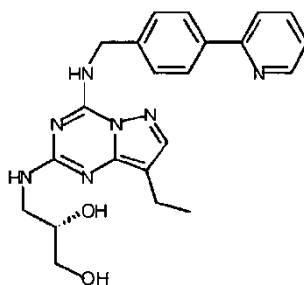
Ejemplo 34: preparación del éster 33 a partir del producto 31



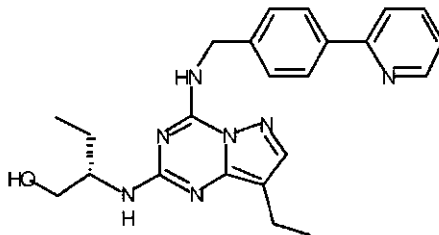
15 Esterificación por la D-BocValina.
Una solución de 0,7 g de D-BocValina y de 0,49 g de hidroxibenzotriazol (HOBt) en 10 ml de AcOEt se enfría bajo agitación a 0°C . A esta solución se añaden 0,763 g, de dicitclohexilcarbodiimida (DCC). La mezcla se agita entonces durante 2h a temperatura ambiente y después se filtra. El precipitado (dicitclohexilurea) se aclara mediante 3 ml de AcOEt. El filtrado se añade inmediatamente a una solución de 0,73 g de 31 y de trietilamina (1,5 ml) en tetrahidrofurano (THF, 15 ml). La mezcla se agita durante 24h a temperatura ambiente y después se concentra al vacío, y se recoge mediante AcOEt. La fase orgánica se lava mediante una solución de ácido cítrico y después mediante una solución de carbonato de sodio y con agua. La fase orgánica se seca y después se evapora al vacío. El residuo contiene éter prácticamente puro, que puede ser purificado sobre columna de sílice (eluyente: AcOEt/ciclohexano/THF/ Et_3N 45:50:4:1). El éster 32 se obtiene con un rendimiento del 75%. En esta reacción de esterificación, aunque los alcoholes secundarios pueden también ser esterificados en condiciones similares, se constata de manera inesperada la formación exclusiva del éster del alcohol primario.

30 Obtención de la sal 33.
Al éster 32 en solución en éter etílico, se añade una solución de ácido clorhídrico anhidro (2 M) en éter etílico. Después de 30 min a temperatura ambiente, el precipitado (33) se filtra, se lava con éter y se seca al vacío. Rendimiento = 90%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,05 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,55 (sel, 1H), 8,20 (m, 2H, H_{arom}), 8,05 (d, 1H, H_{arom}), 7,85 (m, 2H, H_{arom}), 7,60 (t, 1H, H_{arom}), 7,40 (m, 3H, H_{arom}), 4,50 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, CH_3), 0,65 y 0,70 (2 d, 6H, 2 CH_3).

Ejemplo 35: (*S*) 2-(1,2-Dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-etil-4-[4-(piridin-2-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (34).



40 Este producto se prepara como su enantiómero 31 (ejemplo 34). En los ensayos sobre las 4 quinasas ensayadas el derivado 34 se muestra más activo que el derivado 31.

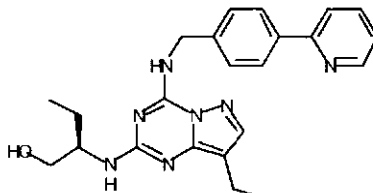
Ejemplo 36: (S) 8-Etil-2-(-1-hidroxibut-2-ilamino)-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (35)

5 El producto 31 se prepara mediante calentamiento a 140°C del intermedio VIII, en las condiciones del ejemplo 23, con el (S)-(+)-2-aminobutanol comercial.

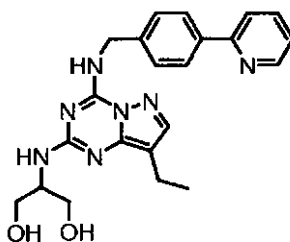
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (d, 1H); 8,00 (d, 2H); 7,75 (m, 2H); 7,64 (s, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,25 (m, 1H); 4,80 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 1,60 (m, 1H); 1,22 (m, 5H).

10 Ejemplo 37: (R) 8-Etil-2-(-1-hidroxibut-2-ilamino)-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (36)

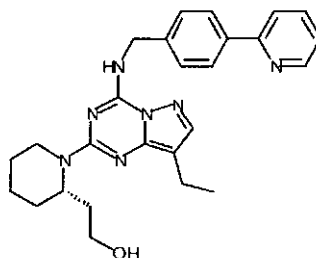
El producto 36 se prepara mediante calentamiento a 140°C del intermedio VIII, en las condiciones del ejemplo 23, con el (R)-(-)-2-aminobutanol comercial.



15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 8,70 (d, 1H); 8,00 (d, 2H); 7,75 (m, 2H); 7,64 (s, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,25 (m, 1H); 4,80 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 1,60 (m, 1H); 1,22 (m, 5H).

20 Ejemplo 38: 2-(1,3-Dihidroxiprop-2-ilamino)-8-etil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (37)

25 El producto 37 se prepara mediante calentamiento a 140°C del intermedio VIII, en las condiciones del ejemplo 23, con el serinol.

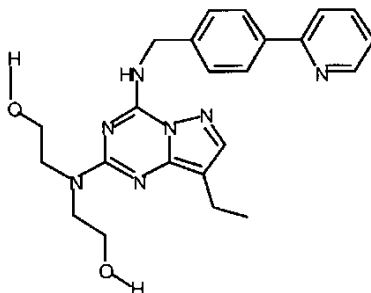
Ejemplo 39: 2-[(2S)-1-[8-etil-4-[4-(piridin-2-il)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-2-il]piperidin-2-il]etanol (38).

30 El producto 38 se prepara mediante calentamiento a 140°C del intermedio VIII, en las condiciones del ejemplo 23, con el (S) 2-(piperidin-2-il)etanol. Rendimiento = 75%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,64 (d, 1H, H_{arom}), 7,92 (d, 2H, H_{arom}), 7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,54 (s, 1H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, H_{arom}), 4,95 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,75 (d, 2H), 3,55 (d,

1H), 3,28 (t, 1H), 2,74 (t, 1H), 2,47 (q, 2H), 2,03(t, 1H); 1,40-1,80(m, piperidina) 1,14 (t, 3H, CH₃).

Ejemplo 40: 2-[[8-etil-4-[[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il]-(2-hidroxiethyl)amino]etanol (39).

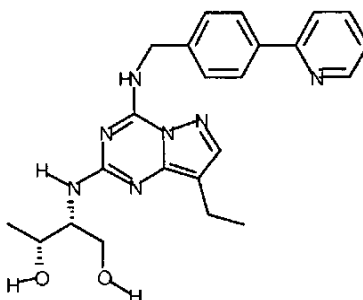
5 El producto 39 se prepara mediante calentamiento a 140°C del intermedio, VIII, en las condiciones del ejemplo 23, con la dietanolamina.



10 Rendimiento = 78%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, 1H, H_{arom}), 7,96 (d, 2H H_{arom}), 7,74 (m, 2H, H_{arom}), 7,65 (s, 1H, 7-H), 7,43 (d, 2H, H_{arom}), 7,26 (m, 1H, H_{arom}), 6,97 (t, 1H, NH), 4,74 (d, 2H, CH₂N), 3,77 (m, 4H, 2 CH₂OH), 2,56 (q, 2H, CH₂CH₃), 1,22(t, 3H, CH₃).

15 **Ejemplo 41:** (2R,3R)-2-[[8-etil-4-[[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a][3,5]triazin-2-il]amino]butano-1,3-diol (40).

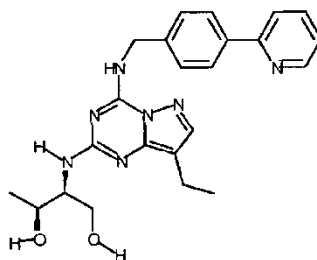
El producto 40 se prepara mediante calentamiento a 140°C del intermedio, VIII, en las condiciones del ejemplo 23, con el L-treoninol (2R,3R-treoninol).



20 Rendimiento = 78%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, 1H, H_{arom}), 7,96 (d, 2H H_{arom}), 7,74 (m, 2H, H_{arom}), 7,65 (s, 1H, 7H), 7,43 (d, 2H, H_{arom}), 7,26 (m, 1H, H_{arom}), 6,97 (t, 1H, NH), 4,74 (d, 2H, CH₂N), 3,77 (m, 4H, 2 CH₂OH), 2,56 (q, 2H, CH₂CH₃), 1,22 (t, 3H, CH₃).

25 **Ejemplo 42:** (2S,3S)-2-[[8-etil-4-[[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il]amino]butano-1,3-diol (41).

El producto 41 se prepara mediante calentamiento a 140°C del intermedio, VIII, en las condiciones del ejemplo 23, con el D-treoninol (2S,3S-treoninol).



30 Rendimiento = 75%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, 1H, H_{arom}), 7,97 (d, 2H H_{arom}), 7,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,63 (s, 1H, 7H), 7,45 (d, 2H, H_{arom}), 7,24 (m, 1H, H_{arom}), 6,75 (t, 1H, NH), 4,77 (d, 2H, CH₂N), 4,18 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 2,55 (q, 2H, CH₂CH₃), 1,30 (d, 3H, CH₃), 1,42 (t, 3H, CH₂CH₃).

35 La tabla II siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos de

fórmula (I) según la invención. En esta tabla:

- PF = punto de fusión, en grados Celsius (°C)
- "Rdt" designa el rendimiento (%),
- MH⁺ = espectrometría de masa (m/z)
- isoPr representa un grupo isopropilo,
- Et representa un grupo etilo,
- en la columna "sales", "-" representa un compuesto en forma de base libre, mientras que "fumarato" representa un compuesto en su forma de fumarato,
- (+) indica que el compuesto es un enantiómero dextrógiro, (-) un enantiómero levógiro:

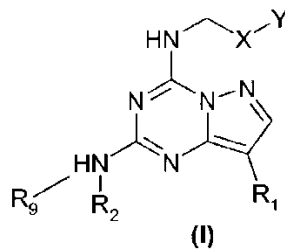
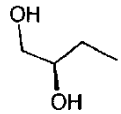
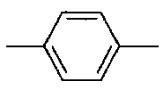
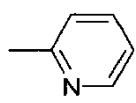
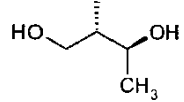
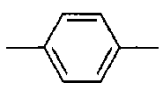
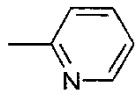
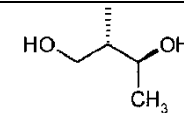
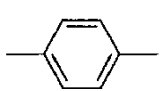
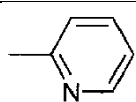
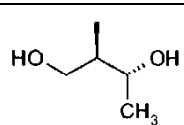
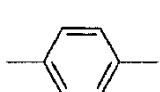
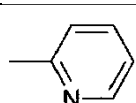
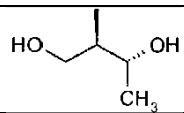
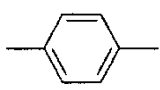
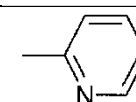
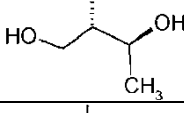
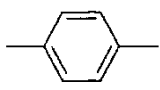
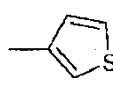
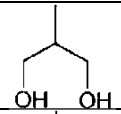
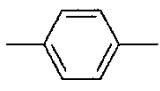
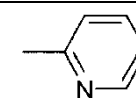
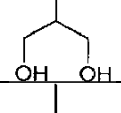
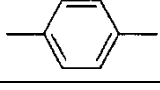
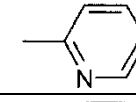
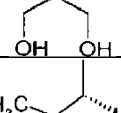
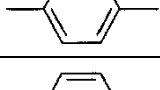
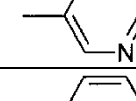
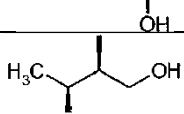
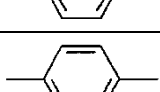
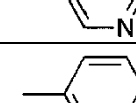
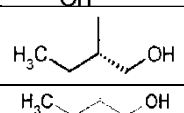
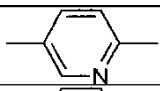
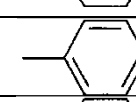
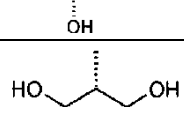
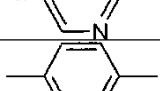
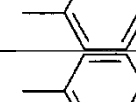
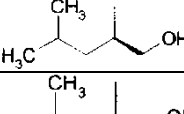
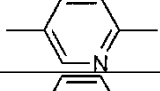
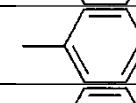
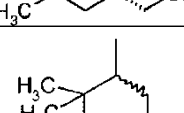
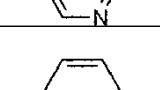
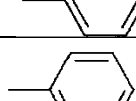
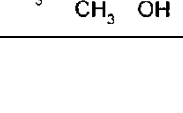

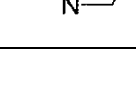



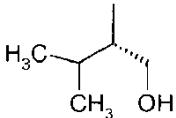

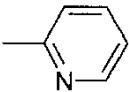
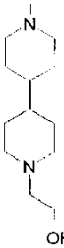
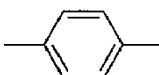
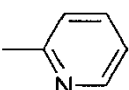
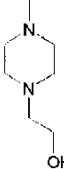
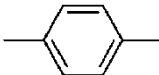
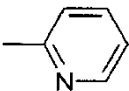
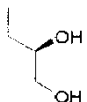
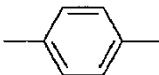
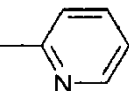
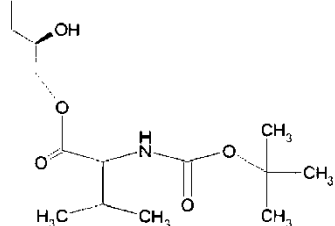

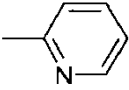
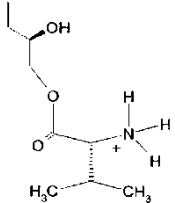
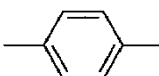
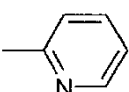
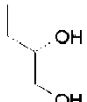
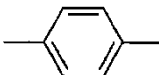
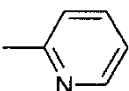
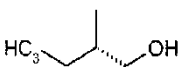
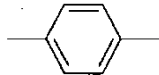
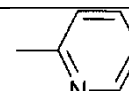
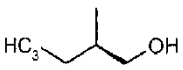
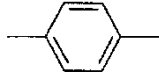
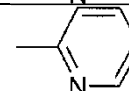
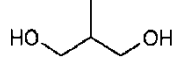
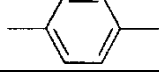
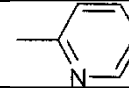
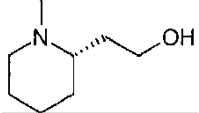
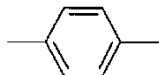
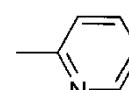
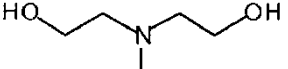

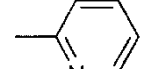
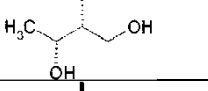

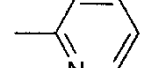
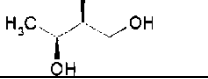

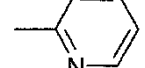


Tabla II

Compuesto n°	R ₁	R ₂ o NR ₂ R ₉	R ₉	X	Y	sal	PF (°C) y/o masa(m/z)
1	isoPr		H			-	MH ⁺ = 431
2	isoPr		H			-	MH ⁺ = 432
3	isoPr		H			Fu	PF = 175-177
4	isoPr		H			-	MH ⁺ = 432
5	isoPr		H			Fu	PF = 175-177
6	isoPr		H			-	MH ⁺ = 437
7	isoPr		H			-	MH ⁺ = 437
8	isoPr		H			-	MH ⁺ = 434
9	isoPr		H			Fu	PF = 168-170
10	isoPr		H			-	MH ⁺ = 434

Compuesto n°	R ₁	R ₂ o NR ₂ R ₉	R ₉	X	Y	sal	PF (°C) y/o masa(m/z)
11	isoPr		H			Fu	PF = 168-170
12	isoPr		H			-	MH ⁺ = 448
13	isoPr		H			Fu	PF = 187-189
14	isoPr		H			-	MH ⁺ = 448
15	isoPr		H			Fu	PF = 187-189
16	isoPr		H			-	MH ⁺ = 453
17	isoPr		H			-	MH ⁺ = 434
18	isoPr		H			Fu	PF = 179-181
19	isoPr		H			-	MH ⁺ = 434
20	isoPr		H			-	MH ⁺ = 432
21	isoPr		H			-	MH ⁺ = 448
22	isoPr		H			-	MH ⁺ = 432
23	isoPr		H			-	MH ⁺ = 448
24	isoPr		H			-	MH ⁺ = 448
25	isoPr		H			-	MH ⁺ = 460
26	isoPr		H			-	MH ⁺ = 460
27	isoPr		H			-	MH ⁺ = 460

Compuesto n°	R ₁	R ₂ o NR ₂ R ₉	R ₉	X	Y	sal	PF (°C) y/o masa(m/z) MH ⁺ = 446
28	isoPr		H			-	MH ⁺ = 446
29	isoPr						
30	isoPr						
31	Et		H			-	MH ⁺ = 420
32	Et		H			-	MH ⁺ = 618
33	Et		H			H	-
34	Et		H			-	MH ⁺ = 420
35	Et		H			-	MH ⁺ = 418
36	Et		H			-	MH ⁺ = 418
37	Et		H			-	MH ⁺ = 420
38	Et						MH ⁺ = 458

Compuesto nº	R ₁	R ₂ o NR ₂ R ₉	R ₉	X	Y	sal	PF (°C) y/o masa(m/z)
39	Et						MH ⁺ = 434
40	Et		H				MH ⁺ = 434
41	Et		H				MH ⁺ = 434

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibitor de la actividad de las proteínas quinasas.

- 5 Según una primera serie de ensayos farmacológicos, los compuestos se han ensayado sobre 7 proteínas quinasas según la metodología descrita a continuación.

Se constata en particular que la actividad inhibitora de los compuestos según la invención sobre CDK1, CDK2, CDK5 y CDK9 presenta generalmente una CI₅₀ de alrededor de 0,050 μM. (CDK1: 0,015-0,070 μM; CDK2: 0,012-0,060 μM; CDK5: 0,018-0,064 μM; CDK9: 0,030-0,091 μM). En CK1, los compuestos de la invención muestran una CI₅₀ entre 0,06 y 0,2 mM, mientras que en DYRK1A y GSK-3, las CI₅₀ están a alrededor de 0,5-2,0 μM y > 2,8 μM, respectivamente.

15 La tabla III reúne los resultados sobre las CI₅₀ detallados en μM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tampones

20 Tampones de homogeneización: 60 mM de β-glicerofosfato, 15 mM de p-nitrofenilfosfato, 25 mM de Mops (pH 7,2), 15 mM de EGTA, 15 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 1 mM de vanadato sódico, 1 mM de NaF, 1 mM de fenilfosfato, 10 μg de leupeptina/ml, 10 μg de aprotinina/ml, 10 μg de inhibidor de tripsina de soja/ml y 100 benzamidina.

25 Tampón A: 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 1 mM de DTT, 25 mM de Tris-HCl pH 7,5, 50 μg de heparina/ml.

Tampón C: 60 mM de β-glicerofosfato, 15 mM de p-nitrofenilfosfato, 25 mM de Mops (pH 7,2), 5 mM de EGTA, 15 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 1 mM de vanadato sódico, 1 mM de fenilfosfato, 10 μg de leupeptina/ml, 10 μg de aprotinina/ml y 100 mM de benzamidina.

Preparación y dosificación de las quinasas

35 Las quinasas se han determinado en el tampón A o en el tampón C, a 30°C, a una concentración final de ATP de 15 μM. Los valores de blanco se han sustraído y las actividades calculadas como μmoles de fosfato incorporado para 10 minutos de incubación. Las actividades son habitualmente expresadas en % (porcentaje) de la actividad máxima, es decir en ausencia de inhibidores. Se han efectuado unos controles con unas diluciones apropiadas de dimetilsulfóxido.

40 *CDK1/ciclina B*: se ha extraído en un tampón de homogeneización a partir de ovocitos de estrellas de mar de fase M (*Marthasterias glacialis*), purificado por cromatografía de afinidad sobre unas perlas de sefarsa marcadas a p9^{CKShs1} del cual se ha eluido con p9^{CKShs1} libre como anteriormente se ha descrito en Meijer *et al.*, (1997) "Biochemical and cellular effects of roscovitine, a potent and selective inhibitor of the cyclin-dependent kinases cdc2, cdk2 and cdk5", Eur. J. Biochem. 1997, 243, 527-536. La actividad quinasa se ha medido en el tampón C, con 1 mg de histona H1/ml, en presencia de 15 μM de [γ-³³P]ATP (3000 Ci/mmol; 10 mCi/ml) en un volumen final de 30 μl. Después de 30 minutos de incubación a 30°C, se han utilizado unos alícuotas de 25 μl de sobrenadante sobre unos filtros de papel de fosfocelulosa Whatman P81, y 20 segundos más tarde, se han lavado los filtros cinco veces (durante por lo menos cinco minutos cada vez), en una solución de 10 ml de ácido fosfórico/litro de agua. Los filtros húmedos se han sometido a un recuento en presencia de un fluido de centelleo ACS de Amersham.

50 *CDK2/ciclina A* (humana, recombinante, expresada en unas células de insecto) se ha medido como se ha descrito para *CDK1/ciclina B*.

CDK5/p25 se ha reconstituido mezclando unas cantidades iguales de CDK5 de mamífero recombinante y p25 expresado en *E. coli* como proteína de fusión GST (glutación-S-transferasa) y purificado por cromatografía de afinidad sobre glutación-agarosa (p25 es una versión truncada de p35, el activador de CDK5 de 35 kDa). Su

actividad se ha medido con histona H1 en el tampón C como se describe para CDK1/ciclina B.

CDK9/ciclina T (humana, recombinante, expresada en unas células de insecto) se ha medido como se ha descrito para CDK1/ciclina B, pero utilizando un fragmento pRB (a.a.773-928) (3,5 µg/dosificación) como sustrato.

5 GSK-3α/β (cerebro de cerdo, nativo, purificado por afinidad) se mide como se ha descrito para la CDK1 pero en el tampón A y con un sustrato específico de GSK-3 (GS-1: YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQSpEDEEE) (Sp: serina fosforilada) (Bach S. *et al.* J Biol Chem 2005; 280:31208-19).

10 CK1δ/ε (cerebro de cerdo, nativo, purificado por afinidad) se mide como se ha descrito para la CDK1 con un sustrato específico de CK1, RRKHAAGSpAYSITA (Reinhardt J. *et al.* Protein Expr & Purif 2007; 54:101-9).

15 DYRK1A (humana, recombinante, expresada en *E. coli* como proteína de fusión GST) se ha purificado sobre glutatión-agarosa medida como se ha descrito para la CDK1/ciclina B con la proteína básica de mielina (1 mg/ml) como sustrato.

Tabla III

Quinasa	CDK1/ciclina B	CDK2/ciclina A	CDK5/p25	CDK9/ciclina T	GSK-3α/β	CK1	DYRK1A
Roscovitina	0,33	0,21	0,28	0,23	60	4,0	3,0
N-&-N1	0,09	0,04	0,07	0,043	11,0	1,2	1,3
1	0,18	0,22	0,18	0,093	> 10	0,21	2,2
2	0,023	0,028	0,040	0,073	4,0	0,21	1,8
3	0,016	0,021	0,018	0,031	3,1	0,13	2,2
5	0,023	0,016	0,031	0,030	3,5	0,21	0,5
17	0,070	0,062	0,053	0,068	4,4	0,092	0,92
12	0,029	0,022	0,029	0,060	3,0	0,20	0,47
9	0,019	0,012	0,014	0,038	1,8	0,061	0,26
13	0,031	0,020	0,021	0,049	2,3	0,18	0,30
16	0,059	0,034	0,050	0,091	4,2	0,19	1,80
14	0,042	0,042	0,044	0,053	2,5	0,12	0,58
15	0,042	0,031	0,045	0,060	2,2	0,12	0,53
18	0,051	0,049	0,064	0,061	2,8	0,12	0,61
25	NT	NT	0,11	NT	>10	0,23	1,4
34	NT	NT	0,010	NT	0,53	0,10	0,42
35	NT	NT	0,034	NT	1,4	0,93	0,82
36	NT	NT	0,022	NT	1,6	0,58	1,6
31	NT	NT	0,025	NT	1,0	0,36	0,71
23	NT	NT	<0,03	NT	1,2	0,13	1,3
21	NT	NT	0,043	NT	1,2	0,11	1,2
28	NT	NT	0,12	NT	7,0	0,41	0,58
30	NT	NT	0,38	NT	2,1	0,56	1,4

20 "NT": No ensayado

Según una segunda serie de ensayos farmacológicos, se han realizado unos ensayos sobre células, más particularmente sobre la línea SH-SY5Y y CLL según la metodología descrita a continuación. La tabla IV reúne unos ejemplos de resultados en valores de CI₅₀ en µM.

25 MATERIAL Y MÉTODOS

Células de neuroblastoma humano SH-SY5Y

30 Reactivos químicos

Un kit Cell Titer 96[®] que contiene el reactivo MTS se ha comprado a Promega (Madison, WI, USA). El cóctel inhibidor de proteasa proviene de Roche y el suero de ternera fetal (FCS) proviene de Invitrogen. Los reactivos no listados provienen de Sigma, salvo si se indica lo contrario.

35 Línea celular y condiciones de cultivo

40 La línea de células del neuroblastoma humano SH-SY5Y se hace crecer en un medio DMEM con la L-glutamina que proviene de Invitrogen (Cergy Pontoise, Francia), unos antibióticos y 10% en volumen de FCS que proviene de Invitrogen. Las condiciones generales de cultivo eran una atmósfera del 5% en CO₂ y una temperatura de 37°C. Las placas de cultivo y otras herramientas de plástico desechables han sido suministradas por Corning (Corning, NY,

USA). Los tratamientos por los compuestos de la invención se han efectuado sobre unos cultivos en crecimiento exponencial al tiempo y concentraciones indicadas. Los experimentos de control se han realizado utilizando también unas diluciones apropiadas de DMSO.

5 Puesta en evidencia de la viabilidad de las células

La viabilidad de las células se ha determinado midiendo la reducción de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS). El procedimiento era tal como se describe en detalle en Ribas J, *et al.*, 2004, "Cell differentiation, caspase inhibition, and macromolecular synthesis blockage, but not BCL-2 or BCL-XL proteins, protect SH-SY5Y cells from apoptosis triggered by two CDK inhibitory drugs", *Exp. Cell Res.*, 2004, 195, 9-24.

Linfocitos humanos de leucemia linfocítica crónica (B-LLC)

15 Pacientes y purificación de las células

Las células LLC se han aislado a partir de sangre heparinizada de pacientes no tratados después de un consentimiento informado.

20 Las células mononucleares se han aislado por centrifugación sobre gradiente de densidad Lymphosep (Biowest). Todas las muestras de LLC-B tenían un resultado de Matutes de 4 o 5. El porcentaje de linfocitos B LLC se ha evaluado por citometría de flujo después del marcado con CD19-PE (clon J4,119) y CD5-PC5 (clon BLIa) y las células analizadas por FACS (EPICS XL, Beckman Coulter, Francia). Cuando el porcentaje de células CD19+/CD5+ era inferior al 90%, los linfocitos B eran enriquecidos utilizando el kit II de enriquecimiento en células B por depleción inmuno-magnética de los monocitos, NK, granulocitos y linfocitos T (Miltenyi Biotech).

25 Apoptosis

30 Se han cultivado las células B-LLC (300 000 células/pocillos) a 37°C en el medio RPMI 1640 (Lonza) que contiene el 10% de FCS (Invitrogen) con diversas concentraciones de los compuestos de la invención. Después de la incubación, se han recogido las células B-LLC, lavadas en PBS y resuspendidas en 100 µl de «binding buffer Ix» que contiene anexina V conjugada al FITC y de yoduro de Propidio (Beckman Coulter Apoptosis Détection Kit). Después de 10 min. de incubación sobre hielo, se han analizado las células por citometría de flujo, y se ha determinado el porcentaje de células en apoptosis.

35 Los compuestos de la invención presentan generalmente una CI_{50} inferior a 1 para las dos líneas celulares consideradas.

Tabla IV

Línea celular	(R)-roscovitina	N-&-N1	1	2	3	5	34
SH-SY5Y	17	2,6	0,43	0,044	0,059	0,080	<0,03
CLL	8,96	1,42	0,189	0,032	0,032	NT	NT

40

Línea celular	25	35	36	31	30
SH-SY5Y	1,7	0,05	0,026	<0,03	1,4
CLL	NT	NT	NT	NT	NT

«NT»: No ensayado

45 Los compuestos según la invención pueden ser por lo tanto utilizados para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos que presentan una actividad inhibidora de las proteínas quinasas y en particular de las quinasas ciclina-dependientes (CDK), de las caseína quinasa 1 (CK1) y de las DYRK.

50 Así, según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto unos medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un disolvente.

55 Estos medicamentos encuentran su uso en terapéutica, en particular en la prevención y el tratamiento de diferentes patologías tales como los cánceres, las enfermedades neurodegenerativas crónicas tales como las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson, las enfermedades neurodegenerativas agudas tales como el traumatismo cerebral, el accidente vascular cerebral, epilepsia, inflamaciones pulmonares, artritis, infecciones virales (SIDA, Herpes), tratamiento del dolor, diabetes, en particular de tipo 2, enfermedades renales tal como la poliquistosis o las glomerulonefritis, leucemias tales como la leucemia linfocítica crónica, en particular de tipo B, parásitos tales como *Plasmodium* y *Leishmania*.

Los compuestos de la invención son muy particularmente útiles para prevenir y/o tratar las enfermedades siguientes: cánceres, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, accidente vascular cerebral, inflamaciones pulmonares, SIDA, poliquistosis renal, glomerulonefritis.

5 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a unas composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de por lo menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, de entre los excipientes conocidos por el experto en la materia.

15 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato eventual, puede ser administrado en forma unitaria de administración, en mezcla con unos excipientes farmacéuticos clásicos, a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o de las enfermedades citadas anteriormente.

20 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, las píldoras y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes.

25 Por vía oral, la dosis de principio activo administrada por día puede alcanzar de 1 a 500 mg/kg, en una o varias tomas.

Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosificaciones más elevadas o más bajas; tales dosificaciones no se salen del ámbito de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente se determina por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

30 La presente invención, según uno de sus aspectos, se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (1) a (38), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento destinado a tratar una por lo menos de las enfermedades citadas anteriormente, y en particular el cáncer.

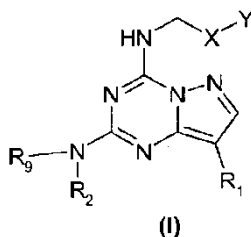
35 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (1) a (38), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para su utilización a título de medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de por lo menos una de las enfermedades citadas anteriormente, y en particular a título de agente anticancerígeno.

40 La presente invención, según también otro de sus aspectos, se refiere también a un método de prevención y/o de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

45 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden también encontrar una utilización en el campo veterinario y también ser administradas a animales tales como perros y gatos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o de las enfermedades citadas anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) siguiente:



5

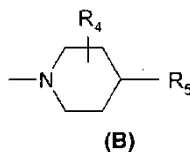
en la que:

R₁ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) o un grupo cicloalquilo(C₃-C₆),

10 R₂ representa un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo cicloalquilo(C₃-C₆), un grupo alquenilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₃) o un grupo alcoxi(C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), sustituido (i) por uno a tres grupos hidroxilo, o (ii) por un grupo NR_aR_b, en el que R_a y R_b representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₃),

15 o bien R₂ representa un grupo pirrolidinilmetilo sustituido por uno a tres grupos hidroxilo,

estando dicho grupo R₂ eventualmente sustituido por un grupo -OCOR₃, en el que R₃ representa un derivado de aminoácido natural o no natural o un grupo piperidilo de fórmula (B)



20

en la que:

25 R₄ representa un hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₃), un grupo hidroxilo-alquilo(C₁-C₃) o un grupo -NR_aR_b, en el que R_a y R_b son tal como se han definido anteriormente, y R₅ representa un hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₃), un grupo -N(Me)₂, un grupo piperidilo o un grupo morfolinilo,

R₉ tiene el mismo significado que R₂ y puede representar asimismo un átomo de hidrógeno,

30 alternativamente, R₂ y R₉ forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un heterociclo seleccionado de entre los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y piperidinilpiperidinilo, pudiendo estos heterociclos estar sustituidos por uno a tres grupos seleccionados de entre hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), estando estos dos últimos grupos sustituidos (i) por uno a tres grupos hidroxilo, o (ii) por un grupo NR_aR_b, en el que R_a y R_b representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₃),

35

X e Y representan independientemente un grupo fenilo o un grupo heteroarilo, pudiendo dichos grupos heteroarilo y fenilo estar sustituidos por uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre un grupo alquilo(C₁-C₂), un grupo alcoxi(C₁-C₂), un átomo de halógeno, un grupo fluoroalquilo(C₁-C₂), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₂), un grupo hidroxilo, un grupo -COOH, un grupo -CONHR₆ y un grupo -NR_aR_b, en el que R_a y R_b son tal como se han definido anteriormente,

40

R₆ es un hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃),

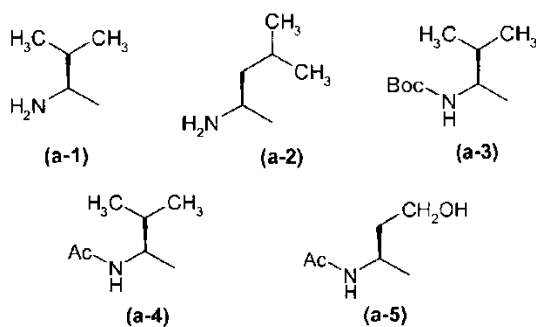
45 estando dicho grupo heteroarilo seleccionado de entre un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirrolilo y un grupo furanilo,

45

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

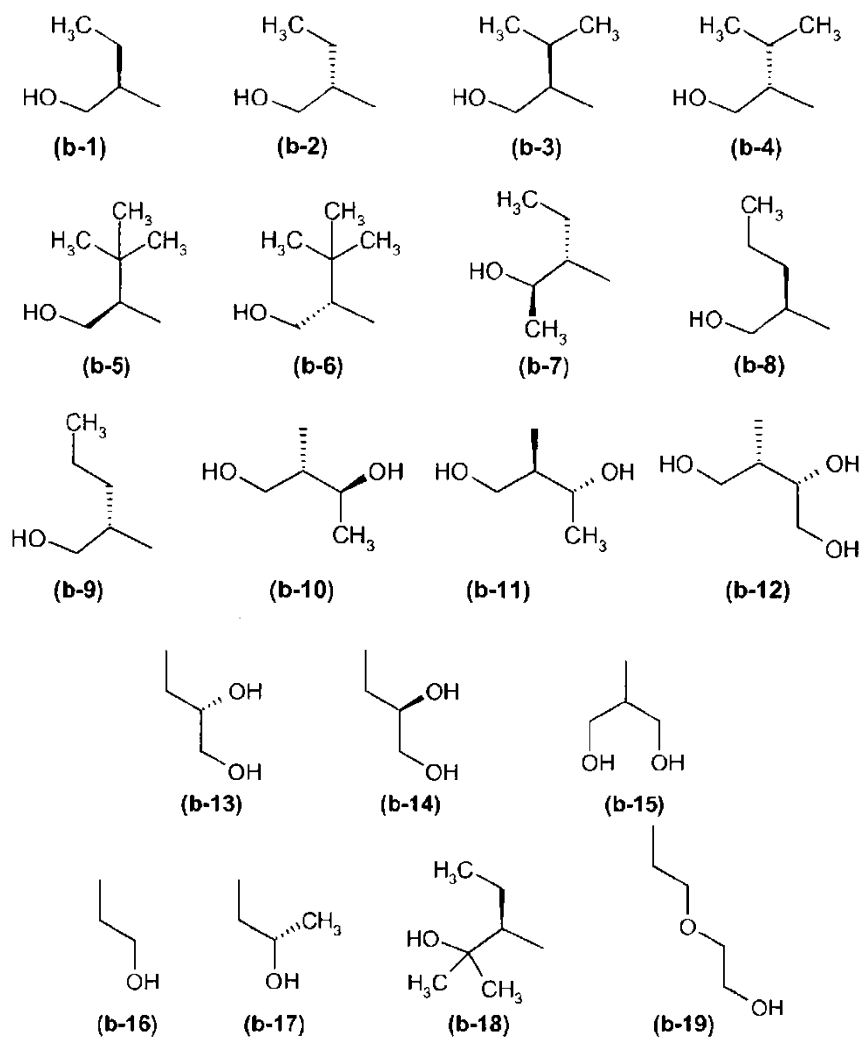
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R₃ representa una de las fórmulas (a-1) a (a-5) siguientes:

50

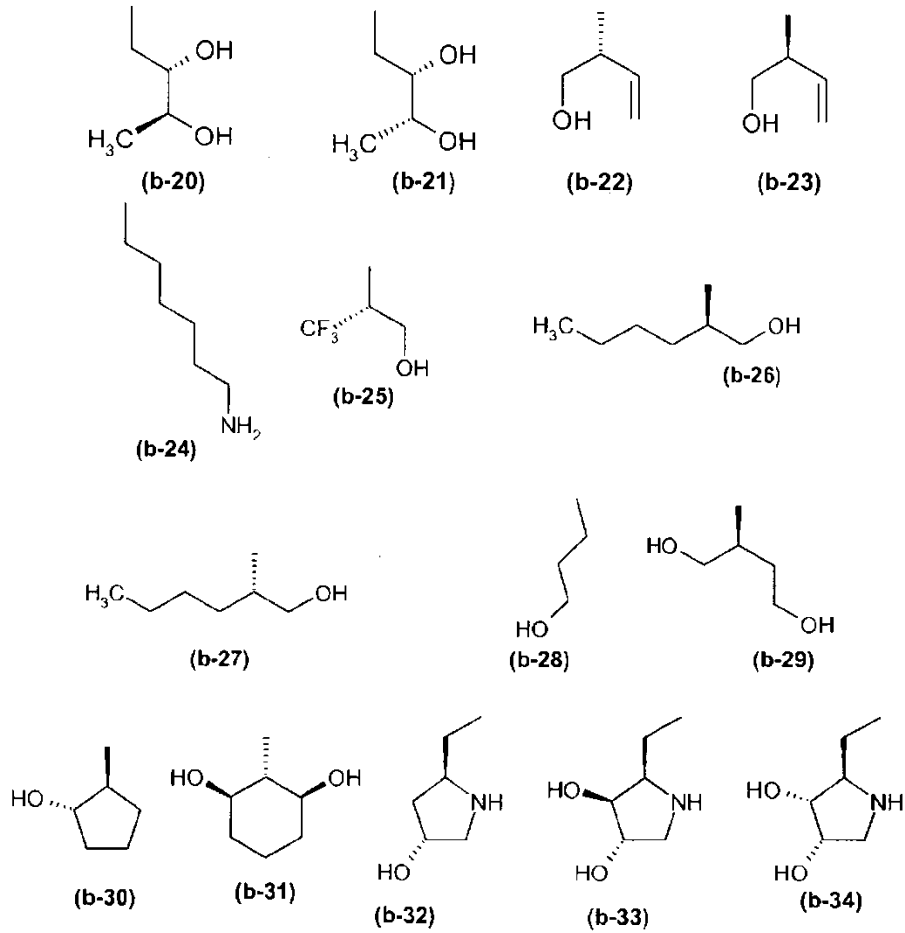


en las que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo y Ac un grupo acetilo, así como sus enantiómeros.

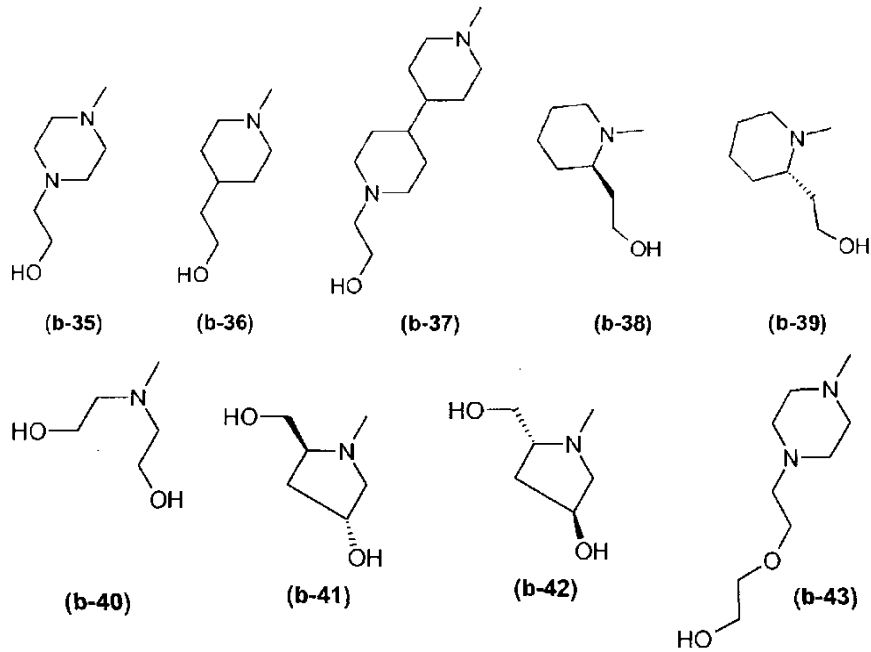
- 5 3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque uno por lo menos de los grupos X e Y está sustituido y comprende uno o dos grupos de sustitución, estando dicho grupo de sustitución seleccionado de entre un grupo alquilo(C₁-C₂), un grupo fluoroalquilo(C₁-C₂), un grupo alcoxi(C₁-C₂), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₂), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo -COOH.
- 10 4. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₂ representa una de las fórmulas siguientes:



15

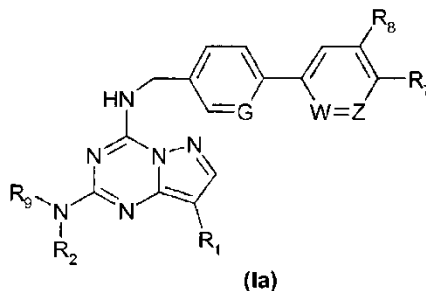


5 y en particular una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15), o bien R₂ y R₉ forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, una de las fórmulas siguientes:



10 y en particular, una de las fórmulas (b-37), (b-38), (b-39) o (b-40).

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque presenta una fórmula (Ia):



5 en la que:

R₁ es tal como se ha definido en la reivindicación 1, y es ventajosamente un grupo isopropilo,

10 R₂ y R₉ representan independientemente un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₃) o un grupo alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos hidroxilo pudiendo R₉ representar un átomo de hidrógeno y R₂ representa ventajosamente una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15) tal como se han definido anteriormente, mientras que R₉ es un átomo de hidrógeno, o bien

15 R₂ y R₉ forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un grupo piperidin-1-ilo o piperidin-4-ilpiperidin-1-ilo, estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos alquilo(C₁-C₆) sustituido por un grupo hidroxilo, y R₂ y R₉ tomados juntos representan ventajosamente una de las fórmulas (b-37), (b-38), (b-39) o (b-40) tal como se han definido anteriormente,

20 R₇ y R₈ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₂), un grupo fluoroalquilo(C₁-C₂), un grupo alcoxi(C₁-C₂), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₂), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo -COOH,

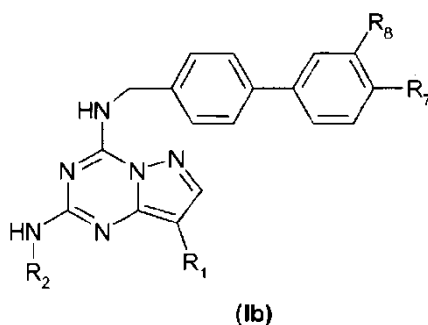
25 G representa -CH=, o -N=, y

cuando G representa -CH=, los grupos W y Z representan o bien simultáneamente -CH=, o bien uno representa -N= y el otro representa -CH=,

30 cuando G representa -N=, entonces W y Z representan -CH=,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque presenta una fórmula (Ib):



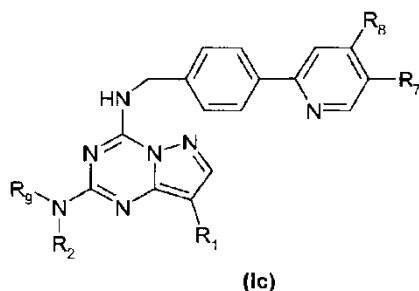
35 en la que:

R₁ es tal como se ha definido en la reivindicación 1 y es ventajosamente un grupo isopropilo,

40 R₂, R₇ y R₈ son tal como se han definido en la reivindicación anterior,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque presenta una fórmula (Ic):



en la que:

5 R_1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1 y es ventajosamente un grupo etilo o isopropilo,

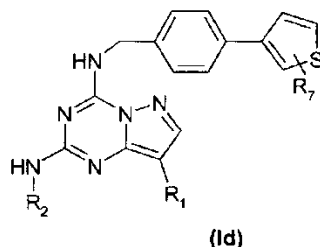
o bien R_9 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un grupo alquilo(C_1-C_6), un grupo fluoroalquilo(C_1-C_6), un grupo fluoroalcoxi(C_1-C_3) o un grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos hidroxilo, y representa ventajosamente una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15) tal como se han definido anteriormente o alternativamente,

o bien R_2 y R_9 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los porta, un grupo piperidin-1-ilo o piperidin-4-il-piperidin-1-ilo, estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos alquilo(C_1-C_6) sustituido por un grupo hidroxilo, y R_2 y R_9 tomados juntos representan ventajosamente una de las fórmulas (b-37), (b-38), (b-39) o (b-40) tal como se han definido anteriormente, y

R_7 y R_8 son tal como se han definido en la reivindicación 5,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque presenta una fórmula (ld):

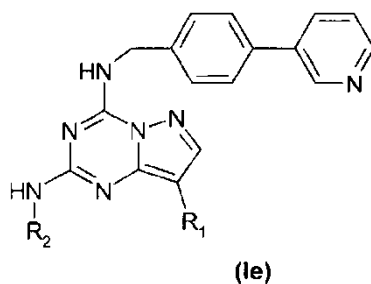


en la que:

25 R_1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, y es ventajosamente un grupo isopropilo,
 R_2 y R_7 son tal como se han definido en la reivindicación 5,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque presenta una fórmula (le):



en la que:

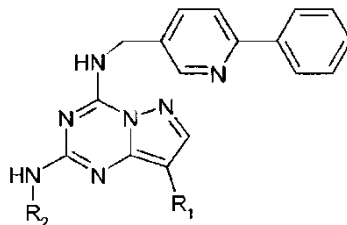
35 R_1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, y es ventajosamente un grupo isopropilo,

R_2 representa un grupo alquilo(C_1-C_6), un grupo fluoroalquilo(C_1-C_6), un grupo fluoroalcoxi(C_1-C_3), o un grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos hidroxilo, y ventajosamente

representa una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15) tal como se han definido anteriormente,

o también una fórmula (If):

5



(If)

R₁ es tal como se ha definido en la reivindicación 1, y es ventajosamente un grupo isopropilo,

10 R₂ representa un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalquilo(C₁-C₆), un grupo fluoroalcoxi(C₁-C₃) o un grupo alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), estando dicho grupo sustituido por uno a tres grupos hidroxilo, y ventajosamente representa una de las fórmulas (b-1), (b-2), (b-10), (b-11), (b-13), (b-14) o (b-15) tal como se han definido anteriormente.

15 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se selecciona de entre uno de los compuestos siguientes:

- (R) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-(4-fenilbencilamino)pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (1)
- 20 - (R) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (2)
- Sal de fumarato de la (R) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (3)
- 25 - (S) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (4)
- Sal de fumarato de la (S) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (5)
- 30 - (R) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(tiofen-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (6)
- (S) 2-(1-hidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(tiofen-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (7)
- (S) 2-(1,2-dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (8)
- 35 - Sal de fumarato de la (S) 2-(1,2-dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (9)
- (R) 2-(1,2-dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (10)
- 40 - Sal de fumarato de la (R) 2-(1,2-dihidroxiopropan-3-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (11)
- (2R, 3R) 2-(1,3-dihidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (12)
- 45 - sal de fumarato de la (2R, 3R) 2-(1,3-dihidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (13)
- 50 - (2S, 3S) 2-(1,3-dihidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (14)
- Sal de fumarato de la (2S, 3S) 2-(1,3-dihidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (15)
- 55 - (2R, 3R) 2-(1,3-dihidroxibut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(tiofen-3-il)bencilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (16)

- 5
- 2-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (17)
 - Sal de fumarato de la 2-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (18),
 - 2-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-3-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (19)

10

 - (S) 2-(1-hidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-3-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (20)
 - (2S, 3S) 2-(1,3-dihidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (21)

15

 - (S) 2-(1-hidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (22)
 - (2R, 3R) 2-(1,3-dihidroxi-but-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (23)

20

 - 2-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (24)
 - (R) 2-(1-hidroxi-4-metilpent-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (25)

25

 - (S) 2-(1-hidroxi-4-metilpent-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-fenil(piridin-3-il)metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (26)
 - (S) 2-(1-hidroxi-3,3-dimetilbut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (27)

30

 - (S) 2-(1-hidroxi-3-metilbut-2-ilamino)-8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (28)
 - 2-[4-[1-[8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-2-il]piperidin-4-il]piperidin-1-il]etanol (29)

35

 - 2-[4-[8-isopropil-4-[4-(piridin-2-il)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-2-il]piperazin-1-il]etanol (30)
 - (R) 2-(1,2-dihidroxi-propan-3-ilamino)-8-etil-4-[4-(piridin-2-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (31)

40

 - [(2R)-3-[[8-etil-4-[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il]amino]-2-hidroxi-propil] (2R)-2-bocamino-3-metil-butanoato (32)
 - [(2R)-3-[[8-etil-4-[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il]amino]-2-hidroxi-propil] (2R)-2-amino-3-metil-butanoato (33) en el estado de base o de sal, en particular de diclorhidrato

45

 - (S) 2-(1,2-dihidroxi-propan-3-ilamino)-8-etil-4-[4-(piridin-2-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (34)
 - (S) 8-etil-2-(-1-hidroxi-but-2-ilamino)-4-[4-(piridin-2-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (35)

50

 - (R) 8-etil-2-(-1-hidroxi-but-2-ilamino)-4-[4-(piridin-2-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (36)
 - 2-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-8-etil-4-[4-(piridin-2-il)encilamino]pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina (37)
 - 2-[(2S)-1-[8-etil-4-[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il]-2-piperidil]etanol (38)

55

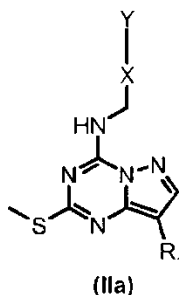
 - 2-[[8-etil-4-[4-(2-piridil)fenil]metilamino]-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il]-(2-hidroxi-etil)amino]etanol (39)
 - (2R, 3R)-2-[[8-etil-4-[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il]amino]butano-1,3-diol (40)

60

 - (2S, 3S)-2-[[8-etil-4-[4-(2-piridil)fenil]metilamino]pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-il]amino]butano-1,3-diol (41)

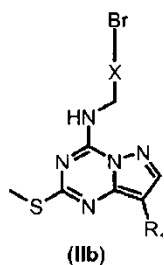
así como sus eventuales sales de ácidos farmacéuticamente aceptables.

11. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) siguiente:

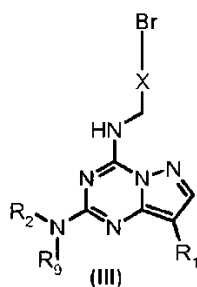


5 en la que X, Y y R₁ son tal como se han definido en la reivindicación 1, con ácido metacloroperbenzoico en una reacción de oxidación, y porque se introduce la sulfona obtenida directamente en una reacción de sustitución nucleófila en presencia de una amina primaria de fórmula NH-R₂R₉, en la que R₂ y R₉ son tal como se han definido en la reivindicación 1, a una temperatura que varía de 100 a 180°C, para conducir a un compuesto de fórmula (I),

o bien porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IIb)



10 en la que X y R₁ son tal como se han definido en la reivindicación 1, con un metal como por ejemplo el paladio o el níquel, para dar un compuesto de fórmula (IIa) tal como se ha definido anteriormente, o alternativamente, porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IIb) tal como se ha definido anteriormente, con ácido metacloroperbenzoico en una reacción de oxidación, siendo la sulfona obtenida introducida directamente en una reacción de sustitución nucleófila en presencia de una amina primaria de fórmula NH-R₂R₉, en la que R₂ y R₉ son tal como se han definido en la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula (III):



20 en la que X, R₁ y R₂ son tal como se han definido en la reivindicación 1, que se somete a una reacción de acoplamiento catalizada por un metal como por ejemplo el paladio o el níquel, para conducir a un compuesto de fórmula (I).

25 12. Medicamento caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

30 13. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, así como por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 14. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización a título de medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades siguientes: cánceres, enfermedades neurodegenerativas crónicas tales como enfermedades de Alzheimer, de Parkinson, enfermedades neurodegenerativas agudas tales como traumatismo cerebral, accidente vascular cerebral, epilepsia, inflamaciones pulmonares, artritis, infecciones virales (SIDA, Herpes), tratamiento del dolor, diabetes, en particular de tipo 2, enfermedades renales tal como la poliquistosis renal o las glomerulonefritis, leucemias tales como la leucemia linfocítica crónica, en particular de tipo B, parásitos tales como *Plasmodium* y *Leishmania*.