

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 447**

51 Int. Cl.:

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2011 E 11729377 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2588457**

54 Título: **Derivados de pirazoloquinolina como inhibidores de ADN-PK**

30 Prioridad:

01.07.2010 DE 102010025786

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

10.02.2015

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**FUCHSS, THOMAS;
MEDERSKI, WERNER y
ZENKE, FRANK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 528 447 T3

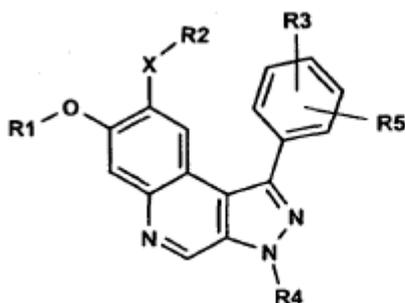
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

La proteína quinasa ATM (quinasa mutada de ataxia-telangiectasia) pertenece de forma similar a la familia PIKK. También tiene una importancia central en el reconocimiento del ADN dañado. Los pacientes que padecen de ataxia telangiectasia exhiben, entre otras cosas, sensibilidad incrementada a la radiación por ionización (Lavin & Shiloh (1997) Annu. Rev. Immunol. 15: 177; Rotman & Shiloh (1998) Hum. Mol. Genet. 7: 1555).

- 5 Se ha descrito por Izzard et al. (1999) Cancer Res. 59: 2581, que el inhibidor LY294002 de quinasa PI3 inhibe la función del ADN-PK en experimentos in vitro. El valor IC_{50} (concentración a la cual el 50% de la actividad de la enzima se inhibe) está en un 1.25 μ M relativamente no efectivo (5.0 mM ATP). Aunque la evidencia de que el inhibidor LY294002 permite que las células de mamífero se vuelvan más sensibles a la radiación, es decir, la citotoxicidad de la radiación por ionización se incrementa, en principio implica el uso en la terapia de radiación de, por ejemplo, tumores de cáncer sólidos, sólo se ha demostrado un incremento débil en la sensibilización a radiación por ionización para LY294002 en términos celulares (Rosenzweig et al. (1999) Clin. Cancer Res. 3: 1149). KuDOS Pharmaceuticals Ltd. ha optimizado la estructura líder LY294002 y presentan varios inhibidores de ADN-PK. La introducción de un grupo dibenzotiofenilo lleva al inhibidor NU-7441, un compuesto competitivo de ATP que tiene un valor IC_{50} de 20.0 nM (Hardcastle et al. (2005) J. Med. Chem. 48: 7829). KU-0060648 combina las propiedades inhibitorias con respecto al ADN-PK con un perfil de solubilidad mejorado en medio acuoso, pero las quinazinas de la familia de la isoenzima PI3K se inhiben similarmente de forma potente por KU-0060648. La gran necesidad existente de un inhibidor de ADN-PK potente y selectivo en consecuencia no ha podido satisfacerse hasta el momento.

Es objeto de la invención superar las desventajas indicadas en el estado del arte y desarrollar inhibidores efectivos de ADN-PK que sean selectivos con respecto a las quinazinas liberadas de la familia PIKK y que sean de tamaño molecular bajo y, en particular, que permitan la aplicación efectiva en terapia de cáncer como radio- y quimiosensibilizadores – con el propósito de mejorar la eficacia terapéutica simultáneamente con una reducción los efectos colaterales.

El objeto de la invención se alcanza de acuerdo con las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes contienen modalidades preferidas. De acuerdo con la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde

R1 significa Y, -Alq-OY, -Alq-NYY o -Alq-Ar,

R2 significa Y, -Alq-OY, -Alq-NYY, -C(Y)(R6)(R7), -C(Hal)(R6)(R7), -SO₂A, -SO₂-Ar o POOH-Ar,

30 R3 significa H, Hal, CN, -Alq-CN, -Alq-NYY, Het¹ o Het²,

R4 significa Hal, Y, Cyc, CN, -Alq-CN, -Alq-COOY, -Alq-CO-NYY o Het¹,

R5 significa Hal, Y, OY, NYY, -NY-COY, COOY, -CO-NYY, -CO-NY-Alq-OY, -Alq-CO-NYY, -Alq-OY, -Alq-NYY, Ar, Het¹ o Het²,

R3, R5 juntos también significan -Alq-CO-NY-,

35 R6 significa Hal, Y, -COOY, -CO-NYY, -CO-NY-OY, -CO-NY-C(=NH)-NYY, CO NY-Alq-OY, -CO-NY-Alq-NYY, -CO-NY-Alq-SO₂-NYY, -CO-NY-Alq-Ar, CO-NY-Alq-Het² o -CO-NY-O-Alq-CN,

R7 significa Ar, Het¹ o -Het¹-Het¹,

X significa CH₂, O, S o Het¹,

Y significa H o A,

5 A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1- 10 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1- 7 átomos de H pueden reemplazarse por Hal y/o, independientemente uno del otro, uno o dos grupos CH₂ adyacentes pueden reemplazarse por un grupo -CH=CH- y/o -C≡C-,

Alq significa Alquileo que tiene 1- 6 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1- 4 átomos de H pueden reemplazarse por Hal y/u OY,

Cyc significa alquilo cíclico que tiene 3- 7 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1- 4 átomos de H pueden reemplazarse por Hal y/u OY,

10 Ar significa fenilo que está no sustituido o monosustituido por Hal, A, CN, OY, NYY, -NY-COY, COOY, Het¹, Het², -Alq-OY, -Alq-NYY, -Alq-Het¹ o Alq-Het²,

Het¹ significa heteroarilo mono- o bicíclico que tiene 2- 9 átomos de C y 1- 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o monosustituido por Hal, A, CN, OY, NYY, NY-COY, COOY, -Alq-OY o -Alq-NYY,

15 Het² significa un heterociclo saturado monocíclico que tiene 2 - 7 átomos de C y 1- 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o monosustituido por A, y

Hal significa F, Cl, Br o I,

y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

20 Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención se proporcionan con propiedades de inhibición para proteínas quinasas de serina/treonina. Los compuestos de la fórmula (I) se diseñan de tal manera que, a través de su estructura núcleo de la pirazoloquinolina, a la cual se unen al menos una sustitución alcoxi, preferiblemente dos sustituciones alcoxi, y un fenilo opcionalmente sustituido, tiene lugar la inhibición potente y selectiva del ADN-PK. Los compuestos de acuerdo con la invención de esta manera abren completamente nuevas posibilidades con respecto a la acción anticarcinogénica de agentes anticancerígenos. De
25 forma remarcable, los compuestos de la fórmula (I) juegan un papel terapéutico como radio y quimio sensibilizadores en el tratamiento del cáncer.

30 A la fecha, se conoce meramente de la WO 1992/07844 que los derivados de 2,4-diaminoquinazolina son potenciadores de agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer. Los derivados dirigen la resistencia múltiple de células de tumor como una consecuencia de sobreexpresión del gen mdr1, cuya expresión de gen en una bomba de glicoproteína P de eflujo mantiene baja la concentración del compuesto activo intracelular. Los inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa también se describen genéricamente en WO 2009/155527, donde dichos inhibidores no presentan la estructura específica de la fórmula (I) de acuerdo a la invención ni la sustitución alcoxi. Ninguno de los dos documentos del estado del arte describe datos fisicoquímicos o farmacológicos. Un
35 medicamento comercializado igualmente se desconoce. Por el contrario, la presente invención revela que específicamente los compuestos de la fórmula (I) son capaces de la inhibición específica de la serina/treonina proteína quinasas, tales como ADN-PK. Los compuestos de acuerdo con la invención y sales de los mismos por consiguiente tienen propiedades farmacológicas valiosas mientras que al mismo tiempo son bien toleradas.

40 Para los propósitos de la invención, los compuestos de la fórmula (I) se definen de tal manera que también comprenden derivados, sales, hidratos, solvatos, precursores farmacéuticamente utilizables de los compuestos, tautómeros y formas ópticamente activas (tales como, por ejemplo, estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros, racematos). Los solvatos de los compuestos se entienden como aducciones de moléculas de disolvente inerte en los compuestos, las cuales se forman debido a su fuerza atractiva mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos. Los derivados farmacéuticamente utilizables comprenden, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y llamados así precursores de los compuestos. Como precursores se
45 entienden, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) modificados por medio de grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se desdoblán rápidamente en el organismo para producir los compuestos efectivos de acuerdo con la invención. Éstos también incluyen derivados de polímero biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995). Cualquier compuesto que puede convertirse in vivo en un agente bioactivo, esto es compuestos de la fórmula (I), es un precursor en el sentido de
50 esta invención. Cualquier compuesto biológicamente activo que resulta de la metabolización in-vivo de un compuesto de acuerdo con la invención es un metabolito en el sentido de la presente invención. Los compuestos de

la fórmula (I) pueden tener uno o más centros quirales y por lo tanto se presentan en varias formas estereoisoméricas. La fórmula (I) abarca todas estas formas.

La invención también hace referencia al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Se da preferencia particular aquí a mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Tanto con respecto a lo indicado anteriormente como a continuación, los radicales R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, X, Y, A, Alq, Cyc, Ar, Het¹, Het² y Hal tienen los significados indicados por la fórmula (I), a menos que se indique expresamente de otra manera. Si los radicales individuales se presentan varias veces dentro de un compuesto o radical, los radicales adoptan, independientemente uno del otro, los significados indicados, a menos que se indique expresamente de otra manera. Por ejemplo, los radicales YY en el radical R1, en los cuales se presenta varias veces, son idénticos o diferentes, pero en cada caso preferiblemente son seleccionados, independientemente uno del otro, de los significados indicados arriba y/o abajo (por ejemplo metilo y/o etilo), a menos que se indique expresamente de otra manera. Los términos usados aquí para la definición de los compuestos se basan generalmente en las reglas de la organización IUPAC para los compuestos químicos y en particular para compuestos orgánicos. Los términos antes mencionados para la explicación de los compuestos de la invención siempre tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera en la descripción o reivindicaciones.

El término "no sustituido" significa que un radical, un grupo o un residuo no porta sustituyentes. El término "sustituido" significa que un radical, un grupo o un residuo porta uno o más sustituyentes.

"Alquilo" o "A" en el sentido de la invención significa un radical de hidrocarburo no cíclico, saturado o no saturado, que está no ramificado (lineal) o ramificado y preferiblemente tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, esto es -alcanilo C₁₋₁₀. Los ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1 etilpropilo, 1 etil-1-metilpropilo, 1 etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, 1, 2 o 3 metilbutilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1 o 2 etilbutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, tert-pentilo, 1, 2, 3 o 4 metilpentilo, hexilo.

En una modalidad preferida de la invención, "A" es alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por Hal y/o, independientemente uno del otro, uno o dos grupos CH₂ adyacentes pueden reemplazarse por un grupo -CH=CH- y/o -C≡C-. "A" es preferiblemente de forma particular alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden reemplazarse, independientemente uno del otro, por Hal. Se da preferencia muy particular a -alquilo C₁₋₄, donde, independientemente uno del otro, 1-3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal. Un -alquilo C₁₋₄ de este tipo es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo o bromometilo, lo más preferiblemente metilo, etilo o difluorometilo. Se entiende que los significados respectivos de "A" son independientes uno del otro en los radicales de una fórmula de acuerdo a la invención.

"Cicloalquilo" o "Cyc" en el sentido de la invención significa grupos de hidrocarburo cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente no saturados que tienen 1 hasta 3 anillos, que contienen 3 hasta 20, preferiblemente 3 hasta 12, preferiblemente de forma particular 3 hasta 9, átomos de C. El enlace a la estructura básica de la fórmula (I) puede tomar lugar por medio de cualquier miembro de anillo del grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodécilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y ciclooctadienilo.

En una modalidad preferida de la invención, "Cyc" es alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, donde 1-4 átomos de H pueden reemplazarse, independientemente uno del otro, por A, Hal y/u OY. Se da preferencia particular a alquilo cíclico que tiene 3-6 átomos de C.

La estructura básica de la fórmula (I) consiste aquí en cualquier estructura genérica o no genérica a la que cualquier radical en el sentido de la invención, tal como, por ejemplo, Cyc, Ar, Het¹ o Het², puede enlazarse con objeto de obtener un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención.

El término "Alq" en el sentido de la invención significa alquilenilo, alquenilo o alquinilo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, esto es -alquilenos C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆ y -alquinilos C₂₋₆. Los alquilenilos tienen al menos un enlace doble C-C y los alquinilos tienen al menos un enlace triple C-C. Los alquinilos pueden además tener al menos un enlace doble C-C. Los ejemplos de alquilenilos adecuados son metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, iso-propileno, isobutileno, sec-butileno, 1, 2 o 3 metilbutileno, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropileno, 1 etilpropileno, 1, 2, 3 o 4 metilpentileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutileno, 1 o 2 etilbutileno, 1 etil-1-metilpropileno, 1 etil-2-metilpropileno, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropileno. Los ejemplos de alquilenilos adecuados son alilo, vinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂; -CH=CH-CH₃; -C(=CH₂)-CH₃), 1, 2 o 3 butenilo, iso-butenilo, 2

metil-1- o 2 butenilo, 3 metil-1-butenilo, 1,3-butadienilo, 2 metil-1,3-butadienilo, 2,3-dimetil-1,3-butadienilo, 1, 2, 3 ó 4 pentenilo y hexenilo. Los ejemplos de alquinos adecuados son etinilo, propinilo ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$; $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$), 1, 2 ó 3 butinilo, pentinilo, hexinilo o pent-3-en-1-inilo, en particular propinilo.

- 5 En una modalidad preferida de la invención, "Alq" es alquileo que tiene 1-6 átomos de C, esto es metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, donde 1-4 átomos de H pueden reemplazarse, independientemente uno del otro, por Hal y/u OY. Se prefiere particularmente que "Alq" signifique alquileo que tiene 1-3 átomos de C, donde 1-2 átomos de H pueden reemplazarse por Hal y/u OH. Los ejemplos particulares de los mismos son metileno, etileno y propileno. Se entiende que los significados respectivos de "Alq" son independientes uno del otro en los radicales de una fórmula de acuerdo con la invención.
- 10 El término "arilo", "carboarilo" o "Ar" en el sentido de la invención significa un sistema de hidrocarburo aromático mono o policíclico que tiene 3 hasta 14, preferiblemente 4 hasta 10, preferiblemente de forma particular 5 hasta 8, átomos de C, que pueden sustituirse opcionalmente. El término "arilo" incluye sistemas en los cuales el anillo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente no saturado y/o aromático, por ejemplo si el anillo aromático se fusiona a "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" por medio de cualquier miembro de anillo deseado del radical arilo. El enlace a la estructura básica de la fórmula (I) puede tomar lugar por medio de cualquier miembro de anillo del grupo arilo. Los ejemplos de "arilo" adecuados son fenilo, bifenilo, naftilo, 1 naftilo, 2 naftilo, antraceno, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, en particular fenilo, o, m o p toliilo, o, m o p etilfenilo, o, m o p propilfenilo, o, m o p iso-propilfenilo, o, m o p tert-butilfenilo, o, m o p trifluorometilfenilo, o, m o p fluorofenilo, o, m o p bromofenilo, o, m o p clorofenilo, o, m o p hidroxifenilo, o, m o p metoxifenilo, o, m o p metilsulfonilfenilo, o, m o p nitrofenilo, o, m o p aminofenilo, o, m o p metilaminofenilo, o, m o p dimetilaminofenilo, o, m o p aminosulfonilfenilo, o, m o p metilaminosulfonilfenilo, o, m o p amino-carbonilfenilo, o, m o p p carboxifenilo, o, m o p metoxycarbonilfenilo, o, m o p p-etoxi-carbonilfenilo, o, m o p acetilfenilo, o, m o p formilfenilo, o, m o p ciano-fenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dicloro-fenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-tricloro-fenilo, p yodofenilo, 4 fluoro-3-clorofenilo, 2 fluoro-4-bromo-fenilo, 2,5-difluoro-4-bromo-fenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.
- 25

En una modalidad preferida de la invención, "Ar" es fenilo que está no sustituido o monosustituido por Hal, A, CN, OY, NYY, -NY-COY, COOY, Het¹, Het², -Alq-OY, -Alq-NYY, -Alq-Het¹ o Alq-Het². Se preferido particularmente para "Ar" para significar fenilo que está no sustituido o monosustituido por Hal.

- 30 El término "heteroarilo" en el sentido de la invención significa un radical hidrocarburo aromático mono o policíclico de 2 hasta 15, preferiblemente de 2 hasta 9, y preferiblemente de forma particular de 5, 6 ó 7 miembros, que contiene al menos 1, si es apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es preferiblemente 0, 1, 2, 3 ó 4, y el número de átomos de oxígeno y azufre es, independientemente uno del otro, 0 ó 1. El término "heteroarilo" incluye sistemas en los cuales el anillo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente no saturado y/o aromático, por ejemplo si el anillo aromático se fusiona a "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" por medio de cualquier miembro de anillo deseado del radical heteroarilo. El enlace a la estructura básica de la fórmula (I) puede tomar lugar por medio de cualquier miembro de anillo del grupo heteroarilo, siempre y cuando se presente como sensible químicamente, donde se prefiere el enlace por medio de los átomos de C.
- 35

- 40 "Heteroarilo", más allá de las sustituciones adicionales, significa por ejemplo 2 ó 3 furilo, 2 ó 3 tienilo, 1, 2 ó 3 pirrolilo, 1, 2, 4 ó 5 imidazolilo, 1, 3, 4 ó 5 pirazolilo, 2, 4 ó 5 oxazolilo, 3, 4 ó 5 isoxazolilo, 2, 4 ó 5 tiazolilo, 3, 4 ó 5 isotiazolilo, 2, 3 ó 4 piridilo, 2, 4, 5 ó 6 pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- ó 5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-ilo, 1 ó 5 tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-ilo, 3 ó 4 piridazinilo, pirazinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 indolilo, 4 ó 5 isoindolilo, 1, 2, 4 ó 5 benzimidazolilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 indazolilo, 1, 3, 4, 5, 6 ó 7 benzopirazolilo, 2, 4, 5, 6 ó 7 benzoxazolilo, 3, 4, 5, 6 ó 7 benzisoxazolilo, 2, 4, 5, 6 ó 7 benzo-tiazolilo, 2, 4, 5, 6 ó 7 benzisotiazolilo, 4, 5, 6 ó 7 benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 quinolilo, 1, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 isoquinolilo, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 cinolinilo, 2, 4, 5, 6, 7 ó 8 quinazolinilo, 5 ó 6 quinoxalinilo, 2, 3, 5, 6, 7 ó 8 2H-benzo-1,4-oxazinilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, imidazolilo, triazinilo, ftalazinilo, indolizínilo, pteridinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo o acridinilo.
- 45

- 50 Los radicales heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcialmente o completamente. El heteroarilo no sustituido puede de esta manera, por ejemplo, también significar 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, 3-, -4- ó 5 furilo, tetrahidro-2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- ó 3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1, 2 ó 3 pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, 4- ó -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-piridilo, 1, 2, 3 ó 4 piperidinilo, 2, 3 ó 4 morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- ó -4-piranilo, 1,4-di-oxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- ó -5-ilo, hexahidro-1-, -3- ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1, 2 ó 3 piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, 5-, -6-, -7- u 8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u 8-isoquinolilo, 2, 3, 5, 6, 7 u 8 3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, 2,3-metilen-dioxi-fenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, 2,3-etilendioxi-fenilo, 3,4-etilendioxi-fenilo, 3,4-(difluoro-metilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- ó 6-ilo, 2,3-(2-
- 55

oxometilendioxi)fenilo, o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ó -7-ilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

5 Se considera preferente que "heteroarilo" en el sentido de "Het¹" signifique un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 2-9 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o monosustituido por Hal, A, CN, OY, NY, -NY-COY, COOY, -Alq-OY o -Alq-NY. Es preferido particularmente para "Het¹" significar heteroarilo mono- o bicíclico que tiene 2-9 átomos de C y 1-3 átomos N y/o S, que puede estar no sustituido o monosustituido por Hal, A, CN o NY. Es preferido muy particularmente para "Het¹" significar pirazol, pirrol o tiazol. Se entiende que los significados respectivos de "Het¹" son independientes uno del otro en los radicales de una fórmula de acuerdo con la invención.

10 El término "heterociclo" en el sentido de la invención significa un sistema mono- o policíclico que tiene 3 hasta 20 átomos en el anillo, preferiblemente 3 hasta 14 átomos en el anillo, preferiblemente de forma particular 3 hasta 10 átomos en el anillo, que comprenden átomos de C y 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El sistema cíclico puede ser saturado o mono- o poli no saturado. El término "heteroarilo" incluye sistemas en los cuales el anillo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente no saturado y/o aromático, por ejemplo si el anillo aromático se fusiona a "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" por medio de cualquier miembro de anillo deseado del heterociclo. El enlace a la estructura básica de la fórmula (I) puede tomar lugar por medio de cualquier miembro de anillo del heterociclo. Los ejemplos de heterociclos adecuados son pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrothiofenilo, dihidropiranilo.

15 En una modalidad de la invención, "Het²" es un heterociclo saturado monocíclico que tiene 2-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o monosustituido por A. Se considera preferente que "Het²" signifique un heterociclo saturado monocíclico que tiene 2-5 átomos de C y 1-2 átomos N y/o O, que puede estar no sustituido o monosustituido por A. No hace falta decir que los significados respectivos de "Het²" son independientes uno del otro en los radicales de una fórmula de acuerdo con la invención.

20 El término "halógeno", "átomo de halógeno", "sustituyente de halógeno" o "Hal" en el sentido de la invención significa uno o más átomos de flúor (F), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Los términos "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" hace referencia a dos, tres o cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse, independientemente uno del otro, del grupo de F, Cl, Br o I. "Halógeno" preferiblemente significa F, Cl o Br. F y Cl se prefieren particularmente, en particular si los halógenos se sustituyen en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (por ejemplo CF₃ y CF₃O).

El radical R1 preferiblemente significa H o A, preferiblemente de forma particular A.

El radical R2 preferiblemente significa H, A o -CH(R6)(R7).

35 El radical R3 preferiblemente significa CN o Het¹, preferiblemente de forma particular CN o pirazol, preferiblemente de forma muy particular CN.

El radical R4 preferiblemente significa H, A o CN, preferiblemente de forma particular A.

El radical R5 preferiblemente significa H, A, Hal, COOY, Alq-OA, Ar o Het², preferiblemente de forma particular H, Hal, Alq-OA o Het².

Si los radicales R3 y R5 forman un radical común, preferiblemente se ubican en átomos adyacentes a C.

40 El radical R6 preferiblemente significa -CO-NY, -CO-NY-OY, -CO-NY-C(=NH)-NY o CO NY-Alq-OY.

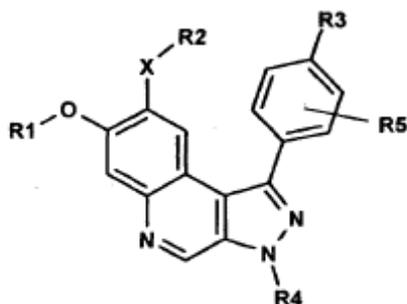
El radical R7 preferiblemente significa Ar o Het¹, preferiblemente de forma particular Ar.

El radical X preferiblemente significa O, o Het¹, preferiblemente de forma preferida O, pirazol o pirrol, preferiblemente de forma muy particular O.

45 En consecuencia, la invención hace referencia a los compuestos de la fórmula (I) en los cuales al menos uno de los radicales tiene uno de los significados indicados arriba. Los radicales que no se denotan en mayor detalle en el contexto de una modalidad de la fórmula (I), fórmula parcial de los mismos o cualquier residuo al respecto pueden poseer el significado indicado por la fórmula (I), como se describe en la presente, con objeto de alcanzar el objeto de la invención. Esto significa que los radicales pueden adoptar todos los significados asignados a ellos, como se describe arriba o abajo, incluyendo cualquiera de las modalidades preferidas, sin restringirse a los mismos e

independientemente de su ocurrencia en otro contexto particular. Se entiende que, en particular, cada modalidad de un cierto radical puede combinarse con cada modalidad de uno o más de otros radicales.

En otra modalidad preferida de la presente invención, los derivados de pirazoloquinolina de la fórmula parcial (IE) se proporcionan

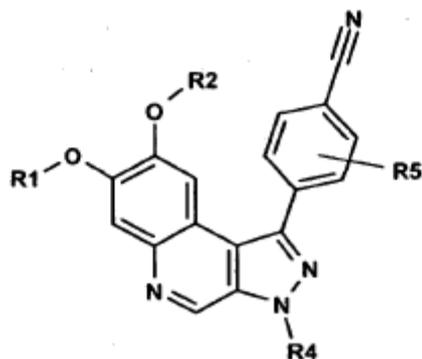


(IE)

5

en donde R1 hasta R5 y X tienen el significado indicado arriba.

En una modalidad preferida particularmente de la presente invención, se proporcionan los derivados de pirazoloquinolina de la fórmula parcial (IA)



(IA)

10 en donde

R1, R4 significan Y,

R2 significa Y o -CH(R6)(R7),

R5 significa Hal, Y, COOY, Alq-OA o Het²,

R6 significa -CO-NYY, -CO-NY-OY, -CO-NY-C(=NH)-NYY o -CO-NY-Alq-OY,

15 R7 significa Ar o Het¹,

Y significa H o A,

A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1- 4 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1- 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal,

Alq significa Alquileno que tiene 1 - 3 átomos de C, donde 1 - 2 átomos de H pueden reemplazarse por Hal y/u OH,

Ar significa fenilo que está no sustituido o monosustituido por Hal,

Het¹ significa heteroarilo mono- o bicíclico que tiene 2- 9 átomos de C y 1- 3 átomos N y/o S, que puede estar no sustituido o monosustituido por Hal, A, CN o NYY,

5 Het² significa un heterociclo saturado monocíclico que tiene 3-5 átomos de C y 1-2 átomos N y/u O, que puede estar no sustituido o monosustituido por A, y

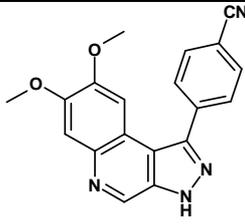
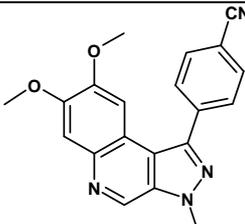
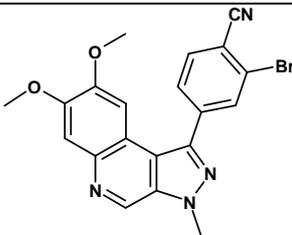
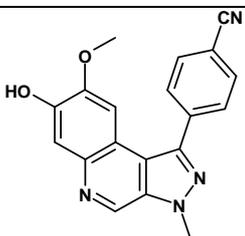
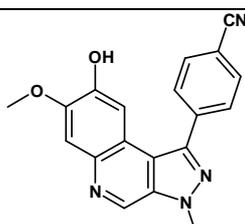
Hal significa F, Cl, Br o I,

y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

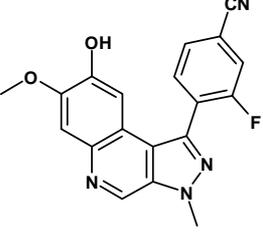
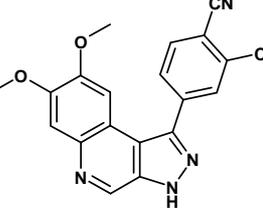
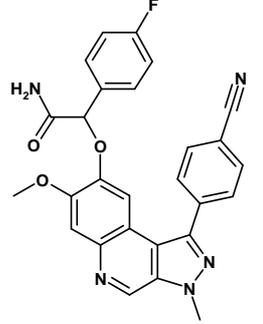
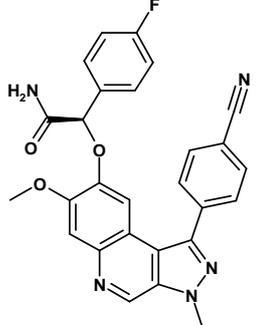
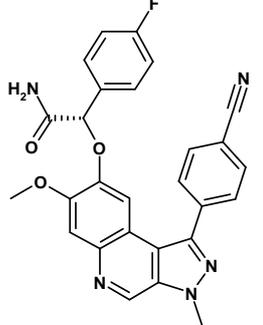
Se da preferencia muy particular a compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IE) que se compilan en la Tabla 1.

10

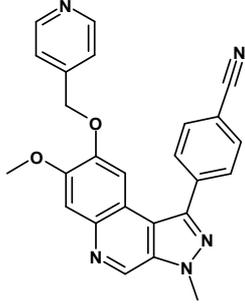
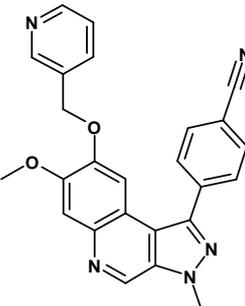
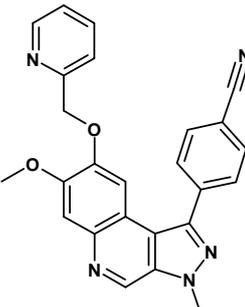
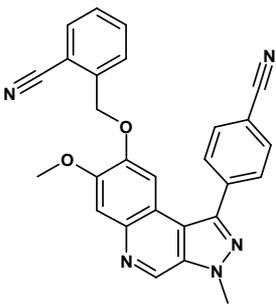
Tabla 1: Compuestos preferidos particularmente de las fórmulas (I), (IA) y/o (IE)

1	
2	
3	
4	
5	

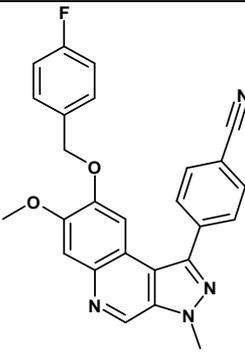
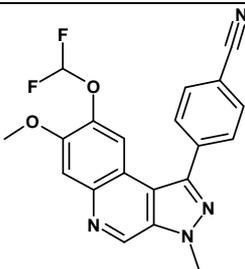
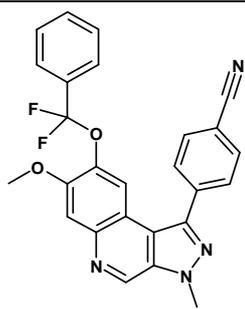
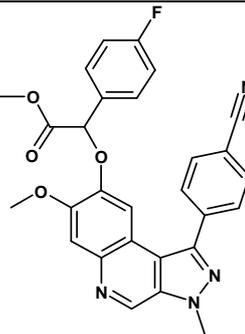
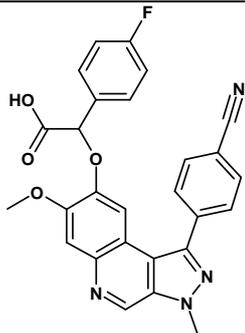
(continuación)

6	
7	
8	
9	
10	

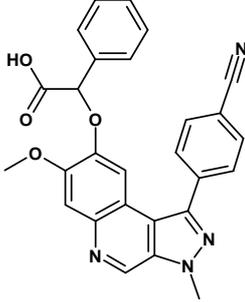
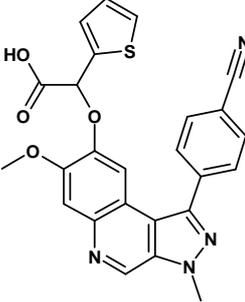
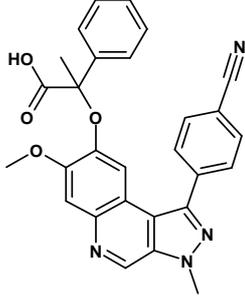
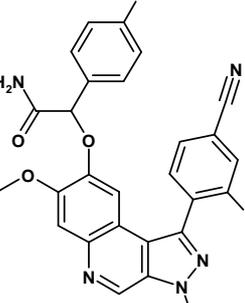
(continuación)

<p>11</p>	
<p>12</p>	
<p>13</p>	
<p>14</p>	

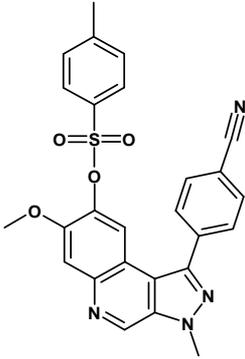
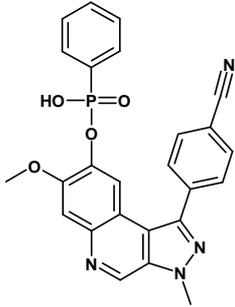
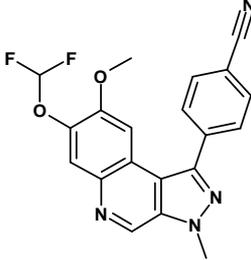
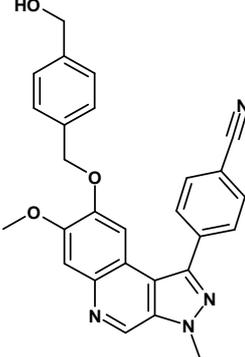
(continuación)

15	
16	
17	
18	
19	

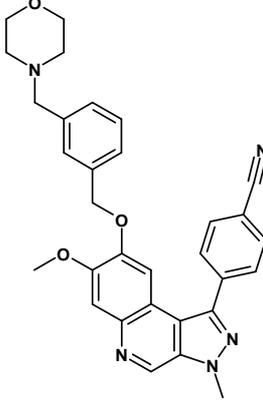
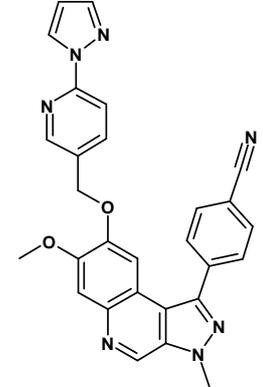
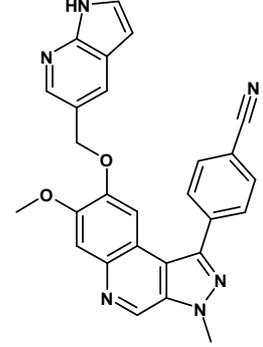
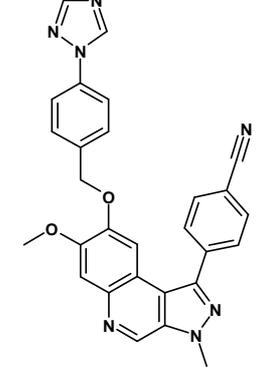
(continuación)

20	
21	
22	
23	

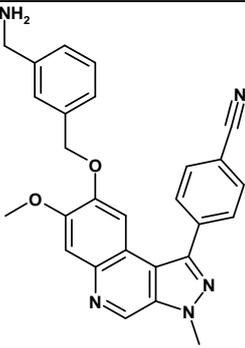
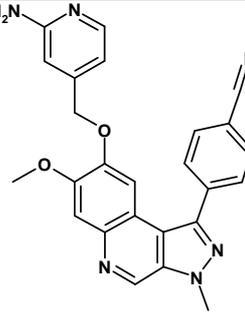
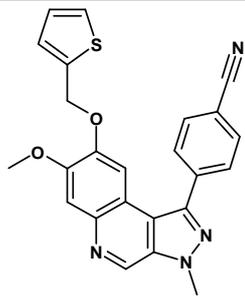
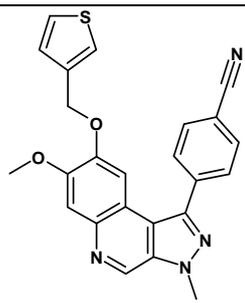
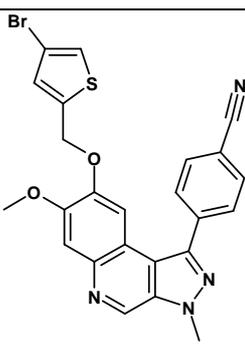
(continuación)

24	
25	
26	
27	

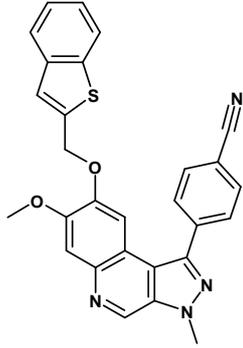
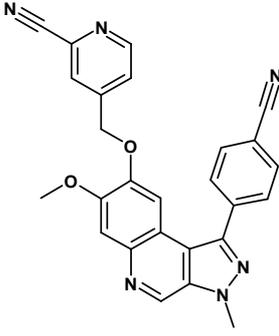
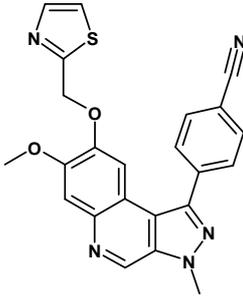
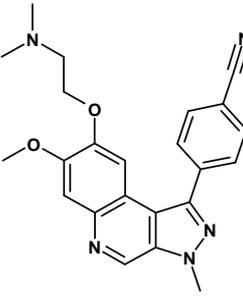
(continuación)

28	
29	
30	
31	

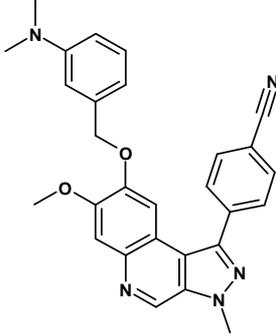
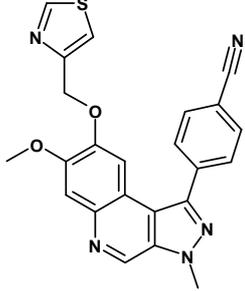
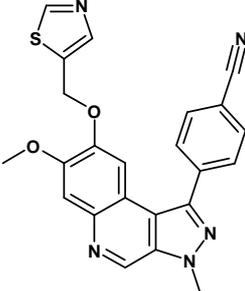
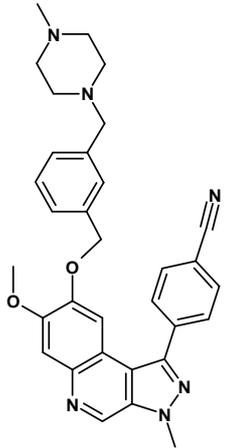
(continuación)

32	
33	
34	
35	
36	

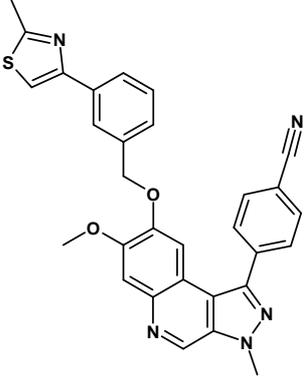
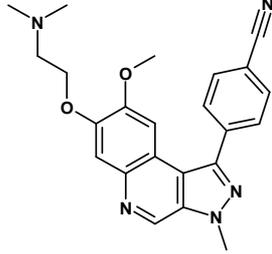
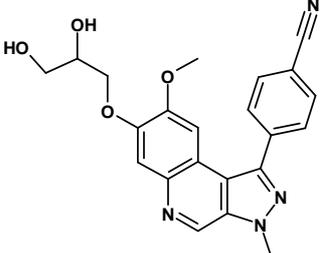
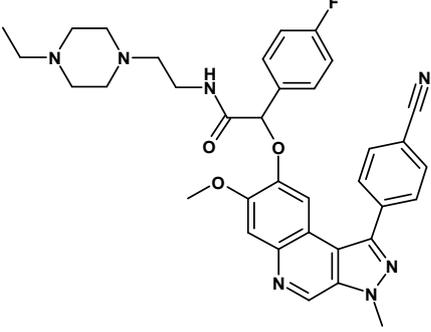
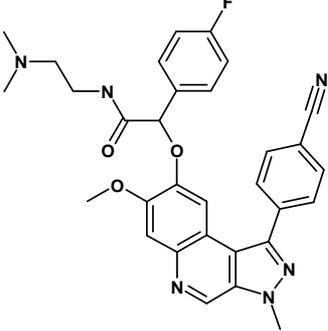
(continuación)

37	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)OC)C(OCc3c4ccccc4s3)C5=CC=C(C=C5)C#N</chem>
38	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)OC)C(OCc3ccc(C#N)cc3)C4=CC=C(C=C4)C#N</chem>
39	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)OC)C(OCc3cncs3)C4=CC=C(C=C4)C#N</chem>
40	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)OC)C(OCN(C)CC)C4=CC=C(C=C4)C#N</chem>

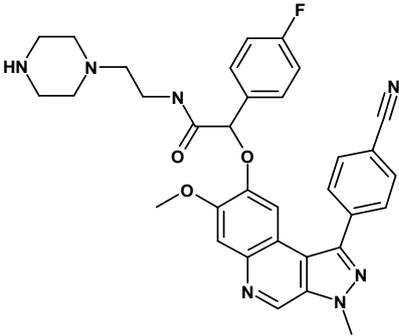
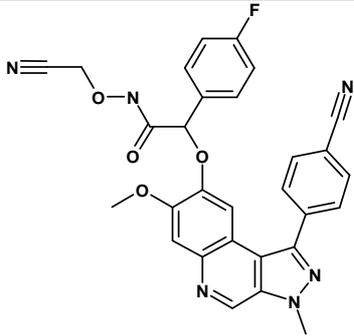
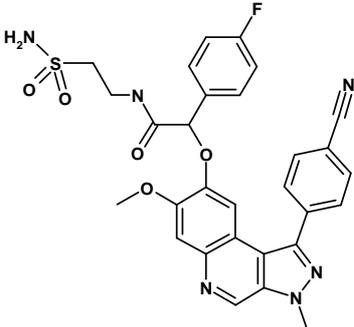
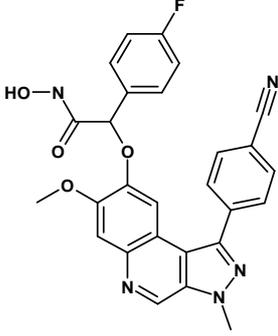
(continuación)

41	
42	
43	
44	

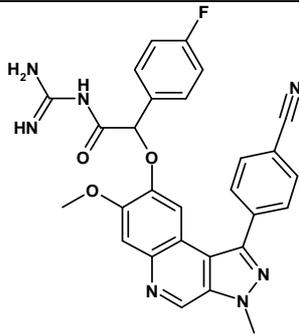
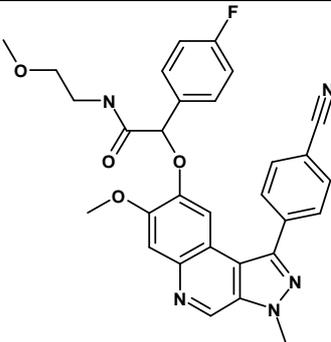
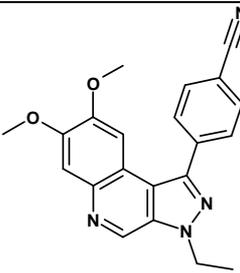
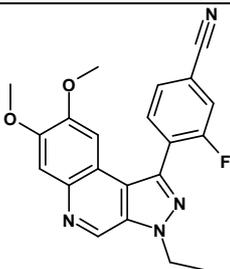
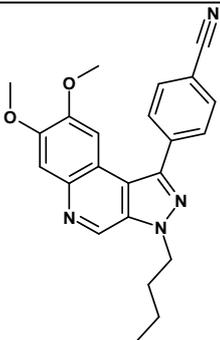
(continuación)

45	
46	
47	
48	
49	

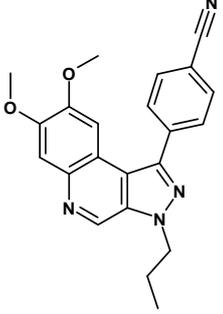
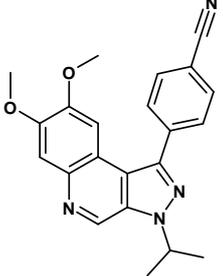
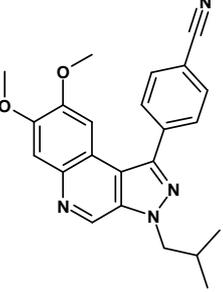
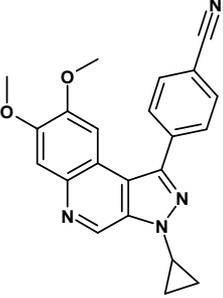
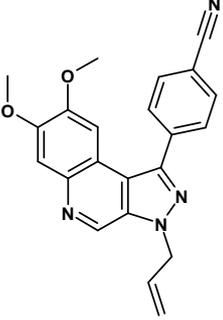
(continuación)

50	
51	
52	
53	

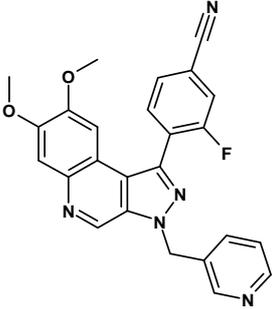
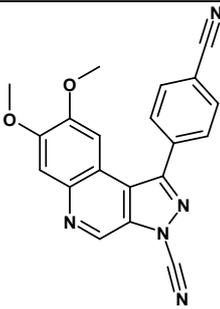
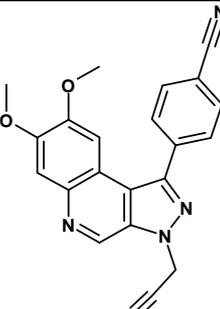
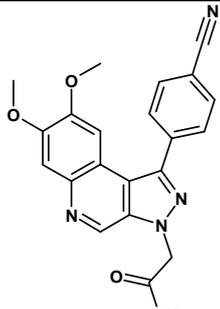
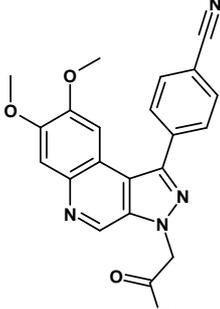
(continuación)

54	
55	
56	
57	
58	

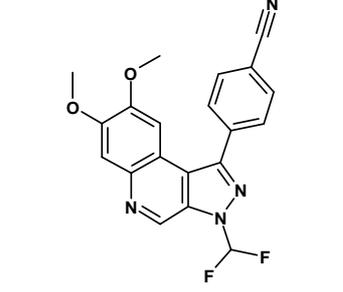
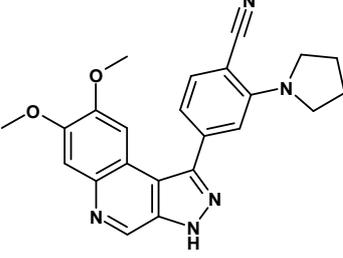
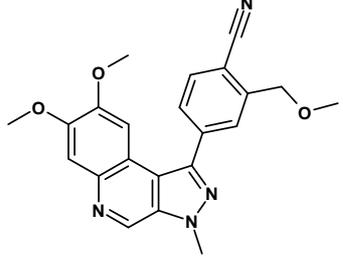
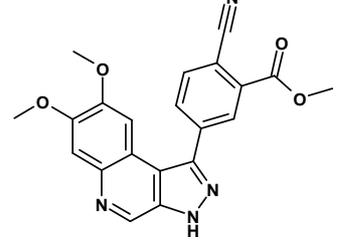
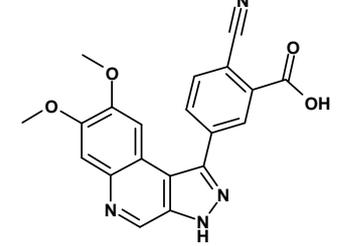
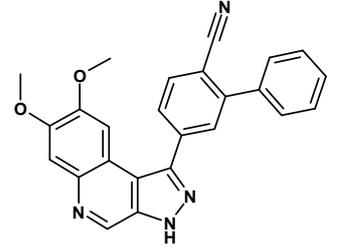
(continuación)

59	 <chem>COC1=CC(OC)=C2C(=CN1)C(=CN2)C3=CC=C(C=C3)C#N</chem>
60	 <chem>CC(C)N1C2=CC=CC=C2C#N1C3=CC(OC)=C(OC)C=C3</chem>
61	 <chem>CC(C)CN1C2=CC=CC=C2C#N1C3=CC(OC)=C(OC)C=C3</chem>
62	 <chem>C1CC1N2C3=CC=CC=C3C#N2C4=CC(OC)=C(OC)C=C4</chem>
63	 <chem>C=CCN1C2=CC=CC=C2C#N1C3=CC(OC)=C(OC)C=C3</chem>

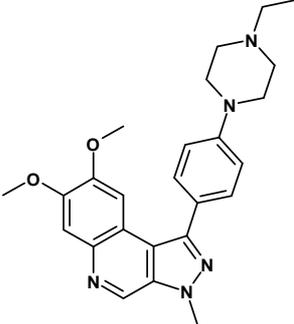
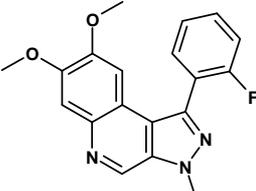
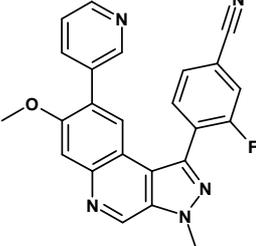
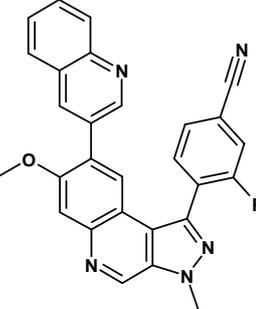
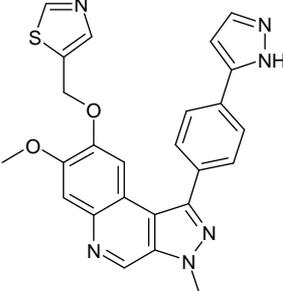
(continuación)

64	
65	
66	
67	
68	

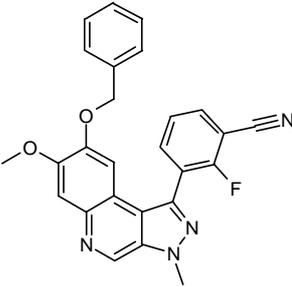
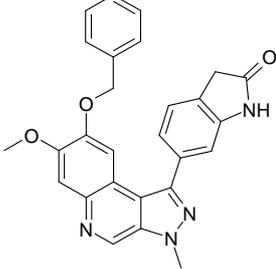
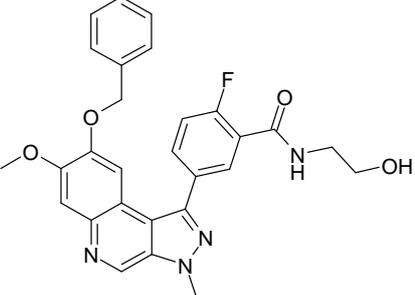
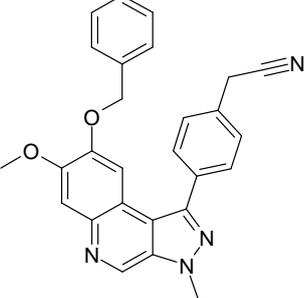
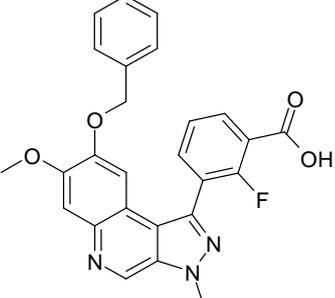
(continuación)

69	 <chem>COC1=CC=C(C=C1OC)c2nc3c(ncn3C(F)F)c4ccc(C#N)cc4</chem>
70	 <chem>COC1=CC=C(C=C1OC)c2nc3c(ncn3)C4=CC=C(C=C4C#N)N5CCCC5</chem>
71	 <chem>COC1=CC=C(C=C1OC)c2nc3c(ncn3C)C4=CC=C(C=C4C#N)CO</chem>
72	 <chem>COC1=CC=C(C=C1OC)c2nc3c(ncn3)C4=CC=C(C=C4C#N)C(=O)OC</chem>
73	 <chem>COC1=CC=C(C=C1OC)c2nc3c(ncn3)C4=CC=C(C=C4C#N)C(=O)O</chem>
74	 <chem>COC1=CC=C(C=C1OC)c2nc3c(ncn3)C4=CC=C(C=C4C#N)C5=CC=CC=C5</chem>

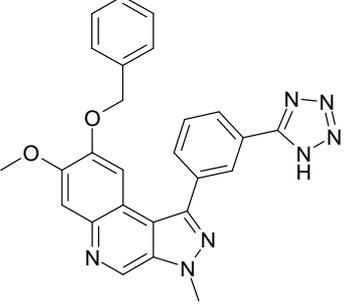
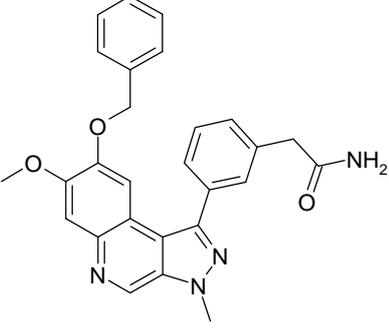
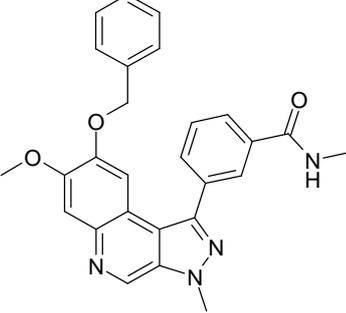
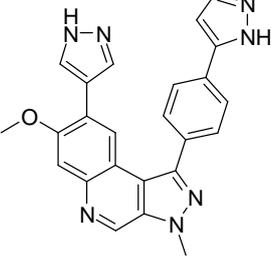
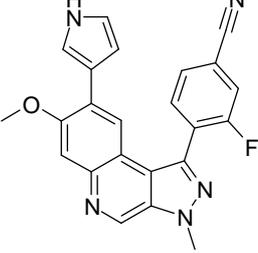
(continuación)

75	
76	
77	
78	
79	

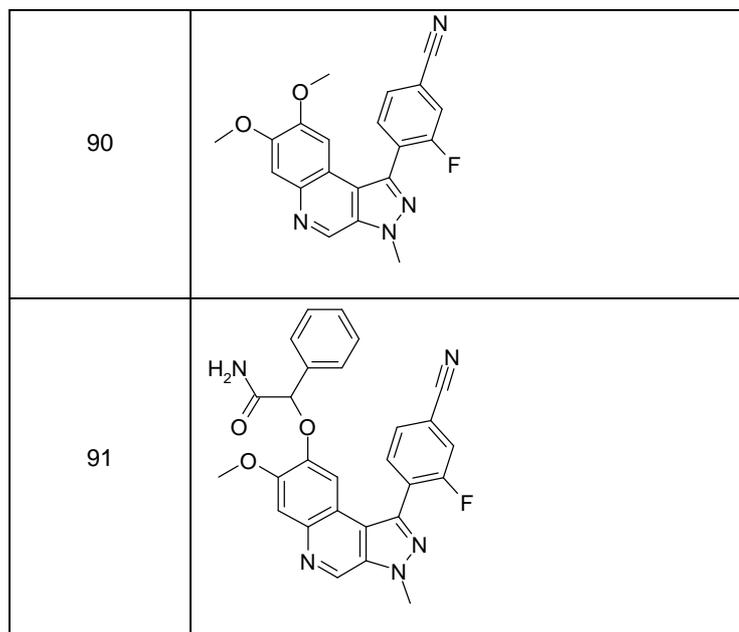
(continuación)

80	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N(C)C=C2C3=CC=C(C=C3)C(F)=CC#N</chem>
81	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N(C)C=C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)NC4=CC=C5C=C4N5</chem>
82	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N(C)C=C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)NCCO</chem>
83	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N(C)C=C2C3=CC=C(C=C3)CC#N</chem>
84	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N(C)C=C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)O</chem>

(continuación)

85	
86	
87	
88	
89	

(continuación)



Los compuestos de la fórmula (I) y las fórmulas parciales de los mismos y también los materiales de partida para su preparación se preparan por métodos conocidos per se, como se describen en la literatura (por ejemplo en trabajos estándares, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y/o son conocidos por el experto, y bajo condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para las reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas per se que no se mencionan en la presente en mayor detalle.

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción se ubica entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre 15°C y 150°C, normalmente entre 10°C y 100°C, preferiblemente de forma particular entre 20°C y 70°C.

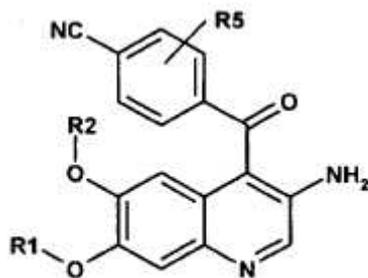
La reacción se efectúa en un disolvente inerte y generalmente en presencia de un agente de enlace ácido, preferiblemente una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilaminina, piridina, quinolina, piperidina o dietanolamina. La adición de un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, carbonato o bicarbonato u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio, también pueden ser favorables. Las bases adecuadas son óxidos de metal, tales como, por ejemplo, óxido de aluminio, hidróxido de metal alcalino (incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio), hidróxidos de metal alcalinotérreo (por ejemplo hidróxido de bario e hidróxido de calcio) y alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio). Los disolventes inertes adecuados son, entre otros, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n -propanol, n -butanol o tert-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como etilen glicol monometil o monoetil éter, etilen glicol dimetil éter (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de los disolventes. Se da preferencia particular a glicol éteres, tales como etilen glicol monometil éter, THF, diclorometano y/o DMF.

El proceso y el trabajo posterior de la mezcla de reacción pueden efectuarse básicamente como una reacción por lotes o en un procedimiento de reacción continuo. El procedimiento de reacción continuo comprende, por ejemplo, reacción en un reactor de tetera agitado continuo, una cascada de tetera agitada, un reactor de flujo cruzado o rizo, un tubo de flujo o en un microreactor. Las mezclas de reacción se trabajan opcionalmente, como sea necesario, por filtración por medio de fases sólidas, cromatografía, separación entre fases inmiscibles (por ejemplo extracción), adsorción en soportes sólidos, eliminación de disolventes y/o mezclas azeotrópicas por destilación, destilación selectiva, sublimación, cristalización, co-cristalización o por nano-filtración en membranas.

Los compuestos de la fórmula (IE) pueden preferiblemente obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIA) o alternativamente un compuesto de la fórmula (III). La presente invención de esta manera también hace referencia a un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (IE), la fórmula parcial de los mismos y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, que tienen las siguientes etapas:

5

(a) reacción de un compuesto de la fórmula parcial (IIA)



(IIA)

en donde

R1, R2, independientemente uno del otro, significa A o -Alq-Ar,

10 R5 significa Hal, Y, COOY, Alq-OA o Het²,

Y significa H o A

A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1- 4 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1- 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal,

Alq significa Alquileo que tiene 1- 3 átomos de C, donde 1- 2 átomos de H pueden reemplazarse por Hal,

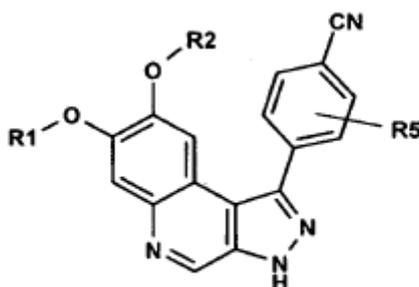
15 Ar significa fenilo que está no sustituido o monosustituido por Hal,

Het² significa un heterociclo saturado monocíclico que tiene 3- 5 átomos de C y 1- 2 átomos N y/u O, que pueden estar no sustituidos o monosustituidos por A, y

Hal significa F, Cl, Br o I,

20 en medio ácido con un agente reductor y con un compuesto E NO₂, en donde E significa un elemento del primer grupo principal,

para obtener compuestos de la fórmula parcial (IB)



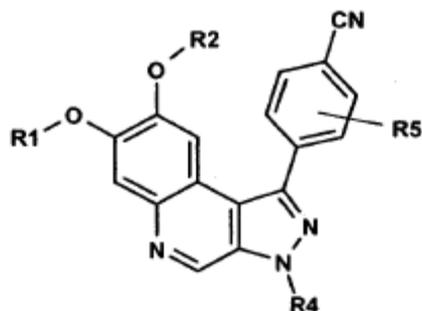
(IB)

en donde R1, R2 y R5 tienen el significado indicado arriba en la fórmula parcial (IIA),

y opcionalmente

(b') reacción de los compuestos de la fórmula parcial (IB) con un compuesto Hal-R4, en donde R4 y Hal tienen el significado indicado arriba,

para obtener los compuestos de la fórmula parcial (IC)

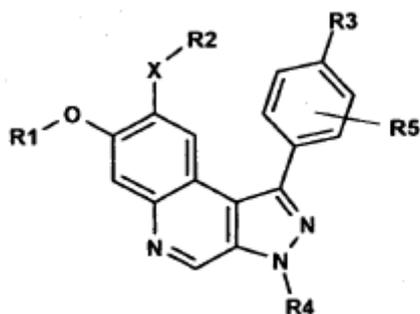


(IC)

5

en donde R1, R2 y R5 tienen el significado indicado arriba en la fórmula parcial (IIA), y R4 tiene el significado indicado arriba,

(b'') conversión de R1, -O-R2, R4, R5 y/o el grupo CN de los compuestos de la fórmula parcial (IC) para obtener los compuestos de la fórmula (IE)



(IE)

10

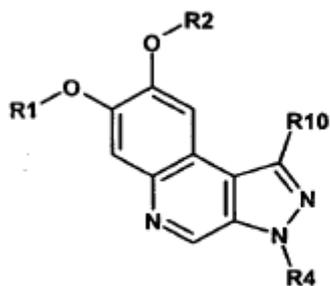
en donde R1, R2, R3, R4, R5 y X tienen el significado indicado arriba,

y/o

(b''') conversión de una base o ácido de los compuestos de la fórmula (IE) o parte-fórmula (IB) o (IC) en una de sus sales fisiológicamente aceptables.

15 La presente invención hace referencia también a un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), parte-fórmula de los mismos y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, que tienen las siguientes etapas:

(a) reacción de un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde

R1, R2, independientemente uno del otro, significa A o -Alq-Ar,

R4 significa Y,

5 R10 significa Hal,

Y significa H o A,

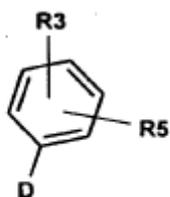
A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 -4 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1- 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal,

Alq significa alquileo que tiene 1- 3 átomos de C, donde 1- 2 átomos de H pueden reemplazarse por Hal,

10 Ar significa fenilo que está no sustituido o monosustituido por Hal, y

Hal significa F, Cl, Br o I,

con un compuesto de la fórmula (IV)



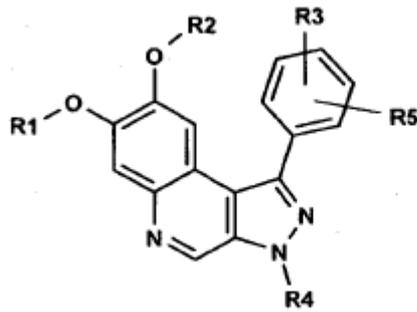
(IV)

en donde

15 D significa ácido bórico, éster bórico, compuesto organoestánicos o trifluorometansulfonato de boro, y

R3 y R5 tienen el significado indicado arriba,

para obtener los compuestos de la fórmula parcial (ID)

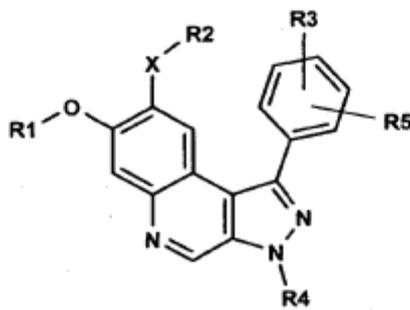


(ID)

en donde R1, R2 y R4 tienen el significado indicado arriba en la fórmula (III), y R3 y R5 tienen el significado indicado arriba,

y opcionalmente

- 5 (b') conversión de R1, -OR2, R3, R4 y/o R5 de los compuestos de la fórmula parcial (ID) para obtener los compuestos de la fórmula (I)



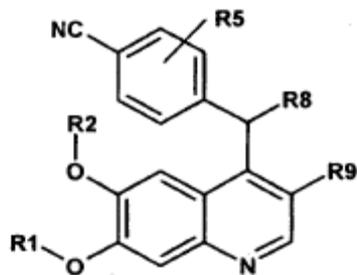
(I)

en donde R1, R2, R3, R4, R5 y X tienen el significado indicado arriba,

y/o

- 10 (b'') conversión de una base o ácido de los compuestos de la fórmula (I) o parte-fórmula (ID) en una de sus sales fisiológicamente aceptables.

La invención hace referencia también a compuestos intermedios de la fórmula (II)



(II)

en donde

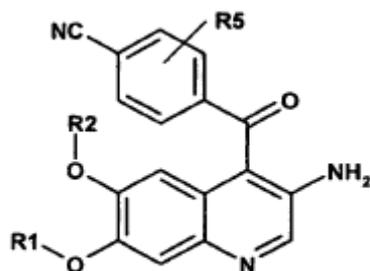
- 15 R8 significa CN o =O, y

R9 significa NO₂ o NYY, y

R1, R2, R5 e Y tienen el significado indicado arriba,

y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

- 5 En una modalidad preferida de la presente invención, los compuestos intermediarios que tienen la fórmula parcial (IIA) se proporcionan



(IIA)

en donde

R1, R2, independientemente uno del otro, significa A o -Alq-Ar,

- 10 R5 significa Hal, Y, COOY, Alq-OA o Het²,

Y significa H o A

A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1- 4 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1- 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal,

Alq significa Alquileno que tiene 1- 3 átomos de C, donde 1- 2 átomos de H pueden reemplazarse por Hal,

- 15 Ar significa fenilo que está no sustituido o monosustituido por Hal,

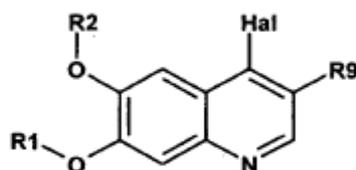
Het² significa un heterociclo saturado monocíclico que tiene 3-5 átomos de C y 1-2 átomos N y/u O, que pueden estar no sustituidos o monosustituidos por A, y

Hal significa F, Cl, Br o I,

- 20 y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

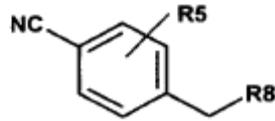
La invención hace referencia también a un procedimiento para la preparación de compuestos intermediarios de la fórmula (II) y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, que presenta las siguientes etapas:

(a) reacción de un compuesto de la fórmula (V)



(V)

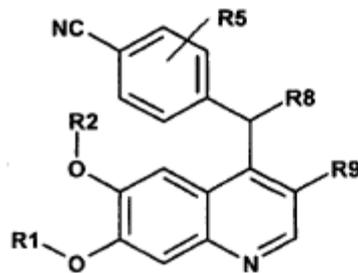
en donde R1, R2, R9 y Hal tienen el significado indicado arriba,
con un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

en donde R5 y R8 tienen el significado indicado arriba,

5 para obtener compuestos de la fórmula (II)

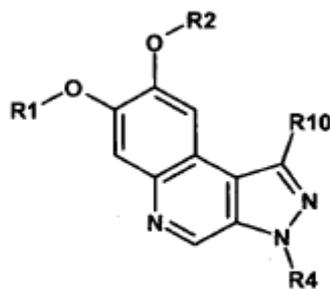


(II)

en donde R1, R2, R5, R8 y R9 tienen el significado indicado arriba,
y opcionalmente

(b) conversión de una base o ácido de los compuestos de la fórmula (II) en una de sus sales.

10 La invención hace referencia adicionalmente a compuestos intermediarios de la fórmula (III)



(III)

en donde

R10 significa H o Hal, y

R1, R2, R4 y Hal tienen el significado indicado arriba,

15 y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

En una modalidad preferida de la presente invención, se proporcionan los compuestos intermediarios de la fórmula (III) en donde

R1, R2, independientemente uno del otro, significa A o -Alq-Ar,

R4 significa Y,

R10 significa Hal,

Y significa H o A,

- 5 A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1- 4 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1- 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal,

Alq significa alquileo que tiene 1 -3 átomos de C, donde 1- 2 átomos de H pueden reemplazarse por Hal,

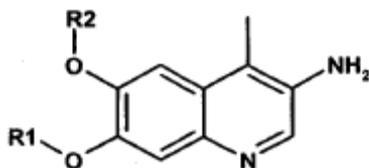
Ar significa fenilo que está no sustituido o monosustituido por Hal, y

Hal significa F, Cl, Br o I,

- 10 y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

La invención hace referencia además a un procedimiento para la preparación de compuestos intermediarios de la fórmula (III), fórmulas parciales de los mismos y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, que tienen las siguientes etapas:

- 15 (a) reacción de un compuesto de la fórmula (VII)

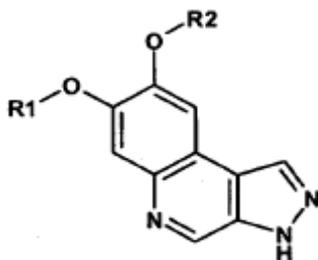


(VII)

en donde R1 y R2 tienen el significado indicado arriba,

en medio ácido con un compuesto E NO₂, en el cual E significa un elemento del primer grupo principal,

para obtener compuestos de la fórmula parcial (IIIA)



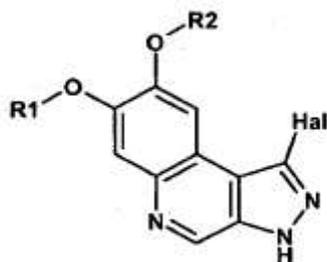
(IIIA)

20

en donde R1 y R2 tienen el significado indicado arriba,

y opcionalmente

(b') halogenación de los compuestos de la fórmula parcial (IIIA) para obtener compuestos de la fórmula parcial (IIIB)

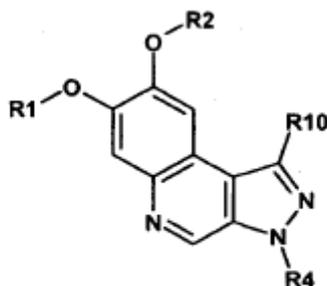


(IIIB)

en donde R1, R2 y Hal tienen el significado indicado arriba,

(b'') reacción de los compuestos de la fórmula (IIIA) o (IIIB) con un compuesto Hal-R4, en el cual R4 y Hal tienen el significado indicado arriba,

5 para obtener compuestos de la fórmula (III)



(III)

en donde R1, R2, R4 y R10 tienen el significado indicado arriba,

y/o

(b''') conversión de una base o ácido de los compuestos de la fórmula (III) en una de sus sales.

- 10 Los compuestos de partida se conocen generalmente. Si son novedosos, se pueden preparar por métodos conocidos per se. Los compuestos de las fórmulas (IV), (V), (VI) y (VII) se pueden preparar por métodos conocidos. Si se desea, los materiales de partida se pueden formar in situ, de manera que no se aíslan de la mezcla de reacción, sino que por el contrario se convierten inmediatamente además en los compuestos de acuerdo con la invención. Asimismo es posible llevar a cabo la reacción paso a paso.
- 15 Tales compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en su forma no salina final. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden derivar de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos y bases por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III) y fórmulas parciales de las mismas son en general preparadas por métodos convencionales. Si los compuestos contienen un
- 20 grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas se puede formar al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio). Los hidróxidos de metal alcalino térreo (por ejemplo hidróxido de bario e hidróxido de calcio), alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio) y diversas bases orgánicas, tal como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina.
- 25 Una base de las fórmulas (I), (II) y (III) y fórmulas parciales de las mismas se pueden convertir en la sal de adición ácida asociada usando un ácido, por ejemplo por la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, etanol, con evaporación posterior. Los ácidos adecuados para esta reacción son, en particular, aquellos que dan sales fisiológicamente aceptables, tales como, por ejemplo, haluros de hidrógeno (por ejemplo cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno), otros ácidos minerales
- 30 y sales correspondientes de las mismas (por ejemplo sulfato, nitrato o fosfato y similares), sulfonatos de alquilo y monoarilo (por ejemplo etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato) y otros ácidos orgánicos y sales

correspondientes de las mismas (por ejemplo acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Las sales con ácidos fisiológicamente no aceptables, por ejemplo picratos, pueden usarse para el aislamiento y/o purificación de los compuestos de la fórmula (I).

5 Con respecto a lo que se estableció arriba, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se entiende como un compuesto activo que comprende un compuesto de la fórmula (I) en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal proporciona propiedades farmacológicas mejoradas al compuesto activo, comparada con la forma libre del compuesto activo. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto activo también puede proporcionar este compuesto activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada y puede aún tener una influencia positiva en los farmacodinámicos de este compuesto activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y pueden en consecuencia presentarse en diversas formas enantioméricas. Pueden presentarse por lo tanto en forma racémica u ópticamente activa. Ya que la eficacia farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I) pueden diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, o aún el intermediario, se puede separar en compuestos enantioméricos por mediciones físicas o químicas conocidas por la persona experta en la técnica o puede emplearse ya de ese modo en la síntesis.

15 Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención causan inhibición específica de proteínas quinasas de serina/treonina. La invención por lo tanto además hace referencia al uso de compuestos de la fórmula (I) o fórmulas parciales de las mismas y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la inhibición de proteínas quinasas de serina/treonina, preferiblemente PIKKs, particularmente preferiblemente ADN-PK. El término "inhibición" hace referencia a cualquier reducción en la actividad que se basa en la acción de los compuestos sintéticos de acuerdo con la invención, en donde estos últimos son capaces de interactuar con la molécula diana de tal manera que se hace posible el reconocimiento, enlace y bloqueo. Los compuestos se distinguen por afinidad alta a por lo menos una de las proteínas quinasas de serina/treonina, que aseguran la fiabilidad de enlace y preferiblemente el bloqueo completo de la actividad de quinasa. Los compuestos, de manera preferente, son en particular mono-específicos, con el objeto de garantizar el reconocimiento exclusivo y directo de la quinasa seleccionada. El término "reconocimiento" hace referencia aquí a cualquier tipo de interacción entre el compuesto y dichas moléculas diana, en particular enlaces covalentes y no covalentes, tales como, por ejemplo, un enlace covalente, interacciones hidrofóbicas/hidrofílicas, fuerzas van der Waals, atracción de iones, enlaces de hidrógeno, interacciones ligando/receptor, pares base de nucleótidos o interacciones entre epítipo y sitio de enlace de anticuerpo.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención exhiben una actividad biológica ventajosa que se puede demostrar en las pruebas descritas en la presente invención, tal como, por ejemplo, ensayos basados en enzima. La medición de la actividad de quinasa es una técnica bien conocida por la persona experta en la técnica. Los sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad de quinasa que usan sustratos, por ejemplo histona (Alessi et al. (1996) FEBS Lett. 399(3): 333) o la proteína mielina básica, se describen en la literatura (Campos-González & Glenney (1992) JBC 267: 14535). Diversos sistemas de ensayo están disponibles para la identificación de inhibidores de quinasa. En el ensayo de proximidad de cintilación (Sorg et al. (2002) J Biomolecular Screening 7:11) y el ensayo de flashplate, la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato se miden usando ATP. En la presencia de un compuesto inhibidor, una señal radioactiva disminuida, o ninguna en absoluto, es detectable. Además, la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET) y tecnologías de polarización de fluorescencia (FP) son útiles como métodos de ensayo (Sills et al. (2002) J Biomolecular Screening 191). Otros métodos ELISA no radioactivos usan fosfo-anticuerpos específicos (phospho-ABs). El fosfo-AB enlaza únicamente el sustrato fosforilado. Este enlace se puede detectar por quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa.

25 El uso mencionado arriba de los compuestos puede tener lugar en modelos in vitro o in vivo. La susceptibilidad de una célula particular para tratar con los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar al probar in vitro. Típicamente, un cultivo de la célula se incuba con un compuesto de acuerdo con la invención en diversas concentraciones por un periodo de tiempo que es suficiente para permitir a los agentes activos inducir la muerte celular o inhibir la proliferación celular, vitalidad celular o migración, usualmente entre alrededor de una hora y una semana. Para la prueba in vitro, las células cultivadas de una muestra de biopsia se pueden usar. La cantidad de células restantes después del tratamiento se determina luego. El uso in vitro se lleva a cabo, en particular, en muestras de especies de mamíferos que están padeciendo de cáncer, tumores, metástasis, trastornos de angiogénesis, enfermedades retrovirales, enfermedades inmunitarias y/o procesos de envejecimiento patogénicos. El huésped o paciente puede pertenecer a cualquiera de las especies de mamíferos, por ejemplo a una de las especies de primate, en particular humanos, pero también a roedores (incluyendo ratones, ratas y hámsteres), conejos, caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para investigaciones experimentales, que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

La prueba de una pluralidad de compuestos específicos permite la selección del compuesto activo que parece la más adecuada para el tratamiento del paciente. La dosis in vivo del compuesto seleccionado se empareja ventajosamente a la susceptibilidad de la quinasa y/o severidad de la enfermedad del paciente teniendo en cuenta los datos in vitro, donde se produce un notable incremento de la eficacia terapéutica. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es por lo general considerablemente suficiente para reducir la población celular indeseable en el tejido diana, mientras que la viabilidad del paciente se mantiene. La siguiente revelación de la invención y modalidades de las mismas referentes al uso de los compuestos de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis, terapia y/o control del progreso es válido y se pueden aplicar sin restricciones al uso de los compuestos para la inhibición de la actividad de quinasa, si así se considera apropiado.

El tratamiento se continua generalmente hasta que haya ocurrido una reducción considerable, por ejemplo al menos alrededor del 50% de reducción de la célula cargada, y se puede continuar hasta que esencialmente no más células indeseables se detecten en el cuerpo. En pruebas de este tipo, los compuestos de acuerdo con la invención exhiben y causan un efecto inhibidor, que se documenta usualmente a través de valores IC_{50} en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo micromolar y más preferiblemente en el intervalo nanomolar. La quinasa se inhibe, en particular, en una extensión del 50% si la concentración de los compuestos es menor que 1 μM , preferiblemente menor que 0.5 μM , particularmente preferiblemente menor que 0.1 μM . Esta concentración se denomina valor IC_{50} .

La invención también hace referencia a un medicamento que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) o fórmulas parciales de la misma y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de las mismas, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones. La invención también hace referencia a una composición farmacéutica que comprende, como compuesto activo, una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) o fórmulas parciales de las mismas y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, junto con auxiliares farmacéuticamente compatibles.

Un "medicamento", "fármaco" y una "composición farmacéutica" o "formulación farmacéutica" aquí es cualquier composición que se puede emplear en la profilaxis, terapia, control de progreso o después del tratamiento de pacientes que, al menos temporalmente, exhiben una modificación patológica de la condición general o la condición de partes individuales del organismo del paciente, preferiblemente como una consecuencia de cáncer, tumores, metástasis, trastornos de angiogénesis, enfermedades retrovirales, enfermedades inmunitarias y/o procesos de envejecimiento acelerados, particularmente de forma preferible como una consecuencia de cáncer, tumores, metástasis y/o trastornos de angiogénesis.

Con objeto de incrementar la acción protectora o terapéutica de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden agregar adyuvantes farmacéuticamente tolerados. Para los propósitos de la invención, cualquier sustancia que facilita, mejora o modifica un efecto con los compuestos de acuerdo con la invención es un "adyuvante". Los adyuvantes conocidos son, por ejemplo, compuestos de aluminio, tal como, por ejemplo, hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, tal como, por ejemplo, QS 21, dipéptido de muramilo o tripéptido de muramilo, proteínas, tales como, por ejemplo, interferón gama o TNF, MF 59, fosfatidilcolina, escualeno o polioles. La co-aplicación de albúmina de huevo en adyuvante de Freund completo puede igualmente causar inmunidad mediada por célula aumentada, apoyando así la acción de anticuerpos neutralizantes formados. Puede aplicarse en paralelo o en un constructo además ADN que tiene una propiedad inmunoestimuladora, o que codifica una proteína con un efecto adyuvante, tal como, por ejemplo, una citoquina.

La introducción de la composición farmacéutica en una célula u organismo se puede efectuar de acuerdo con la invención de cualquier manera que permita a las quinasas ponerse en contacto con los compuestos presentes en la composición, como una consecuencia de lo cual se induce una respuesta. La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar oralmente, transdermalmente, transmucosalmente, transuretralmente, vaginalmente, rectalmente, pulmonarmente, enteralmente y/o parenteralmente. El tipo de administración seleccionada depende de la indicación, la dosis a administrarse, parámetros específicos individuales, etc. En particular, los diversos tipos de administración facilitan la terapia específica del sitio, que minimiza los efectos secundarios y reduce la dosis del compuesto activo. Muy particularmente las inyecciones preferidas son la inyección intradérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa. La administración se puede efectuar, por ejemplo, con la ayuda de las llamadas pistolas de vacunación o por medio de jeringas. También es posible preparar la sustancia como un aerosol, que se inhala por el organismo, preferiblemente un paciente humano.

Las formas de administración de la composición farmacéutica se preparan de acuerdo con el tipo deseado de administración en una dosificación adecuada y en una manera conocida por se usando los vehículos sólidos o líquidos convencionales y/o diluyentes y los asistentes usualmente empleados. Por lo tanto, los excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos por la persona experta en la técnica pueden básicamente formar parte de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, donde la cantidad de material de excipiente que se combina con el compuesto activo con objeto de preparar una dosificación única varía dependiendo del individuo a tratarse y del tipo de administración. Estos aditivos farmacéuticamente tolerados incluyen sales, soluciones

amortiguadoras, rellenos, estabilizadores, agentes formadores de complejo, antioxidantes, disolventes, aglutinadores, lubricantes, recubrimientos de comprimidos, saborizantes, pigmentos, conservadores, ajustadores y similares. Los ejemplos de excipientes de este tipo son agua, aceites vegetales, alcoholes de bencilo, alquilen glicol, polietilen glicol, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos, tal como, por ejemplo, lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina.

La formulación farmacéutica puede presentarse en forma de un comprimido, comprimido de película, grageas, pastillas, capsulas, píldoras, polvo, gránulos, jarabe, jugo, gotas, solución, dispersión, suspensión, supositorio, emulsión, implante, crema, gel, pomada, pasta, loción, suero, aceite, atomizador, aerosol, adhesivo, yeso o vendaje. Las formas de administración oral que se preparan son preferiblemente comprimidos, comprimidos de película, grageas, pastillas, capsulas, píldoras, polvos, gránulos, jarabes, jugos, gotas, soluciones, dispersiones o suspensiones – incluyendo como forma de depósito. Además, las formas de medicamento parenteral, tal como, por ejemplo, supositorios, suspensiones, emulsiones, implantes o soluciones, se deben considerar, preferiblemente las soluciones aceitosas o acuosas. Para una aplicación tópica, el compuesto activo del medicamento se formula en una manera convencional con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, celulosa microcristalina, y opcionalmente además asistentes, tal como, por ejemplo, hidratantes, para producir formulaciones sólidas que se pueden aplicar a la piel, tal como, por ejemplo, cremas, geles, pomadas, pastas, polvos o emulsiones, o para producir formulaciones líquidas que se pueden aplicar a la piel, tal como, por ejemplo, soluciones, suspensiones, lociones, sueros, aceites, atomizadores o aerosoles. La composición farmacéutica se presenta preferiblemente en la forma de una solución de inyección. Para la preparación de la solución de inyección se pueden usar medios acuosos, tal como, por ejemplo, agua destilada o soluciones de sal fisiológica, donde estos últimos incluyen sales de adición ácida y básica. La composición farmacéutica también puede presentarse en la forma de una composición sólida, por ejemplo en el estado liofilizado, y luego se puede preparar antes de usar a través de la adición de un agente disolvente, tal como, por ejemplo, agua destilada. La persona experta en la técnica está familiarizada con los principios básicos de la preparación de liofilizados.

La concentración del compuesto activo en la formulación puede ser de 0.1 hasta 100 por ciento en peso. Es crucial que la composición farmacéutica comprenda, como compuesto activo, una cantidad efectiva del compuesto junto con los auxiliares farmacéuticamente compatibles. Los términos “cantidad efectiva” o “dosis efectiva” se usan intercambiablemente en la presente y denotan una cantidad del compuesto activo farmacéutico que tiene una acción profilácticamente o terapéuticamente pertinente en una enfermedad o cambio patológico en célula, tejido, órgano o mamífero. Una “acción profiláctica” impide el brote de una enfermedad o incluso la infección con un patógeno después del ingreso de representantes individuales de tal forma que la propagación posterior de las mismas se reduce considerablemente o incluso están completamente desactivadas. Una “acción profiláctica” también incluye un incremento en la función fisiológica normal. La profilaxis es aconsejable, en particular, si un individuo tiene predisposiciones para el inicio de las enfermedades mencionadas arriba, tal como, por ejemplo, una historia familiar, un defecto de gen o una enfermedad recientemente sobrevivida. Una “acción terapéuticamente relevante” libera en parte o por completo de uno, más de uno o todos los síntomas de la enfermedad o resulta en la reversión parcial o completa de uno, más de uno o todos los parámetros fisiológicos o bioquímicos que se asocian con la enfermedad o cambio patológico en el estado normal. El control de progreso se entiende también como un tipo de tratamiento terapéutico si los compuestos se administran en ciertos intervalos de tiempo, por ejemplo con objeto de eliminar completamente los síntomas de una enfermedad. La dosis respectiva o intervalo de dosis para la administración de los compuestos de acuerdo con la invención es suficientemente grande para alcanzar el efecto profiláctico o terapéutico deseado de inducción de una respuesta biológica o médica. En general, la dosis variará con la edad, constitución y género del paciente, y la severidad de la enfermedad se tendrá en cuenta. Se entiende que la dosis específica, frecuencia y duración de la administración son, además, dependientes de una multiplicidad de factores, tal como, por ejemplo, la focalización y capacidad de enlace de los compuestos, hábitos de alimentación del individuo a tratarse, tipo de administración, velocidad de excreción y combinación con otros fármacos. La dosis individual se puede ajustar tanto con respecto a la enfermedad primaria como también con respecto a la ocurrencia de cualquiera de las complicaciones. La dosis precisa se puede establecer por una persona experta en la técnica usando medios y métodos conocidos. Esta revelación de la invención es válida y se puede aplicar sin restricciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de la fórmula (I), si así se considera apropiado.

En una modalidad de la invención, los compuestos se administran en una dosis de 0.01 mg hasta 1 g por unidad de dosificación, preferiblemente entre 1 hasta 700 mg, en particular preferiblemente desde 5 hasta 100 mg. La dosis diaria es en particular entre 0.02 y 100 mg/kg de peso corporal.

Con objeto de apoyar el efecto terapéutico, la composición farmacéutica puede, en una modalidad de la invención, comprender también uno o más compuestos activos adicionales, donde la administración simultánea o sucesiva es concebible. El efecto terapéutico de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede consistir, por ejemplo, en ciertos agentes anticancerígenos que tienen una mejor acción a través de la inhibición de ADN-PK como un efecto secundario deseado o en el número de efectos secundarios de estos medicamentos que se reducen por la reducción en la dosis.

En una modalidad preferida de la invención, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se combina con un agente anticancerígeno. Dentro de este marco, el término "agente anticancerígeno" hace referencia a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer, tumores, metástasis y/o trastornos de angiogénesis para el propósito de tratamiento del cáncer. El agente anticancerígeno es en particular seleccionado preferiblemente del grupo que comprende citoquinas, quimioquinas, agentes pro-apoptóticos, interferones, compuestos radioactivos, moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógeno, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos, agentes citoestáticos, inhibidores de transferasa de proteína de prenilo e inhibidores de angiogénesis o combinaciones de los mismos. Se considera preferente que el agente anticancerígeno modifique, en particular reduzca, el ácido nucleico y/o metabolismo de proteína, división celular, replicación de ADN, purina, pirimidina y/o biosíntesis de aminoácido, expresión de gen, transformación de mRNA, síntesis de proteína, apoptosis o combinaciones de las mismas.

La invención también se puede practicar como un kit que comprende los compuestos de acuerdo con la invención. El kit consiste en envases separados de (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y (b) una cantidad efectiva de un compuesto activo adicional. El kit comprende recipientes adecuados, tal como, por ejemplo, cajas o cartones, botellas individuales, bolsas o ampollas. El kit puede, por ejemplo, comprender ampollas separadas, donde cada una contiene una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente utilizables, tautómeros y/o estereoisómeros de las mismas, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de un compuesto activo adicional del medicamento en forma disuelta o liofilizada. El kit de la invención también puede contener un artículo que posee instrucciones escritas o que indica instrucciones escritas para el usuario que explican el manejo de los compuestos de la invención.

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) o fórmulas parciales de las mismas y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, se usan para la profilaxis, terapia y/o control del progreso de enfermedades que se causan, promueven y/o propagan por la actividad de proteínas quinasas de serina/treonina. La presente invención por lo tanto también hace referencia al uso de compuestos de la fórmula (I) o fórmulas parciales de las mismas y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para la profilaxis, terapia y/o control del progreso de enfermedades que se causan, promueven y/o propagan por la actividad de proteínas quinasas de serina/treonina. De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) o fórmulas parciales de las mismas y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, son adecuados para usar en la profilaxis, terapia y/o control de progreso de enfermedades que se originan, promueven y/o propagan por la actividad de proteínas quinasas de serina/treonina. Para la identificación de una trayectoria de señalización correspondiente y con objeto de detectar interacciones entre diversas trayectorias de señalización, los modelos adecuados o sistemas de modelo se han desarrollado, por ejemplo modelos de cultivo celular (Khwaja et al. (1997) EMBO 16: 2783) y modelos de animales transgénicos (White et al. (2001) Oncogene 20: 7064). Con objeto de determinar ciertas etapas en la cascada de señalización, los compuestos de interacción pueden usarse con objeto de modular la señal (Stephens et al. (2000) Biochemical J 351: 95). Además, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar como reactivos para la prueba de trayectorias de señalización dependientes de quinasa en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud. Como se discute en la presente, estas trayectorias de señalización son relevantes para diversas enfermedades. En consecuencia, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en la profilaxis, terapia y/o control de progreso de enfermedades que son dependientes en trayectorias de señalización con participación por proteínas quinasas de serina/treonina.

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) o fórmulas parciales de las mismas y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, son adecuados para usar en la profilaxis, terapia y/o control de progreso de cáncer, tumores, metástasis, trastornos de angiogénesis, enfermedades retrovirales y/o enfermedades inmunitarias, en cáncer, tumores, metástasis y/o trastornos de angiogénesis particulares. De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) o fórmulas parciales de las mismas y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, también son adecuados para usar en la desaceleración de procesos de envejecimiento, donde la desaceleración se lleva a cabo con referencia a la comparación de la duración de la vida del huésped o células tratadas, cultivos celulares, tejidos u órganos de los mismos con controles positivos o negativos correspondientes y/o estadísticas. No hace falta decir que el huésped de los compuestos farmacéuticos también se incluye en el alcance de protección de la presente invención.

El tumor es, en particular, seleccionado del grupo de enfermedades de epitelio escamoso, vejiga, estómago, riñones, cabeza, cuello, esófago, cuello de útero, tiroide, intestino, hígado, cerebro, próstata, tracto urogenital, sistema linfático, laringe, pulmón, piel, sangre y sistema inmunitario, y/o el cáncer se selecciona del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de célula pequeña, cáncer pancreático, glioblastoma,

carcinoma del intestino, carcinoma de mama, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin y linfoma de no Hodgkin.

Una modalidad adicional de la presente invención hace referencia a los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con radioterapia y/o con al menos un compuesto activo adicional, preferiblemente en combinación con radioterapia y/o un agente anticancerígeno. Los métodos de irradiación industriales que se usan clínicamente preferiblemente incluyen irradiación de fotones (radiación de rayos X/gama electromagnética, clásica), irradiación de protones, irradiación de iones pesados (carbono ionizado) e irradiación de neutrones, sin que se restrinja a los mismos. Estas radioterapias y otras terapias de irradiación adecuadas en el sentido de la invención son conocidas por la persona experta en la técnica, tal como, por ejemplo, de Herrmann et al. (2006) *Klinische Strahlen-biologie [Clinical Radiation Biology]*, Elsevier Munich, 4th Edition, 67-68; Bhide & Nutting (2010) *BMC Medicine* 8: 25; Choi & Hung (2010) *Current Urology Reports* 11(3): 172. Como la aplicación más frecuente, la irradiación de fotones se ha refinado técnicamente por el método de IMRT (radioterapia modulada por intensidad) y por métodos de formación de imágenes (radioterapia conformal tridimensional) en planificación de radiación y desempeño para el enfoque más preciso posible. Los compuestos de acuerdo con la invención alcanzan efectos sinérgicos en quimioterapias de cáncer existentes e irradiaciones y/o restauran la eficacia de quimioterapias y radiaciones de cáncer existentes. La acción sinérgica de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia se describe en el estado del arte (WO 00/61186). Los compuestos activos adicionales de los medicamentos, preferentemente, son en particular agentes quimioterapéuticos que inhiben la angiogénesis y por lo tanto impiden el crecimiento y propagación de células tumorales. Los ejemplos de los mismos son inhibidores del receptor VEGF, que comprenden ribozimas y antisentido que se dirigen a receptores VEGF, así como angiostatina y endostatina. Los ejemplos adicionales de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con los compuestos de acuerdo con la invención generalmente incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxina, una enzima antineoplásica, un inhibidor de topoisomerasa, procarbazona, mitoxantrona o complejos de coordinación de platino. En otra modalidad, el agente anticancerígeno particularmente se selecciona preferiblemente del grupo de modulador de receptor de estrógeno, modulador de receptor de andrógeno, modulador de receptor retinoide, agente citotóxico, agente citoestático, inhibidor de transferasa de proteína prenilo e inhibidor de angiogénesis. Además, la revelación anterior de la invención y modalidades de las mismas referentes a la composición farmacéutica es válida y se puede aplicar sin restricciones a la segunda indicación médica, si así se considera apropiado. Una modalidad particularmente muy preferida abarca los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con la radioterapia y/o un agente citoestático.

También una modalidad adicional de la invención hace referencia al uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la sensibilización de células de cáncer para agentes anticancerígenos y/o radiación por ionización, con la condición de que la sensibilización no tenga lugar in vivo en el cuerpo humano o animal. La sensibilización preferiblemente se lleva a cabo ex vivo o in vitro al administrar los compuestos a células, cultivos celulares, tejidos u órganos que comprenden proteínas quinasas de serina/treonina. El uso ex vivo se usa, en particular, en el caso de células animales que se originan de un organismo animal que está afectado por una enfermedad que se selecciona del grupo de cáncer, tumores, metástasis y/o trastornos de angiogénesis. Las células tratadas ex vivo pueden ya sea continuar manteniéndose en cultivo para investigaciones posteriores o transferirse en un animal, que pueden ser el animal hospedero u otro animal. La sensibilización ex vivo de acuerdo con la invención es particularmente ventajosa para probar la acción específica de los compuestos, de modo que la dosis in vivo se puede ajustar previamente de forma correspondiente con la evaluación de estos datos ex vivo. Como un resultado de los mismos, el efecto terapéutico se incrementa significativamente.

La invención indica además un método para la profilaxis, terapia y/o control del progreso de cáncer, tumores, metástasis, trastornos de angiogénesis, enfermedades retrovirales, enfermedades inmunitarias y/o procesos de envejecimiento en el cual una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, se administra a un sujeto que se trata. Los sujetos preferidos en el sentido de la invención son humanos o animales, en particular y preferiblemente humanos. La persona experta sabe que puede administrar los compuestos de acuerdo con la invención, los cuales por supuesto también pueden usarse como la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en diversas dosis en un organismo, en particular en un paciente humano. La cantidad efectiva y el tipo de administración pueden ser determinados por la persona experta en la técnica por experimentos de rutina. La revelación anterior de la invención y las modalidades de las mismas son válidas y se pueden aplicar sin restricciones al método de tratamiento, si así se considera apropiado.

Todos los constituyentes o componentes mencionados, así como constituyentes o componentes adicionales, son familiares para la persona experta en la técnica y pueden experimentar una modalidad específica para la revelación de acuerdo con la invención en experimentos de rutina. Todos los documentos citados en la descripción deben incorporarse en su totalidad en la descripción de la presente invención, como referencia.

Como parte de la invención presentada aquí, los compuestos de pirazoloquinolina novedosos de la fórmula (I) se proporcionaron por primera vez. Los compuestos de acuerdo con la invención controlan las proteínas quinasas de

serina/treonina, en particular ADN-PK, de forma afín y/o selectivamente. Los compuestos de la fórmula (I) y derivados de las mismas se distinguen por especificidad y estabilidad alta, bajos costos de preparación y fácil manejo. Estas propiedades forman la base para un modo reproducible de acción, incluyendo la ausencia de reactividades cruzadas, y fiabilidad e interacción seguras con las estructuras objetivas correspondientes. La invención también incluye el uso de los derivados de pirazoloquinolina presentes para la inhibición, regulación y/o modulación de la cascada de señalización de proteínas quinasas de serina/treonina, en particular ADN-PK, y por lo tanto ofrece herramientas novedosas para investigación y/o diagnóstico.

Los medicamentos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y el uso de estos compuestos para el tratamiento de trastornos promovidos por quinasa son, además, un enfoque muy prometedor para un espectro amplio de terapias, permitiendo alivio directo e inmediato de síntomas a alcanzarse en humanos y animales. Esto es particularmente ventajoso para combatir de forma efectiva diversas enfermedades, tal como cáncer, ya sea como monoterapia o en combinación con otras terapias antineoplásicas. La participación clave por ADN-PK en procesos de reparación de ADN y la evidencia de que los inhibidores ADN-PK permiten a las células de mamífero convertirse en más sensibles a la radiación permite el uso terapéutico de ADN-PK o ADN-PK/ATM o inhibidores específicos de ATM como parte del tratamiento de, por ejemplo, tumores de cáncer sólidos por radioterapia y/o quimioterapia dirigida a ADN-DSBs. Los compuestos de la fórmula (I), sales, isómeros, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, racematos, derivados, profármacos y/o metabolitos de los mismos son efectivos no sólo en el caso de cuadros de enfermedad clínica, sino igualmente en el diagnóstico y terapia de todas las enfermedades en conexión con la cascada de señalización ADN-PK, en particular con respecto a la inhibición de la proliferación celular y migración. Además, los inhibidores de acuerdo con la invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades retrovirales a través de la supresión de integración retroviral (R. Daniel (1999) Science 284: 644). Finalmente, los inhibidores de acuerdo con la invención se pueden emplear como inmunomoduladores y moduladores de mantenimiento telomérico. Los inhibidores de bajo peso molecular se usan individualmente y/o en combinación con otras medidas de tratamiento, tal como, por ejemplo, intervenciones quirúrgicas, inmunoterapia, radioterapia y/o quimioterapia. Estos últimos hacen referencia a una diana terapéutica con cualquier NME deseado (esto es, NCE y/o NBE) como monoterapia y/o terapia de combinación en diana/fuera de diana.

Debido a su sorprendente fuerza y/o inhibición selectiva de enzimas que regulan los procesos celulares por medio de la reparación de dsADN, los compuestos de la invención se pueden administrar ventajosamente en dosis bajas, mientras que alcanzan una eficacia biológica similar o aún superior comparada con los inhibidores menos potentes o menos selectivos del estado del arte. La dosis reducida también se acompaña de efectos secundarios reducidos o no terapéuticos. Además, la inhibición altamente selectiva a través de los compuestos de acuerdo con la invención también se refleja en una reducción de los efectos secundarios indeseados, que es independiente de la dosis.

Se entiende que esta invención no se limita a los compuestos sintéticos, composiciones farmacéuticas, usos y métodos como se describe en la presente, ya que tales cosas se pueden variar. Es además evidente que la terminología usada aquí sirve exclusivamente para el propósito de la descripción de modalidades particulares y no se pretende restringir el alcance de la protección de la invención. Como se usa aquí en la especificación, incluyendo las reivindicaciones adjuntas, las formas de la palabra en el singular, tal como, por ejemplo, "un/una" o "el/la", incluyen el equivalente en el plural, con tal de que en el contexto no se indique específicamente de otra manera. Por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un compuesto simple o una pluralidad de compuestos, que pueden a su vez ser idénticas o diferentes, o la referencia a "un método" incluye etapas equivalentes y métodos que son conocidos por la persona experta en la técnica.

La invención se explica en mayor detalle abajo con referencia a ejemplos no limitativos de modalidades específicas. Los ejemplos deberían, en particular, interpretarse de manera no restrictiva en cuanto a las combinaciones de características específicamente ilustradas, sino que por el contrario las características ilustrativas pueden a su vez combinarse libremente siempre que el objeto de la invención se alcance.

Tanto con respecto a lo antes indicado como también a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "trabajo convencional" significa: si es necesario se agrega agua, el pH se ajusta, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

RMN (1H) se efectuó con los siguientes parámetros.

Instrumentos: Bruker Avance DRX 500, Bruker Avance 400, Bruker DPX 300

Referencia: TMS

TD (dominio de tiempo = número de puntos de datos o resolución digital): 65536

Disolvente: DMSO d6

NS (número de exploraciones): 32

SF (frecuencia de espectrómetro = frecuencia de transmisión): 500 MHz

TE (temperatura): 303 K

5 HPLC-MS se efectuó con los siguientes parámetros.

Instrumento: Agilent Technologies serie 1200

Métodos: ESI1ROD.M y POLAR.M (3.8 min., gradiente de disolvente)

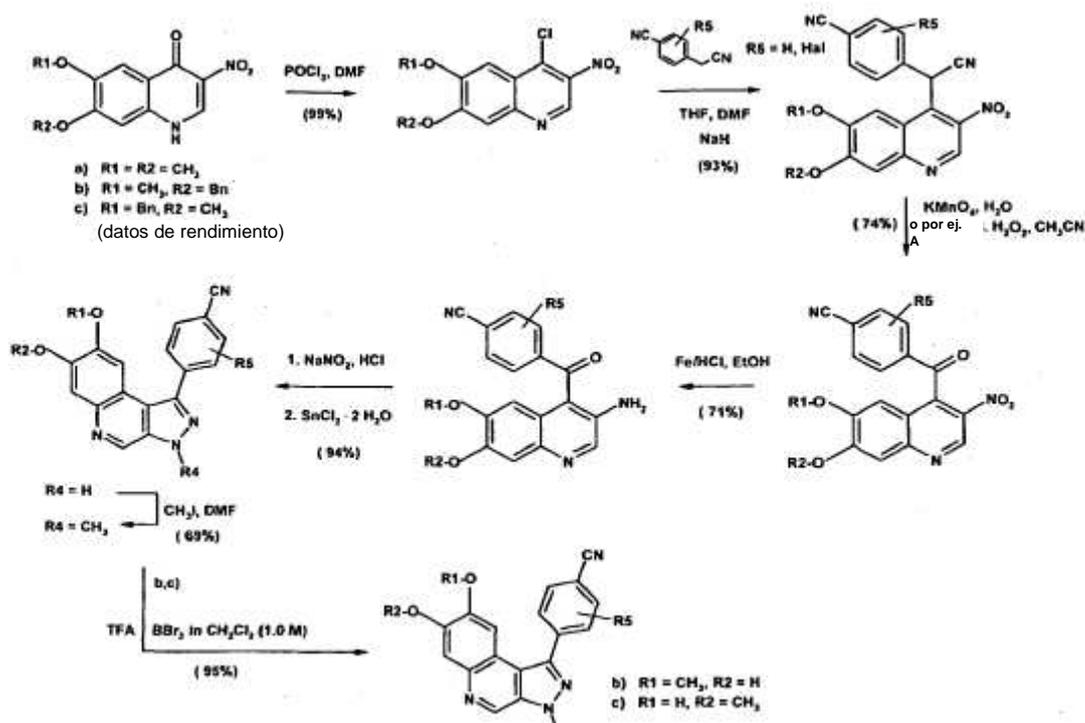
Columna: ChromolithSpeedROD RP18e50-4.6

Disolvente: acetonitrilo + 0.05% de HCOOH/agua desionizada + 0.04% de HCOOH

10 Detección de longitud de onda: 220 nm

MS tipo: API-ES

EJEMPLO 1: Síntesis de 4-(8-hidroxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzonitrilo



15 6-benciloxi-7-metoxi-3-nitro-1H-quinolin-4-ona (9.10 g, 27.89 mmoles, cf. Acta Pharmacologica Sinica (2008) 29(12): 1529) se suspende en N,N-dimetilformamida seca (70 ml). El cloruro de fosforilo (2.82 ml, 30.68 mmoles) se agrega posteriormente, y la mezcla se calienta a 100°C por 30 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción se agrega a 500 ml de agua con hielo con agitación, y la mezcla se agita por 30 min adicionales. El precipitado formado se filtra completamente con succión, se lava con agua y se seca en vacío, con 6 benciloxi-4-cloro-7-metoxi-3-nitroquinolina (9.57 g, 27.76 mmoles) siendo aislado como un sólido beige pálido con punto de fusión 169.6°C. MS: 345.1 (M+H⁺), TLC (HPTLC): R_f = 0.44 (ciclohexano/acetato de etilo 2:1 partes por volumen).

20

Bajo una atmósfera de nitrógeno, 4 cianofenilacetonitrilo (3.86 g, 27.12 mmoles) se disuelve en tetrahidrofurano seco (185 ml). El hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite de parafina, 2.17 g, 54.25 mmoles) se agrega

posteriormente en porciones con enfriamiento en baño de hielo, y la mezcla se agita por 30 min adicionales. Una suspensión de 6 benciloxi-4-cloro-7-metoxi-3-nitro-quinolina (9.35 g, 27.12 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agrega entonces a temperatura ambiente, y la mezcla se agita posteriormente por 2 h adicionales. Cuando la reacción está completa, la mezcla se agrega a 2.5 l de agua y se neutraliza usando ácido clorhídrico 1.0 M con agitación vigorosa. Después de agitar por 30 min, la suspensión se hace ácida hasta alrededor de pH 2, y, después de 30 min adicionales, el precipitado obtenido se filtra completamente con succión, se enjuaga con agua y se seca durante la noche en alto vacío. El producto crudo se purifica posteriormente sobre gel de sílice instantáneo (gradiente de disolvente ciclohexano / 0 50% por vol. de acetato de etilo), dando 4 [(6-benciloxi-7-metoxi-3-nitroquinolin-4-il)-cianometil]-benzonitrilo (11.31 g, 25.11 mmoles) como un sólido que tiene un punto de fusión de 147.9°C. MS: 451.1 (M+H⁺), TLC (HPTLC) (HPTLC): R_f = 0.68 (ciclohexano/acetato de etilo 1:1 partes por volumen).

4-[(6-benciloxi-7-metoxi-3-nitroquinolin-4-il)-cianometil]benzonitrilo (5.0 g, 11.1 mmoles) se suspende en agua (250 ml) y calienta hasta hervir. Se agrega permanganato de potasio (5.26 g, 33.3 mmoles) posteriormente en porciones a tal relación que la adición posterior sólo se hace cuando la previa se ha decolorado (tiempo necesario: alrededor de 2.5 h). La mezcla se calienta entonces bajo reflujo por 2 h adicionales. Después de enfriar hasta alrededor de 60°C, la mezcla se filtra con succión. El filtrado acuoso se descarta, la torta de filtración se suspende cuatro veces en N,N-dimetilformamida (250 ml cada vez) y filtra completamente con succión (monitoreo de producto por TLC (HPTLC)). Las soluciones DMF combinadas se hacen ácidas hasta alrededor de pH 4 usando ácido clorhídrico 1.0 M (cambio de color) y evaporan hasta secarse en vacío, dando un aceite. El residuo se toma en tetrahidrofurano (5.0 ml), y se agrega acetato de etilo (100 ml) posteriormente, la mezcla se agita por 30 min, y posteriormente se enfría en un baño de hielo. El precipitado obtenido se filtra completamente con succión y se seca en alto vacío, dando el 4 (6-benciloxi-7-metoxi-3-nitroquinolin-4-carbonil)benzonitrilo (3.61 g, 8.22 mmoles) como un sólido que tiene un punto de fusión de 262°C. MS: 440.1 (M+H⁺), TLC (HPTLC) (HPTLC): R_f = 0.44 (ciclohexano/acetato de etilo 1:1 partes por volumen).

4-(6-Benciloxi-7-metoxi-3-nitroquinolin-4-carbonil)-benzonitrilo (8.82 g, 20.07 mmoles), polvo de hierro (11.21 g, 200.7 mmoles) y ácido clorhídrico 2.0 M (22.76 ml) se suspenden en metanol (455 ml) (motor agitador) y calienta a 66°C por 18 h. Cuando la reacción está completa (Monitoreo por TLC (HPTLC)), el material sólido se filtra completamente a través de diatomita con succión y se enjuaga con tetrahidrofurano (500 ml). El filtrado se evapora hasta la mitad de su volumen en vacío. Se agrega solución de NaCl semi-saturada (300 ml) posteriormente, y la mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo (300 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran con succión y evaporan hasta secarse en vacío. El residuo obtenido se disuelve en acetato de etilo y se filtra a través de un poco de gel de sílice instantáneo. El filtrado se evapora en vacío, el residuo se suspende en acetato de etilo (70 ml) y etanol (20 ml), posteriormente se filtra completamente con succión y se seca en alto vacío, dando el 4 (3-amino-6-benciloxi-7-metoxiquinolin-4-carbonil)-benzonitrilo (5.83 g, 14.23 mmoles) como un sólido que tiene un punto de fusión de 192.6°C. MS: 410.1 (M+H⁺), TLC (HPTLC): R_f = 0.36 (acetato de etilo).

Una solución de nitrito de sodio (483 mg, 6.99 mmoles) en agua (2.5 ml) se agrega gota a gota durante el curso de 1.5 h a (-)10°C a una suspensión de 4 (3-amino-6-benciloxi-7-metoxi-quinolin-4-carbonil)benzonitrilo (2.60 g, 6.35 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (50 ml). La mezcla se agita posteriormente por 30 min adicionales. Una solución de dihidrato de cloruro de estaño (II) (5.02 g, 22.23 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (3.8 ml) se agrega entonces a (-) 5°C. La suspensión obtenida se agita a temperatura ambiente por 1 h, posteriormente se diluye con agua (500 ml), se agita por 30 min y se filtra con succión. La torta de filtración se enjuaga con agua y se seca en alto vacío, dando el 4 (8-benciloxi-7-metoxi-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il)-benzonitrilo (2.42 g, 5.95 mmoles) como un sólido que tiene un punto de fusión de 222.8°C (descomposición). MS: 407.1 (M+H⁺), TLC (HPTLC): R_f = 0.27 (acetato de etilo).

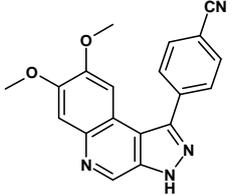
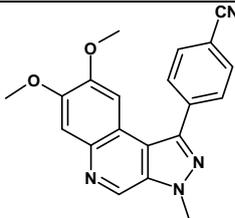
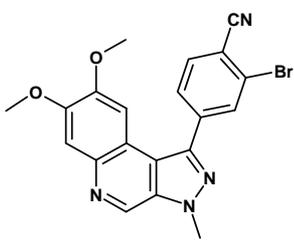
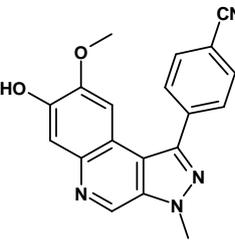
4-(8-benciloxi-7-metoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il) benzonitrilo (2.50 g, 6.15 mmoles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (72 ml). Se agregan posteriormente K₂CO₃ (1.70 g, 12.3 mmoles) y yodometano (421 µl, 6.76 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agita por 18 h (Monitoreo por TLC (HPTLC)). La mezcla se agrega entonces a agua (500 ml) y se agita por 30 min. El precipitado obtenido se filtra completamente con succión y se procesa por cromatografía sobre gel de sílice instantáneo (120 g, gradiente de disolvente ciclohexano / 0 100% por vol. de acetato de etilo / 0 40% por vol. de etanol). El residuo de las fracciones de producto se suspende en 2-propanol, se filtra completamente con succión y se seca en alto vacío, dando 4 (8-benciloxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzonitrilo (1.79 g, 4.27 mmoles) como un sólido que tiene a punto de fusión de 230.4°C. MS: 421.1 (M+H⁺), TLC (HPTLC): R_f = 0.44 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen). (Nota: 4 (8-benciloxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il)-benzonitrilo / 4 (8-benciloxi-7-metoxi-2-metil-2H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il)-benzonitrilo alrededor de 3:1, proporciones de producto crudo)

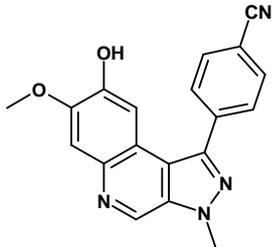
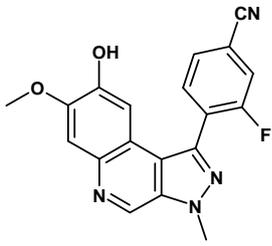
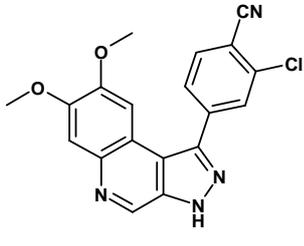
Una solución de tribromuro de boro 1.0 M en diclorometano (38.2 ml, 38.2 mmoles) se agrega lentamente gota a gota a una solución de 4 (8-benciloxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il)benzonitrilo (3.82 g, 9.09 mmoles) en ácido trifluoroacético (38 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno con enfriamiento en baño de hielo. Cuando se completa la adición, la mezcla se agita posteriormente por 30 min adicionales. Cuando la reacción está completa (revisión por HPLC-MS), la mezcla de reacción se agrega cuidadosamente al agua (800 ml) y extrae dos

5 veces con acetato de etilo (200 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (150 ml) y solución de NaHCO_3 semi-saturada (200 ml), posteriormente se seca usando Na_2SO_4 y se filtra con succión. El filtrado se evapora en vacío, se suspende en un poco de etanol, se filtra completamente con succión y se seca en alto vacío, dando el compuesto del título 4 (8-hidroxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il)benzocitrilo (2.86 g, 8.66 mmoles) como un sólido que tiene un punto de fusión de 288.9°C. MS: 331.1 ($\text{M}+\text{H}^+$), TLC (HPTLC): $R_f = 0.34$ (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen).

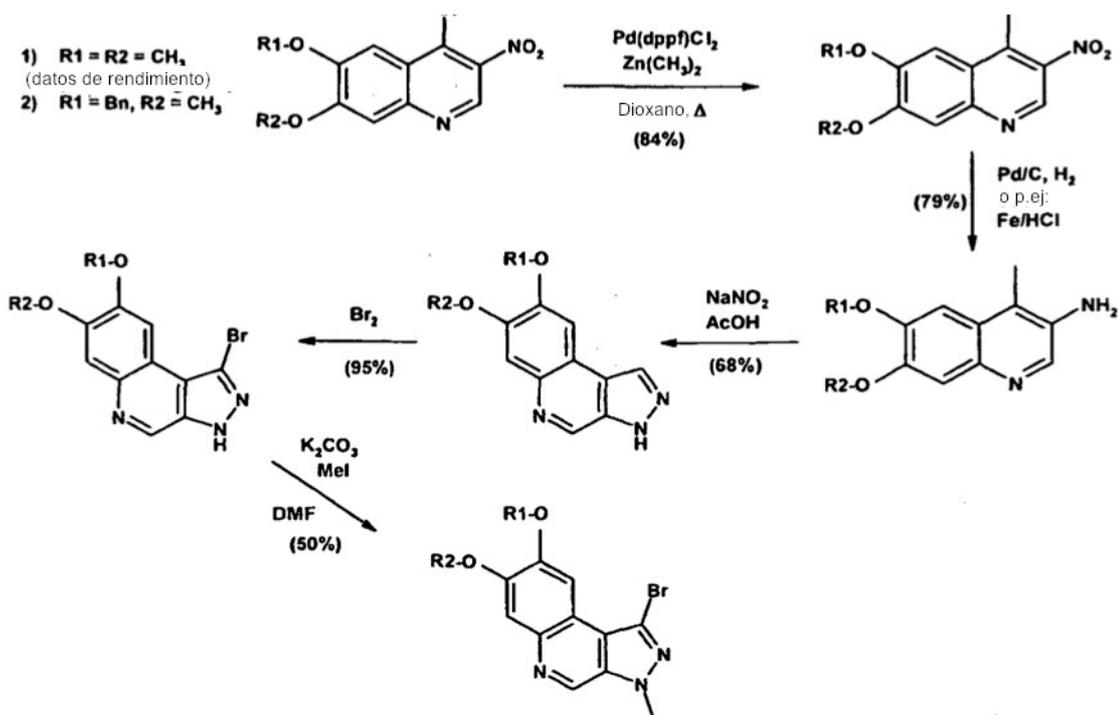
Los compuestos que se preparan de acuerdo con el Ejemplo 1 se muestran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2 Compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IE)

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC_{50} ADN- PK [μM]
1		4-(7,8-Dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzocitrilo	MS: 330.9 ($\text{M}+\text{H}^+$), TLC (HPTLC): $R_f = 0.37$ (acetato de etilo)	< 0.1
2		4-(7,8-Dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzocitrilo	MS: 345.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), TLC (HPTLC): $R_f = 0.21$ (acetato de etilo)	< 0.1
3		2-Bromo-4-(7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzocitrilo	MS: 423.0/425.0 ($\text{M}+\text{H}^+$), TLC (HPTLC): $R_f = 0.44$ (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1
4		4-(7-Hidroxi-8-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzocitrilo	MS: 331.1 ($\text{M}+\text{H}^+$), TLC (HPTLC): $R_f = 0.44$ (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN- PK [μM]
5		4-(8-Hidroxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzocitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9.43 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.93 – 7.91 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).	< 0.1
6		3-Fluoro-4-(8-hidroxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzocitrilo	MS: 349.1 (M+H ⁺), TLC (HPTLC): R _f = 0.33 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1
7		2-Cloro-4-(7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzocitrilo	MS: 365.0 (M+H ⁺ , distribución de isótopo monocloro), TLC (HPTLC): R _f = 0.49 (acetato de etilo)	< 0.1

EJEMPLO 2: Síntesis de 1-bromo-7,8-dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolina



Zn(CH₃)₂ (1.2 M en tolueno, 15.35 ml, 18.43 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (2.28g, 2.92 mmoles) se agregan a una solución de 4 cloro-6,7-dimetoxi-3-nitroquinolina (7.5 g, 27.92 mmoles) en dioxano libre de agua y oxígeno (200 ml, pretratamiento: se pasa gas de nitrógeno a través de éste por 30 min). La mezcla de reacción se calienta a 80°C por 8 h, dando una solución. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agrega agua (65 ml) lentamente, y la mezcla se extrae con acetato de etilo (60 ml). Después de la separación, la fase orgánica se lava con un poco de ácido clorhídrico (1.0 M, 5 ml). La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo (60 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran con succión y evaporan hasta secarse en vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice instantáneo (disolvente ciclohexano / acetato de etilo 2:1, partes por volumen), dando 6,7-dimetoxi-4-metil-3-nitro-quinolina (5.82 g, 23.44 mmoles) como un sólido. MS: 249.0 (M+H⁺), TLC (HPTLC): R_f = 0.45 (ciclo-hexano/acetato de etilo 1:1, partes por volumen).

6,7-dimetoxi-4-metil-3-nitroquinolina (5.80 g, 23.36 mmoles) se disuelve en tetrahidrofurano (60 ml). Se agrega paladio en carbono (5%, 2.90 g, humedecido con agua) posteriormente, y la suspensión se agita de forma turbulenta en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente por 16 h. Cuando la reacción está completa, el material sólido se filtra completamente con succión a través de diatomita y se enjuaga con tetrahidrofurano. El filtrado se evapora hasta secarse en vacío, dando 3-amino-6,7-dimetoxi-4-metilquinolina (4.05 g, 18.56 mmoles) como un sólido. MS: 219.0 (M+H⁺), TLC (HPTLC): R_f = 0.35 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen).

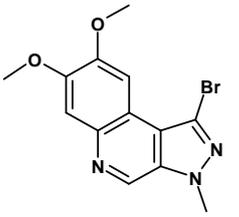
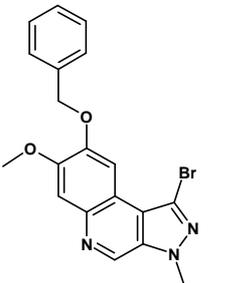
Nitrito de sodio (1.28 g, 18.60 mmoles), disuelto en agua (2.5 ml), se agrega a una solución de 3-amino-6,7-dimetoxi-4-metilquinolina (2.70 g, 12.39 mmoles) en ácido acético glacial (90 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 3 h. Cuando la reacción está completa, la mezcla se evapora en vacío. El residuo se toma en agua, se filtra y se enjuaga con agua. El filtrado se evapora hasta secarse en vacío. El residuo obtenido se filtra completamente con succión un número de veces a través de un poco de gel de sílice instantáneo en una frita con ciclo-hexano/acetato de etilo 4:1 (partes por volumen) con objeto de remover impurezas. El filtrado se descarta. La torta de filtración se lava posteriormente con acetato de etilo/0-10% por vol. de etanol, y el filtrado se evapora hasta secarse en vacío, dando 7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolina (2.29 g, pureza 85%, 8.48 mmoles) como un sólido. MS: 230.0 (M+H⁺), TLC (HPTLC): R_f = 0.45 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen).

7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolina (500 mg, 2.18 mmoles) se disuelve en agua (40 ml). Se agrega bromo (220 µl, 4.36 mmoles) posteriormente gota a gota a temperatura ambiente con exclusión de luz. La solución de reacción se agita entonces por 1 h. Cuando la reacción está completa, la mezcla se evapora hasta secarse en vacío, dando 1-bromo-7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolina (752 mg, pureza 85%, 2.07 mmoles) como un sólido. MS: 308.0 / 310.0 (M+H⁺, distribución de isótopo de monobromo), TLC (HPTLC): R_f = 0.50 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen).

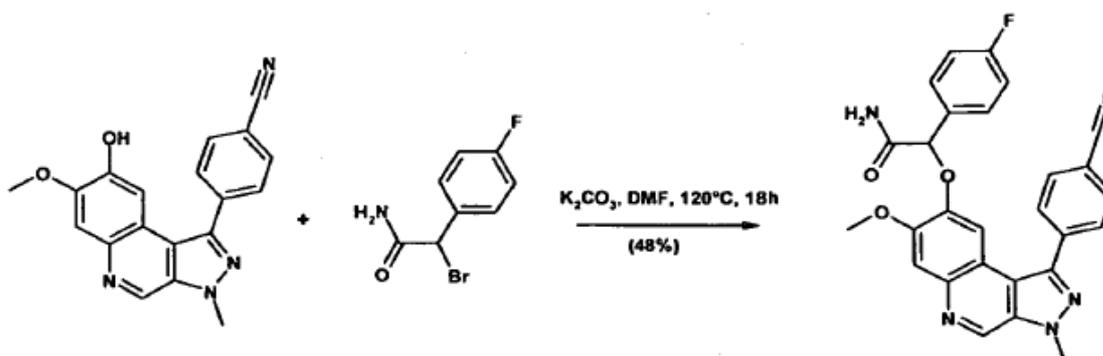
Carbonato de potasio (270 mg, 1.95 mmol) y yoduro de metilo (78 µl, 1.27 mmol) se agregan a temperatura ambiente a una solución de 1-bromo-7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolina (300 mg, 972 µmoles) en N,N-dimetilformamida anhidro (36 ml). La mezcla de reacción se agita posteriormente a temperatura ambiente por 18 h.

- 5 Cuando la reacción está completa, la mezcla se vacía en agua (150 ml) y se diluye con acetato de etilo (150 ml). Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran con succión, y el filtrado se evapora hasta secarse en vacío, dando 282 mg (876 μmoles) de una mezcla del compuesto del título (R_f = 0.45) y 1 bromo-7,8-dimetoxi-2-metil-2H-pirazol[3,4-c]-quinolina (R_f = 0.55) en la relación de mezclado 3:1. Para purificación, la mezcla de regioisómero se disuelve en acetato de etilo caliente de tal manera que es suficiente un volumen mínimo de disolvente para la disolución completa. La solución se enfría de forma lenta posteriormente hasta 0°C, dando un precipitado de 1 bromo-7,8-dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolina pura (125 mg). Después de filtración con succión, el filtrado (mezcla de regioisómero alrededor de 1:1), evaporado en vacío, es disuelto de nuevo en acetato de etilo caliente, y un poco de ciclohexano se agrega a la solución. Después de 24 h, el precipitado obtenido se filtra completamente con succión, dando 1 bromo-7,8-dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolina adicional (31 mg). Los lotes de cristal combinados se secan en alto vacío, dando el compuesto del título 1 bromo-7,8-dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolina (156 mg, 484 μmoles) que tiene un punto de fusión de 235.5°C. MS: 322.0 / 324.0 (M+H⁺, distribución de isótopo de monobromo), TLC (HPTLC): R_f = 0.45 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen).
- 10
- 15 Los compuestos que se preparan de acuerdo con los procedimientos sintéticos a partir del Ejemplo 1 y 2 se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3 Compuestos de la fórmula (III)

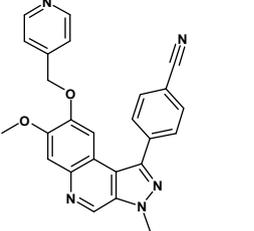
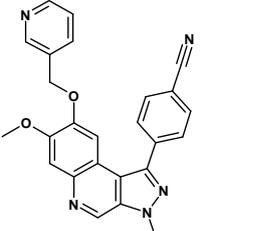
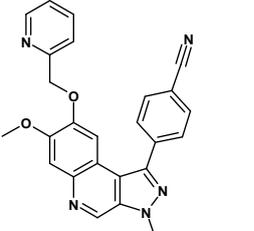
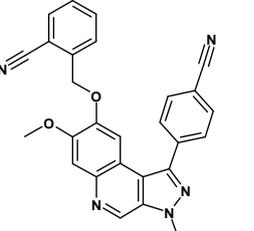
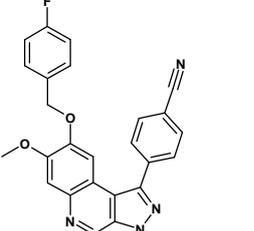
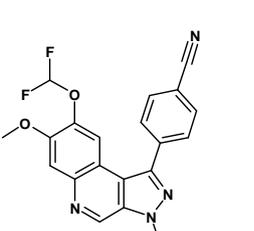
No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis
3-1		1-Bromo-7,8-dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolina	MS: 322.0 / 324.0 (M+H ⁺) TLC (HPTLC): R _f = 0.45 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)
3-2		8-Benciloxi-1-bromo-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolina	MS: 398.0 / 400.0 (M+H ⁺) TLC (HPTLC): R _f = 0.62 (acetato de etilo/etanol 5:1, partes por volumen)

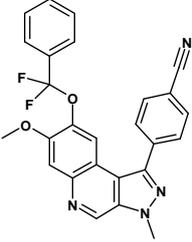
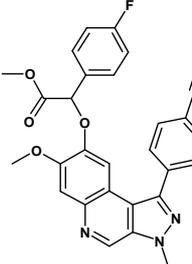
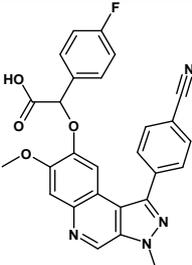
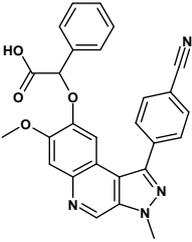
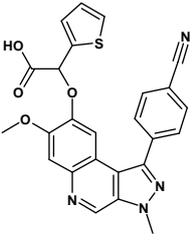
- 20 **EJEMPLO 3: Síntesis de 2-[1-(4-cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-2-(4-fluorofenil)acetamida**

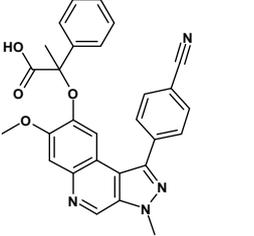
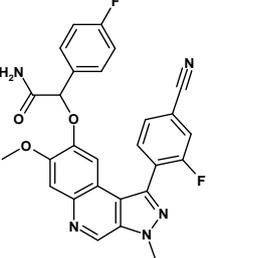
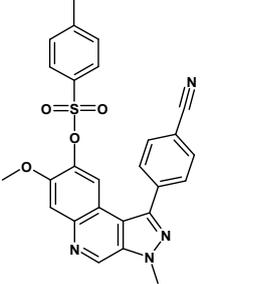
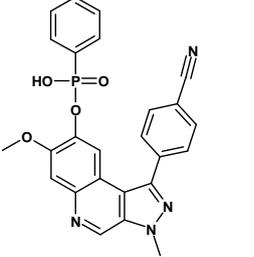
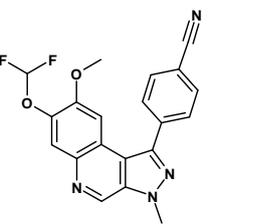


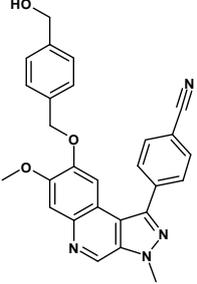
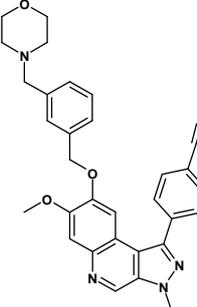
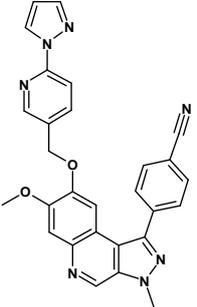
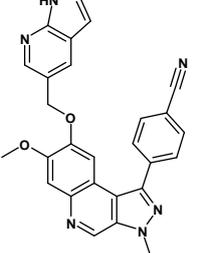
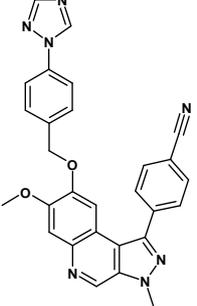
- 5 4-(8-hidroxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il)-benzocnitrilo (97.7 mg, 296 μ moles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (3.7 ml). Se agregan carbonato de potasio (102 mg, 738 μ moles) y 2 bromo-2-(4-fluorofenil)acetamida (170 mg, 733 μ moles) posteriormente. La mezcla de reacción se agita a 120°C por 18 h. Cuando la reacción está completa, la mezcla se vacía en agua (50 ml) y extrae tres veces con acetato de etilo (50 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran con succión y evaporan en vacío. El residuo se suspende entonces en un poco de 2-propanol, se filtra completamente con succión y se seca en alto vacío, dando la 2-[1-(4-cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-ilo]xí-2-(4-fluorofenil)-acetamida (68 mg, 141 μ moles) como un sólido que tiene un punto de fusión de 249.2°C. MS: 482.1 (M+H⁺), TLC (HPTLC): R_f = 0.31 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen).
- 10 Los compuestos que se preparan metódicamente de acuerdo con el procedimiento sintético a partir del Ejemplo 3 se muestran en la Tabla 4 a continuación.

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN-PK [μM]
8		2-[1-(4-Cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-ilo]xí-2-(4-fluorofenil)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9.30 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4, 2H), 7.88 (d, J=8.4, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.9, 1H), 7.16 (d, J=8.9, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.97 (s, 3H). MS: 482.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.31 (acetato de etilo/etanol 1:1, partes por volumen)	< 0.1
9		(R)-2-[1-(4-Cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-ilo]xí-2-(4-fluorofenil)acetamida	MS: 482.1 (M+H) ⁺ [α] _D ²⁰ = -184 (c 4 mg/2 ml de THF)	< 0.1
10		(S)-2-[1-(4-Cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-ilo]xí-2-(4-fluorofenil)acetamida	MS: 482.1 (M+H) ⁺ [α] _D ²⁰ = +130 (c 4 mg/2 ml de THF)	< 0.1

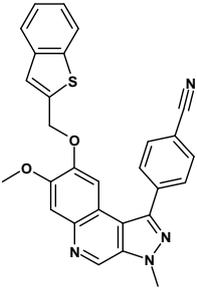
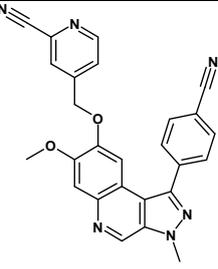
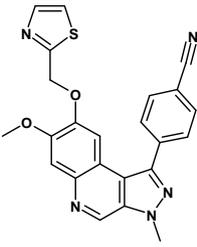
No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN- PK [μM]
11		4-[7-Metoxi-3-metil-8-(piridin-4-ilmetoxi)-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il]benzocitrilo	MS: 421.8 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.41 (etanol)	< 0.1
12		4-[7-Metoxi-3-metil-8-(piridin-3-ilmetoxi)-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il]benzocitrilo	MS: 421.8 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.49 (acetato de etilo/etanol 1:1, partes por volumen)	< 0.1
13		4-[7-Metoxi-3-metil-8-(piridin-2-ilmetoxi)-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il]benzocitrilo	MS: 422.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.35 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	> 0.5
14		4-[8-(2-Cianobenciloxi)-7-metoxi-3-metil-8-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il]benzocitrilo	MS: 446.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.45 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	0.1 – 0.5
15		4-[8-(4-Fluorobenciloxi)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il]benzocitrilo	MS: 439.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.44 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1
16		4-(8-Difluorometoxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il)benzocitrilo	MS: 381.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.37 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN- PK [μM]
17		4-[8-(Difluorofenil-metoxi)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il]benzocitrilo	MS: 457.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.47 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	0.1 – 0.5
18		1-(4-cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi-(4-fluorofenil)acetato de metilo	MS: 497.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.47 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	0.1 – 0.5
19		Ácido [1-(4-Cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-(4-fluorofenil)acético	MS: 483.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.11 (etanol)	< 0.1
20		Ácido [1-(4-Cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]fenilacético	MS: 451.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.20 (acetato de etilo/etanol 1:1, partes por volumen)	< 0.1
21		Ácido [1-(4-Cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]tiofen-2-ilacético	MS: 471.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.35 (acetato de etilo/etanol 1:1, partes por volumen)	< 0.1

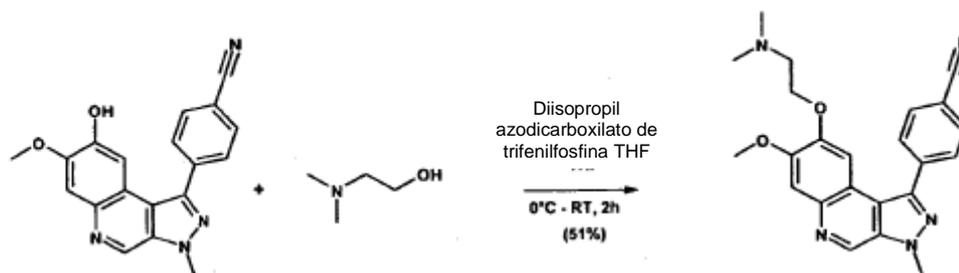
No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN- PK [μM]
22		Ácido 2-[1-(4-Cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-8-iloxi]-2-fenilpropanoico	MS: 479.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.44 (etanol)	> 0.5
23		2-[1-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-8-iloxi]-2-(4-fluorofenil)-acetamida	MS: 457.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.27 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1
24		1-(4-Cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-il toluen-4-sulfonato	MS: 485.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.64 (acetato de etilo/etanol 1:1, partes por volumen)	0.1 – 0.5
25		1-(4-Cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-il fenilfosfonato	MS: 471.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.68 (etanol)	0.1 – 0.5
26		4-(7-Difluorometoxi-8-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)benzonitrilo	MS: 381.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.64 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	> 0.5

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN- PK [μM]
27		4-[8-(4-Hidroxi metil-benciloxi)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazo[3,4-c]-quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 451.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.34 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1
28		4-[7-Metoxi-3-metil-8-(3-morfolin-4-ilmetil-benciloxi)-3H-pirazo[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 520.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.36 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	0.1 – 0.5
29		4-[7-Metoxi-3-metil-8-(6-pirazol-1-ilpiridin-3-ilmetoxi)-3H-pirazo[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 488.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.36 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	> 0.5
30		4-[7-Metoxi-3-metil-8-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-ilmetoxi)-3H-pirazo[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 461.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.27 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	0.1 – 0.5
31		4-[7-Metoxi-3-metil-8-(4-1,2,4-triazol-1-ilbenciloxi)-3H-pirazo[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 488.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.23 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	> 0.5

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN- PK [μM]
32		Clorhidrato de 4-[8-(3-aminometil-benciloxi)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 450.5 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.23 (metanol/ base Hünig) 99:1, partes por volumen)	0.1 – 0.5
33		4-[8-(2-Aminopiridin-4-ilmetoxi)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 437.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.13 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1
34		4-[7-Metoxi-3-metil-8-(tiofen-2-ilmetoxi)-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 427.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.43 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1
35		4-[7-Metoxi-3-metil-8-(tiofen-3-ilmetoxi)-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 427.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.41 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1
36		4-[8-(4-Bromotiofen-2-ilmetoxi)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 505.0/507.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.56 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN- PK [μM]
37		4-[8-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]-benzonitrilo	MS: 477.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.52 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	> 0.5
38		4-[1-(4-Cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloximetil]piridin-2-nitrilo	MS: 447.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.53 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	0.1 – 0.5
39		4-[7-Metoxi-3-metil-8-(tiazol-2-ilmetoxi)-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 428.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.42 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1

EJEMPLO 4: Síntesis de 4-[8-(2-dimetilaminoetoxi)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]-benzonitrilo



5

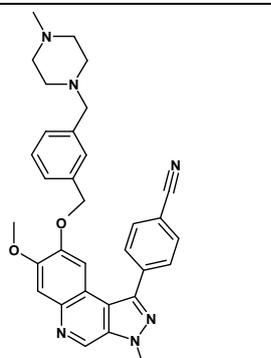
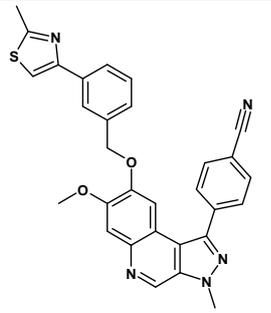
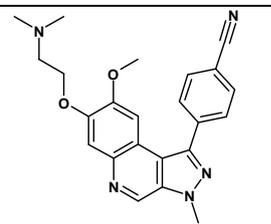
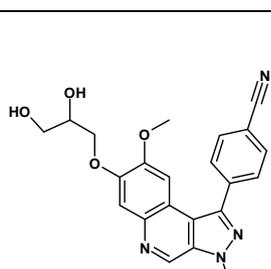
4-(8-Hidroxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)benzonitrilo (132 mg, 398 μmoles) se disuelve en tetrahidrofurano (3.3 ml). Se agregan trifenilfosfina (251 mg, 956 μmoles) y 2 (dimetilamino)etanol (56 μl, 558 μmoles) posteriormente. Se agrega diisopropil azo-dicarboxilato (125 μl, 637 μmoles) entonces gota a gota a 5°C con enfriamiento. Cuando se completa la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente por 2 h adicionales. La solución de reacción posteriormente se evapora hasta secarse en vacío y se procesa por cromatografía sobre gel de sílice instantáneo (gradiente de disolvente ciclohexano / 0 100% por vol. de acetato de etilo / 0 40% por vol. de etanol), dando, después de la evaporación de las fracciones de producto y secado en alto vacío, el compuesto del título 4 [8-(2-dimetilaminoetoxi)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]-benzonitrilo (81 mg, 202 μmoles) como un sólido que tiene un punto de fusión de 212.2°C. MS: 401.9 (M+H)⁺, TLC (HPTLC): R_f = 0.09 (acetato de etilo/etanol 1:1, partes por volumen).

15

Los compuestos que se preparan metódicamente de acuerdo con el procedimiento sintético a partir del Ejemplo 4 se muestran en la Tabla 5 a continuación.

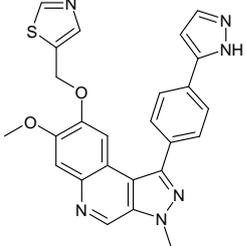
Tabla 5 Compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IE)

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN-PK [μM]
40		4-[8-(2-Dimetilamino-etoxi)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]-benzonitrilo	MS: 401.9 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.09 (acetato de etilo/etanol 1:1, partes por volumen)	> 0.1
41		4-[8-(3-Dimetilamino-benciloxi)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]-benzonitrilo	MS: 464.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.36 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	0.1 – 0.5
42		4-[7-Metoxi-3-metil-8-(tiazol-4-ilmetoxi)-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 428.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.37 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1
43		4-[7-Metoxi-3-metil-8-(tiazol-5-ilmetoxi)-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 428.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.37 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1

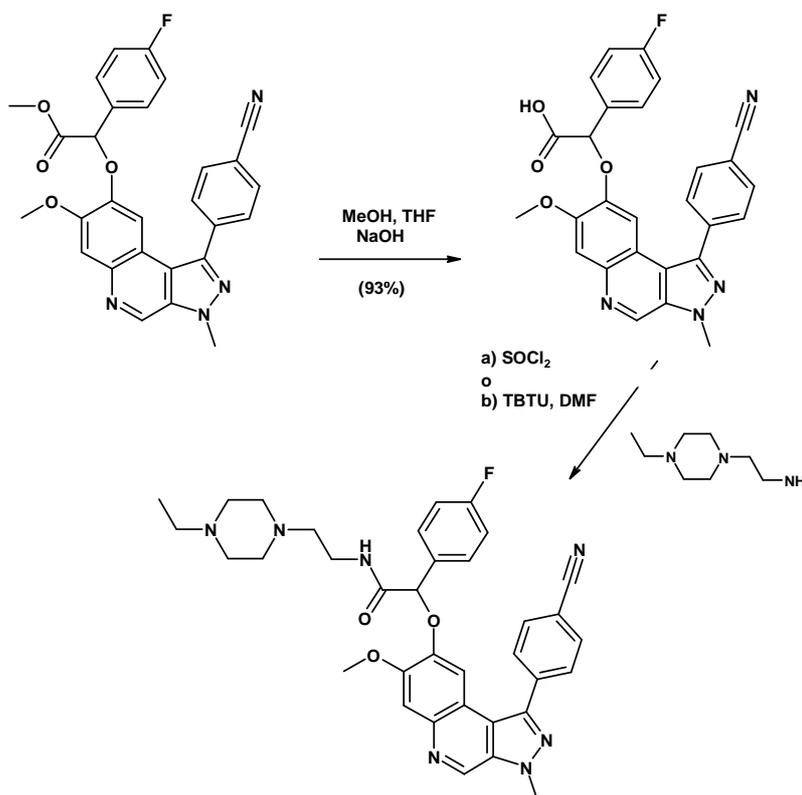
No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN-PK [μM]
44		4-[7-Metoxi-3-metil-8-[3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benciloxi]-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 523.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.10 (diclorometano/ etanol 1:1, partes por volumen)	> 0.5
45		4-[7-Metoxi-3-metil-8-[3-(2-metiltiazol-4-il)benciloxi]-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 518.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.53 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	0.1 – 0.5
46		4-[7-(2-Dimetilamino-etoxi)-8-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 402.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.05 (metanol)	> 0.5
47		4-[7-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-8-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 405.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.46 (diclorometano/ etanol 5:1, partes por volumen)	> 0.5

El compuesto de la siguiente fórmula estructural (Tabla 5a) puede prepararse metódicamente de acuerdo con los procedimientos sintéticos para los Ejemplos 1, 4 y 8 – iniciando con el compuesto de la fórmula 3- 2.

Tabla 5a Compuesto de las fórmulas (I) y (IE)

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN-PK [μM]
79		7-Metoxi-3-metil-1-[4-(2H-pirazol-3-il)fenil]-8-(tiazol-5-ilmetoxi)-3H-pirazol[3,4-c]-quinolina	MS: 469.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.24 (acetato de etilo/etanol 5:1, partes por volumen)	< 0.1

EJEMPLO 5: Síntesis de 2-[1-(4-cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)-etil]-2-(4-fluorofenil)-acetamida



5

[1-(4-cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-(4-fluorofenil)acetato de metilo (260 mg, 524 μmoles) se disuelve en tetrahidrofurano y metanol (66 ml cada uno). Se agrega solución de hidróxido de sodio (1.0 M, 1.58 ml, 1.58 mmol) posteriormente gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 18 h. Cuando la reacción está completa, la mezcla se evapora hasta secarse en vacío, y el residuo obtenido se toma en agua (100 ml). La mezcla se hace ácida cuidadosamente hasta pH 5 por la adición de ácido clorhídrico (1.0 M) y se agita por 30 min adicionales. El precipitado formado se filtra completamente con succión y se enjuaga con agua. La torta de filtración posteriormente se suspende en 2-propanol (5 ml), se filtra completamente con succión de nuevo, y el residuo se seca durante la noche en alto vacío, dando ácido [1-(4-cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-(4-fluorofenil)-acético (235 mg, 488 μmoles) como un sólido que tiene a punto de fusión de 211.6°C. MS: 483.1 (M+H)⁺, TLC (HPTLC): R_f = 0.11 (etanol).

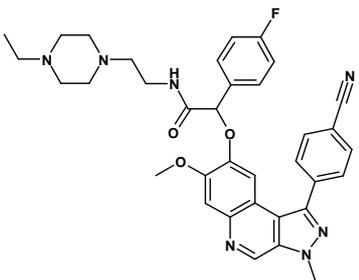
10

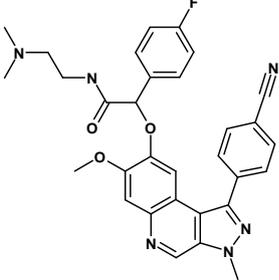
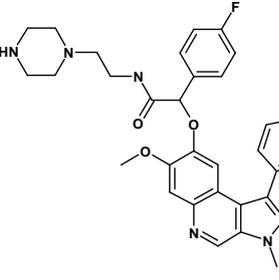
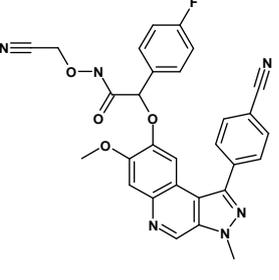
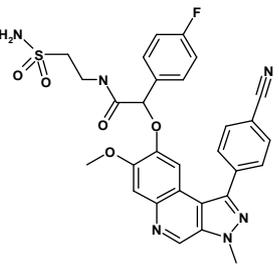
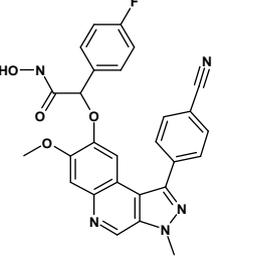
15

El ácido [1-(4-cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-(4-fluoro-fenil)-acético (190 mg, 394 μ moles) se disuelve en cloruro de tionilo (2.0 ml) y calienta bajo reflujo por 2 h. La mezcla se evapora entonces hasta secarse en vacío y co-evaporan dos veces con tolueno anhidro, destilado, dando cloruro de [1-(4-cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-(4-fluorofenil)-acetilo (195 mg, 389 μ moles). Se disuelven posteriormente 35 mg (69.9 μ moles) del cloruro ácido obtenido en N,N-dimetilformamida anhidra (2.0 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco, y 2 (4-etilpiperazin-1-il)-etilamina (22 mg, 140 μ moles) se agrega con enfriamiento en baño de hielo. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se vacía entonces en agua (30 ml) y extrae cuatro veces con acetato de etilo (30 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con agua (20 ml cada vez), posteriormente secan usando Na_2SO_4 , se filtran con succión, y el filtrado se evapora hasta secarse en vacío. El residuo se disuelve en sulfóxido de dimetilo y se procesa por cromatografía (pHPLC, gradiente de disolvente agua / 1 30% por vol. de acetonitrilo, 0.1% por vol. de ácido fórmico), dando, después del secado por congelado, el compuesto del título 2 [1-(4-cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-2-(4-fluorofenil)-acetamida (21 mg, 33.8 μ moles) como liofilizado que tiene un intervalo de fusión de 110-112°C. MS: 622.3 ($\text{M}+\text{H}^+$), TLC (HPTLC): $R_f = 0.40$ (metanol/base Hünig 99:1, partes por volumen).

Los compuestos que se preparan de acuerdo con el procedimiento sintético a partir del Ejemplo 5 se muestran en la Tabla 6 a continuación.

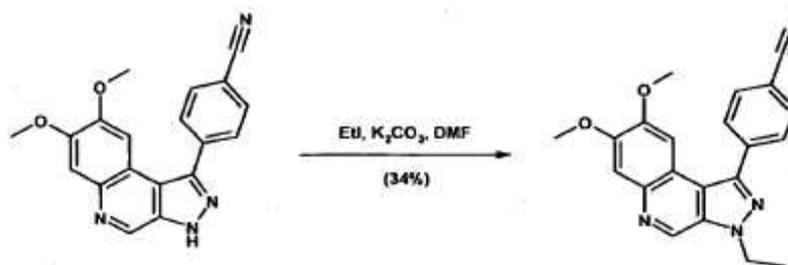
Tabla 6 Compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IE)

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC_{50} ADN-PK [μM]
48		2-[1-(4-Cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-2-(4-fluorofenil)acetamida	^1H RMN (500 MHz, DMSO) $\delta = 9.33$ (s, 1H), 8.24 – 8.08 (m, 1H), 8.05 (d, $J=8.3$, 2H), 7.89 (d, $J=8.3$, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=8.6$, 5.5, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.9$, 1H), 7.17 (d, $J=8.8$, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.40 (bm, 2H), 3.19 (bm, 2H), 3.01 (bm, 4H), 2.81 (bm, 3H), 2.33 (bm, 3H), 1.17 (t, $J=7.3$, 3H). MS: 622.3 ($\text{M}+\text{H}^+$) TLC (HPTLC): $R_f = 0.40$ (metanol/base Hünig 99:1, partes por volumen)	0.1 - 0.5

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN-PK [μM]
49		2-[1-(4-Ciano-fenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-N-(2-dimetil-aminoetil)-2-(4-fluorofenil)acetamida	MS: 553.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.27 (metanol/base Hünig 99:1, partes por volumen)	0.1 - 0.5
50		2-[1-(4-Ciano-fenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-2-(4-fluoro-fenil)-N-(2-piperazin-1-iletíl)-acetamida	MS: 594.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.09 (metanol/base Hünig 99:1, partes por volumen)	> 0.5
51		N-Cianometoxi-2-[1-(4-cianofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-8-iloxi]-2-(4-fluorofenil)acetamida	MS: 539.9 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.49 (acetato de etilo/etanol 5:1, partes por volumen)	0.1 - 0.5
52		2-[1-(4-Ciano-fenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-2-(4-fluoro-fenil)-N-(2-sulfamoiletíl)-acetamida	MS: 588.9 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.45 (acetato de etilo/etanol 5:1, partes por volumen)	0.1 - 0.5
53		2-[1-(4-Ciano-fenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-2-(4-fluoro-fenil)-N-hidroxi-acetamida	MS: 497.9 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.24 (acetato de etilo/etanol 5:1, partes por volumen)	< 0.1

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN-PK [μM]
54		N-[2-[1-(4-Ciano-fenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-2-(4-fluoro-fenil)-acetil]guanidina	MS: 524.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.29 (etanol)	< 0.1
55		2-[1-(4-Ciano-fenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-iloxi]-2-(4-fluoro-fenil)-N-(2-metoxietil)acetamida	MS: 540.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.28 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1

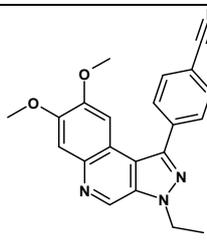
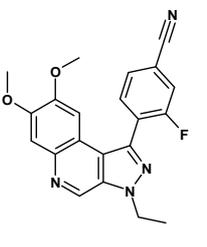
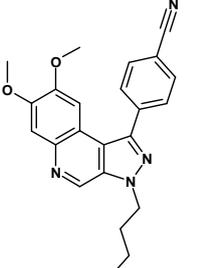
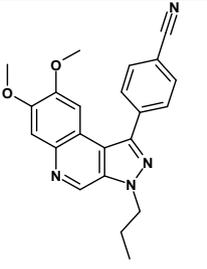
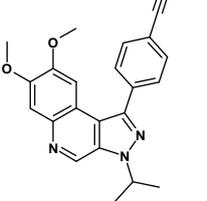
EJEMPLO 6: Síntesis de 4-(7,8-dimetoxi-3-etil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzonitrilo

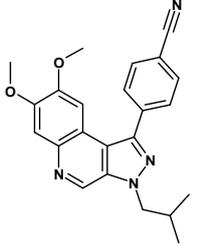
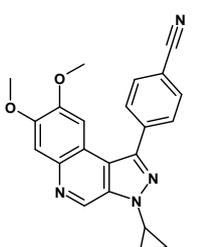
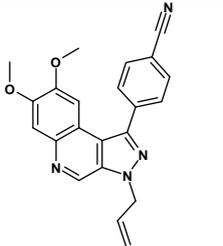
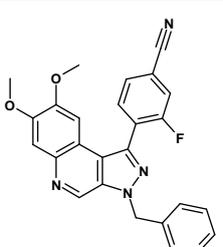
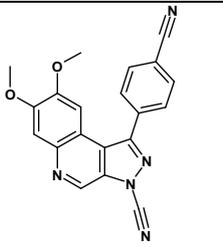


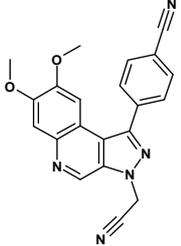
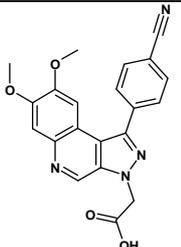
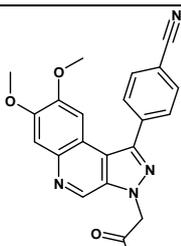
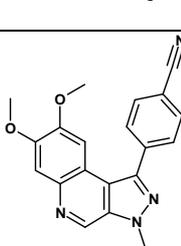
- 5 4-(7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzonitrilo (132 mg, 400 μmoles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se agrega carbonato de potasio (111 mg, 800 μmoles) y yoduro de etilo (37 μl, 440 μmoles) posteriormente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla se vacía posteriormente en agua (100 ml) y extrae dos veces con acetato de etilo (100 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con agua (50 ml), secan sobre Na₂SO₄, se filtran con succión, y el filtrado obtenido se evapora hasta secarse en vacío. El residuo se procesa por cromatografía sobre gel de sílice instantáneo (gradiente de disolvente n heptano / 0
- 10 100% por vol. de acetato de etilo / etanol 0 30% por vol.). Después de la evaporación de las fracciones de producto, el residuo se disuelve en un poco de tetrahidrofurano, y 2-propanol (5 ml) se agrega, y la mezcla se evapora. El precipitado obtenido se filtra completamente con succión y se seca en alto vacío, dando el compuesto del título 4 (7,8-dimetoxi-3-etil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)benzonitrilo (49 mg, 136 mmoles) como un sólido que tiene un punto de fusión de 227.4°C. MS: 359.0 (M+H)⁺, TLC (HPTLC): R_f = 0.51 (acetato de etilo / etanol 8:1, partes por volumen).
- 15

Los compuestos que se preparan de acuerdo con el procedimiento sintético a partir del Ejemplo 6 se muestran en la Tabla 7 a continuación.

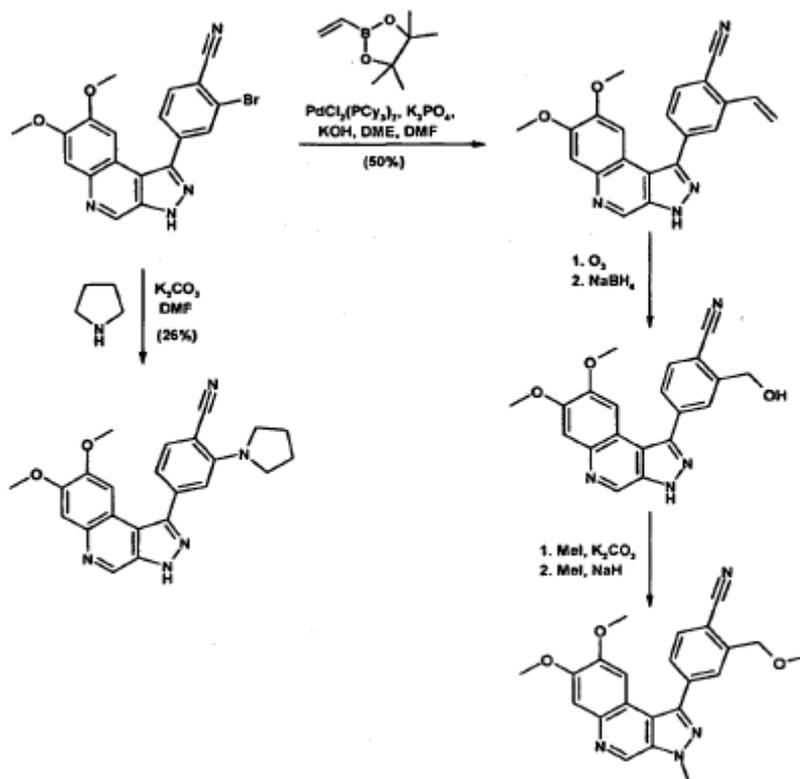
Tabla 7 Compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IE)

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN- PK [μM]
56		4-(7,8-Dimetoxi-3-etil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzocitrilo	MS: 359.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.51 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1
57		4-(3-Etil-7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-3-fluorobenzocitrilo	MS: 376.9 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.62 (diclorometano/etanol 10:1, partes por volumen)	0.1 - 0.5
58		4-(3-Butil-7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzocitrilo	MS: 387.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.42 (acetato de etilo)	> 0.5
59		4-(7,8-Dimetoxi-3-propil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzocitrilo	MS: 372.8 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.34 (acetato de etilo)	0.1 - 0.5
60		4-(3-Isopropil-7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzocitrilo	MS: 373.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.35 (acetato de etilo)	0.1 - 0.5

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN- PK [μM]
61		4-(3-Isobutil-7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzonitrilo	MS: 387.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.47 (acetato de etilo)	> 0.5
62		4-(3-Ciclopropil-7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzonitrilo	MS: 372.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.50 (acetato de etilo/etanol 5:1, partes por volumen)	0.1 - 0.5
63		4-(3-Alil-7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzonitrilo	MS: 371.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.46 (acetato de etilo)	0.1 - 0.5
64		4-(7,8-Dimetoxi-3-piridin-3-ilmetil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-3-fluoro-benzonitrilo	MS: 439.9 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.16 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	> 0.5
65		1-(4-Cianofenil)-7,8-dimetoxipirazol[3,4-c]quinolin-3-carbonitrilo	MS: 356.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.70 (acetato de etilo)	0.1 - 0.5

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN- PK [μM]
66		4-(3-Cianometil-7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzonitrilo	MS: 369.8 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.42 (acetato de etilo)	< 0.1
67		Ácido [1-(4-Cianofenil)-7,8-dimetoxipirazol[3,4-c]quinolin-3-il]acético	MS: 389.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.55 (etanol)	0.1 - 0.5
68		2-[1-(4-Cianofenil)-7,8-dimetoxipirazol[3,4-c]quinolin-3-il]-acetamida	MS: 388.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.36 (acetato de etilo)	0.1 - 0.5
69		4-(3-Difluorometil-7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzonitrilo	MS: 381.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.49 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1

EJEMPLO 7A: Síntesis de 4-(7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il)-2-pirrolidin-benzonitrilo



2-bromo-4-(7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzonitrilo (90 mg, 220 μ moles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (3.0 ml). Se agregan pirrolidina (1.0 ml, 12.1 mmoles) y carbonato de potasio (61 mg, 440 μ moles) posteriormente. La mezcla de reacción se calienta a 180°C (microondas) por 20 min. Para trabajar, la mezcla se extrae con acetato de etilo y solución de cloruro de sodio semi-saturada. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra con succión y evapora hasta secarse en vacío. El residuo se purifica por cromatografía (pHPLC, gradiente de disolvente agua / 1 30% por vol. de acetonitrilo, 0.1% por vol. de ácido fórmico), dando 4 (7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il)-2-pirrolidinabenzonitrilo (23 mg, 58 μ moles) como un sólido que tiene un punto de fusión de 291°C (descomposición). MS: 400.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), TLC (HPTLC): $R_f = 0.41$ (acetato de etilo / etanol 8:1, partes por volumen).

EJEMPLO 7B: Síntesis de 4-(7,8-dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-2-metoximetilbenzonitrilo

2 bromo-4-(7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzonitrilo (540 mg, 1.32 mmol) se disuelve en N,N-dimetilformamida (4.0 ml) bajo una atmósfera de gas protector de argón. Se agregan posteriormente fosfato de tripotasio (578 mg, 2.64 mmoles), KOH (67 mg, 1.19 mmol), 1,2-dimetoxietano (9.0 ml) y agua (50 μ l), estér pinacol del ácido vinilborónico (942 μ l, 5.28 mmoles) y dicloruro de trans-bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (98 mg, 132 μ moles). La suspensión obtenida se calienta a 150°C (microondas) por 30 min. Para trabajar, la mezcla se extrae con acetato de etilo y solución de cloruro de sodio semi-saturada. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra con succión y evapora hasta secarse en vacío. El residuo se purifica sobre gel de sílice instantáneo (gradiente de disolvente ciclohexano / 0-80% por vol. de acetato de etilo), dando 4 (7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-2-vinilbenzonitrilo (247 mg, 693 μ moles) como un sólido. MS: 357.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), TLC (HPTLC): $R_f = 0.47$ (acetato de etilo / etanol 8:1, partes por volumen).

4-(7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-2-vinilbenzonitrilo (247 mg, 693 μ moles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1.5 ml), tetrahidrofurano (6.0 ml) y etanol (9.0 ml) y enfría hasta (-) 78°C. La solución de reacción se trata posteriormente con ozono (generador de flujo de ozono oxígeno 50l/h) por 4 min, se pasa entonces nitrógeno a través de éste (2 min). Después de la revisión por LC MS (intermediario de aldehído), se agrega NaBH_4 (24 mg, 624 μ moles), y la mezcla de reacción se agita a (-) 78°C por 20 min. Se remueve posteriormente el baño de enfriamiento, de manera que la solución de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Para purificación, la mezcla se extrae con acetato de etilo y solución de cloruro de sodio semi-saturada. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra con succión y evapora hasta secarse a 40°C en vacío. El residuo se purifica por cromatografía (pHPLC, gradiente de disolvente agua / 1 30% por vol. de acetonitrilo, 0.1% por vol. de ácido fórmico), y las fracciones de producto se liofilizan, dando el 4 (7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-2-hidroximetilbenzonitrilo (46 mg, 128 μ moles) como un sólido. MS: 361.4 ($\text{M}+\text{H}^+$), TLC (HPTLC): $R_f = 0.38$ (acetato de etilo / etanol 8:1, partes por volumen).

5 4 (7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-1-il)-2-hidroximetilbenzonitrilo (78 mg, 216 μ moles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1.0 ml) bajo argón, y yoduro de metilo (34 μ l, 541 μ moles) y carbonato de potasio (60 mg, 433 μ moles) se agregan posteriormente. La suspensión se agita a temperatura ambiente por 1 h. Para purificación, la mezcla se extrae con acetato de etilo y solución de cloruro de sodio semi-saturada. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra con succión y evapora hasta secarse en vacío. El residuo se purifica por cromatografía (pHPLC, gradiente de disolvente agua / 1 30% por vol. de acetonitrilo, 0.1% por vol. de ácido fórmico), y las fracciones de producto se liofilizan, dando 4 (7,8-di-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-2-hidroximetilbenzonitrilo (41 mg, 110 μ moles) como un sólido. MS: 375.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

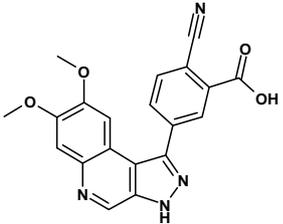
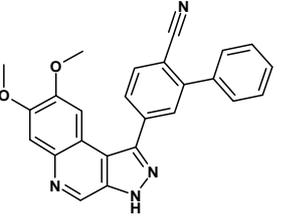
10 4 (7,8-dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-2-hidroximetilbenzonitrilo (17mg, 44 μ moles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (2.1 ml) bajo argón, y yoduro de metilo (8.2 μ l, 131 μ moles) e hidruro de sodio (95%, 2.4 mg, 96 μ moles) se agregan posteriormente. La solución de reacción se agita a 0°C por 2 h. Después de la adición de un poco de agua, la mezcla se extrae con acetato de etilo y solución de cloruro de sodio semi-saturada para trabajar. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra con succión y evapora hasta secarse a 40°C en vacío. El residuo se purifica por cromatografía (pHPLC, gradiente de disolvente agua / 1 30% por vol. de acetonitrilo, 0.1% por vol. de ácido fórmico), y las fracciones de producto se secan por congelado, dando el 4 (7,8-dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-2-metoximetilbenzonitrilo (4 mg, 10.3 μ moles) como un sólido incoloro. MS: 389.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), TLC (HPTLC): $R_f = 0.41$ (acetato de etilo / etanol 8:1, partes por volumen).

Los compuestos que se preparan de acuerdo con los procedimientos sintéticos a partir del Ejemplo 7A y 7B se muestran en la Tabla 8 a continuación.

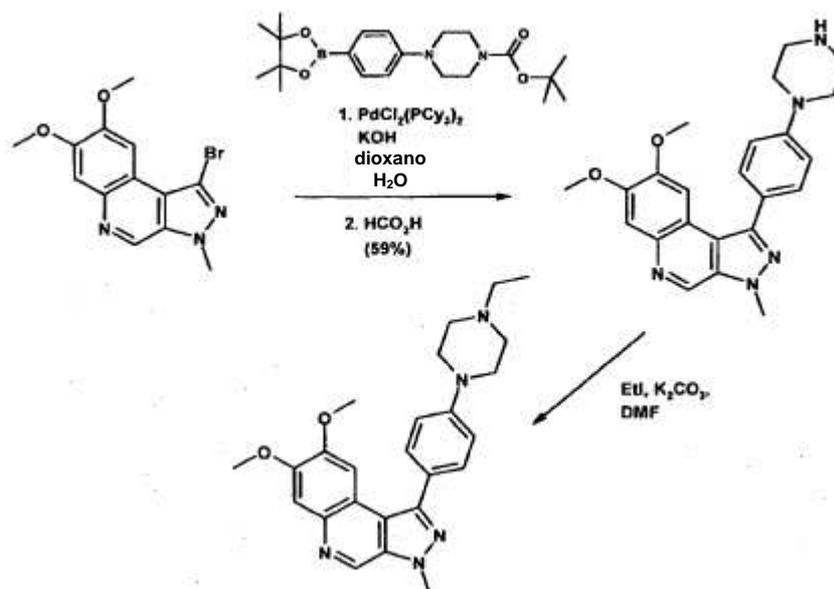
20

Tabla 8 Compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IE)

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC_{50} ADN-PK [μM]
70		4-(7,8-Dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-2-pirrolidin-1-il-benzonitrilo	(Ejemplo 7A)	< 0.1
71		4-(7,8-Dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-2-metoximetil-benzonitrilo	(Ejemplo 7B)	< 0.1
72		Éster de metilo del ácido 2-ciano-5-(7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzoico	MS: 389.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) TLC (HPTLC): $R_f = 0.56$ (acetato de etilo/etanol 5:1, partes por volumen)	< 0.1

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN-PK [μM]
73		Ácido 2-ciano-5-(7,8-dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzoico	MS: 375.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.30 (acetato de etilo/etanol 5:1, partes por volumen)	< 0.1
74		5-(7,8-Dimetoxi-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)bifenil-2-carbonitrilo	MS: 407.4 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.24 (acetato de etilo)	> 0.5

EJEMPLO 8: Síntesis de 1-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenil]-7,8-dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolina



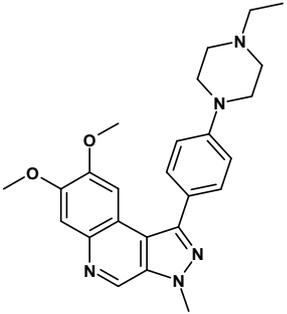
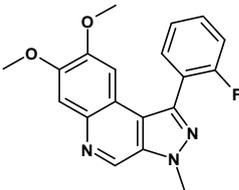
- 5 1-bromo-7,8-dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolina (30 mg, 93 μmoles) se disuelve en dioxano (1.0 ml) bajo argón. Se agregan posteriormente KOH (5.2 mg, 93 μmoles), 4 [4-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (83 mg, 214 μmoles), dicloruro de trans-bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (10.4 mg, 14 μmoles) y agua (50 μl). La suspensión de reacción se calienta posteriormente a 110°C (microondas) por 90 min. La mezcla se vacía posteriormente en agua, se agita por 15 min, y el precipitado obtenido se filtra completamente con succión. El residuo filtrado se trata entonces en ácido fórmico (2.5 ml) a temperatura ambiente por 18 h, posteriormente se diluye con agua y extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, secan sobre Na_2SO_4 , se filtran con succión y evaporan hasta secarse en vacío. El residuo se purifica por cromatografía (pHPLC, gradiente de disolvente agua / 1 30% por vol. de acetonitrilo, 0.1% por vol. de ácido fórmico), y las fracciones de producto se secan por congelado, dando la 7,8-
- 10

dimetoxi-3-metil-1-(4-piperazin-1-il)fenil)-3H-pirazol[3,4-c]quinolina (22 mg, 55 μ moles) como un sólido. MS: 404.1 ($M+H^+$). TLC (HPTLC): $R_f = 0.19$ (metanol/base Hünig 99:1, partes por volumen).

5 7,8-dimetoxi-3-metil-1-(4-piperazin-1-il)-fenil)-3H-pirazol[3,4-c]quinolina (28 mg, 70 μ moles) se agrega en N,N-dimetilformamida anhidra (3.0 ml) carbonato de potasio (19 mg, 136 μ moles) y yoduro de etilo (6 μ l, 74 μ moles) se agrega a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita posteriormente a temperatura ambiente por 18 h. Cuando la reacción está completa, la mezcla se vacía en agua y extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y evaporan hasta secarse en vacío. El residuo se seca por congelado a partir de agua/acetonitrilo, dando el compuesto del título 1 [4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolina (6.6 mg, 15.3 μ moles) como un sólido. MS: 432.2 ($M+H^+$). TLC (HPTLC): $R_f = 0.35$ (metanol/base Hünig 99:1, partes por volumen).

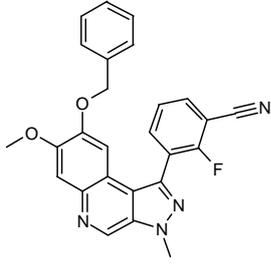
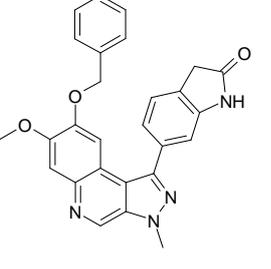
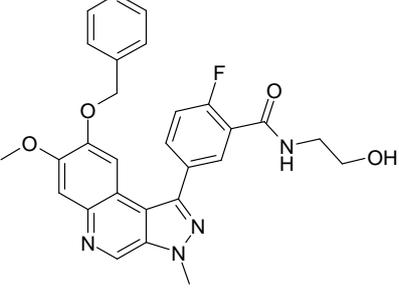
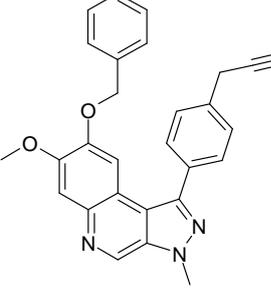
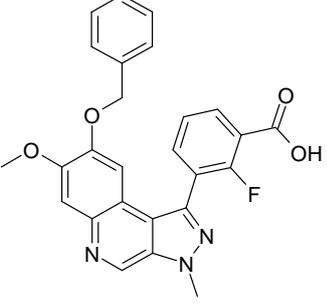
Los compuestos que se preparan de acuerdo con el procedimiento sintético a partir del Ejemplo 8 se muestran en la Tabla 9 a continuación.

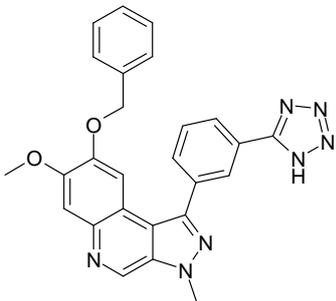
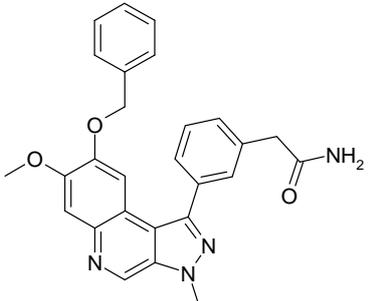
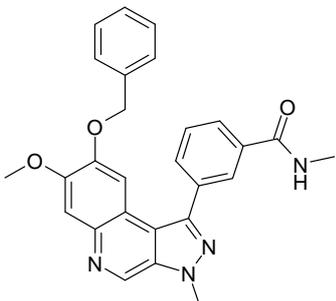
Tabla 9 Compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IE)

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN-PK [μ M]
75		1-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil]- 7,8-dimetoxi-3-metil-3H- pirazol[3,4-c]quinolina	(Ejemplo 8)	0.1 – 0.5
76		1-(2-Fluorofenil)-7,8-dimetoxi-3- metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolina	MS: 338.2 ($M+H^+$) TLC (HPTLC): $R_f = 0.48$ (acetato de etilo/etanol 5:1, partes por volumen)	< 0.1

15 Los compuestos de las siguientes fórmulas estructurales (Tabla 9a) pueden prepararse metódicamente de acuerdo con los procedimientos sintéticos para el Ejemplo 8 – iniciando con el compuesto de la fórmula 3-2.

Tabla 9a Compuestos de las fórmulas (I) y (IE)

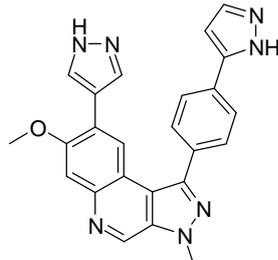
No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis
80		3-(8-Benciloxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-2-fluorobenzonitrilo	MS: 439.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.49 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)
81		6-(8-Benciloxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-1,3-dihidroindol-2-ona	MS: 451.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.34 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)
82		5-(8-Benciloxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	MS: 501.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.20 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)
83		[4-(8-Benciloxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)fenil]acetronitrilo	MS: 435.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.44 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)
84		Ácido 3-(8-benciloxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-2-fluorobenzoico	MS: 458.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.44 (acetato de etilo/etanol 5:1, partes por volumen)

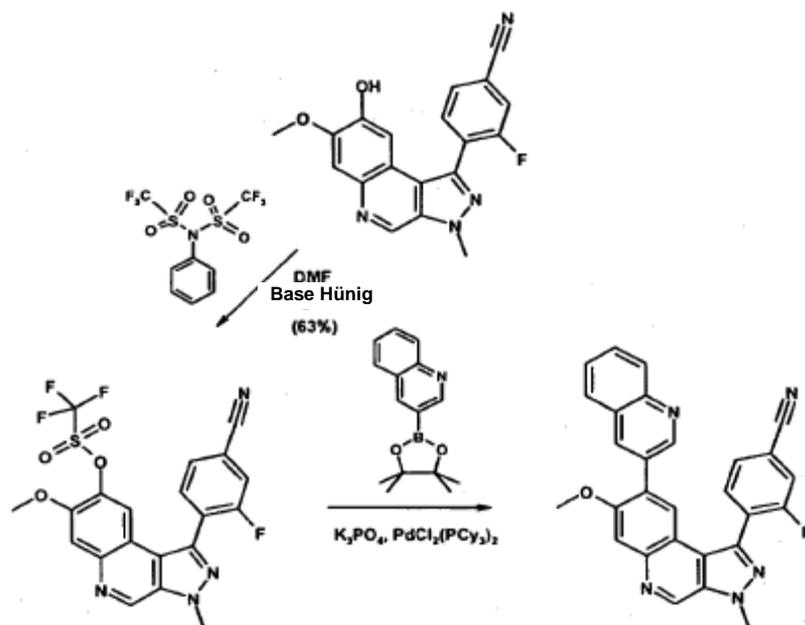
No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis
85		8-Benciloxi-7-metoxi-3-metil-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-3H-pirazol[3,4-c]quinolina	MS: 464.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.20 (diclorometano/etanol 5:1, partes por volumen)
86		2-[3-(8-Benciloxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)fenil]acetamida	MS: 453.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.58 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)
87		3-(8-Benciloxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-N-metilbenzamida	MS: 453.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.42 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)

El compuesto de la siguiente fórmula estructural (Tabla 9b) puede prepararse metódicamente de acuerdo con los procedimientos sintéticos para los Ejemplos 1, 8 y 9 – iniciando con el compuesto de la fórmula 3-2.

5

Tabla 9b Compuesto de la fórmula (I) y (IE)

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN-PK [μM]
88		7-Metoxi-3-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-1-[4-(2H-pirazol-3-il)fenil]-3H-pirazol[3,4-c]quinolina	MS: 422.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.40 (diclorometano/etanol 6:1, partes por volumen)	< 0.1

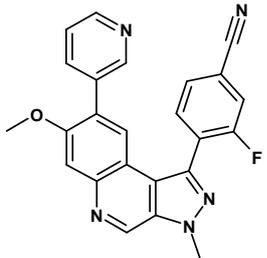
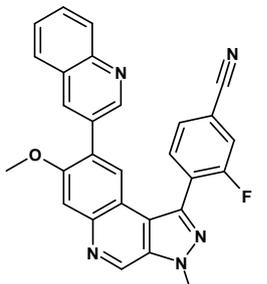
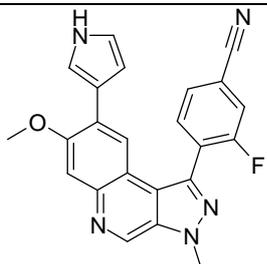
EJEMPLO 9: Síntesis de 3-fluoro-4-(7-metoxi-3-metil-8-quinolin-3-il -3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-benzonitrilo

5 3-fluoro-4-(8-hidroxi-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)benzonitrilo (192 mg, 550 μ moles), N
 feniltrifluorometansulfonimida (393 mg, 1.10 mmol) y base Hünig (374 μ l, 2.20 mmoles) son disueltos en N,N-
 dimetilformamida (22 ml). La mezcla se agita posteriormente a temperatura ambiente por 30 min. Para trabajar, la
 mezcla se vacía en agua (100 ml) y se agita por 30 min adicionales. El precipitado formado se filtra entonces
 completamente con succión y se enjuaga con agua. La torta de filtración posteriormente se suspende en un poco de
 10 2-propanol, se filtra completamente con succión de nuevo y se seca durante la noche a temperatura ambiente en
 alto vacío, dando [1-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-il]trifluorometanosulfonato
 (195 mg, 406 μ moles) como un sólido. MS: 481.0 (M+H⁺), TLC (HPTLC): R_f = 0.56 (acetato de etilo / etanol 2:1,
 partes por volumen).

15 [1-(4-ciano-2-fluorofenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-8-il]- trifluoro-metanosulfonato (64 mg, 133
 μ moles), 3 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-quinolina (272 mg, 1.07 mmol), fosfato de tripotasio (58 mg,
 267 μ moles) y dicloruro de trans-bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (30 mg, 41 μ moles) son disueltos en N,N-
 dimetilformamida libre de oxígeno (3.9 ml). La mezcla posteriormente se calienta a 130°C (microondas) por 90 min.
 La mezcla de reacción se filtra entonces con succión, el filtrado se diluye con agua y agita a temperatura ambiente
 por 30 min. El precipitado formado se filtra completamente con succión y se enjuaga con agua. El residuo se
 20 disuelve en una mezcla de sulfóxido de dimetilo y tetrahidrofurano y se procesa por cromatografía (pHPLC,
 gradiente de disolvente agua / 1 30% por vol. de acetonitrilo, 0.1% por vol. de ácido fórmico), dando, después de
 secado por congelado, el compuesto del título 3 fluoro-4-(7-metoxi-3-metil-8-quinolin-3-il -3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-
 il)benzonitrilo (28 mg, 61 μ moles) como liofilizado. MS: 460.1 (M+H⁺), TLC (HPTLC): R_f = 0.32 (acetato de etilo /
 etanol 8:1, partes por volumen).

25 Los compuestos que se preparan de acuerdo con el procedimiento sintético a partir del Ejemplo 9 se muestran en la
 Tabla 10 a continuación.

Tabla 10 Compuestos de las fórmulas (I) y (IA)

No.	Fórmula estructural	Nombre	Análisis	IC ₅₀ ADN-PK [μM]
77		3-Fluoro-4-(7-metoxi-3-metil-8-piridin-3-il-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)benzonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 9.49 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.1, 1H), 8.16 (dd, J=9.9, 1.4, 1H), 7.98 (dd, J=7.6, 7.6, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J=3.1, 1H), 7.47 (dd, J=7.7, 4.7, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). MS: 410.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.30 (acetato de etilo/etanol 8:1, partes por volumen)	< 0.1
78		3-Fluoro-4-(7-metoxi-3-metil-8-quinolin-3-il-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)benzonitrilo	(Ejemplo 9)	< 0.1
89		3-Fluoro-4-[7-metoxi-3-metil-8-(1H-pirrol-3-il)-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il]benzonitrilo	MS: 398.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.49 (acetato de etilo)	< 0.1

EJEMPLO 10: ensayo ADN-PK / bioquímico

5 El ensayo de quinasa se llevó a cabo en FlashPlates® microtituladas de 348 pozos recubiertas con estreptavidina. En este punto, 1.5 μg del complejo ADN-PK/proteína y 100 ng de sustrato biotinilado, como por ejemplo, PESQEAFLWKK biotina-NH₂ (“péptido de biotina-ADN-PK”), en un volumen total de 36.5 μl (HEPES/KOH 34.25 mM, Tris-HCl 7.85 mM, KCl 68.5 mM, 5 μM ATP, MgCl₂ 6.85 mM, EDTA 0.5 mM, EGTA 0.14 mM, DTT 0.69 mM, pH 7.4), se incubaron a temperatura ambiente por 90 min con 500 ng de ADN de timo de becerro, 0.1 μCi de ³³P-ATP y 1.8% de DMSO por pozo con o sin el compuesto de prueba. La reacción se detuvo usando 50 μl/pozo de EDTA 200 mM. Después de la incubación por 30 min adicionales a temperatura ambiente, se removió el líquido. Cada pozo se

10

lavó tres veces con 100 µl de solución de cloruro de sodio al 0.9%. Se determinó una reacción no específica (valor en blanco) usando 10 µM de un inhibidor de quinasa apropiado. Se llevó a cabo la medición de radioactividad por medio de un TopCount. Se calcularon los valores IC₅₀ en RS1.

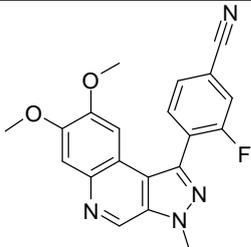
Literatura: Kashishian et al. (2003) Molecular Cancer Therapeutics 1257.

5 **EJEMPLO 11: Fosforilación ADN-PK celular en serina 2056**

Se cultivaron células HCT116 en medio MEM alfa con 10% de suero de bovino fetal, piruvato de sodio 1 mM y glutamina 2 mM a 37°C y CO₂ al 10%. Se separaron las células de la base de los recipientes de cultivo con la ayuda de tripsina/EDTA, se centrifugó completamente en tubos centrífugos y se tomó en medio fresco. Se determinó posteriormente la densidad celular. Se sembraron 200,000 células por cavidad de una placa de cultivo celular de 12 pozos en 1 ml de medio de cultivo y se cultivó durante la noche. El día siguiente, se agregó 10 µM de bleomicina y sustancias de prueba en medio de cultivo fresco a las células y éstas se cultivaron por seis horas adicionales. Se llevó a cabo posteriormente la lisis celular. Se investigaron los lisados celulares por electroforesis en gel de poliacrilamida SDS por medio de anticuerpos específicos de ADN-PK (Abcam ab13852: ADN-PK total; a partir de 18192: fosfoserina 2056 ADN-PK) y Western Blotting. Se desarrolló la reacción enzimática con la ayuda de un reactivo de quimioluminiscencia. La quimioluminiscencia se registró con la ayuda de un sistema de documentación (VersaDoc™, Bio-Rad, EUA) y se evaluó densitométricamente con la ayuda de software específico de instrumento (Quantity One). Las señales con anticuerpos específicos de fosfo-ADN-PK se estandarizaron a la señal con el anticuerpo contra el ADN-PK de proteína total. Los valores IC₅₀ y los datos de porcentaje de inhibición se determinaron con referencia al nivel de señal del grupo de control de vehículo tratado con bleomicina.

20 **EJEMPLO 12: Prueba de crecimiento de colonia celular**

Se cultivó la línea de célula de carcinoma colorectal HCT116 en medio MEM alfa con 10% de suero de bovino fetal, piruvato de sodio 1 mM y glutamina 2 mM a 37°C y CO₂ al 10%. Las células se separaron de la base de los recipientes de cultivo con la ayuda de tripsina/EDTA, centrifugando completamente en tubos centrífugos y se tomó en medio fresco. Se determinó posteriormente la densidad celular. Se sembraron 300 células en placas de cultivo celular de 6 pozos en 2 ml de medio de cultivo y se cultivaron durante la noche. El día siguiente, las células se trataron con sustancias de prueba por una hora, antes de que se trataran las placas de cultivo celular con dosis definidas de rayos X (en general 0, 2.4, 4.8, 12 Gray; instrumento de radiación: Faxitron RX-650; Faxitron X Ray LLC, EUA). Con objeto de determinar las relaciones dosis/efecto, las células se trataron con varias concentraciones de una sustancia de prueba. Después de la radiación, se cultivaron las células por 24 horas adicionales en presencia de la sustancia de prueba, el medio de cultivo se reemplazó entonces con medio de cultivo sin sustancia de prueba, y las células se cultivaron por 6-8 días adicionales. Posteriormente se tiñeron las colonias celulares formadas con la ayuda de Violeta Cristal y se contaron en un contador de colonia (Gelcount, Oxford Optronics, RU). Las curvas de dosis/efecto, en particular valores IC₅₀, se determinaron usando una función de adaptación de curva para relaciones de dosis/efecto no lineales.

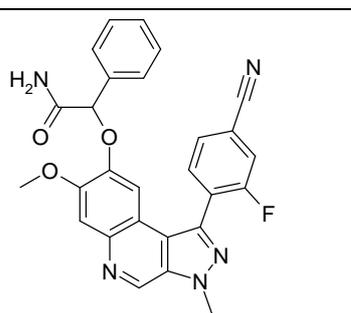
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ [µM] (4.8 Gy)	Cociente de valores IC ₅₀ sin y con radiación
90		4-(7,8-Dimetoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]quinolin-1-il)-3-fluorobenzonitrilo	0.1 - 0.5	>75

35

EJEMPLO 13: Fosforilación CHK2 celular en treonina 68

Se cultivaron células HCT116 en medio MEM alfa con 10% de suero de bovino fetal, piruvato de sodio 1 mM y glutamina 2 mM a 37°C y CO₂ al 10%. Las células se separaron de la base de los recipientes de cultivo con la

ayuda de tripsina/EDTA, centrifugando completamente en tubos centrífugos y tomando en medio fresco. Se determinó posteriormente la densidad celular. Se sembraron 50,000 células por cavidad de una placa de cultivo celular de 96 pozos en 0.1 ml de medio de cultivo y se cultivan durante la noche. El día siguiente, se agregaron 10 μM de bleomicina y sustancias de prueba en medio de cultivo fresco a las células y éstas se cultivaron por seis horas adicionales. Después de la lisis de las células, se detectó la fosfo-treonina 68 de la quinasa CHK2 en los lisados con la ayuda de un sistema de detección ELISA específico de fosfo-CHK2 (Thr68) (Catálogo No. 7037, Cell Signaling Technologies, EUA). Se midió la reacción de color ELISA espectrofotométricamente a 450 nm. La extinción de los controles no estimulados (control de vehículo sin bleomicina) se sustrajo de los valores de extinción de los grupos de tratamiento. Los controles que se trataron con bleomicina se ajustaron iguales al 100% y todos los otros valores de extinción se ajustaron con relación a éstos. Los valores IC_{50} se determinaron con la ayuda del programa de estadísticas GraphPad Prism (GraphPad Software, EUA) o Assay Explorer (Symyx Technologies Inc., EUA).

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC_{50} [μM]
91		2-[1-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-7-metoxi-3-metil-3H-pirazol[3,4-c]-quinolin-8-iloxi]-2-fenil-acetamida	0.1 - 0.5

EJEMPLO 14: Composiciones farmacéuticas

15 Ejemplo A: Viales de inyección

Una solución de 100 g de compuesto activo de acuerdo con la invención y 5 g de fosfato ácido de sodio en 3 l de agua bidestilada se ajustó hasta pH 6.8 usando ácido clorhídrico 2 N, estéril filtrado, se transfiere en viales de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de compuesto activo de acuerdo con la invención.

20 Ejemplo B: Supositorios

Una mezcla de 20 g de compuesto activo de acuerdo con la invención con 100 g de lecitina de soya y 1400 g de manteca de cacao se fundió, vació en moldes y se dejón enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de compuesto activo de acuerdo con la invención.

Ejemplo C: Solución

25 Se preparó una solución a partir de 1 g de compuesto activo de acuerdo con la invención, 9.38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28.48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajustó hasta 6.8, y la solución se completó hasta 1 l y se esterilizó por radiación. Esta solución fría puede usarse en la forma de gotas de ojos.

Ejemplo D: Pomada

30 Se mezclaron 500 mg de compuesto activo de acuerdo con la invención con 99.5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

35 Una mezcla de 1 kg de compuesto activo de acuerdo con la invención, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de papa, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio se comprimió en una manera convencional para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de compuesto activo de acuerdo con la invención.

Ejemplo F: Grageas

Se presionaron los comprimidos análogamente al Ejemplo E, recubriéndose después de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y pigmento.

Ejemplo G: Cápsulas

5 Se introdujeron 2 kg de compuesto activo de acuerdo con la invención en cápsulas de gelatina dura en una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg de compuesto activo de acuerdo con la invención.

Ejemplo H: Ampollas

Se esterilizó por filtrado una solución de 1 kg de compuesto activo de acuerdo con la invención en 60 l de agua bidestilada, se transfiere en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de compuesto activo de acuerdo con la invención.

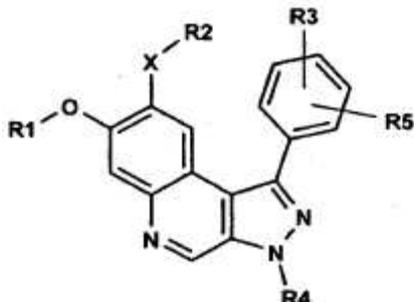
10 Ejemplo I: Rocío de inhalación

Se disolvieron 14 g de compuesto activo de acuerdo con la invención en 10 l de solución NaCl isotónica, y la solución se transfirió en recipientes de rocío comerciales estándar con mecanismo de bombeo. La solución puede rociarse en la boca o nariz. Un disparo de rocío (alrededor de 0.1 ml) corresponde a una dosis de alrededor de 0.14 mg.

15

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

5 en donde

R1 significa Y, -Alq-OY, -Alq-NYY o -Alq-Ar,

R2 significa Y, -Alq-OY, -Alq-NYY, -C(Y)(R6)(R7), -C(Hal)(R6)(R7), -SO₂A, SO₂-Ar o POOH-Ar,

R3 significa H, Hal, CN, -Alq-CN, -Alq-NYY, Het¹ o Het²,

R4 significa Hal, Y, Cyc, CN, -Alq-CN, -Alq-COOY, -Alq-CO-NYY o Het¹,

10 R5 significa Hal, Y, OY, NYY, -NY-COY, COOY, -CO-NYY, -CO-NY-Alq-OY, -Alq-CO-NYY, -Alq-OY, -Alq-NYY, Ar, Het¹ o Het²,

R3, R5 juntos también significan -Alq-CO-NY-,

R6 significa Hal, Y, -COOY, -CO-NYY, -CO-NY-OY, -CO-NY-C(=NH)-NYY, CO-NY-Alq-OY, -CO-NY-Alq-NYY, -CO-NY-Alq-SO₂-NYY, CO NY-Alq-Ar, CO-NY-Alq-Het² o -CO-NY-O-Alq-CN,

15 R7 significa Ar, Het¹ o -Het¹-Het¹,

X significa CH₂, O, S o Het¹,

Y significa H o A,

20 A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1- 10 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1- 7 átomos de H pueden reemplazarse por Hal y/o, independientemente uno del otro, uno o dos grupos CH₂ adyacentes pueden reemplazarse por un grupo -CH=CH- y/o -C≡C-,

Alq significa alqueno que tiene 1- 6 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1- 4 átomos de H pueden reemplazarse por Hal y/u OY,

Cyc significa alquilo cíclico que tiene 3- 7 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1- 4 átomos de H pueden reemplazarse por Hal y/u OY,

25 Ar significa fenilo no sustituido o monosustituido por Hal, A, CN, OY, NYY, -NY-COY, COOY, Het¹, Het², -Alq-OY, -Alq-NYY, -Alq-Het¹ o Alq-Het²,

Het¹ significa heteroarilo mono- o bicíclico que tiene 2- 9 átomos de C y 1- 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o monosustituido por Hal, A, CN, OY, NYY, NY-COY, COOY, -Alq-OY o -Alq-NYY,

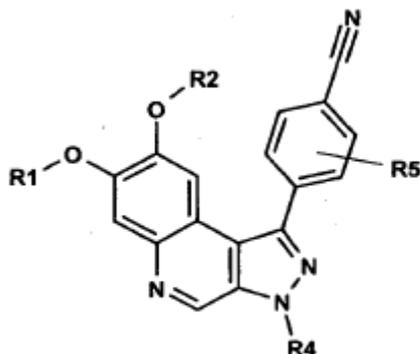
Het² significa un heterociclo saturado monocíclico que tiene 2- 7 átomos de C y 1 -4 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o monosustituido por A, y

Hal significa F, Cl, Br o I,

y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

5

2. Compuestos según la reivindicación 1 con la fórmula parcial (IA)



(IA)

en donde

R1, R4 significan Y,

10 R2 significa Y o -CH(R6)(R7),

R5 significa Hal, Y, COOY, Alq-OA o Het²,

R6 significa -CO-NYY, -CO-NY-OY, -CO-NY-C(=NH)-NYY o -CO-NY-Alq-OY,

R7 significa Ar o Het¹,

Y significa H o A,

15 A significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1- 4 átomos de C, donde, independientemente uno del otro, 1- 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal,

Alq significa alquileo que tiene 1 -3 átomos de C, donde 1- 2 átomos de H pueden reemplazarse por Hal y/u OH,

Ar significa fenilo no sustituido o monosustituido por Hal,

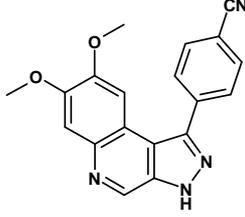
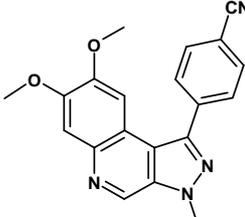
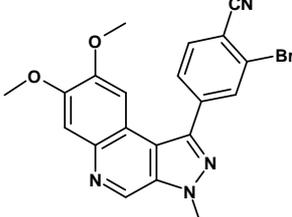
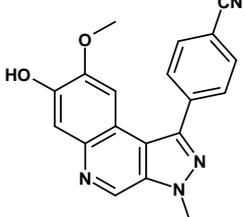
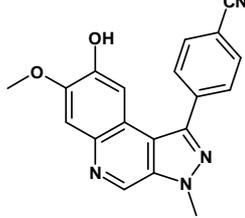
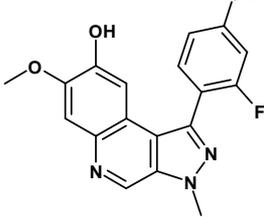
20 Het¹ significa heteroarilo mono- o bicíclico que tiene 2 -9 átomos de C y 1 -3 átomos N y/o S, que pueden estar no sustituidos o monosustituidos por Hal, A, CN o NYY,

Het² significa un heterociclo saturado monocíclico que tiene 3-5 átomos de C y 1-2 átomos N y/u O, que pueden estar no sustituidos o monosustituidos por A, y

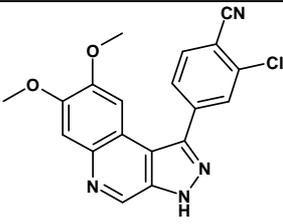
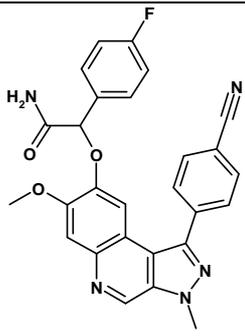
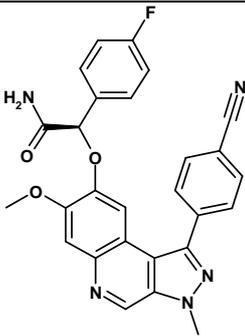
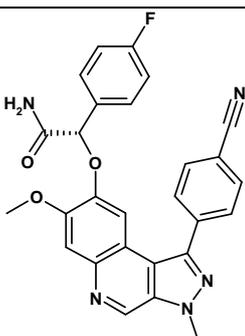
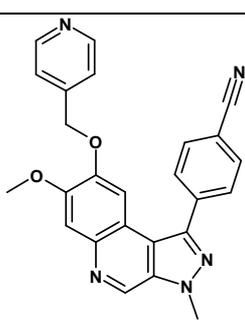
Hal significa F, Cl, Br o I,

25 y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

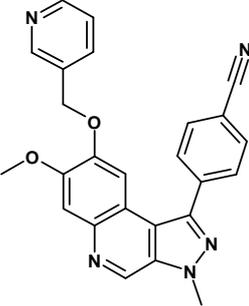
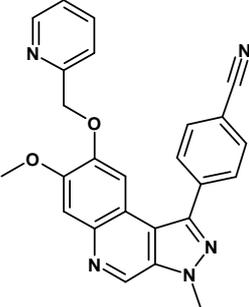
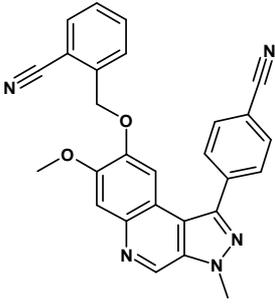
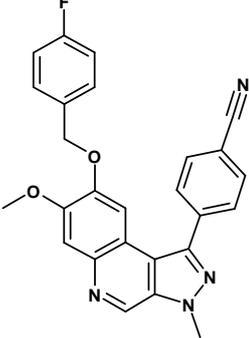
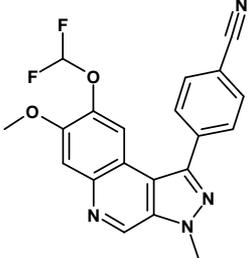
3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, seleccionados del grupo:

1	
2	
3	
4	
5	
6	

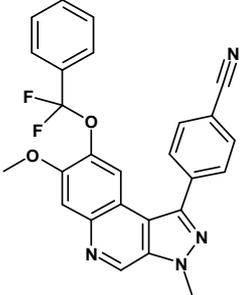
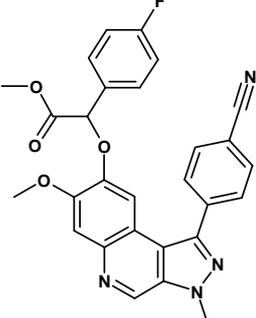
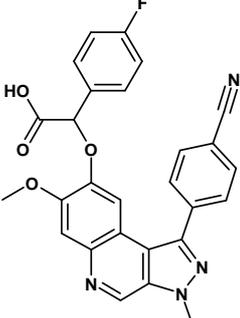
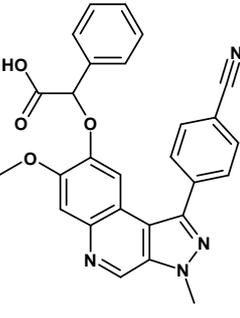
(continuación)

7	
8	
9	
10	
11	

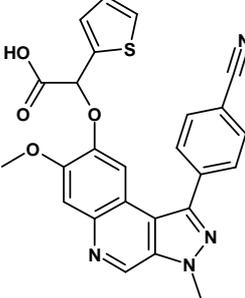
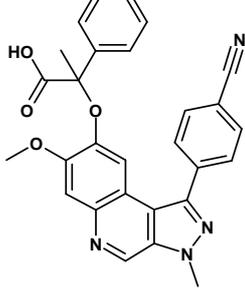
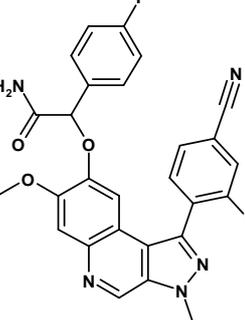
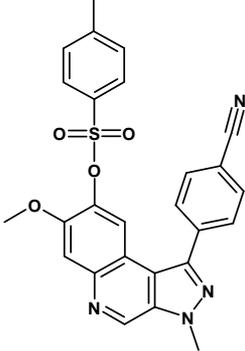
(continuación)

12	
13	
14	
15	
16	

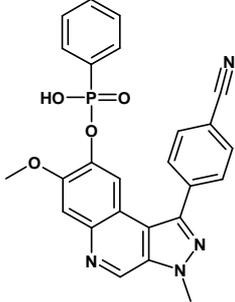
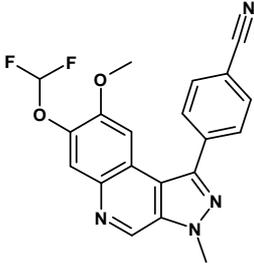
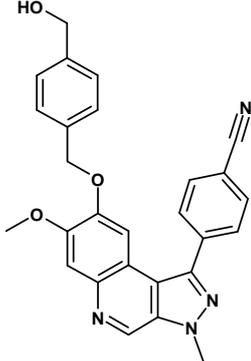
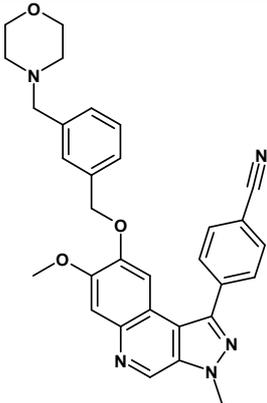
(continuación)

17	
18	
19	
20	

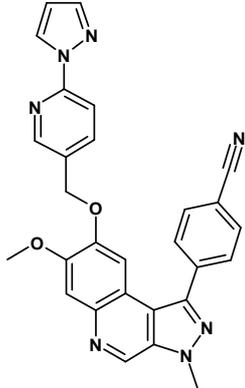
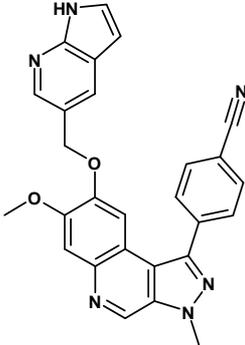
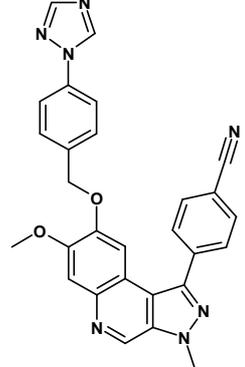
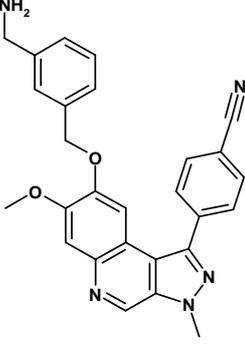
(continuación)

21	
22	
23	
24	

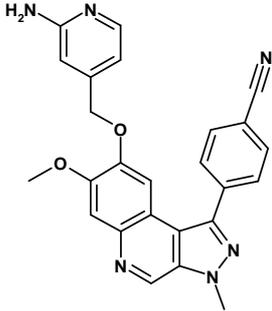
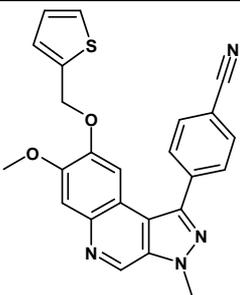
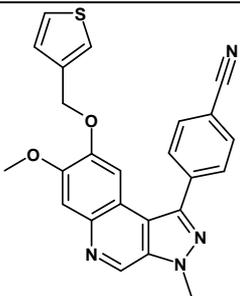
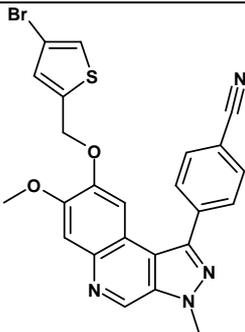
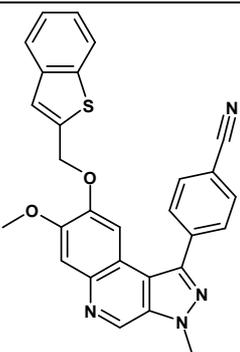
(continuación)

25	
26	
27	
28	

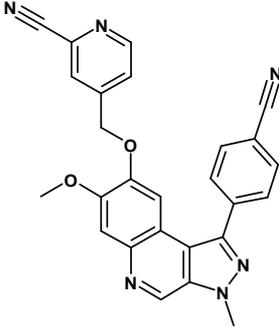
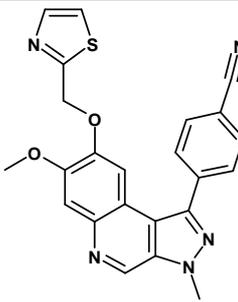
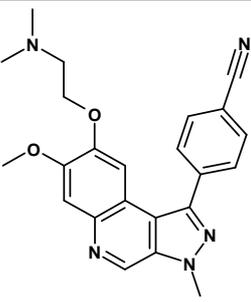
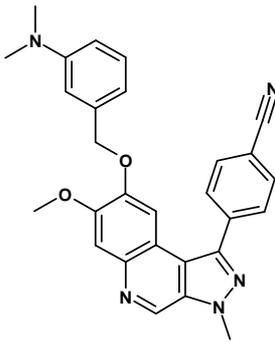
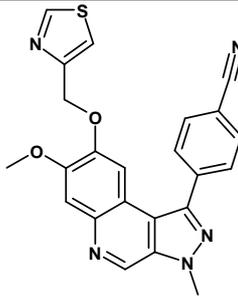
(continuación)

29	
30	
31	
32	

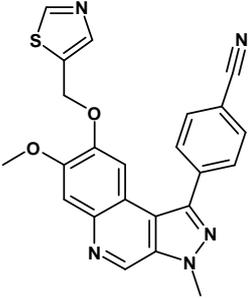
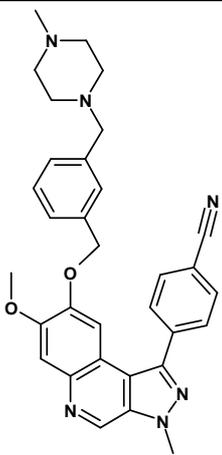
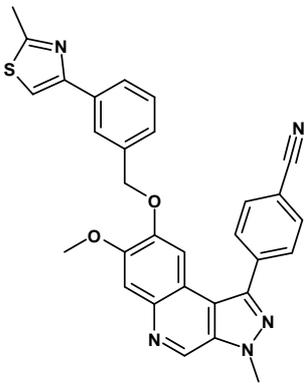
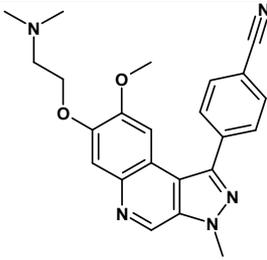
(continuación)

<p>33</p>	
<p>34</p>	
<p>35</p>	
<p>36</p>	
<p>37</p>	

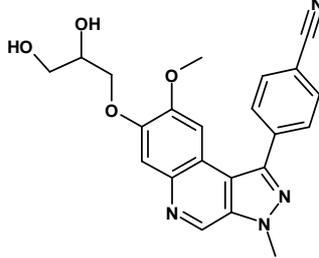
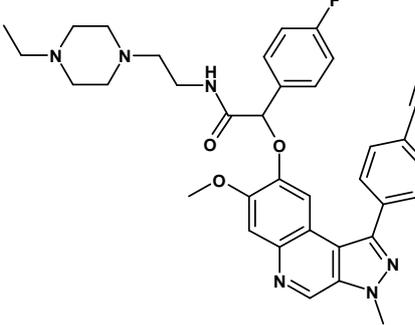
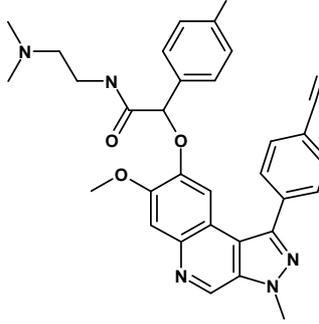
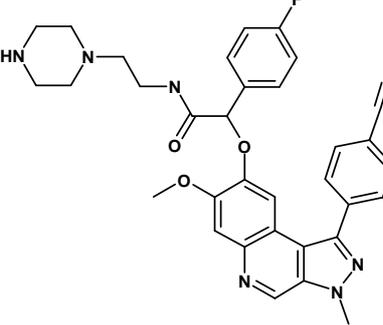
(continuación)

38	 <chem>CN1C=CN2C(=C1)C(=CN2)C(OC)C(OC3=CC=C(C=C3)C#N)C4=CC=C(C=C4)C#N</chem>
39	 <chem>CN1C=CN2C(=C1)C(=CN2)C(OC)C(OC3=CC=C(C=C3)C#N)C4=CC=C(C=C4)S5=CC=C(C=C5)C#N</chem>
40	 <chem>CN1C=CN2C(=C1)C(=CN2)C(OC)C(OC3=CC=C(C=C3)C#N)C4=CC=C(C=C4)CN(C)CC</chem>
41	 <chem>CN1C=CN2C(=C1)C(=CN2)C(OC)C(OC3=CC=C(C=C3)C#N)C4=CC=C(C=C4)N(C)C</chem>
42	 <chem>CN1C=CN2C(=C1)C(=CN2)C(OC)C(OC3=CC=C(C=C3)C#N)C4=CC=C(C=C4)S5=CC=C(C=C5)C#N</chem>

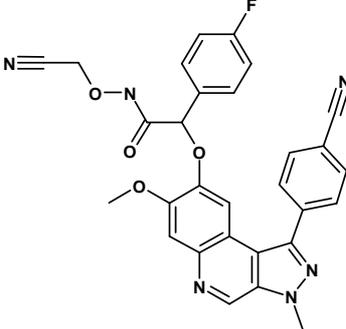
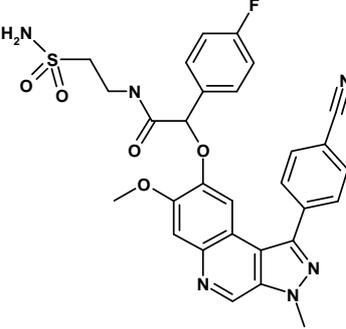
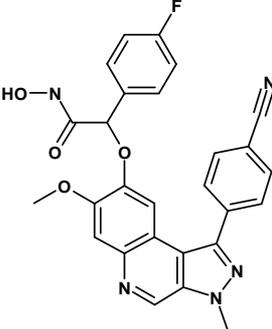
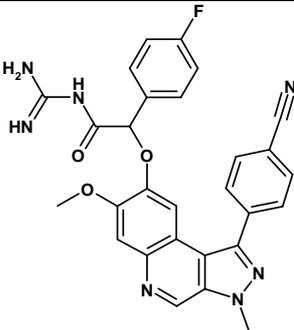
(continuación)

43	
44	
45	
46	

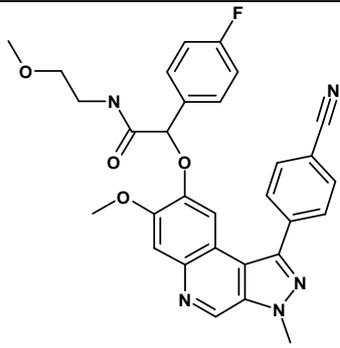
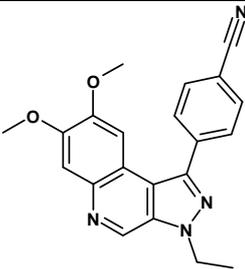
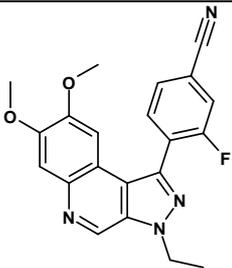
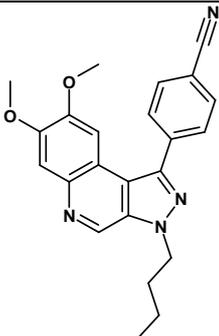
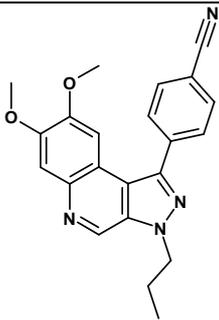
(continuación)

47	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=C(C=C2)C(=C3C=C(C=C3)C#N)OC4=CC=C(C=C4)OCCO</chem>
48	 <chem>CCN1CCN(CC1)CCNC(=O)C2=C(C=C(C=C2)C#N)OC3=CC=C(C=C3)F</chem>
49	 <chem>CN(C)CCNC(=O)C2=C(C=C(C=C2)C#N)OC3=CC=C(C=C3)F</chem>
50	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=C(C=C2)C(=C3C=C(C=C3)C#N)OC4=CC=C(C=C4)F</chem>

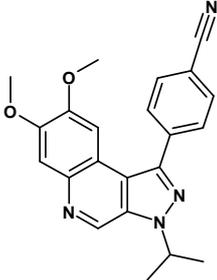
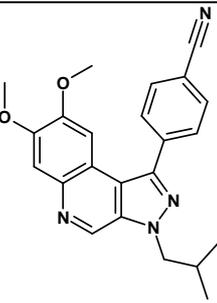
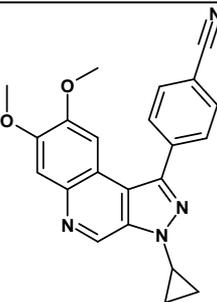
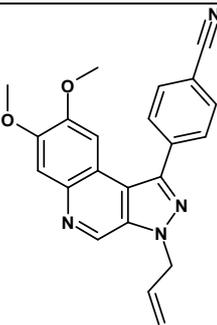
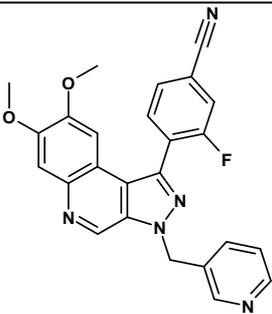
(continuación)

51	
52	
53	
54	

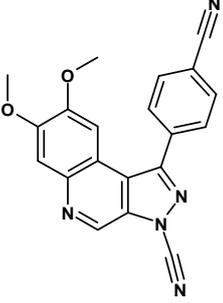
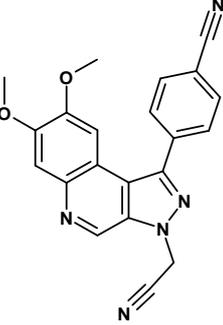
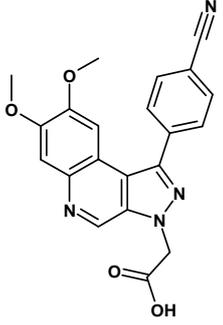
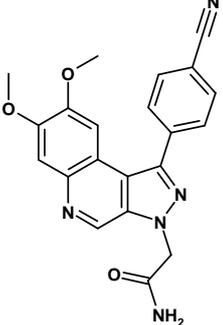
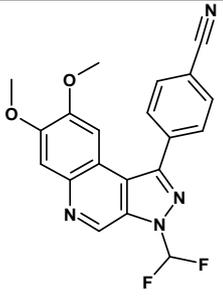
(continuación)

55	
56	
57	
58	
59	

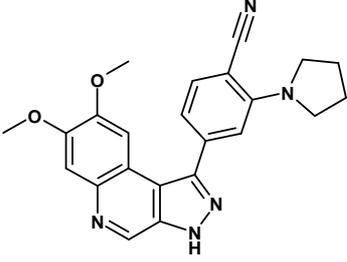
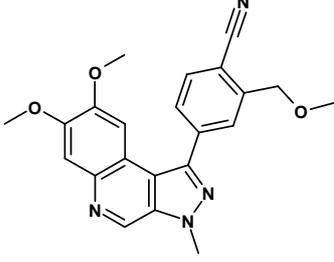
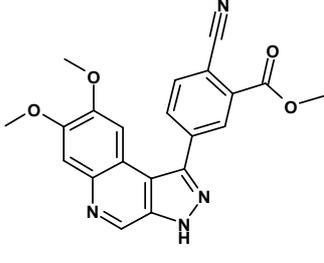
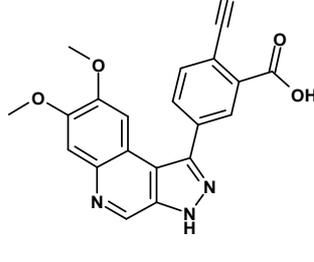
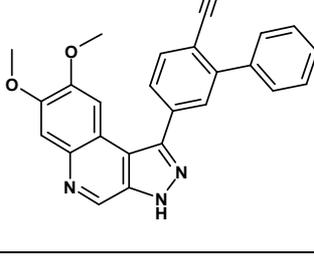
(continuación)

60	
61	
62	
63	
64	

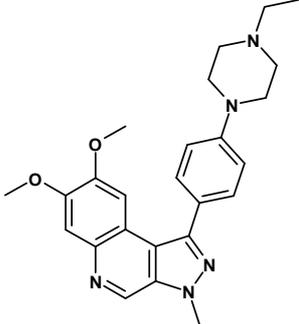
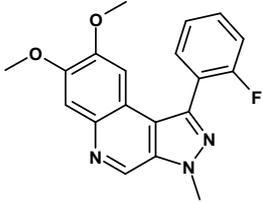
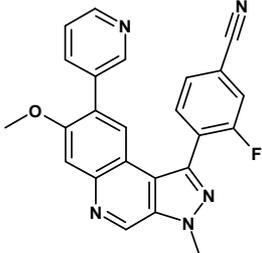
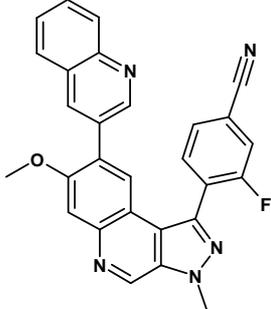
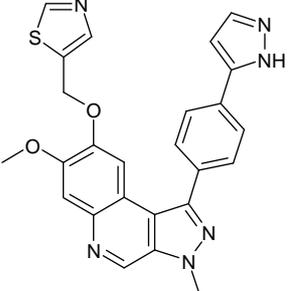
(continuación)

65	
66	
67	
68	
69	

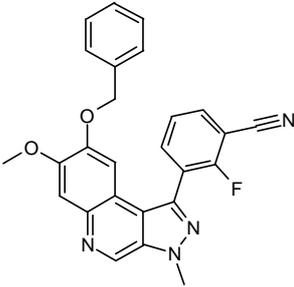
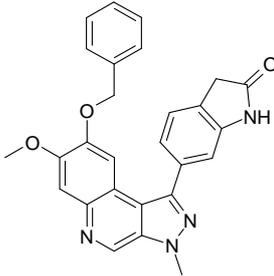
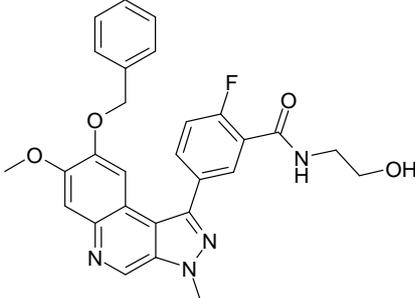
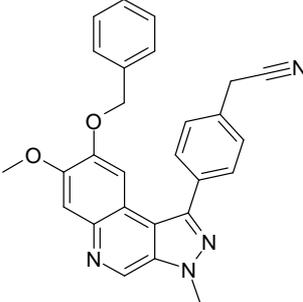
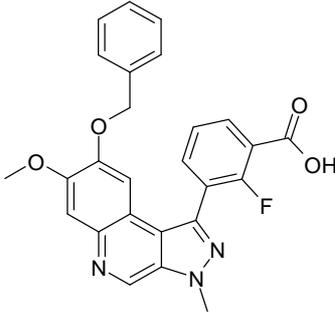
(continuación)

70	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2C3=NC4=CC(=C4)C(=N3)N5CCCC5C#N</chem>
71	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2C3=NC4=CC(=C4)C(=N3)OC#N</chem>
72	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2C3=NC4=CC(=C4)C(=N3)C(=O)OC#N</chem>
73	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2C3=NC4=CC(=C4)C(=N3)C(=O)O#N</chem>
74	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2C3=NC4=CC(=C4)C(=N3)C5=CC=CC=C5C#N</chem>

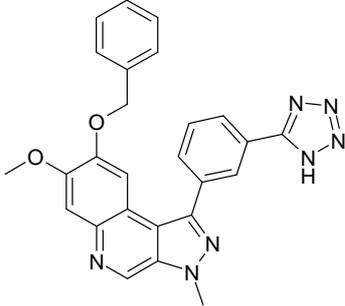
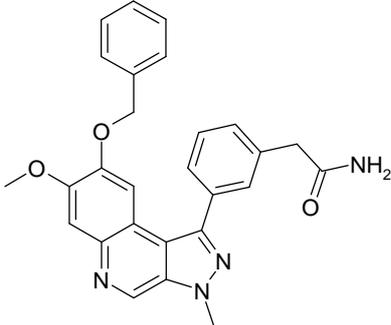
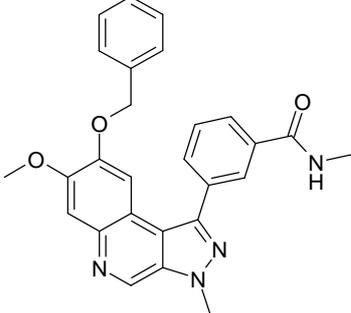
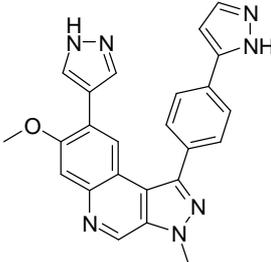
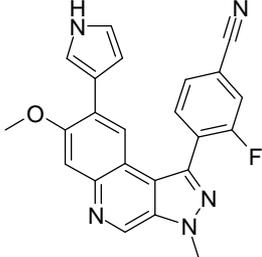
(continuación)

75	
76	
77	
78	
79	

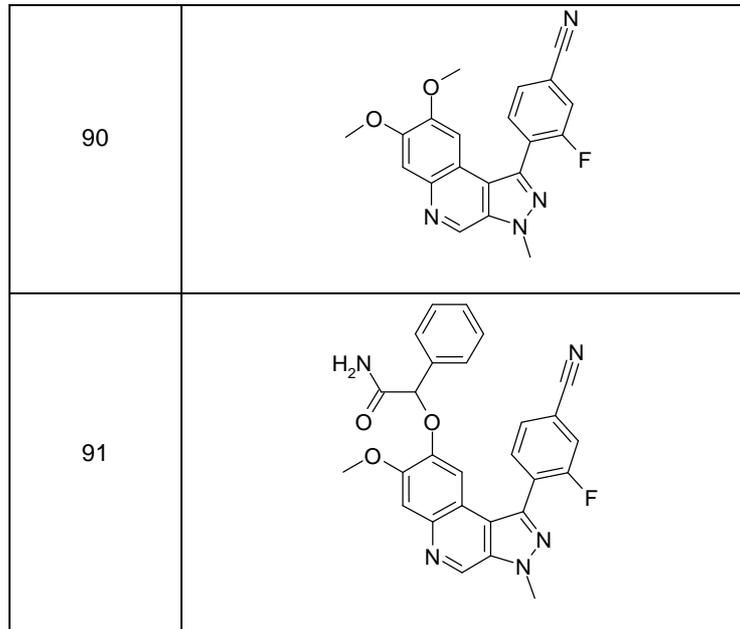
(continuación)

80	
81	
82	
83	
84	

(continuación)

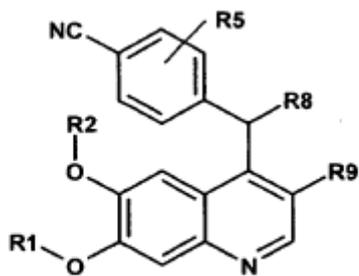
85	
86	
87	
88	
89	

(continuación)



y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

5 4. Compuestos intermediarios de la fórmula (II)



(II)

en donde

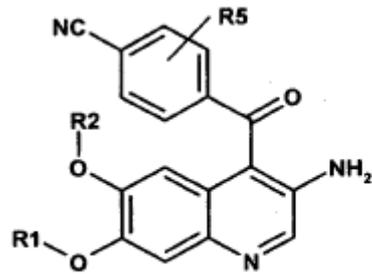
R8 significa CN o =O, y

R9 significa NO₂ o NYY, y

10 R1, R2, R5 e Y tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

5. Los compuestos intermediarios según la reivindicación 4 con la fórmula parcial (IIA)



(IIA)

en donde

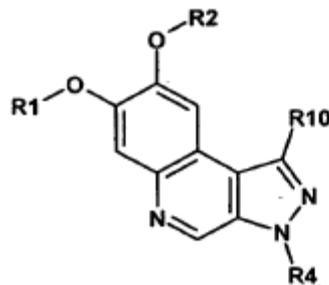
R1, R2, independientemente uno del otro, significan A o -Alq-Ar, y

Alq significa alquileo que tiene 1 -3 átomos de C, donde 1 -2 átomos de H pueden reemplazarse por Hal, y

5 R5, A, Ar y Hal tienen el significado indicado en la reivindicación 2,

y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

6. Compuestos intermediarios de la fórmula (III)



(III)

10 en donde

R10 significa H o Hal, y

R1, R2, R4 y Hal tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

15 7. Los compuestos intermediarios según la reivindicación 6, en donde

R1, R2, independientemente uno del otro, significan A o -Alq-Ar,

R10 significa Hal, y

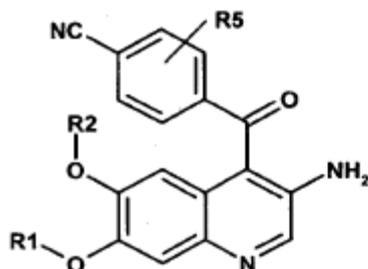
Alq significa alquileo que tiene 1- 3 átomos de C, donde 1 -2 átomos de H pueden reemplazarse por Hal, y

R4, A, Ar y Hal tienen el significado indicado en la reivindicación 2,

20 y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

8. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, fórmulas parciales de los mismos y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, con las siguientes etapas:

(a) reacción de un compuesto de la fórmula parcial (IIA)



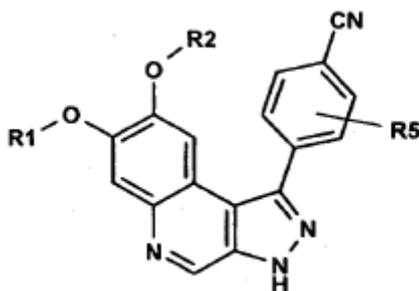
(IIA)

5

en donde R1, R2 y R5 tienen el significado indicado en la reivindicación 5,

en medio ácido con un agente reductor y con un compuesto E-NO₂, en el cual E significa un elemento del primer grupo principal,

para obtener compuestos de la fórmula parcial (IB)



(IB)

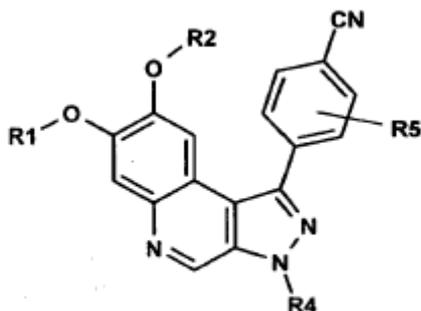
10

en donde R1, R2 y R5 tienen el significado indicado en la reivindicación 5,

y opcionalmente

(b') reacción de los compuestos de la fórmula parcial (IB) con un compuesto Hal R4, en el cual R4 y Hal tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

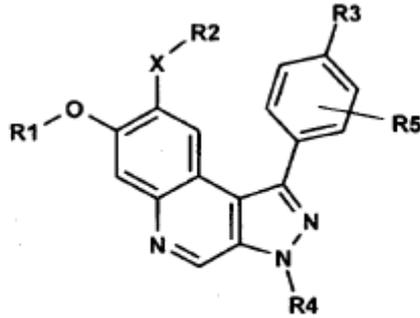
15 para obtener compuestos de la fórmula parcial (IC)



(IC)

en donde R1, R2 y R5 tienen el significado indicado en la reivindicación 5, y R4 tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

(b'') conversión de R1, -O-R2, R4, R5 y/o el grupo CN de los compuestos de la fórmula parcial (IC) para obtener compuestos de la fórmula parcial (IE)



(IE)

5

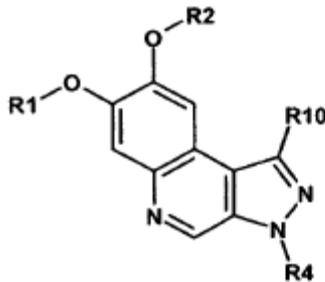
en donde R1, R2, R3, R4, R5 y X tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y/o

(b''') conversión de una base o ácido de los compuestos de la fórmula parcial (IE) o fórmulas parciales (IB) o (IC) en una de sus sales fisiológicamente aceptables,

10 o

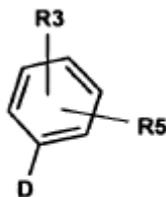
(a) reacción de un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde R1, R2, R4 y R10 tienen el significado indicado en la reivindicación 7,

con un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

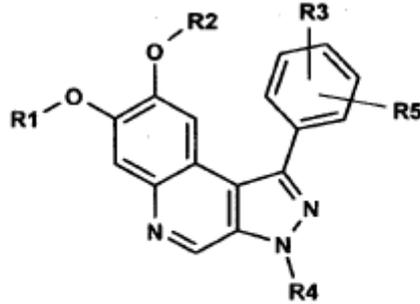
15

en donde

D significa ácido bórico, éster bórico, compuesto organoestánico o trifluorometansulfonato de boro, y

R3 y R5 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

para obtener compuestos de la fórmula parcial (ID)



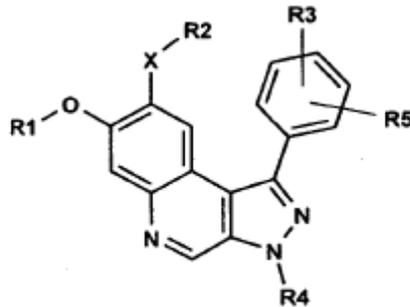
(ID)

5 en donde R1, R2 y R4 tienen el significado indicado en la reivindicación 7,

y R3 y R5 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y opcionalmente

(b') conversión de R1, -O-R2, R3, R4 y/o R5 de los compuestos de la fórmula parcial (ID) para obtener compuestos de la fórmula (I)



(I)

10

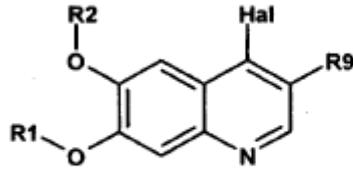
en donde R1, R2, R3, R4, R5 y X tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y/o

(b'') conversión de una base o ácido de los compuestos de la fórmula (I) o fórmula parcial (ID) en una de sus sales fisiológicamente aceptables.

15 9. Procedimiento para la preparación de compuestos intermediarios de la fórmula (II) según la reivindicación 4, y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, con las siguientes etapas:

(a) reacción de un compuesto de la fórmula (V)



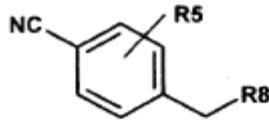
(V)

en donde

Hal significa F, Cl, Br o I, y

R1, R2 y R9 tienen el significado indicado en la reivindicación 4,

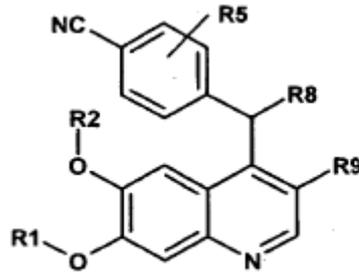
5 con un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

en donde R5 y R8 tienen el significado indicado en la reivindicación 4,

para obtener compuestos de la fórmula (II)



(II)

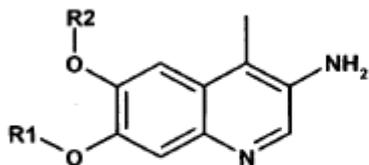
10 en donde R1, R2, R5, R8 y R9 tienen el significado indicado en la reivindicación 4,

y opcionalmente

(b) conversión de una base o ácido de los compuestos de la fórmula (II) en una de sus sales.

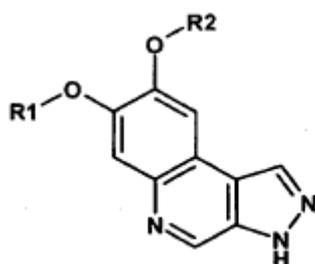
10. Procedimiento para la preparación de compuestos intermediarios de la fórmula (III) según la reivindicación 6,
 fórmulas parciales de los mismos y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de
 15 los mismos en todas las proporciones, con las siguientes etapas:

(a) reacción de un compuesto de la fórmula (VII)



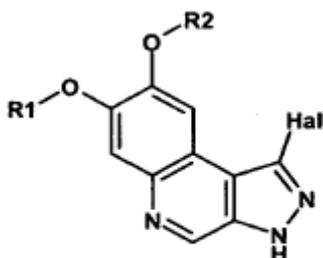
(VII)

en donde R1 y R2 tienen el significado indicado en la reivindicación 6,
 en medio ácido con un compuesto E NO₂, en el cual E significa un elemento del primer grupo principal,
 para obtener compuestos de la fórmula parcial (IIIA)



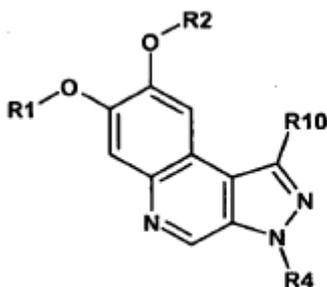
(IIIA)

- 5 en donde R1 y R2 tienen el significado indicado en la reivindicación 6,
 y opcionalmente
 (b') halogenación de los compuestos de la fórmula parcial (IIIA) para obtener compuestos de la fórmula parcial (IIIB)



(IIIB)

- 10 en donde R1, R2 y Hal tienen el significado indicado en la reivindicación 6,
 (b'') reacción de los compuestos de la fórmula (IIIA) o (IIIB) con un compuesto Hal-R4, en donde R4 y Hal tienen el significado indicado en la reivindicación 6,
 para obtener compuestos de la fórmula (III)



(III)

en donde R1, R2, R4 y R10 tienen el significado indicado en la reivindicación 6,

y/o

(b''') conversión de una base o ácido de los compuestos de la fórmula (III) en una de sus sales.

- 5 11. Utilización de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para preparar un medicamento para la inhibición de proteínas quinasas de serina/treonina, preferiblemente PIKKs, preferiblemente de forma particular ADN-PK.
- 10 12. Utilización de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para usarse en la sensibilización de células de cáncer para agentes anticancerígenos y/o radiación por ionización, con la condición de que la sensibilización in vivo no tenga lugar en el cuerpo humano o animal.
- 15 13. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
14. Composición farmacéutica que comprende como compuesto activo una cantidad efectiva de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, junto con asistentes farmacéuticamente tolerados, en combinación con al menos un agente anticancerígeno.
- 20 15. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones, para uso en la profilaxis, terapia y/o el control de progreso de cáncer, tumores, metástasis y/o trastornos de angiogénesis, en combinación con radioterapia y/o con al menos un agente anticancerígeno.