

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 345**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2011 E 11741410 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2611808**

54 Título: **Derivados de pirazolopiridinona como antagonistas del receptor del LPA**

30 Prioridad:

02.09.2010 EP 10009117

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

02.03.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHIAMANN, KAI;
STAEHLE, WOLFGANG y
WIENKE, DIRK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 530 345 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolopiridinona como antagonistas del receptor del LPA

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazolopiridinona que actúan como antagonistas del receptor de LPA y un proceso de fabricación de los mismos.

Técnica previa

10 El ácido lisofosfatídico (LPA) es un glicerofosfolípido pequeño (peso molecular: 430-480 Da) que está presente en todos los tejidos eucariotas a bajas concentraciones, con respecto a las principales especies de fosfolípidos, y a concentraciones más altas (en el orden submicromolar) en el plasma sanguíneo. En 1996 se identificó el primer receptor de la superficie celular relacionado de alta afinidad (LPA1) (1). Esto condujo rápidamente a la identificación de dos receptores adicionales estrechamente relacionados (LPA2 y LPA3) y a la reciente identificación de dos receptores más, algo divergentes (LPA4 y LPA5). Los cinco receptores son receptores de tipo I unidos a proteína G similares a rodopsina (GPCR, por sus siglas en inglés), que difieren en cuanto a su distribución en tejido y las rutas de señalización que desencadenan (véase Choi JW y col., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2010, 50: 157-186).

15 Debido a esta heterogeneidad de los subtipos de receptores, patrones de expresión y vías efectoras, los efectos del LPA son diversos y amplios, regulando muchos procesos biológicos. Se ha obtenido una gran cantidad de información referente a estas funciones biológicas a partir de los estudios de deleciones genéticas. Hasta la fecha, se ha publicado la obtención de ratones con el gen silenciado para cuatro de los cinco receptores conocidos (LPA1-4), así como para la principal enzima generadora de LPA, la autotaxina (ATX) (2, 3). Estos ratones mutantes, además de clases emergentes de herramientas químicas, han permitido realizar observaciones transitorias sobre el uso de estudios *in vitro* dentro de contextos médicamente relevantes. Es difícil discutir sobre el LPA sin mencionar al lípido similar en estructura esfingosina 1-fosfato (S1P). También se descubrió que S1P es un lípido de señalización extracelular cuando se asignó su primer receptor relacionado (S1P1) en 1998 (4). Aunque representan sistemas de señalización diferentes, las similitudes entre estos dos lípidos se extienden a su distribución y concentración en tejido, homología y vías efectoras de sus receptores relacionados, y el amplio espectro de sus funciones biológicas. No obstante, puesto que la señalización de LPA y S1P se han convertido en un área de investigación consolidada en los últimos años, esta revisión se centra especialmente en las funciones biológicas del LPA. Pueden encontrarse exhaustivas revisiones de la señalización de S1P en otras publicaciones (5, 6).

30 Desde principios del siglo XX se ha sabido que los lisofosfolípidos presentaban actividad biológica, pero se pensó durante mucho tiempo que estos efectos eran el resultado de alteraciones inespecíficas similares a las de los detergentes de la membrana plasmática. Sin embargo, estos estudios se realizaron a concentraciones no fisiológicas muy altas. En la actualidad se sabe que los efectos del LPA a concentraciones fisiológicas están mediados por cinco receptores relacionados auténticos y de alta afinidad (LPA1-LPA5) y, quizás, por otros receptores recientemente propuestos o que continúan sin identificar (16-18).

35 LPA1 es el primer receptor de alta afinidad identificado para LPA (1) (revisado en 16, 17). El gen *LPAR1* de mamíferos (locus 9q31.3 del cromosoma humano) codifica una proteína de aproximadamente 41 kDa compuesta por 364 aminoácidos con 7 posibles dominios transmembrana. En ratones, el marco de lectura abierto está codificado en dos de cinco exones con un intrón conservado (que comparten *Lpar2* y *Lpar3*) que interrumpe el dominio 6 transmembrana. Una variante publicada de *Lpar1* (mrec1.3), que puede estar producida por un uso o ajuste alternativo de los exones, tiene como resultado la deleción de 18 aminoácidos del extremo N terminal (19). No se ha establecido la importancia biológica de esta variante.

45 En ratones adultos se observa una extensa expresión de *Lpar1*, con clara presencia al menos en el cerebro, útero, testículos, pulmón, intestino delgado, corazón, estómago, riñón, bazo, timo, placenta y músculo esquelético (20, 21). *LPAR1* también se expresa ampliamente en humanos (22). La expresión de *Lpar1* está más limitada espacialmente durante del desarrollo embrionario, aunque está enriquecida en el cerebro (23). En concreto, el sistema nervioso en desarrollo es un lugar principal de expresión de *Lpar1*, donde está espacial y temporalmente regulado (revisado en 17, 20). Durante la embriogénesis, la expresión en el sistema nervioso central (SNC) se limita a la región neurogénica neocortical denominada zona ventricular (ZV) y, a nivel superficial, a la capa que incluye las meninges (1). La ZV desaparece al final de la neurogénesis cortical, justo antes del nacimiento, pero la expresión de *Lpar1* continúa en el cerebro posnatal, donde se aprecia en células presentes dentro de los tractos de sustancia blanca en desarrollo y coincide con la mielinización (24). La hibridación *in situ* muestra la expresión de *Lpar1* en oligodendrocitos y células de Schwann, en las células mielinizantes del SNC y en el sistema nervioso periférico, respectivamente (24, 25).

LPA1 se une y activa a tres tipos de proteínas G: *Gai/o*, *Gαq/11* y *Gα12/13* (26, 27). La activación de LPA1 induce diversas respuestas celulares: proliferación y supervivencia celular, migración celular y cambios en el citoesqueleto; alteración del contacto intercelular a través de la actividad de elementos de respuesta sérica, movilización de Ca²⁺ e inhibición de la adenilil ciclasa; y activación de las vías de la proteína quinasa activada por mitógeno, fosfolipasa C, Akt y Rho (revisado en 16, 17, 20).

La alteración dirigida de *Lpar1* en ratones mostró funciones *in vivo* imprevistas de este receptor (28). Los ratones *Lpar1*^{-/-} muestran una mortalidad perinatal del 50% en un origen genético mixto (C57Bl/6J x 129) y una disminución de la supervivencia adicional en orígenes genéticos puros (C57Bl/6J o Balb/cByJ) (J. Chun, observaciones no publicadas). Los supervivientes presentaban una reducción del tamaño corporal, dismorfismo craneofacial con los hocicos achatados y aumento de la apoptosis en las células de Schwann del nervio ciático (28, 29). Una lactancia defectuosa, atribuida a defectos olfativos, probablemente explicaría la mortalidad perinatal. Una pequeña parte de los embriones *Lpar1*^{-/-} presentaban exencefalia (~5%) o hemorragia cefálica frontal (~2,5%). La pérdida de respuesta LPA en neuroblastos y fibroblastos embrionarios demuestra funciones no redundantes y funciones para *Lpar1* *in vivo* (28, 30). Además, durante la expansión de la colonia de la línea original (28), aparece una subcepa *Lpar1*^{-/-} surgida espontáneamente que se denominó "variante Málaga" y muestra defectos cerebrales de desarrollo más graves (31).

Lpar2 se identificó a partir de las búsquedas en el GenBank de genes GPCR huérfanos debido a su similitud de aminoácidos de ~60% con *Lpar1*. En humanos, *LPAR2* (locus cromosómico 19p12) codifica una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos prevista de 348 restos, que daba lugar a una masa molecular calculada de ~39 kDa (32).

El patrón de expresión de *Lpar2* está relativamente limitado espaciotemporalmente en comparación con el de *Lpar1* (20, 22). En el ratón, *Lpar2* se expresa a altos niveles en riñón, útero y testículos y de forma moderada en pulmón; además se han encontrado niveles más bajos de expresión en estómago, bazo, timo, cerebro y corazón (20). *Lpar2* también se expresa en cerebro embrionario aunque disminuye en la semana posterior al nacimiento (20). En tejidos humanos, se detecta alta expresión de *LPAR2* en testículos y leucocitos, encontrándose una expresión moderada en próstata, bazo, timo y páncreas (22). En las células cancerosas se ha descrito la expresión aberrante de *LPAR2* en varios casos lo que sugiere una función de LPA2 en la estimulación del tumor.

LPA2 se une a la familia *Gai/o*, *Gα11/q* y *Gα12/13* de proteínas G heterotriméricas. Estas proteínas G conducen las señales a través de moléculas posteriores que incluyen a Ras, proteína quinasa activada por mitógeno, fosfatidilinositol 3-quinasa, Rac, fosfolipasa C, diacilglicerol y Rho que es similar a LPA1 (28). LPA2 es un receptor de LPA relacionado auténtico y de alta afinidad (33). La activación de la señalización de LPA2 se asocia generalmente con estos procesos, como la supervivencia celular (34, 35) y la migración celular (36-38). Como consecuencia, la señalización de LPA2 ha surgido como un posible factor para la metástasis del cáncer (véase a continuación) (39-41).

Curiosamente, en varias publicaciones se han proporcionado datos de la interacción de la señalización de LPA2 con otras vías. Por ejemplo, LPA2 favorece la migración celular mediante interacciones con la molécula de adhesión focal TRIP6 (42, 43), y también se han descrito varias proteínas PDZ y proteínas con dedos de cinc que interactúan directamente con la cola carboxilo terminal de LPA2 (44). Además, la señalización mediada por LPA2 puede proporcionar efectos inhibidores sobre la migración inducida por el factor de crecimiento epidérmico e invasión de células de cáncer pancreático a través de la vía de *Gα12/13* / Rho (45). Estos estudios proporcionan indicios de que la señalización de LPA2 presenta una regulación cruzada entre las cascadas de señalización de proteína G clásica y otras vías de señalización para regular la eficacia y especificidad de la transducción de señales.

Los estudios en ratones que no expresan el gen demuestran que los animales mutantes *Lpar2*^{-/-} son viables, más o menos normales, y nacidos según proporciones mendelianas normales sin sesgo sexual, aunque los mutantes *Lpar1*^{-/-}/*Lpar2*^{-/-} presentan una exacerbación de los hematomas frontales presentes en el mutante *Lpar1*^{-/-} (28, 30). Además, los fibroblastos primarios y las células corticales embrionarias de los mutantes doble nulos muestran respuestas ampliamente reducidas a LPA exógeno (30, 46).

Lpar3 se descubrió como un gen GPCR huérfano usando clonación mediante PCR degenerada y búsquedas de homología (47, 48). *LPAR3* (locus cromosómico humano 1p22.3-p31.1) codifica una GPCR de ~40-kDa que es ~50% idéntica a LPA1 y LPA2 de ratón en su secuencia de aminoácidos. La expresión de *LPAR3* se ha observado en corazón, testículos, próstata, páncreas, pulmón, ovario y cerebro humanos (47, 48) y es más abundante en testículos, riñón, pulmón, intestino delgado, corazón, estómago, bazo, cerebro y timo de ratón (20). Es interesante destacar que se ha demostrado que, en el útero murino, el ARNm de *Lpar3* se expresa exclusivamente en el epitelio del endometrio luminal en el periodo de implantación (49) y que esta expresión está regulada por progesterona y estrógeno (50).

Al igual que LPA1 y LPA2, LPA3 puede unirse a *Gai/o* y *Gaq* para mediar en la activación de la fosfolipasa C inducida por LPA, la movilización de Ca^{2+} , la inhibición y activación de la adenilil ciclasa y activación de la proteína quinasa activada por mitógeno (27). Sin embargo, LPA3 es incapaz de unirse a $G\alpha_{12/13}$ y, por tanto, no media en el redondeamiento celular en células neuronales en el que están implicadas $G\alpha_{12/13}$ y Rho (27). Asimismo, LPA3

5 no es tan sensible como LPA1 y LPA2 a especies de LPA con cadenas acilo saturadas aunque muestra una afinidad relativamente alta por ácidos grasos insaturados que contienen 2-acil-LPA (47, 51).

Los ratones *Lpar3*^{-/-} son viables y aparentemente normales, aunque las hembras nulas muestran un fenotipo impactante en el sistema reproductivo (49) (véase a continuación). Sin embargo, a pesar del hecho de que LPA3 se expresa en la corteza frontal, el hipocampo y amígdalas (47, 48), no se han notificado hasta la fecha fenotipos

10 relacionados con la pérdida de LPA3 en el sistema nervioso.

LPA4 se identificó originalmente como probable GPCR a partir de un análisis de la base de datos de secuencias etiqueta (52, 53) y se encontró que era un receptor específico para LPA a través de la selección de ligando (54). LPA4 se distingue estructuralmente de los receptores LPA y S1P clásicos que comparten una homología significativa y están más estrechamente relacionados con los receptores purinérgicos P2Y. No obstante, no responde a ningún nucleótido o nucleósido probado (52, 54). En humanos, el gen *LPAR2* se localiza en la región q13-q21.1 del cromosoma X y contiene un marco de lectura abierto sin intrones de 1113 pares de bases que codifica 370 aminoácidos con una masa molecular calculada de ~42 kDa (52, 53). LPA4 presenta una afinidad de unión específica por 18:1-LPA con un valor de *K_d* de 44,8 nM pero no por otros lisofosfolípidos y lípidos relacionados como S1P y SPC (54). LPA4 tiene preferencia por análogos estructurales de LPA con un orden de

15 preferencia de 18:1- > 18:0- > 16:0- > 14:0- > 1-alkuil- > 1-alkenil-LPA (54).

Entre los 16 tejidos humanos examinados con PCR cuantitativa en tiempo real, el ARNm de *LPAR4* se expresa de forma ubicua y es especialmente abundante en ovario (54). Entre los tejidos de ratón examinados mediante transferencia de ARN y PCR en tiempo real, el ARNm de *Lpar4* se expresa en corazón, piel, timo, ovario, cerebro desarrollado y fibroblastos embrionarios (3, 55). La hibridación *in situ* completa montada detectaba ARNm de *Lpar4* en esbozos de las extremidades, somitas, procesos faciales y cerebro en desarrollo (23).

25

En las células que sobreexpresan LPA4, el LPA induce cambios morfológicos como redondeamiento celular y formación de fibras de estrés a través de las rutas de la $G\alpha_{12/13}$ y Rho/Rho-quinasa (55, 56), como se observa en las células que expresan LPA1, LPA2 y LPA5. Adicionalmente, se observa agregación celular mediada por Rho-quinasa y adhesión celular dependiente de N-cadherina en las células que expresan LPA4 (56). LPA induce acumulación intracelular de AMPc a través de *G α s*, y movilización de Ca^{2+} a través de *Gaq/11* y *Gai* (55, 56). En particular, no se ha notificado la unión a *G α s* para los receptores LPA clásicos. Recientemente se han descrito ratones deficientes en LPA4, aunque estos no mostraban anomalías aparentes (3). Sin embargo, LPA4 tiene un efecto supresor sobre la movilidad celular en el que (a) la deficiencia de LPA4 potencia la respuesta migratoria a LPA en fibroblastos y (b) la expresión heteróloga de LPA4 suprime la migración dependiente de LPA1 de las células B103 y la migración inducida por LPA e invasión de las células de cáncer de colon (3).

30

Recientemente se ha identificado un GPCR huérfano (GPR92) como receptor de LPA y de le cambió el nombre por LPA5 para reflejar esta identidad (57, 58). El gen *LPAR5* humano está localizado en el cromosoma 12p13.31 y codifica una proteína de ~41 kDa compuesta de 372 amino ácidos. Como ocurre con otros receptores de LPA (LPA1-4), LPA5 también pertenece a la familia de rodopsina-GPCR y, aunque es estructuralmente diferente a LPA1-3, comparte el 35% de homología con LPA4 (58). *Lpar5* se expresa ampliamente en tejidos murinos, como cerebro embrionario, intestino delgado, piel, bazo, estómago, timo, pulmón, corazón, hígado y células madre embrionarias (57, 58).

40

LPA induce la retracción de las neuritas y la formación de fibras de estrés uniéndose a $G\alpha_{12/13}$ y aumenta los niveles de calcio intracelulares mediante la inactivación de *Gaq* (58). Adicionalmente, LPA aumenta los niveles de AMPc y la producción de inositol fosfato en células que expresan LPA5 (57, 58). Recientemente se han caracterizado otras dos moléculas derivadas de lípidos (pirofosfato de farnesilo y *N*-araquidonilglicina) como ligandos de LPA5 (59). En este estudio, el pirofosfato de farnesilo activaba la señalización mediada por *Gaq/11* y *G α s*, mientras que la *N*-araquidonilglicina era capaz de activar solo la señalización mediada por *Gaq/11*. Se ha sugerido que estos ligandos interaccionan de forma diferente con los bolsillos de unión al ligando de LPA5 (59). Sin embargo, estudios posteriores confirman que LPA5 es un receptor de LPA auténtico que también puede activarse con pirofosfato de farnesilo a concentraciones mucho más altas en relación con 18:1-LPA, dejando abierta la cuestión de la importancia biológica de estos ligandos alternativos (60, 61).

45

Recientemente, se han publicado otros tres GPCR huérfanos como posibles nuevos receptores de LPA: GPR87, P2Y5 y P2Y10 (62-64). Cada uno de estos GPCR huérfanos pertenece a la familia de receptores purinérgicos P2Y y está más estrechamente relacionado con LPA4 y LPA5 que con LPA1-3. De estos, lo más probable es que P2Y5 entre a formar parte de la familia de receptores de LPA como LPA6, en función de los recientes datos publicados y no publicados. P2Y5 se identificó como un mediador crítico para el crecimiento del pelo humano y es un gen causal

55

de una forma familiar rara de pérdida de pelo (63, 63a), y estudios recientes de esta LPA6 putativo apoyan la activación de este receptor mediante concentraciones inusualmente altas de LPA (EC50 en el intervalo micromolar bajo para algunos ensayos [65]). Esto sugiere una identidad de P2Y5 como receptor de LPA de afinidad relativamente baja, a diferencia de LPA1-5 (65), por lo que puede que requiera un ligando diferente u otras explicaciones. Se ha descrito que GPR87 y P2Y10 aumentan la movilización del Ca^{2+} intracelular usando un sistema de fusión a Gα16 promiscuo (62, 64). P2Y10-Gα16 también puede inducir movilizaciones de Ca^{2+} pasajeras mediante S1P, así como LPA (EC50 = 53 y 130 nM, respectivamente) (62). Son necesarias investigaciones más detalladas para confirmar a estos tres candidatos como receptores de LPA auténticos. Se han publicado receptores de LPA no GPCA, aunque aún no se ha establecido su validez (66).

10 Otros documentos previos en la técnica son los siguientes:

Balicki R (Polish Journal of Chemistry 1983, 57: 789-797) relacionado con la ciclocondensación anómala del etil-4,4,4-trifluoroacetoacetato con aminopirazoles. En el artículo científico se describe el compuesto 2 de la presente invención (página 792, esquema 4, compuesto 14). Sin embargo, en el artículo no se describe la aplicación de los compuestos descritos en el mismo como medicamentos.

15 En el documento WO 2003/062392 se describen métodos de tratamiento de afecciones asociadas con un receptor EDG. Los compuestos descritos difieren estructuralmente de los compuestos de la presente invención.

El documento US 2004/167192 se refiere a agonistas del receptor de Edg-7 (LPA3) para el tratamiento del cáncer.

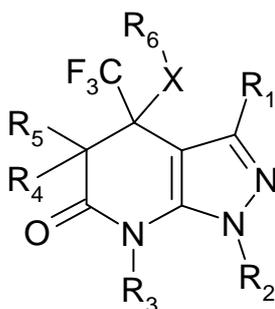
20 En el documento WO 2009/135590 se describen derivados del ácido ciclopentanocarboxílico fusionado con acilaminosustituidos y sus usos como productos farmacéuticos. Los compuestos descritos difieren estructuralmente de los compuestos de la presente invención.

La cita de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica previa relevante para esta solicitud.

Descripción de la invención

La presente invención tiene el objeto de proporcionar nuevos antagonistas del receptor de LPA.

25 El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando compuestos según la fórmula (I)



(I)

donde:

30 R₁ indica arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -N₃, -NH₂, -NHZ1, -NZ2Z3, -NO₂, -OH, -OCF₃, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-Z4, -C(O)O-Z5, -C(O)NH-Z6, -C(O)NZ7Z8, -O-Z9, -O(-Z10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-Z11-O)_b-Z12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-Z13, -OC(O)-O-Z14, -OC(O)-NHZ15, -O-C(O)-NZ16Z17, -OP(O)(OZ18)(OZ19), -OSi(Z20)(Z21)(Z22), -OS(O₂)-Z23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-Z24, -NZ25C(O)-Z26, -NH-C(O)-O-Z27, -NH-C(O)-NH-Z28, -NH-C(O)-NZ29Z30, -NZ31-C(O)-O-Z32, -NZ33-C(O)-NH-Z34, -NZ35-C(O)-NZ36Z37, -NHS(O₂)-Z38, -NZ39S(O₂)-Z40, -S-Z41, -S(O)-Z42, -S(O₂)-Z43, -S(O₂)NH-Z44, -S(O₂)NZ45Z46, -S(O₂)O-Z47, -P(O)(OZ48)(OZ49), -Si(Z50)(Z51)(Z52), -C(NH)-NH₂, -C(NZ53)-NH₂, -C(NH)-NHZ54, -C(NH)-NZ55Z56, -C(NZ57)-NHZ58, -C(NZ59)-NZ60Z61, -NH-C(O)-NH-O-Z62, -NH-C(O)-NZ63-O-Z64, -NZ65-C(O)-NZ66-O-Z67, -N(-C(O)-NH-O-Z68)₂,

ES 2 530 345 T3

$-N(-C(O)-NZ69-O-Z70)_2$, $-N(-C(O)-NH-O-Z71)(-C(O)-NZ72-O-Z73)$, $-C(S)-Z74$, $-C(S)-O-Z75$,
 $-C(S)-NH-Z76$, $-C(S)-NZ77Z78$, $-C(O)-NH-O-Z79$, $-C(O)-NZ80-O-Z81$, $-C(S)-NH-O-Z82$,
 $-C(S)-NZ83-O-Z84$, $-C(O)-NH-NH-Z85$, $-C(O)-NH-NZ86Z87$, $-C(O)-NZ88-NZ89Z90$,
 $-C(S)-NH-NH-Z91$, $-C(S)-NH-NZ92Z93$, $-C(S)-NZ94-NZ95Z96$, $-C(O)-C(O)-O-Z97$, $-C(O)-C(O)-NH_2$,
 $-C(O)-C(O)-NHZ98$, $-C(O)-C(O)-NZ99Z100$, $-C(S)-C(O)-O-Z101$, $-C(O)-C(S)-O-Z102$,
 $-C(S)-C(S)-O-Z103$, $-C(S)-C(O)-NH_2$, $-C(S)-C(O)-NHZ104$, $-C(S)-C(O)-NZ105Z106$, $-C(S)-C(S)-NH_2$,
 $-C(S)-C(S)-NHZ107$, $-C(S)-C(S)-NZ108Z109$, $-C(O)-C(S)-NH_2$, $-C(O)-C(S)-NHZ110$,
 $-C(O)-C(S)-NZ111Z112$;

donde Z1, Z2, Z3, Z4, Z5, Z6, Z7, Z8, Z9, Z10, Z11, Z12, Z13, Z14, Z15, Z16, Z17, Z18, Z19, Z20, Z21, Z22,
 Z23, Z24, Z25, Z26, Z27, Z28, Z29, Z30, Z31, Z32, Z33, Z34, Z35, Z36, Z37, Z38, Z39, Z40, Z41, Z42, Z43,
 Z44, Z45, Z46, Z47, Z48, Z49, Z50, Z51, Z52, Z53, Z54, Z55, Z56, Z57, Z58, Z59, Z60, Z61, Z62, Z63, Z64,
 Z65, Z66, Z67, Z68, Z69, Z70, Z71, Z72, Z73, Z74, Z75, Z76, Z77, Z78, Z79, Z80, Z81, Z82, Z83, Z84, Z85,
 Z86, Z87, Z88, Z89, Z90, Z91, Z92, Z93, Z94, Z95, Z96, Z97, Z98, Z99, Z100, Z101, Z102, Z103, Z104,
 Z105, Z106, Z107, Z108, Z109, Z110, Z111, Z112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del
 grupo compuesto por: «alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo,
 heteroarilo, heteroarilalquilo» y donde alternativamente Z7, Z8 y/o Z16, Z17 y/o Z29, Z30 y/o Z36, Z37 y/o
 Z45, Z46 y/o Z55, Z56 y/o Z60, Z61 y/o Z77, Z78 y/o Z86, Z87 y/o Z89, Z90 y/o Z92, Z93 y/o Z95, Z96 y/o
 Z99, Z100 y/o Z105, Z106 y/o Z108, Z109 y/o Z111, Z112 respectivamente pueden también formar juntos
 «heterociclilo»;

R₂ indica H o alquilo,

R₃ indica H o alquilo,

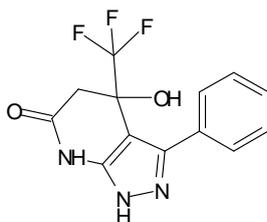
R₄, R₅ independientemente entre sí indican H, alquilo, OH-alquilo, alcoxi, halógeno, F, Cl, Br, I, CN, NHR, NH₂, NR₂, S-alquilo o NH-alquil-OH, donde R independientemente entre sí indica alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; o

R₄ y R₅ juntos formas cicloalquilo o heterociclilo,

R₆ indica H o alquilo,

X indica O, NH o N-alquilo,

con la condición de que se excluya el siguiente compuesto de fórmula (I):



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

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I), donde:

R₁ indica arilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilalquilo, preferiblemente fenilo, tieneno, furano, pirazolilo, piridinilo, indolilo o bencilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, F, Cl, Br, I, CF₃, alquilo, metilo, alcoxi o metoxi,

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

En una realización preferida, se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la realización anterior, donde:

R₂ indica H, metilo o etilo,

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

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

R₃ indica H, metilo o etilo,

- 5 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

R₄, R₅ independientemente entre sí indican H, alquilo, OH-alquilo, alcoxi, metilo, etilo, hidroxietilo o metoxi,

- 10 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

R₆ indica H,

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

- 15 En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

X indica O,

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

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

- 20 R₁ indica arilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilalquilo, preferiblemente fenilo, tiofenilo, furanilo, pirazolilo, piridinilo, indolilo o bencilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, F, Cl, Br, I, CF₃, alquilo, metilo, alcoxi o metoxi,

R₂ indica H, metilo o etilo,

R₃ indica H, metilo o etilo,

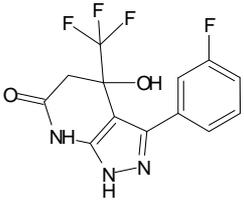
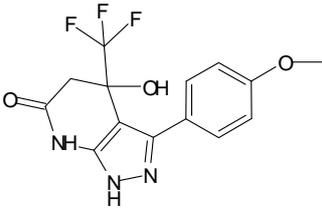
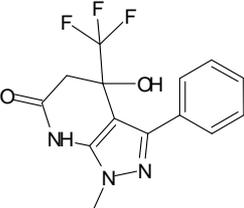
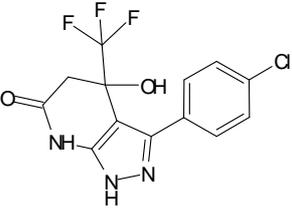
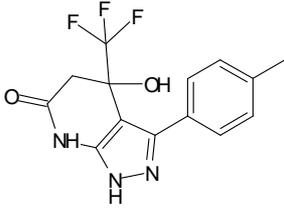
- 25 R₄, R₅ independientemente entre sí indican H, alquilo, OH-alquilo, alcoxi, metilo, etilo, hidroxietilo o metoxi,

R₆ indica H,

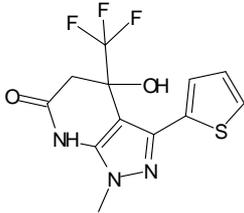
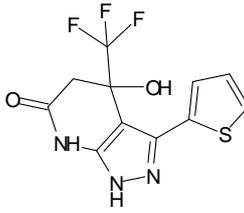
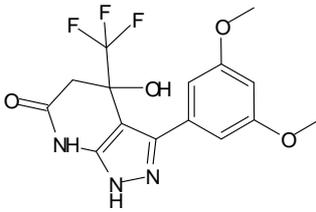
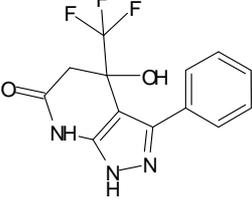
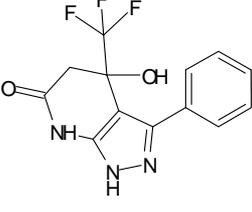
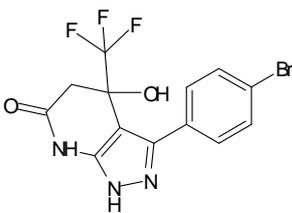
X indica O,

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

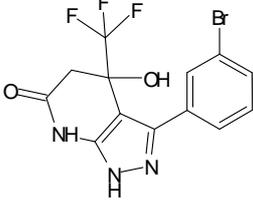
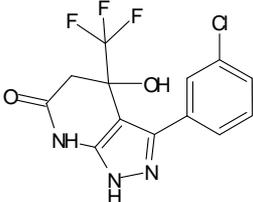
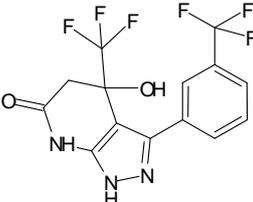
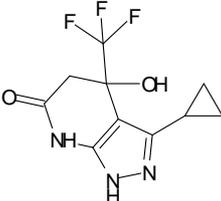
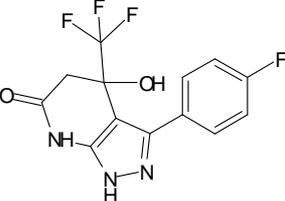
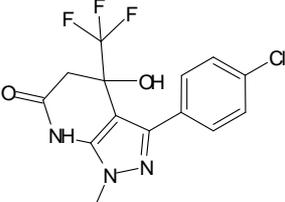
- 30 En otro aspecto, el objeto de la presente invención se ha resuelto de forma sorprendente proporcionando un compuesto seleccionado a partir del grupo formado por:

1		3-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
3		4-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
4		4-hidroxi-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
5		3-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
6		4-hidroxi-3-p-tolil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona

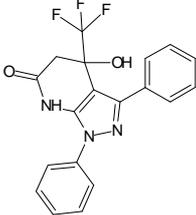
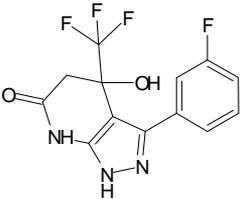
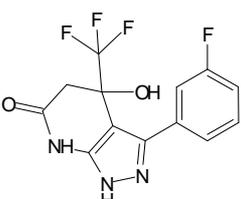
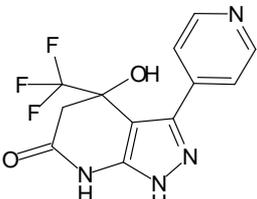
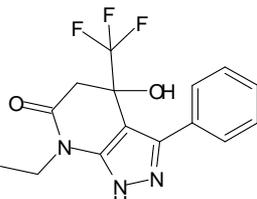
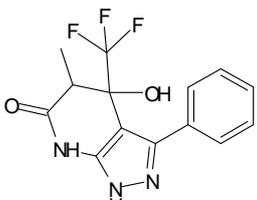
(continuación)

7		4-hidroxi-1-metil-3-tiofen-2-il-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
8		4-hidroxi-3-tiofen-2-il-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
9		3-(3,5-dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
10		(-)-4-hidroxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
11		(+)4-hidroxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
12		3-(4-bromo-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

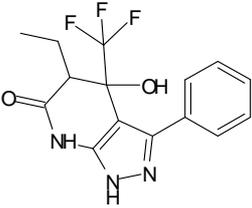
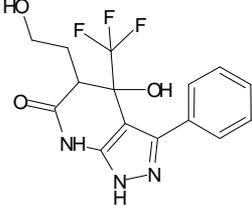
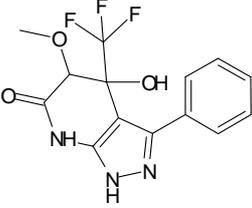
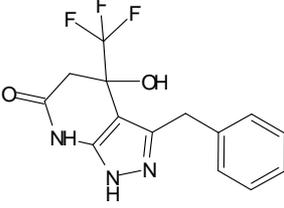
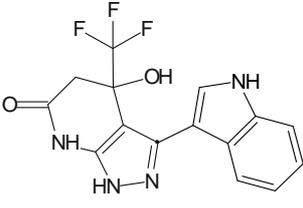
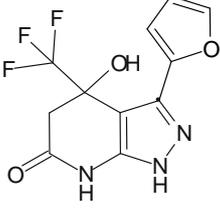
(continuación)

13		3-(3-bromo-phenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
14		3-(3-cloro-phenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
15		4-hidroxi-4-trifluorometil-3-(3-trifluorometil-phenil)-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
16		3-ciclopropil-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
17		3-(4-fluoro-phenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
18		3-(4-cloro-phenil)-4-hidroxi-1-metil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

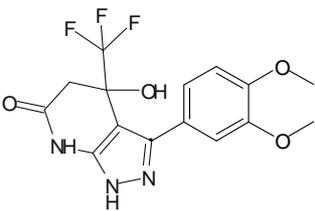
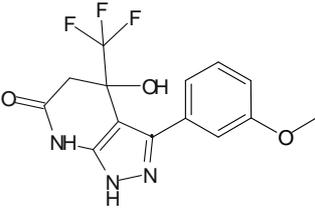
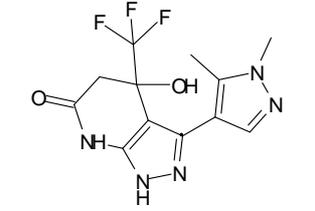
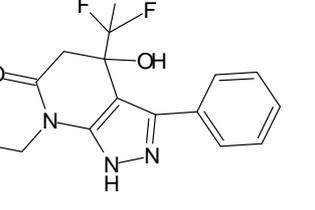
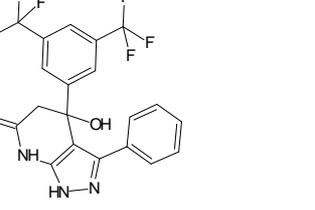
(continuación)

19		4-hidroxi-1,3-difenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
20		(-)-3-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
21		(+)3-(3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
22		4-hidroxi-3-piridin-4-il-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
23		4-hidroxi-7-etil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
24		4-hidroxi-5-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

(continuación)

25		4-hidroxi-5-etil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazo[3,4-b]-piridin-6-ona
26		4-hidroxi-5-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazo[3,4-b]piridin-6-ona
27		4-hidroxi-5-metoxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazo[3,4-b]-piridin-6-ona
28		3-bencil-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazo[3,4-b]-piridin-6-ona
29		4-hidroxi-3-(1H-indol-3-il)-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazo[3,4-b]-piridin-6-ona
30		3-furan-2-il-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazo[3,4-b]-piridin-6-ona

(continuación)

31		3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
32		4-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
33		3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
34		7-etil-4-hidroxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
35		4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-hidroxi-3-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

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

- 5 Para evitar dudas, si el nombre químico y la estructura química de los compuestos mostrados anteriormente no se corresponden debido a un error, se considera que la estructura química define al compuesto sin ambigüedad alguna.

Todos los compuestos descritos genérica o explícitamente arriba, incluyendo subgrupos/realizaciones preferidas de la formula (I) y los compuestos 1 a 35 descritos en este documento, se denominan a partir de ahora compuestos de la (presente) invención.

La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención, se basa en general en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

5 Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre el siguiente significado, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones:

El término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no tiene sustituyentes.

El término «sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene varios sustituyentes y se especifica una selección de diversos sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos.

10 Los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alc» o «alq», a los fines de esta invención hacen referencia a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser cadenas ramificadas o lineales y, preferiblemente, tienen de 1 a 8 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁₋₈, alquenos C₂₋₈ y alquinos C₂₋₈. Los alquenos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquinos al menos un triple enlace C-C. Los alquinos también pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Ejemplos de radicales alquilo
15 adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 2- o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo, etilenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, icos-11-enilo, (Z)-icos-11-enilo, docosnilo, docos-13-enilo, (Z)-docos-13-enilo, etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo. Es especialmente preferido el alquilo C₁₋₄. Un radical alquilo C₁₋₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo.

El término «cicloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona con un radical arilo, heteroarilo o heterociclilo como se define en este documento mediante cualquier átomo posible y deseado del anillo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo,
25 ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo. Son especialmente preferidos el cicloalquilo C₃₋₉ y el cicloalquilo C₄₋₈. Un radical cicloalquilo C₄₋₈ es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

El término «heterociclilo» o «heterociclo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20, preferiblemente de 5 o 6 a 14 átomos de anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, especialmente nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes. El sistema cíclico puede estar saturado, mono o poliinsaturado, aunque no puede ser aromático. En el caso de un sistema cíclico compuesto por al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados, formando radicales espiro o conectados de otro modo. Estos radicales «heterociclilo» pueden estar unidos a través de cualquier átomo del anillo. El término «heterociclilo» también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico saturado,
40 parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el heterociclo está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera miembro deseado y posible del anillo del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical heterociclilo. Son ejemplos de radicales «heterociclilo» adecuados pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo, indolinilo, indolinilmetilo, imidazolidinilo y 2-aza-biciclo[2.2.2]octanilo.

El término «arilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tiene de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono. El término «arilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera miembro deseado y posible del anillo del radical arilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical arilo. Son ejemplos de radicales «arilo»
55 adecuados fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, aunque del mismo modo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El arilo más preferido es el fenilo.

El término «heteroarilo» a los fines de esta invención se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, cuando es apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es preferiblemente 0, 1, 2 o 3 y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente 0 o 1. El término «heteroarilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical heteroarilo. Son ejemplos de «heteroarilo» adecuados acridinilo, benzodioxinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, isobencilfuranilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tioenilo, triazinilo y triazolilo.

A los fines de la presente invención, los términos «alquilocicloalquilo», «cicloalquilalquilo», «alquilheterociclilo», «heterociclilalquilo», «alquilarilo», «arilalquilo», «alquilheteroarilo» y «heteroarilalquilo» significa que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo son cada uno como se define anteriormente y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está unido a los compuestos de fórmula general a través de un radical alquilo, preferiblemente el radical alquilo C₁₋₈, más preferiblemente, el radical alquilo C₁₋₄.

El término «alquiloxi» o «alcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical alquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi e isopropoxi. Se prefiere el «alquiloxi C₁₋₄» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «cicloalquiloxi» o «cicloalcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical cicloalquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Se prefiere el «cicloalquiloxi C₃₋₉» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «heterociclioxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heterociclilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi y piperacililoxi.

El término «ariloxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical arilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi e indaniloxi. Se prefiere feniloxi.

El término «heteroariloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heteroarilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirroliloxi, tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi y tiazoliloxi.

El término «carbonilo» o «resto carbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo -C(O)-.

El término «alquilcarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «alcoxycarbonilo» o «alquiloxy-carbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «alcoxialquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-alquilo», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «haloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo alquilo como se define en este documento que comprende al menos un sustituyente del átomo de carbono con al menos un halógeno como se define en este documento.

Los términos «halógeno», «átomo de halógeno», «sustituyente halógeno» o «Hal» a los fines de esta invención se refieren a uno o, cuando sea pertinente, a varios átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Las designaciones «dihalógeno», «trihalógeno» y «perhalógeno» se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente a partir del grupo compuesto por

flúor, cloro, bromo y yodo. «Halógeno» preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo. El más preferido es el flúor cuando los halógenos son sustituidos en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (p. ej., CF₃ y CF₃O).

El término «hidroxilo» o «hidroxi» significa un grupo OH.

5 El término «composición», como en composición farmacéutica, a los fines de esta invención pretende abarcar un producto que comprende el principio (o principios) activo y el principio (o principios) inerte que constituye el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los términos «administración de» y «administrar» un compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

15 Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a cualquier cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

20 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, bien como una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquier de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros.

25 Así, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como mezclas de racematos o diastereómeros pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante la recristalización a partir de un solvente ópticamente activo opcional, con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo, como por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y la posterior eliminación del radical.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z «puros» o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble.

35 Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, como tautómeros cetoenol.

40 Asimismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyo caso la forma biológica y realmente activa se libera solo mediante el metabolismo. Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) es un profármaco incluido en el alcance y el espíritu de la invención.

En la técnica se conocen diversas formas de profármacos y se describen por ejemplo en:

(i) Wermuth CG y col., capítulo 31: 671-696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996;

(ii) Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985 y

45 (iii) Bundgaard H, Capítulo 5: 131-191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers 1991.

Estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia.

Además se sabe que las sustancias químicas se convierten en sus metabolitos en el organismo donde pueden mostrar del mismo modo apropiado el efecto biológico deseado, en ocasiones incluso de forma más pronunciada.

Cualquier compuesto biológicamente activo que sufra una conversión *in vivo* por efecto del metabolismo a partir de los compuestos de la invención es un metabolito incluido en el alcance y el espíritu de la invención.

5 Los compuestos de la invención pueden, si tienen un grupo suficientemente básico, como por ejemplo, una amina secundaria o terciaria, convertirse en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forman son, entre otras, clorhidratos, cloruros, bromhidratos, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, múltiple integral o no integral de una.

15 Los compuestos de la invención pueden, si contienen un grupo suficientemente ácido, como por ejemplo, el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, convertirse con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletilendiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención pueden ser, además, múltiple integral o no integral de una.

20 Así mismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de sus solvatos y, en especial, sus hidratos que pueden obtenerse por ejemplo, mediante cristalización a partir de un solvente o de una solución acuosa. Además, es posible que uno, dos, tres o cualquier cantidad de moléculas de solvato o de agua se combinen con los compuestos de la invención para proporcionar solvatos e hidratos.

Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

30 Es sabido que las sustancias químicas forman sólidos que se encuentran en diferentes estados de orden y que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir en gran medida en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas polimórficas y determinadas modificaciones pueden, además, ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se considerarán como pertenecientes a la invención.

Los compuestos de la invención se caracterizan sorprendentemente por una inhibición potente y/o selectiva de los receptores de LPA, preferiblemente del receptor 1 de LPA, del receptor 2 de LPA, del receptor 3 de LPA, del receptor 4 de LPA, del receptor 5 de LPA o del receptor 6 de LPA, más preferiblemente del receptor 2 de LPA.

35 Debido a su sorprendente inhibición enzimática potente y/o selectiva, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma ventajosa a dosis más bajas en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica previa mientras que siguen alcanzando efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, esta reducción de dosis puede llevar de forma ventajosa a menos, o incluso nulos, efectos farmacológicos adversos. Adicionalmente, la alta selectividad de inhibición de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de los efectos secundarios no deseados por sí misma independientemente de la dosis aplicada.

Los compuestos de la invención que son inhibidores del receptor de LPA generalmente tienen una constante de inhibición IC_{50} de menos de aproximadamente 10 μM y, preferiblemente, de menos de aproximadamente 1 μM .

45 Los compuestos según la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa que se puede demostrar fácilmente en ensayos enzimáticos, por ejemplo ensayos como los que se describen en este documento. En estos ensayos enzimáticos, los compuestos según la invención preferiblemente muestran y causan un efecto inhibidor que normalmente está documentado por valores de IC_{50} en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo de concentraciones micromolares y, más preferiblemente, en el intervalo de concentraciones nanomolares.

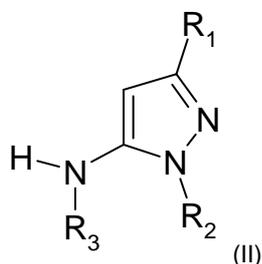
50 Como se describe en este documento, las vías de señalización del receptor de LPA son relevantes para diversas enfermedades. En consecuencia, los compuestos según la invención son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que dependen de dichas vías de señalización mediante la interacción con una o más de dichas vías de señalización. La presente invención, por tanto, se refiere a compuestos según la invención como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de las vías de señalización descritas en este documento, especialmente de la vía de señalización del receptor de LPA.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un compuesto de la invención para su uso en la modulación, preferiblemente inhibición, de la actividad biológica mediada por el receptor de LPA, preferiblemente el receptor 1 de LPA, el receptor 2 de LPA, el receptor 3 de LPA, el receptor 4 de LPA, el receptor 5 de LPA o el receptor 6 de LPA, más preferiblemente, la actividad biológica mediada por el receptor 2 de LPA.

Los términos «inhibición y/o retraso» pretenden hacer referencia a la finalidad de la presente invención de la siguiente forma: «inhibición y/o retraso parciales o completos». En este caso, están dentro del conocimiento especializado del experto medio en la técnica medir y determinar dicha inhibición y/o retraso mediante los métodos normales de medición y determinación. Por tanto, una inhibición y/o retraso parciales, por ejemplo, puede medirse y determinarse en relación con una inhibición y/o retraso completos.

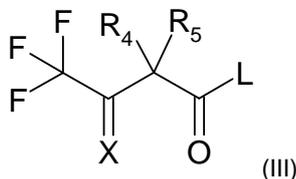
Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



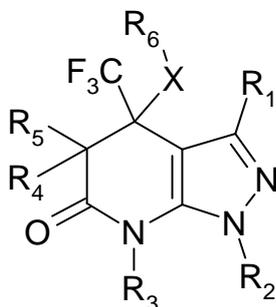
15 donde R₁, R₂ y R₃ tienen el significado definido anteriormente,

con un compuesto de fórmula (III)



donde R₄, R₅ y X tienen el significado definido anteriormente y L indica un grupo saliente,

para producir un compuesto de fórmula (I)



20

donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y X son como se han definido previamente,

y, opcionalmente,

b) convertir el resto R₆ como se define anteriormente en otro resto R₆ como se define anteriormente, por ejemplo, introduciendo un grupo alquilo,

y, opcionalmente,

c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

5 En el transcurso de esta invención, un «grupo saliente» es un fragmento molecular que sale con un par de electrones en la escisión de un enlace heterolítico. Los grupos salientes pueden ser aniones y moléculas neutras. Los grupos salientes aniónicos comunes son haluros como Cl^- , Br^- y I^- , y ésteres de sulfonato, como el *para*-toluenosulfonato o «tosilato» (TsO^-). Los grupos saliente de moléculas neutras comunes son agua (H_2O), amonio (NH_3) y alcoholes (ROH).

10 La capacidad de un grupo saliente para salir de la molécula se correlaciona con el $\text{p}K_a$ del ácido conjugado, asociándose los $\text{p}K_a$ más bajos con una mejor capacidad del grupo saliente. La correlación no es perfecta ya que la capacidad del grupo saliente es un fenómeno cinético, relacionado con la velocidad de reacción, mientras que el $\text{p}K_a$ es un fenómeno termodinámico, que describe la posición de un equilibrio. No obstante, la norma general es que los aniones mas altamente estabilizados actúan como los mejores grupos salientes. De acuerdo con esta regla, las bases fuertes como alcóxido (RO^-), hidróxido (HO^-) y amida (R_2N^-) son malos grupos salientes.

Los grupos salientes preferidos a lo largo de la presente invención son los siguientes:

Grupos salientes ordenados aproximadamente por su capacidad decreciente para salir	
* R-N_2^+	sales de diazonio
$\text{R-OR}'_2^+$	
$\text{R-OSO}_2\text{C}_4\text{F}_9$	nonaflatos
$\text{R-OSO}_2\text{CF}_3$	triflatos
$\text{R-OSO}_2\text{F}$	fluorosulfonatos
R-OTs , R-OMs , etc.	tosilatos, mesilatos y similares
R-I	yoduros
R-Br	bromuros
R-OH_2^+	(conjugado ácido de un alcohol)
R-Cl	cloruros y cloruro de acilo cuando están unido a un carbono carbonilo
R-OHR^+	conjugado ácido de un éter
R-ONO_2 , R-OPO(OH)_2	nitratos, fosfatos y otros ésteres inorgánicos
$\text{R-SR}'_2^+$	
$\text{R-NR}'_3^+$	sales de tetraalquilamonio
R-F	fluoruros

Grupos salientes ordenados aproximadamente por su capacidad decreciente para salir	
R-OCOR	ésteres, y anhídridos de ácido cuando están unidos a un carbono carbonilo
R-NH ₃ ⁺	sales de amonio
R-OAr	fenóxidos
R-OH	alcoholes, y ácidos carboxílicos cuando están unidos a un carbono carbonilo
R-OR	éteres, y ésteres cuando están unidos a un carbono carbonilo

Es poco frecuente que grupos como H⁻ (hidruros), R₃C⁻ (aniones alquilo, R=alquilo o H) o R₂N⁻ (amidas, R=alquilo o H) salgan de una molécula con un par de electrones debido a la inestabilidad de estas bases.

- 5 Algunos productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano, diclorometano, n-heptano o éter de petróleo, respectivamente.

Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, consulte también los ejemplos y la descripción general que aparece a continuación de las condiciones preferidas.

- 10 También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de la invención aislando y/o tratando el compuesto de la invención obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

- 15 Los compuestos de la invención y también las materias primas para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle.

- 20 Las materias primas para el proceso reivindicado también pueden, si se desea, obtenerse *in situ*, pero no aislándolas a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de la invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción por pasos.

- 25 Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o mezclas con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Son ejemplos de solventes polares idóneos los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

- 35 Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100°C y 300°C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

Los tiempos de reacción están generalmente dentro del intervalo de algunos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, controlando la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 horas.

Una base de un compuesto de la invención puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifático, alicíclico, aralifático, carboxílico aromático o heterocíclico monobásico o polibásico, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluenosulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónico o ácido laurilsulfúrico.

Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la invención.

Por otro lado, los compuestos de la invención pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, sales ciclohexilo y dicitlohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

Si se desea, las bases libres de los compuestos de la invención pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de la invención tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases idóneas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

Cada paso de la reacción descrita en este documento puede ir seguido opcionalmente de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la materia se conocen dichos procedimientos idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen, aunque no exclusivamente, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención. En una realización preferente, dicho medicamento comprende además explícitamente el compuesto 2 (4-hidroxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona) de la presente invención.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir de grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello

uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinomas de cuerpo uterino, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, enfermedades oftalmológicas, neovascularización coroidal, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, rechazo de trasplante, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, aterosclerosis, inflamación, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, infarto de miocardio, remodelación miocárdica, remodelación vascular, hipertensión, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis, trombosis, trastornos de permeabilidad vascular, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades renales, necrosis papilar renal, insuficiencia renal, enfermedades pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedades inmunológicas, enfermedades alérgicas, crecimiento tumoral, metástasis, enfermedades metabólicas, enfermedades fibróticas, fibrosis pulmonar, fibrosis cardíaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal, fibrosis hepática, afecciones cutáneas fibrosantes, psoriasis, dolor, prurito, daño por isquemia/reperfusión, degeneración macular, trastornos psiquiátricos, enfermedades neurodegenerativas, trastornos de los nervios cerebrales, trastornos de los nervios periféricos, enfermedades endocrinas, hipertiroidismo, trastornos de la cicatrización o para cardioprotección o nefroprotección y trastornos de la curación de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, óseo, SNC y/o SNP». En una realización preferida, dicho medicamento comprende además explícitamente el compuesto 2 (4-hidroxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona) de la presente invención. Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente. También se pretende que comprenda un método de tratamiento correspondiente que suponga la administración de al menos un compuesto de la invención a un paciente que lo necesite.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con una o más sustancias activas (principios, fármacos) adicionales en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención o las otras sustancias son útiles. Normalmente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en función de las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el compuesto de la invención. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de la invención y uno o más fármacos adicionales se administran en diferentes pautas solapadas. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del compuesto de la invención.

Entre los ejemplos de otras sustancias activas (principios, fármacos) que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se incluyen, aunque no exclusivamente, las clases de compuestos y compuestos específicos enumerados en la tabla 1:

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazona
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazona	Semustina
	Carmustina	

ES 2 530 345 T3

Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiroplatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (AeternaZentaris) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluorouracilo Floxuridina 2-clordesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-tioguanina Citarabina 2-fluordesoxicitidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexede Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etilnitimidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget)	Rubitecano (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co)

ES 2 530 345 T3

	Pixantrona (Novuspharma)	BNP-1350 (BioNumerik)
	Rebecamicina-análogo (Exelixis)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	BBR-3576 (Novuspharma)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D)	Amonafida
	Doxorubicina (Adriamicina)	Azonafida
	Desoxirubicina	Antrapirazol
	Valrubicina	Oxantrazol
	Daunorubicina (Daunomicina)	Losoxantrona
	Epirubicina	Sulfato de bleomicina (Blenoxan)
	Terarubicina	Ácido bleomicínico
	Idarubicina	Bleomicina A
	Rubidazona	Bleomicina B
	Plicamicina	Mitomicina C
	Porfiromicina	MEN-10755 (Menarini)
	Cianomorfolinodoxorubicina	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Mitoxantrona (Novantron)	
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	Docetaxel	E7010 (Abbott)
	Colchicina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vinblastina	IDN 5109 (Bayer)
	Vincristina	A 105972 (Abbott)
	Vinorelbina	A 204197 (Abbott)
	Vindesina	LU 223651 (BASF)
	Dolastatina 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	Rizoxina (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	Combretastatina A4 (BMS)
	Cemadotina (BASF)	Isohomohalicondrina-B (PharmaMar)
	RPR 109881A (Aventis)	

ES 2 530 345 T3

	TXD 258 (Aventis) Epotilón B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Tinectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perílico (DOR BioPharma)

ES 2 530 345 T3

Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma)	Zosuquidar-triclorhidrato (Eli Lilly)
	Tariquidar (Xenova)	Biricodar-dicitrato (Vertex)
	MS-209 (Schering AG)	
Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan)
	SAHA (Aton Pharma)	Depsipéptido (Fujisawa)
	MS-275 (Schering AG)	
Inhibidores de metaloproteinasas / Inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex)
	Marimastat (British Biotech)	BMS-275291 (Celltech)
	Maltolato de galio (Titan)	Tezacitabina (Aventis)
	Triapina (Vion)	Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas del TNF-alfa	Virulicina (Lorus Therapeutics)	Revimida (Celgene)
	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott)	YM-598 (Yamanouchi)
	ZD-4054 (AstraZeneca)	
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson)	Alitretinoína (Ligand)
	LGD-1550 (Ligand)	
Inmunomoduladores	Interferón	Terapia dexosoma (Anosys)
	Oncophage (Antigenics)	Pentrix (Australian Cancer
	GMK (Progenics)	Technology)
	Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira)	JSF-154 (Tragen)
	CTP-37 (AVI BioPharma)	Vacuna contra el cáncer (Intercell)
	JRX-2 (Immuno-Rx)	Norelina (Biostar)
	PEP-005 (Peplin Biotech)	BLP-25 (Biomira)
	MGV (Progenics)	

ES 2 530 345 T3

	Vacuna Synchrovax (CTL Immuno)	13-aletina (Dovetail)
	Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno)	CLL-Thera (Vasogen)
	Vacuna p21-RAS (GemVax)	
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos	Prednisona
	Estrógenos conjugados	Metilprednisolona
	Etinilestradiol	Prednisolona
	Clorotrianiseno	Aminoglutetimida
	Idenestrol	Leuprólido
	Caproato de hidroxiprogesterona	Goserelina
	Medroxiprogesterona	Leuporelina
	Testosterona	Cetrorelix
	Propionato de testosterona	Bicalutamida
	Fluoximesterona	Flutamida
	Metiltestosterona	Octreotida
	Dietilestilbestrol	Nilutamida
	Megestrol	Mitotano
	Tamoxifeno	P-04 (Novogen)
	Toremofina	2-metoxiestradiol (EntreMed)
Dexametasona	Arzoxifeno (Eli Lilly)	
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	Texafrina de lutecio (Pharmacyclics)
	Motexafin gadolinio (Pharmacyclics)	Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP-701 (Cephalon)
	ZDI839 (AstraZeneca)	CEP-751 (Cephalon)
	Erlotinib (Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)

ES 2 530 345 T3

	Canertinib (Pfizer)	PKC412 (Novartis)
	Escualamina (Genaera)	Fenoxodiol O
	SU5416 (Pharmacia)	Trastuzumab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	2C4 (Genentech)
	PKI166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-EGF (Abgenix)
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)
	EKB-569 (Wyeth)	
Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell)
	Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)	Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)
	CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)	Tirapazamina (agente reductor, SRI International)
	P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)	N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon)
	CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)	R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
	GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
	Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton)	Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina-D, Leo)
	Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
	PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
	Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
	Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
	Tiazofurina (inhibidor de IMPDH,	Aplidina (inhibidor de PPT,

	Ribapharm)	PharmaMar)
	Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech)
	SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticuerpo anti-CD33, Wyeth Ayerst)
	CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth)	PG2 (potenciador de hematopoyesis, Pharmagenesis)
	Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	ImmunoI™ (irrigación oral de triclosano, Endo)
	CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
	AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience)
	WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Willex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon)
	Bortezomib (inhibidor de proteosomas, Millennium)	Doranidazole (potenciador de la apoptosis, Pola)
	SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
	TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
	PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA)
	Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology)
	Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche)
	CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche)
	SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
	Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	

5 En una realización preferida se administra un producto de la invención en combinación con uno o más fármacos antineoplásicos conocidos, como los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteintransferasa, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la angiogénesis. Los compuestos de la presente invención son particularmente idóneos para su administración al mismo tiempo que la radioterapia.

Los compuestos de la invención están especialmente bien adaptados para la administración en combinación con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia son conocidos por los expertos en la materia (documento WO 00/61186).

5 El término «moduladores de receptores de estrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los estrógenos a los receptores de estrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de estrógenos tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fluestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-(2-(1-piperidinil)etoxi]fenil)-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-dihidroibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

10 El término «moduladores de receptores de andrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos a los receptores de andrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de andrógenos finasterida y otros inhibidores de la 5-alfa-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

15 El término «moduladores de receptores de retinoides» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides a los receptores de retinoides (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de retinoides bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, alfa-difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

20 El término «citotóxicos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que desencadenan principalmente la muerte celular mediante acción directa sobre las funciones celulares o que interfieren o inhiben la miosis celular, como agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de la topoisomerasa. Son ejemplos no limitantes de citotóxicos tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilito de impropulsano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irifolveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis-[diamina(cloro)platino(II)]-tetracloruro, diarizidinilpermina, trióxido de arsénio, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desaminio-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (documento WO 00/50032).

35 Son ejemplos no limitantes de inhibidores de microtúbulos paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

40 Son ejemplos no limitantes de inhibidores de la topoisomerasa topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo-[de]-pirano-[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]-benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2-(diethylamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxan-ten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

50 Son ejemplos no limitantes de agentes antiproliferativos los oligonucleótidos ARN complementario y ADN complementario, como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexed, emitetur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo-(7.4.1.0.0)-

tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona.

5 El término «agentes antiproliferativos» también comprende anticuerpos monoclonales frente a factores de crecimiento no enumerados dentro de «inhibidores de la angiogénesis», como trastuzumab, así como genes supresores de tumores, como p53.

En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que dicho medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa (fármaco, principio) adicional.

10 En una realización preferida al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

15 En una realización preferida al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

20 En una realización preferida la composición farmacéutica contiene al menos un compuesto adicional seleccionado entre el grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta a los compuestos de la invención.

En otro aspecto de la invención se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, al menos una sustancia farmacológicamente activa distinta a los compuestos de la invención que se describen en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos, y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma farmacéutica adecuada.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa distinta a los compuestos de la invención.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que consiga la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración por vía oral.

40 Entre las formas de administración idóneas se incluyen, aunque no exclusivamente, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, gránulos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, esparadrapos, colirios, solución, jarabes, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

45 comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa) con granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado y cerrar las cápsulas.

semisólidos (pomadas, geles y cremas): disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (solo las cremas).

5 supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo licuado mediante calor (vía rectal: el vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciado de dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, endurecimiento por calor y extracción de los supositorios de los moldes.

aerosoles: dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

10 En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en la materia que transfieren uno o más compuestos de la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos de la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención. Entre las etapas idóneas de procesamiento se incluyen, aunque no exclusivamente, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de la invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos de la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención, que se describen en este documento.

25 Especialmente idóneos para el uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, zumos o gotas; idóneos para el uso rectal son los supositorios; idóneos para el uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; e idóneos para el uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

35 Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileo, glicoles de polietileno, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

40 Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, como los almidones mencionados anteriormente y también almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma farmacéutica que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirva como resistencia a la desintegración en el estómago y permita que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden usar diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol de acetilo, soluciones de preparados adecuados de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas para, por ejemplo, su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

- Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral, o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios; para administración parenteral se usan soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; y para aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparados para inyección.
- 5
- 10 Los preparados indicados pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.
- 15 Entre otros preparados farmacéuticos que pueden usarse por vía oral se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.
- 20 Entre las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral se incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.
- 25 Entre las formulaciones idóneas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol 400 (los compuestos son solubles en PEG-400).
- 30 Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.
- 35 Para su administración mediante inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gas propulsor (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables, como por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.
- 40 Entre los preparados farmacéuticos posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos por una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases idóneas para supositorios son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.
- 45 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de
- 50
- 55

metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

Los preparados farmacéuticos pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de la invención y las sustancias activas adicionales generalmente se administran de manera análoga a los preparados comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, de la gravedad de los síntomas y de la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis preferidas de un compuesto determinado por diversos medios. Un medio preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

Para los fines de la presente invención, se considera que están incluidas todas las especies de mamíferos. En una realización preferida, dichos mamíferos se seleccionan a partir del grupo compuesto por «primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, burdégano, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón». Más preferiblemente, estos mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y presentación que se va a administrar, combinación farmacéutica y gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo que recomienda o es responsable del tratamiento terapéutico.

En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia.

Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «proceso habitual» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario se añade agua y, si es necesario se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ saturado, si se desea con agua y solución de NaCl saturado, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

Lista de abreviaturas y acrónimos:

AcOH: ácido acético; anh: anhídrido, atm: atmósfera(s), BOC: terc-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol, conc.: concentrado, d: día(s), desc.: descomposición; DIAD: diisopropilazodicarboxilato; DMAC: NN-dimetilacetamida, DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(IH)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida, DMSO:

dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforil-azida; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%), Et₂O: éter dietílico; Et₃H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol, éter pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C); temp.: temperatura; THF: tetrahidrofurano; TFA: ácido trifluoroacético; Tf: trifluorometanosulfonilo.

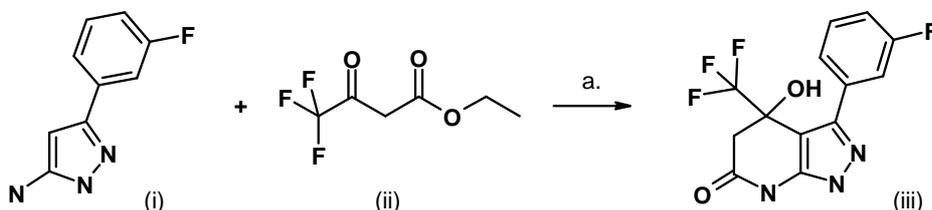
- 5 Los contenidos de todas las referencias citadas en este documento se incorporan por referencia en su integridad. La invención se explica con más detalle mediante los ejemplos siguientes sin que, no obstante, se vea restringida por los mismos.

Ejemplos

I. Síntesis de compuestos seleccionados de la invención

10 Ejemplo 1

3-(3-Fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona



- 15 **a.** Se disolvió 5-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (i) (100 mg; 0,56 mmol) en ácido acético glacial (1 ml), se añadió etil-4,4,4-trifluoroacetoacetato (0,12 ml; 0,84 mmol) a TA y se agitó de forma continuada durante 2,5 h a 120°C. La mezcla se evaporó a sequedad y la mezcla isomérica se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Agilent 1100 Series, Chromolith prep RP-18e, 100-25). Se obtuvo un compuesto sólido incoloro (110 mg; 0,35 mmol; 62%), caracterizado como compuesto (iii).

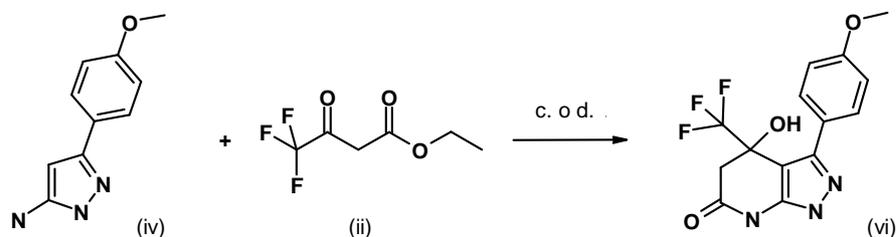
De forma análoga a este procedimiento se sintetizaron los siguientes compuestos de la invención: compuestos 2, 3, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22 y 28 a 33.

20 Síntesis alternativa:

- b.** Se disolvió 5-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (i) (100 mg; 0,56 mmol) en etanol o isopropanol (1 ml), se añadió etil-4,4,4-trifluoroacetoacetato (0,12 ml; 0,84 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 4 h más a reflujo. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo). Se obtuvo un compuesto incoloro (iii) (92 mg; 0,29 mmol; 52%).

25 Ejemplo 2

3-(3-Metoxi-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona



- 30 **c.** Se disolvió 5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (iv) (100 mg; 0,53 mmol) en tolueno (1 ml), se añadió etil-4,4,4-trifluoroacetoacetato (0,12 ml; 0,78 mmol) a TA y se agitó de forma continuada durante 2,5 h a 120°C. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (metanol/dioxano). Se obtuvo un compuesto incoloro (vi) (72,5 mg; 0,22 mmol; 42%).

- d.** Se agitaron 5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (iv) (100 mg; 0,53 mmol) y etil-4,4,4-trifluoroacetoacetato (0,12 ml; 0,78 mmol) sin disolvente durante 2,5 h a 120°C. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó

directamente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (metanol/dioxano). Se obtuvo un compuesto sólido incoloro (74,0 mg; 0,23 mmol; 43%), caracterizado como compuesto (vi).

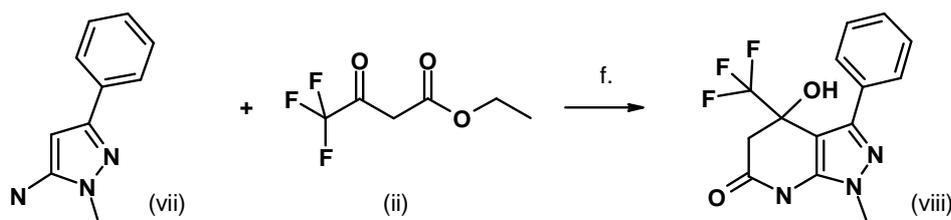
Ejemplo 3



- 5 e. Se disolvieron 50 mg de la mezcla racémica (iii) en etanol (5 ml) y se separaron en sus enantiómeros mediante HPLC quiral (columna: 5x50 cm Chiralpak AD, 20 μ m, caudal: 120 ml/min, n-heptano/etanol 70/30). Se obtuvieron los compuestos (iiiia) (21 mg) y (iiib) (22 mg) [compuestos 20 (cantidad de rotación: $[\alpha]_D^{20} = -31,5 \pm 3,3$ ($^\circ$) ml/(dm $^\circ$ g), c=1,53 g/l en MeOH) y compuesto 21 (cantidad de rotación: $[\alpha]_D^{20} = +32,0 \pm 3,1$ ($^\circ$) ml/(dm $^\circ$ g), c = 1,65 g/l en MeOH)].

10 Ejemplo 4

4-Hidroxi-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

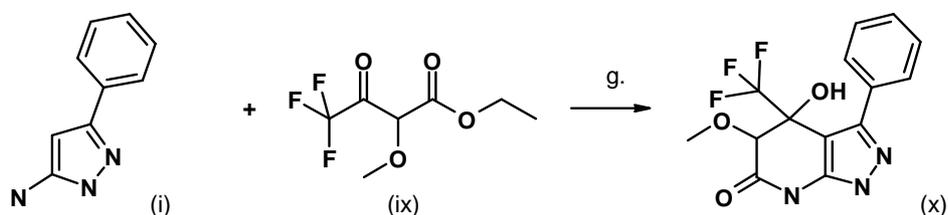


- 15 f. Se disolvió 2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilamina (vii) (100 mg; 0,58 mmol) en ácido acético glacial (1 ml), se añadió etil-4,4,4-trifluoroacetoacetato (0,13 ml; 0,85 mmol) a TA y se agitó de forma continuada durante 2,5 h a 120 $^\circ$ C. La mezcla se evaporó a sequedad y la mezcla isomérica se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Agilent 1100 Series, Chromolith prep RP-18e, 100-25). Se obtuvo un compuesto sólido incoloro (29 mg; 0,09 mmol; 16%), caracterizado como compuesto (viii).

De forma análoga a este procedimiento se sintetizaron los siguientes compuestos de la invención: compuestos 4, 7, 18 y 19.

20 Ejemplo 5

4-Hidroxi-5-metoxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

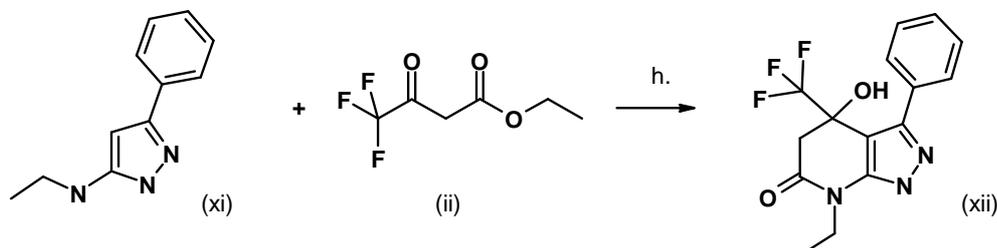


- 25 g. Se disolvió 5-fenil-2H-pirazol-3-ilamina (i) (100 mg; 0,62 mmol) en ácido acético glacial (1 ml), se añadió éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-2-metoxi-3-oxo-butírico (95%; 0,17 ml; 0,92 mmol) a TA y se agitó de forma continuada durante 15 h a 120 $^\circ$ C. La mezcla se evaporó a sequedad y la mezcla isomérica se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Agilent 1100 Series, Chromolith prep RP-18e, 100-25). Se obtuvo un compuesto sólido incoloro (92 mg; 0,28 mmol; 46%), caracterizado como compuesto (x).

De forma análoga a este procedimiento se sintetizaron los siguientes compuestos de la invención: compuestos 24 a 27.

Ejemplo 6

4-Hidroxi-5-metoxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona



5 h. Se disolvió etil-(5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amina (xi) (100 mg; 0,53 mmol, sintetizada según el artículo del Journal of Heterocyclic Chemistry 1988, 25:1387-90) en ácido acético glacial (1 ml), se añadió etil-4,4,4-trifluoroacetoacetato (0,12 ml; 0,80 mmol) a TA y se agitó de forma continuada durante 4 h a 120°C. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (metanol/dioxano). Se obtuvo un compuesto sólido incoloro (113 mg; 0,35 mmol; 66%), caracterizado como compuesto (xii).

II. Caracterización fisicoquímica de los compuestos de la invención

10

Tabla 2

Compuesto	Nombre químico	PM [g/mol]	[M + 1] ⁺	tR HPLC [min] ¹	tR HPLC/EM [min] ²	RMN o cantidad de rotación
1	3-(3-Fluorofenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	315,23	316	3,15	1,800	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,0, 1H), 7,49 (td, J = 8,1, 6,4, 1H), 7,24 (td, J = 8,3, 2,0, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,01 (d, J = 16,5, 1H), 2,80 (d, J = 16,5, 1H).
2 Referencia	4-Hidroxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	297,24	298		1,618	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 12,75 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 1,5, 2H), 7,48-7,36 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 2,98 (d, J = 16,6, 1H), 2,79 (d, J = 16,5, 1H).
3	4-Hidroxi-3-(4-metoxifenil)-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	327,26	328	3,04	1,764	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,64 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,9, 2H), 7,00 (d, J = 8,9, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,97 (d, J = 16,5, 1H), 2,77 (d, J = 16,4, 1H).

Compuesto	Nombre químico	PM [g/mol]	[M + 1] ⁺	tR HPLC [min] ¹	tR HPLC/EM [min] ²	RMN o cantidad de rotación
4	4-Hidroxi-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	311,26	312	3,15	1,822	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 11,05 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,06 (d, J = 16,3, 1H), 2,82 (d, J = 16,4, 1H).
5	3-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	331,68	333	3,41	1,926	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,85 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,6, 2H), 7,52 (d, J = 8,6, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,97 (d, J = 16,6, 1H), 2,79 (d, J = 16,5, 1H).
6	4-Hidroxi-3-p-tolil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	311,26	312	3,23	1,855	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,1, 2H), 7,24 (d, J = 8,1, 2H), 6,92 (s, 1H), 2,97 (d, J = 16,5, 1H), 2,77 (d, J = 16,4, 1H), 2,33 (s, 3H).
7	4-Hidroxi-1-metil-3-tiofen-2-il-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	317,29	318	3,12	1,816	
8	4-Hidroxi-3-tiofen-2-il-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	303,26	304	2,75	1,672	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,85 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,99 (d, J = 16,4, 1H), 2,76 (d, J = 16,4, 1H).
9	3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	357,29	358	3,25	1,822	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 7,13 (d, J = 2,2, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,53 (t, J = 2,2, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,99 (d, J = 16,6, 1H), 2,79 (d, J = 16,4, 1H).

Compuesto	Nombre químico	PM [g/mol]	[M + 1] ⁺	tR HPLC [min] ¹	tR HPLC/EM [min] ²	RMN o cantidad de rotación
10	(S)-4-Hidroxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	297,24	298	2,93	1,721	Cantidad de rotación: [α] _D ²⁰ = -26,4 ± 1,9 (°) ml/(dm*g), c = 2,70 g/l en MeOH.
11	(R)-4-Hidroxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	297,24	298	2,91	1,723	Cantidad de rotación: [α] _D ²⁰ = +26,0 ± 2,2 (°) ml/(dm*g), c = 2,85 g/l en MeOH.
12	3-(4-Bromofenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	376,13	376, 378	3,39	1,901	
13	3-(3-Bromofenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	376,13	376, 378	3,36	1,870	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,12 (t, J = 1,7, 1H), 7,85 (d, J = 8,1, 1H), 7,61 (dd, J = 8,0, 1,0, 1H), 7,42 (t, J = 7,9, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,00 (d, J = 16,6, 1H), 2,79 (d, J = 16,4, 1H).
14	3-(3-Clorofenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	331,68	333	3,28	1,838	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,93 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,01 (d, J = 16,5, 1H), 2,80 (d, J = 16,5, 1H).
15	4-Hidroxi-4-trifluorometil-3-(3-trifluorometilfenil)-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	365,23	366	3,49	1,947	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,04 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9, 1H), 7,78 (d, J = 7,8, 1H), 7,71 (t, J = 7,8, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,03 (d, J = 16,6, 1H), 2,81 (d, J = 16,4, 1H).

Compuesto	Nombre químico	PM [g/mol]	[M + 1] ⁺	tR HPLC [min] ¹	tR HPLC/EM [min] ²	RMN o cantidad de rotación
16	3-Ciclopropil-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	261,20	262	1,84	1,455	
17	3-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	315,23	316	2,99	1,804	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,80 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,98 (d, J = 16,4, 1H), 2,79 (d, J = 16,4, 1H).
18	3-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-1-metil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	345,71	347	3,63	2,068	
19	4-Hidroxi-1,3-difenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	373,33	374	3,95	2,205	
20	(S)-3-(3-Fluorofenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	315,23	316	2,96	1,812	Cantidad de rotación: [α] _D ²⁰ = -31,5 ± 3,3 (°) ml/(dm*g), c = 1,53 g/l en MeOH.
21	(R)-3-(3-Fluorofenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	315,23	316	2,99	1,811	Cantidad de rotación: [α] _D ²⁰ = +32,0 ± 3,1 (°) ml/(dm*g), c = 1,65 g/l en MeOH.

Compuesto	Nombre químico	PM [g/mol]	[M + 1] ⁺	tR HPLC [min] ¹	tR HPLC/EM [min] ²	RMN o cantidad de rotación
22	4-Hidroxi-3-piridin-4-il-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	298,22	299		1,267	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,17 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,8, 2H), 7,91 (d, J = 5,8, 2H), 7,25 (s, 1H), 3,05 (d, J = 16,6, 1H), 2,83 (d, J = 16,5, 1H).
23	4-Hidroxi-7-etil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	325,29	326		1,896	
24	4-Hidroxi-5-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	311,27	312	2,83 3,01	1,76 1,81	
25	4-Hidroxi-5-etil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	325,29	326	3,15	1,81	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO, un diastereoisómero) δ 12,67 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,93-7,77 (m, 2H), 7,52-7,31 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 2,50-2,46 (m, 2H, cubierto por la señal de DMSO), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,8, 3H).
26	4-Hidroxi-5-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	341,29	342	2,64	1,7	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO, intercambiado por d-TFA) δ 7,91-7,80 (m, 2H), 7,55-7,38 (m, 3H), 3,69-3,52 (m, 2H), 2,87 (dd, J = 9,3, 4,5, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H).

Compuesto	Nombre químico	PM [g/mol]	[M + 1] ⁺	tR HPLC [min] ¹	tR HPLC/EM [min] ²	RMN o cantidad de rotación
27	4-Hidroxi-5-metoxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	327,27	328	3,09	1,79	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO, intercambiado por d-TFA) δ 7,91-7,87 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,52 (s, 3H).
28	3-Bencil-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	311,27	312	3,04	1,81	
29	4-Hidroxi-3-(1H-indol-3-il)-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	336,27	337	2,72	1,72	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,39 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,7, 1H), 7,77 (d, J = 8,0, 1H), 7,45 (d, J = 8,0, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,96 (d, J = 16,5, 1H), 2,78 (d, J = 16,3, 1H).
30	3-Furan-2-il-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	287,2	288	2,37	1,66	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 12,98 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 7,79 (d, J = 1,3, 1H), 7,07 (d, J = 3,4, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,62 (dd, J = 3,4; 1,8, 1H), 2,98 (d, J = 16,5, 1H), 2,78 (d, J = 16,4, 1H).
31	3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	357,29	358	2,77	1,69	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2,0, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,4, 1H), 3,78 (d, J = 8,5, 6H), 2,98 (d, J = 16,5, 1H), 2,80 (d, J = 16,5, 1H).

Compuesto	Nombre químico	PM [g/mol]	[M + 1] ⁺	tR HPLC [min] ¹	tR HPLC/EM [min] ²	RMN o cantidad de rotación
32	4-Hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	327,26	328	2,69	1,75	
33	3-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	315,25	316	2,61	1,49	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,89 (d, J = 16,4, 1H), 2,75 (d, J = 16,4, 1H), 2,24 (s, 3H).
34	7-Etil-4-hidroxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	325,29	326	3,31	1,94	
35	4-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-4-hidroxi-3-fenil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona	441,33	442	4,29	2,37	

¹ Método de HPLC (no polar)

Disolvente A: agua + TFA al 0,1%

5 Disolvente B: acetonitrilo + TFA al 0,08%

Flujo: 1,5 ml/min

Gradiente: 0,0 min 20% de B

5,0 min 100% de B

5,5 min 100% de B

10 6,0 min 20% de B

6,5 min 20% de B

Columna: Chromolith Performance RP18e 100-3

² Método HPLC/EM (polar)

Disolvente A: agua + ácido fórmico al 0,05%

Disolvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04%

5 Flujo: 2,4 ml/min, longitud de onda : 220 nm

Gradiente: 0,0 min 4% de B

2,8 min 100% de B

3,3 min 100% de B

3,4 min 4% de B

10 Columna: Chromolith® Speed ROD RP-18e 50-4,6 mm

III. Ensayos biológicos

Descripción del ensayo de LPA2R

Reactivos

Cultivo celular

15	Línea celular	U2OS, expresión recombinante de LPA2R
	Medio de McCoy	Invitrogen n.º 26600-021
	DMEM	Gibco n.º 41965
	Penicilina/Estreptomicina	Gibco n.º 15140
	STF	PAA n.º A15-043
20	Genitícina	Invitrogen n.º 10131-027
	PBS	Gibco
	HEPES	Gibco n.º 15630-056
	HyQ-Tasa	HyClone n.º SV30030.01

Ensayo

25	10 x HBSS	Gibco n.º 14065
	1 M HEPES	Merck n.º 1.10110
	NaCl	Merck n.º 1.06404
	KCl	Merck n.º 1.04936
	MgSO ₄ x 7H ₂ O	Merck n.º 1.05886
30	CaCl ₂ x 2H ₂ O	Merck n.º 1.02382

ES 2 530 345 T3

	D(+)-glucosa x 1H ₂ O	Merck n.º 1.04074
	BSA, sin ácidos grasos	Roche n.º 10 77 58 35 001
	ligando (LPA), 1-oleoil-2-hidroxi-sn-glicero-3-fosfato,	
	Avanti n.º 857130P probenecida, soluble en agua	Invitrogen n.º P36400
5	solución de detección (colorante de calcio)	Bulk Kit (Mol.Dev. n.º R8141)
	microplacas de 384 pocillos negros, fondo transparente	Falcon n.º 353692

Cultivo celular / propagación

	medio	medio de McCoy, STF al 10%, 1 mg/ml de genitcina
10	condiciones de cultivo	37°C, CO ₂ al 5% en matraces de cultivo T75
	recogida	lavado con PBS
		despegado de las células con 1 ml de HyQ-Tasa por matraz de cultivo
		incubación durante 5 min
		adición de 10 ml de medio
15		centrifugación
		resuspensión en 10 ml de medio de cultivo

Protocolo del ensayo de flujo de calcio del LPA2R

El ensayo detecta el calcio intracelular que generan las células tras la activación del receptor LPA2 por su ligando LPA. Esta movilización transitoria de calcio puede controlarse usando un kit de detección de calcio comercial (p. ej., de Molecular Devices). El componente principal de este kit es un colorante que se vuelve fluorescente en presencia de calcio (el resultado es una señal fluorescente transitoria tras la adición de un ligando al pocillo). Pueden usarse lectores como el FLIPR (de Molecular Devices) para controlar estas señales transitorias de «flujo de Ca».

Las señales se calculan de acuerdo con el pico máximo menos la línea basal.

Los compuestos antagonistas de LPA inducen una disminución de la movilización del calcio intracelular y, por tanto, una señal menor. El ensayo se realiza en microplacas (384 pocillos por placa).

El ensayo en sí se desarrolla según el siguiente procedimiento:

Sembrar las células en **50 µl** (10 000 células/pocillo en tampón DMEM)

incubar durante 24 h a 37°C, CO₂ al 10%

aspirar el medio

30 Añadir el colorante de calcio en **50 µl** de tampón HBSS/HEPES 1x

incubar durante 1 h a 37°C («carga»)

equilibrar durante 10 min a TA

ES 2 530 345 T3

Añadir los compuestos en 5 µl de tampón HEPES

agitar durante 10 s a 1000 rpm

incubar durante 15 min a TA

Añadir 20 µl de LPA (en el FLIPR Tetra) en tampón KREBS/BSA y medir

- 5 Las células se siembran en tampón DMEM (DMEM, STF al 10%, HEPES 10 mM, Pen/Estrep al 1%).

La carga del colorante se hace en tampón HBSS/HEPES (100 ml de HBSS 10x + 20 ml de HEPES 1M + 880 ml de agua, pH 7,4).

El LPA se añade en tampón Krebs/BSA (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, MgSO₄ 0,62 Mm, CaCl₂ 1,8 mM, HEPES 10 mM, D(+)-glucosa 6 mM, BSA al 0,2%, pH 7,4).

- 10 Los compuestos se diluyen previamente en tampón HEPES (20 mM, pH 7,4), donde el contenido final de DMSO en el ensayo se mantiene al 1%. Los compuestos se diluyen previamente para generar series de dosis respuesta en las microplacas. Las series de dosis respuesta constan de 10 concentraciones para cada compuesto desde 30 µM final a 1 nM final. A partir de todos los pocillos del compuesto las señales resultantes se refieren a los pocillos control (localizados en cada placa además de los pocillos del compuesto) en términos de % de actividad.

$$\% \text{ de actividad} = \frac{(\text{lectura}_{\text{compuesto}} - \text{lectura}_{\text{blanco}})}{(\text{lectura}_{\text{completo}} - \text{lectura}_{\text{blanco}})} * 100$$

- 20 A partir de estos valores de % de actividad (junto con las correspondientes concentraciones del compuesto), se ajustan los valores de IC₅₀ de cada compuesto usando programa estándar de ajuste como Graphpad Prism. En este documento se utiliza el método «log(inhibidor) frente a respuesta; pendiente variable».

Configuración del lector (FLIPR Tetra)

Longitud de onda de excitación:	470_495
Longitud de onda de emisión:	515_575
Ganancia:	50
25 Tiempo exposición:	0,4
Intensidad de excitación:	80
LECTURA con TF	
Primer intervalo de lectura:	1,00 s
Número de primeras lecturas:	240
30 Lecturas antes de la dispensación:	10
Segundo intervalo de lectura:	1,00 s
Número de segundas lectura:	0
Guardar imagen:	No

Tabla 3

Compuesto	IC ₅₀
	A = > 10 μ M B = 1-10 μ M C = < 1 μ M
1	C
2	C
3	C
4	A
5	B
6	C
7	A
8	C
9	C
10	C
11	A
12	A
13	C
14	C
15	C
16	A
17	C
18	A
19	A

Compuesto	IC ₅₀
	A = > 10 μ M B = 1-10 μ M C = < 1 μ M
20	C
21	A
22	C
23	
24	B
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	C
32	B
33	B
34	A
35	A

Bibliografía citada:

1. Hecht JH, Weiner JA, Post SR, Chun J. 1996. Ventricular zone gene-1 (vzg-1) encodes a lysophosphatidic acid receptor expressed in neurogenic regions of the developing cerebral cortex. *J. Cell. Biol.* 135:1071–83
- 5 2. Choi JW, Lee CW, Chun J. 2008. Biological roles of lysophospholipid receptors revealed by genetic null mice: an update. *Biochim. Biophys. Acta* 1781:531–39

3. Lee Z, Cheng CT, Zhang H, Subler MA, Wu J, et al. 2008. Role of LPA4/p2y9/GPR23 in negative regulation of cell motility. *Mol. Biol. J. Cell.* 19:5435-45
4. Lee M, Van Brocklyn J, Thangada S, Liu C, Hand A, et al. 1998. Sphingosine-1-phosphate as a ligand for the G protein-coupled receptor EDG-1. *Science* 279:1552-55
- 5 5. Spiegel S, Milstien S. 2003. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling Lipid. *Nat. Rev.Mol. Cell.Biol.* 4:397-407
6. Chun J, Rosen H. 2006. Lysophospholipid receptors as potential drug targets in tissue transplantation and autoimmune diseases. *Curr. Pharm. Des.* 12:161-71
7. Aoki J. 2004. Mechanisms of lysophosphatidic acid production. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 15:477-89
- 10 8. Sugiura T, Nakane S, Kishimoto S, Waku K, Yoshioka Y, et al. 1999. Occurrence of lysophosphatidic acid and its alkyl ether-linked analog in rat brain and comparison of their biological activities toward cultured neural cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1440:194-204
9. Sano T, Baker D, Virag T, Wada A, Yatomi Y, et al. 2002. Multiple mechanisms linked to platelet activation result in lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate generation in blood. *J. Biol. Chem.* 277:21197-206
- 15 10. Umezū-Goto M, Kishi Y, Taira A, Hama K, Dohmae N, et al. 2002. Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production. *J. Cell. Biol.* 158:227-33
11. Tokumura A, Majima E, Kariya Y, Tominaga K, Kogure K, et al. 2002. Identification of human plasma lysophospholipase D, a lysophosphatidic acid-producing enzyme, as autotaxin, a multifunctional phosphodiesterase. *J. Biol. Chem.* 277:39436-42
- 20 12. Stracke ML, Krutzsch HC, Unsworth EJ, Arestad A, Cioce V, et al. 1992. Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility-stimulating protein. *J. Biol. Chem.* 267:2524-29
13. Murata J, Lee HY, Clair T, Krutzsch HC, Arestad AA, et al. 1994. cDNA cloning of the human tumor motility-stimulating protein, autotaxin, reveals a homology with phosphodiesterases. *J. Biol. Chem.* 269:30479-84
14. van Meeteren LA, Ruurs P, Stortelers C, Bouwman P, van Rooijen MA, et al. 2006. Autotaxin, a secreted lysophospholipase D, is essential for blood vessel formation during development. *Mol. Cell. Biol.* 26:5015-22
- 25 15. Tanaka M, Okudaira S, Kishi Y, Ohkawa R, Iseki S, et al. 2006. Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid. *J. Biol. Chem.* 281:25822-30
16. Fukushima N, Ishii I, Contos JJ, Weiner JA, Chun J. 2001. Lysophospholipid receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41:507-34
- 30 17. Ishii I, Fukushima N, Ye X, Chun J. 2004. Lysophospholipid receptors: signaling and biology. *Annu. Rev. Biochem.* 73:321-54
18. Chun J. 2007. How the lysophospholipid got its receptor. *Scientist* 21:48-54
19. Contos JJ, Chun J. 1998. Complete cDNA sequence, genomic structure, and chromosomal localization of the LPA receptor gene, lpA1/vzg-1/Gpcr26. *Genomics* 51:364-78
- 35 20. Contos JJ, Ishii I, Chun J. 2000. Lysophosphatidic acid receptors. *Mol. Pharmacol.* 58:1188-96
21. Ye X. 2008. Lysophospholipid signaling in the function and pathology of the reproductive system. *Hum. Reprod. Update* 14:519-36
22. An S, Bleu T, Hallmark OG, Goetzl EJ. 1998. Characterization of a novel subtype of human G-protein-coupled receptor for lysophosphatidic acid. *J. Biol. Chem.* 273:7906-10
- 40 23. Ohuchi H, Hamada A, Matsuda H, Takagi A, Tanaka M, et al. 2008. Expression patterns of the lysophospholipid receptor genes during mouse early development. *Dev. Dyn.* 237:3280-94

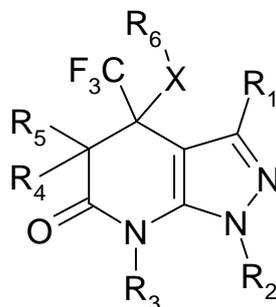
24. Weiner JA, Hecht JH, Chun J. 1998. Lysophosphatidic acid receptor gene *vzg-1/lpa1/edg-2* is expressed by mature oligodendrocytes during myelination in the postnatal murine brain. *J. Comp. Neurol.* 398:587-98
25. Weiner JA, Chun J. 1999. Schwann cell survival mediated by the signaling phospholipid lysophosphatidic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:5233-38
- 5 26. Fukushima N, Kimura Y, Chun J. 1998. A single receptor encoded by *vzg-1/lpa1/edg-2* couples to G proteins and mediates multiple cellular responses to lysophosphatidic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:6151-56
27. Ishii I, Contos JJ, Fukushima N, Chun J. 2000. Functional comparisons of the lysophosphatidic acid receptors, LP(A1)/VZG-1/EDG-2, LP(A2)/EDG-4, and LP(A3)/EDG-7 in neuronal cell lines using a retrovirus expression system. *Mol. Pharmacol.* 58:895-902
- 10 28. Contos JJ, Fukushima N, Weiner JA, Kaushal D, Chun J. 2000. Requirement for the *lpa1* lysophosphatidic acid receptor gene in normal suckling behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:13384-89
29. Weiner JA, Fukushima N, Contos JJ, Scherer SS, Chun J. 2001. Regulation of Schwann cell morphology and adhesion by receptor-mediated lysophosphatidic acid signaling. *J. Neurosci.* 21:7069-78
- 15 30. Contos JJ, Ishii I, Fukushima N, Kingsbury MA, Ye X, et al. 2002. Characterization of *lpa(2)* (*Edg4*) and *lpa(1)/lpa(2)* (*Edg2/Edg4*) lysophosphatidic acid receptor knockout mice: signaling deficits without obvious phenotypic abnormality attributable to *lpa(2)*. *Mol. Cell. Biol.* 22:6921-29
31. Estivill-Torres G, Llebreg-Zayas P, Matas-Rico E, Santin L, Pedraza C, et al. 2008. Absence of LPA1 signaling results in defective cortical development. *Cereb. Cortex* 18:938-50
- 20 32. Contos JJ, Chun J. 2000. Genomic characterization of the lysophosphatidic acid receptor gene, *lp(A2)/Edg4*, and identification of a frameshift mutation in a previously characterized cDNA. *Genomics* 64:155-69
33. Bandoh K, Aoki J, Taira A, Tsujimoto M, Arai H, et al. 2000. Lysophosphatidic acid (LPA) receptors of the EDG family are differentially activated by LPA species. Structure-activity relationship of cloned LPA receptors. *FEBS Lett.* 478:159-65
- 25 34. Goetzl EJ, Kong Y, Mei B. 1999. Lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate protection of T cells from apoptosis in association with suppression of Bax. *J. Immunol.* 162:2049-56
35. Deng W, Balazs L, Wang DA, Van Middlesworth L, Tigyi G, et al. 2002. Lysophosphatidic acid protects and rescues intestinal epithelial cells from radiation- and chemotherapy-induced apoptosis. *Gastroenterology* 123:206-16
- 30 36. Zheng Y, Kong Y, Goetzl EJ. 2001. Lysophosphatidic acid receptor-selective effects on Jurkat T cell migration through a Matrigel model basement membrane. *J. Immunol.* 166:2317-22
37. Zheng Y, Voice JK, Kong Y, Goetzl EJ. 2000. Altered expression and functional profile of lysophosphatidic acid receptors in mitogen-activated human blood T lymphocytes. *FASEB J.* 14:2387-89
38. Panchatcharam M, Miriyala S, Yang F, Rojas M, End C, et al. 2008. Lysophosphatidic acid receptors 1 and 2 play roles in regulation of vascular injury responses but not blood pressure. *Circ. Res.* 103:662-70
- 35 39. Yun CC, Sun H, Wang D, Rusovici R, Castleberry A, et al. 2005. LPA2 receptor mediates mitogenic signals in human colon cancer cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 289:C2-11
- 40 40. Yu S, Murph MM, Lu Y, Liu S, Hall HS, et al. 2008. Lysophosphatidic acid receptors determine tumorigenicity and aggressiveness of ovarian cancer cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 100:1630-42
41. Chen M, Towers LN, O'Connor KL. 2007. LPA2 (EDG4) mediates Rho-dependent chemotaxis with lower efficacy than LPA1 (EDG2) in breast carcinoma cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 292:C1927-33
42. Lai YJ, Chen CS, Lin WC, Lin FT. 2005. c-Src-mediated phosphorylation of TRIP6 regulates its function in lysophosphatidic acid-induced cell migration. *Mol. Cell. Biol.* 25:5859-68

43. Lai YJ, Lin WC, Lin FT. 2007. PTPL1/FAP-1 negatively regulates TRIP6 function in lysophosphatidic acid-induced cell migration. *J. Biol. Chem.* 282:24381-87
44. Lin FT, Lai YJ. 2008. Regulation of the LPA2 receptor signaling through the carboxyl-terminal tail-mediated protein-protein interactions. *Biochim. Biophys. Acta* 1781:558-62
- 5 45. Komachi M, Tomura H, Malchinkhuu E, Tobo M, Mogi C, et al. 2009. LPA1 receptors mediate stimulation, whereas LPA2 receptors mediate inhibition, of migration of pancreatic cancer cells in response to lysophosphatidic acid and malignant ascites. *Carcinogenesis* 30:457-65
46. Kingsbury MA, Rehen SK, Contos JJ, Higgins CM, Chun J. 2003. Non-proliferative effects of lysophosphatidic acid enhance cortical growth and folding. *Nat. Neurosci.* 6:1292-99
- 10 47. Bandoh K, Aoki J, Hosono H, Kobayashi S, Kobayashi T, et al. 1999. Molecular cloning and characterization of a novel human G-protein-coupled receptor, EDG7, for lysophosphatidic acid. *J. Biol. Chem.* 274:27776-85
48. Im DS, Heise CE, Harding MA, George SR, O'Dowd BF, et al. 2000. Molecular cloning and characterization of a lysophosphatidic acid receptor, Edg-7, expressed in prostate. *Mol. Pharmacol.* 57:753-59
- 15 49. Ye X, Hama K, Contos JJ, Anliker B, Inoue A, et al. 2005. LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in embryo implantation and spacing. *Nature* 435:104-8
50. Hama K, Aoki J, Bandoh K, Inoue A, Endo T, et al. 2006. Lysophosphatidic receptor, LPA3, is positively and negatively regulated by progesterone and estrogen in the mouse uterus. *Life Sci.* 79:1736-40
51. Sonoda H, Aoki J, Hiramatsu T, Ishida M, Bandoh K, et al. 2002. A novel phosphatidic acid-selective phospholipase A1 that produces lysophosphatidic acid. *J. Biol. Chem.* 277:34254-63
- 20 52. Janssens R, Boeynaems JM, Godart M, Communi D. 1997. Cloning of a human heptahelical receptor closely related to the P2Y5 receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 236:106-12
53. O'Dowd BF, Nguyen T, Jung BP, Marchese A, Cheng R, et al. 1997. Cloning and chromosomal mapping of four putative novel human G-protein-coupled receptor genes. *Gene* 187:75-81
54. Noguchi K, Ishii S, Shimizu T. 2003. Identification of p2y9/GPR23 as a novel G protein-coupled receptor for lysophosphatidic acid, structurally distant from the Edg family. *J. Biol. Chem.* 278:25600-6
- 25 55. Lee CW, Rivera R, Dubin AE, Chun J. 2007. LPA(4)/GPR23 is a lysophosphatidic acid (LPA) receptor utilizing G(s)-, G(q)/G(i)-mediated calcium signaling and G(12/13)-mediated Rho activation. *J. Biol. Chem.* 282:4310-17
56. Yanagida K, Ishii S, Hamano F, Noguchi K, Shimizu T. 2007. LPA4/p2y9/GPR23 mediates rho-dependent morphological changes in a rat neuronal cell line. *J. Biol. Chem.* 282:5814-24
- 30 57. Kotarsky K, Boketoft A, Bristulf J, Nilsson NE, Norberg A, et al. 2006. Lysophosphatidic acid binds to and activates GPR92, a G protein-coupled receptor highly expressed in gastrointestinal lymphocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 318:619-28
58. Lee CW, Rivera R, Gardell S, Dubin AE, Chun J. 2006. GPR92 as a new G12/13- and Gq-coupled lysophosphatidic acid receptor that increases cAMP, LPA5. *J. Biol. Chem.* 281:23589-97
- 35 59. Oh DY, Yoon JM, Moon MJ, Hwang JI, Choe H, et al. 2008. Identification of farnesyl pyrophosphate and N-arachidonylglycine as endogenous ligands for GPR92. *J. Biol. Chem.* 283:21054-64
60. Williams JR, Khandoga AL, Goyal P, Fells JI, Perygin DH, et al. 2009. Unique ligand selectivity of the GPR92/LPA5 lysophosphatidate receptor indicates role in human platelet activation. *J. Biol. Chem.* 284:17304-19
- 40 61. Yin H, Chu A, Li W, Wang B, Shelton F, et al. 2009. Lipid G protein-coupled receptor ligand identification using β -arrestin PathHunterTM assay. *J. Biol. Chem.* 284:12328-38
62. Murakami M, Shiraishi A, Tabata K, Fujita N. 2008. Identification of the orphan GPCR, P2Y(10) receptor as the sphingosine-1-phosphate and lysophosphatidic acid receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 371:707-12

63. Pasternack SM, von Kugelgen I, Aboud KA, Lee YA, Ruschendorf F, et al. 2008. G protein-coupled receptor P2Y5 and its ligand LPA are involved in maintenance of human hair growth. *Nat. Genet.* 40:329-34
- 63a Shimomura Y, Wajid M, Ishii Y, Shapiro L, Petukhova L, et al. 2008. Disruption of P2RY5, an orphan G protein-coupled receptor, underlies autosomal recessive woolly hair. *Nat. Genet.* 40:335-39
- 5 64. Tabata K, Baba K, Shiraishi A, Ito M, Fujita N. 2007. The orphan GPCR GPR87 was deorphanized and shown to be a lysophosphatidic acid receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 363:861-66
65. Yanagida K, Masago K, Nakanishi H, Kihara Y, Hamano F, et al. 2009. Identification and characterization of a novel lysophosphatidic acid receptor, p2y5/LPA6. *J. Biol. Chem.* 284:17731-41
- 10 66. McIntyre TM, Pontsler AV, Silva AR, St Hilaire A, Xu Y, et al. 2003. Identification of an intracellular receptor for lysophosphatidic acid (LPA): LPA is a transcellular PPARgamma agonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:131-36

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

donde:

- 5 R₁ indica arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicliilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -N₃, -NH₂, -NHZ1, -NZ2Z3, -NO₂, -OH, -OCF₃, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-Z4, -C(O)O-Z5, -C(O)NH-Z6, -C(O)NZ7Z8, -O-Z9, -O(-Z10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-Z11-O)_b-Z12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-Z13, -OC(O)-O-Z14, -OC(O)-NHZ15, -O-C(O)-NZ16Z17, -OP(O)(OZ18)(OZ19), -OSi(Z20)(Z21)(Z22), -OS(O₂)-Z23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-Z24, -NZ25C(O)-Z26, -NH-C(O)-O-Z27, -NH-C(O)-NH-Z28, -NH-C(O)-NZ29Z30, -NZ31-C(O)-O-Z32, -NZ33-C(O)-NH-Z34, -NZ35-C(O)-NZ36Z37, -NHS(O₂)-Z38, -NZ39S(O₂)-Z40, -S-Z41, -S(O)-Z42, -S(O₂)-Z43, -S(O₂)NH-Z44, -S(O₂)NZ45Z46, -S(O₂)O-Z47, -P(O)(OZ48)(OZ49), -Si(Z50)(Z51)(Z52), -C(NH)-NH₂, -C(NZ53)-NH₂, -C(NH)-NHZ54, -C(NH)-NZ55Z56, -C(NZ57)-NHZ58, -C(NZ59)-NZ60Z61, -NH-C(O)-NH-O-Z62, -NH-C(O)-NZ63-O-Z64, -NZ65-C(O)-NZ66-O-Z67, -N(-C(O)-NH-O-Z68)₂, -N(-C(O)-NZ69-O-Z70)₂, -N(-C(O)-NH-O-Z71)(-C(O)-NZ72-O-Z73), -C(S)-Z74, -C(S)-O-Z75, -C(S)-NH-Z76, -C(S)-NZ77Z78, -C(O)-NH-O-Z79, -C(O)-NZ80-O-Z81, -C(S)-NH-O-Z82, -C(S)-NZ83-O-Z84, -C(O)-NH-NH-Z85, -C(O)-NH-NZ86Z87, -C(O)-NZ88-NZ89Z90, -C(S)-NH-NH-Z91, -C(S)-NH-NZ92Z93, -C(S)-NZ94-NZ95Z96, -C(O)-C(O)-O-Z97, -C(O)-C(O)-NH₂, -C(O)-C(O)-NHZ98, -C(O)-C(O)-NZ99Z100, -C(S)-C(O)-O-Z101, -C(O)-C(S)-O-Z102, -C(S)-C(S)-O-Z103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHZ104, -C(S)-C(O)-NZ105Z106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-NHZ107, -C(S)-C(S)-NZ108Z109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHZ110, -C(O)-C(S)-NZ111Z112;

donde Z1, Z2, Z3, Z4, Z5, Z6, Z7, Z8, Z9, Z10, Z11, Z12, Z13, Z14, Z15, Z16, Z17, Z18, Z19, Z20, Z21, Z22, Z23, Z24, Z25, Z26, Z27, Z28, Z29, Z30, Z31, Z32, Z33, Z34, Z35, Z36, Z37, Z38, Z39, Z40, Z41, Z42, Z43, Z44, Z45, Z46, Z47, Z48, Z49, Z50, Z51, Z52, Z53, Z54, Z55, Z56, Z57, Z58, Z59, Z60, Z61, Z62, Z63, Z64, Z65, Z66, Z67, Z68, Z69, Z70, Z71, Z72, Z73, Z74, Z75, Z76, Z77, Z78, Z79, Z80, Z81, Z82, Z83, Z84, Z85, Z86, Z87, Z88, Z89, Z90, Z91, Z92, Z93, Z94, Z95, Z96, Z97, Z98, Z99, Z100, Z101, Z102, Z103, Z104, Z105, Z106, Z107, Z108, Z109, Z110, Z111, Z112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y donde alternativamente Z7, Z8 y/o Z16, Z17 y/o Z29, Z30 y/o Z36, Z37 y/o Z45, Z46 y/o Z55, Z56 y/o Z60, Z61 y/o Z77, Z78 y/o Z86, Z87 y/o Z89, Z90 y/o Z92, Z93 y/o Z95, Z96 y/o Z99, Z100 y/o Z105, Z106 y/o Z108, Z109 y/o Z111, Z112 respectivamente pueden también formar juntos «heterociclilo»;

R₂ indica H o alquilo,R₃ indica H o alquilo,

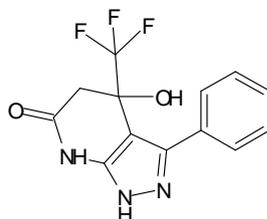
40 R₄, R₅ independientemente entre sí indican H, alquilo, OH-alquilo, alcoxi, halógeno, F, Cl, Br, I, CN, NHR, NH₂, NR₂, S-alquilo o NH-alquil-OH, donde R independientemente entre sí indica alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; o

R₄ y R₅ juntos forman cicloalquilo o heterociclilo,

R₆ indica H o alquilo,

X indica O, NH o N-alquilo,

con la condición de que se excluya el siguiente compuesto de fórmula (I):



5 donde el término «alquilo» se refiere a radicales hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados que pueden ser de cadena lineal o ramificada y preferiblemente tienen de 1 a 8 átomos de carbono y el término «cicloalquilo» se refiere a grupos/radicales hidrocarburo cíclicos no aromáticos saturados o parcialmente insaturados, con 1 a 3 anillos, que contienen 3 a 20, preferiblemente 3 a 12, más preferiblemente 3 a 8 átomos de carbono.

10 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

15 R₁ indica arilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilalquilo, preferiblemente fenilo, tiofenilo, furanilo, pirazolilo, piridinilo, indolilo o bencilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, F, Cl, Br, I, CF₃, alquilo, metilo, alcoxi o metoxi,

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

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

R₂ indica H, metilo o etilo,

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

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R₃ indica H, metilo o etilo,

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

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R₄, R₅ independientemente entre sí indican H, alquilo, OH-alquilo, alcoxi, metilo, etilo, hidroxietilo o metoxi,

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

30 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R₁ indica arilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilalquilo, preferiblemente fenilo, tiofenilo o bencilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, F, Cl, Br, I, CF₃, alquilo, metilo, alcoxi o metoxi,

R₂ indica H, metilo o etilo,

R₃ indica H, metilo o etilo,

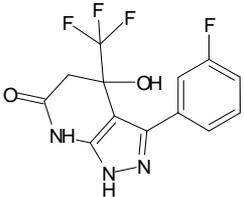
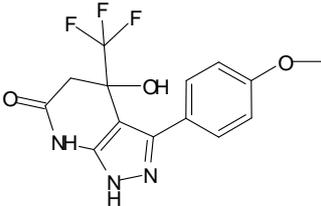
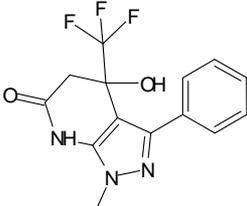
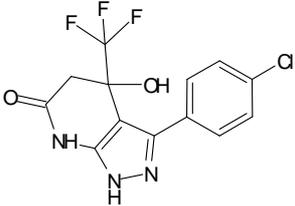
R₄, R₅ independientemente entre sí indican H, alquilo, OH-alquilo, alcoxi, metilo, etilo, hidroxietilo o metoxi,

R₆ indica H,

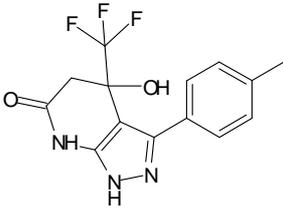
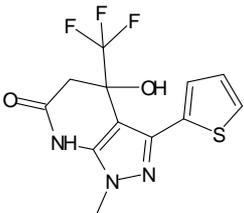
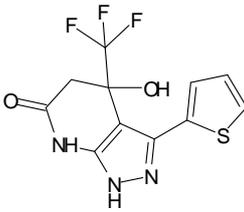
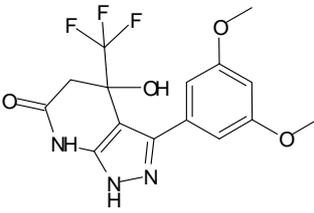
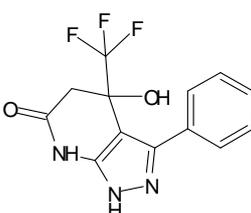
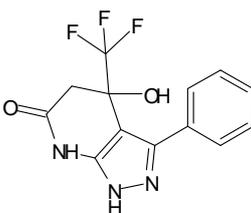
X indica O,

5 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

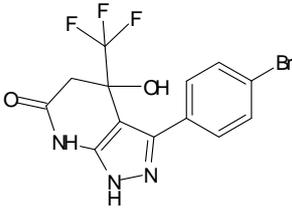
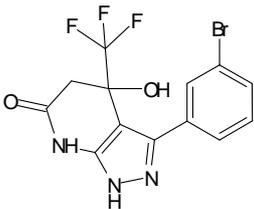
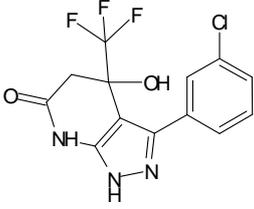
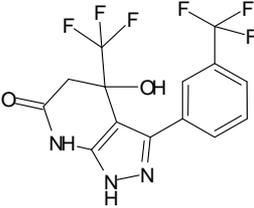
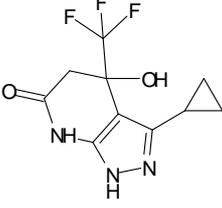
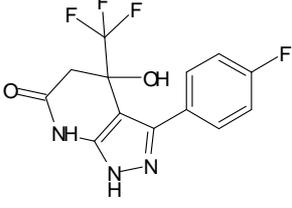
7. Compuestos que se seleccionan a partir del grupo compuesto por:

1		3-(3-Fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
3		4-Hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
4		4-Hidroxi-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
5		3-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

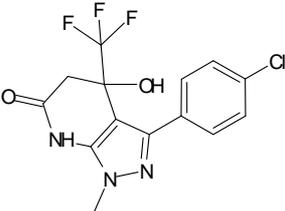
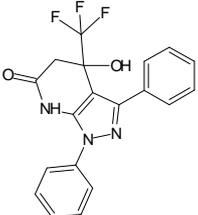
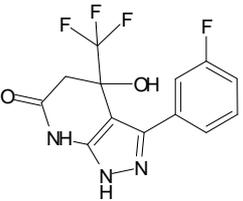
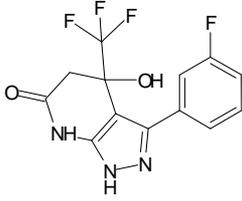
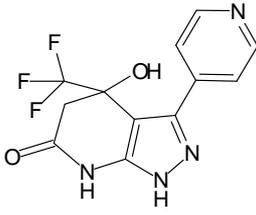
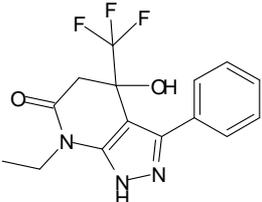
(continuación)

6		4-Hidroxi-3-p-tolil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
7		4-Hidroxi-1-metil-3-tiofen-2-il-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
8		4-Hidroxi-3-tiofen-2-il-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
9		3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
10		(-)-4-Hidroxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
11		(+)4-Hidroxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona

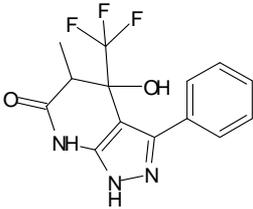
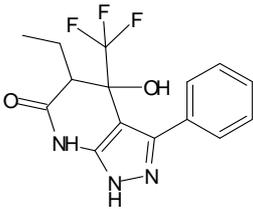
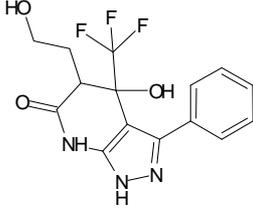
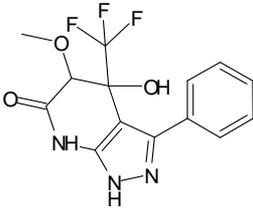
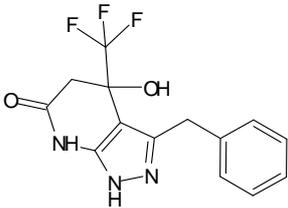
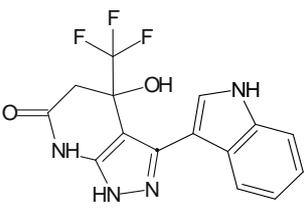
(continuación)

12		3-(4-Bromo-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
13		3-(3-Bromo-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
14		3-(3-Cloro-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
15		4-Hidroxi-4-trifluorometil-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
16		3-Ciclopropil-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
17		3-(4-Fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

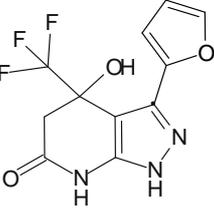
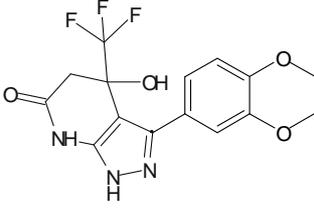
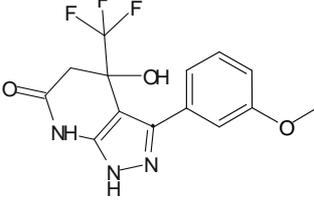
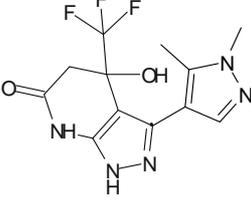
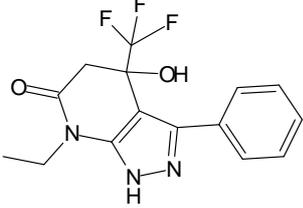
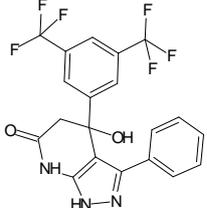
(continuación)

18		3-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-1-metil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
19		4-Hidroxi-1,3-difenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
20		(-)-3-(3-Fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
21		(+)3-(3-Fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
22		4-Hidroxi-3-piridin-4-il-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
23		4-Hidroxi-7-etil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

(continuación)

24		4-Hidroxi-5-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
25		4-Hidroxi-5-etil-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
26		4-Hidroxi-5-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
27		4-Hidroxi-5-metoxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
28		3-Bencil-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
29		4-Hidroxi-3-(1H-indol-3-il)-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

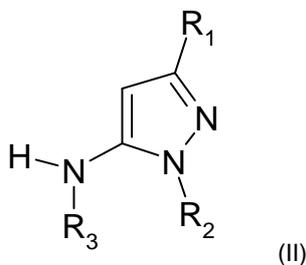
(continuación)

30		3-Furan-2-il-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
31		3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
32		4-Hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona
33		3-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
34		7-Etil-4-hidroxi-3-fenil-4-trifluorometil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona
35		4-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-4-hidroxi-3-fenil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

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

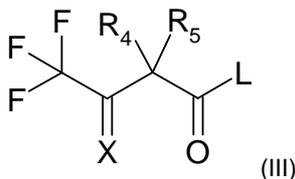
8. Proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I) que comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



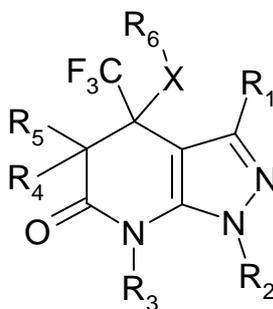
donde R₁, R₂ y R₃ tienen el significado definido en las reivindicaciones 1 a 6,

con un compuesto de fórmula (III)



donde R₄, R₅ y X tienen el significado definido en las reivindicaciones 1 a 6 y L indica un grupo saliente,

para producir un compuesto de fórmula (I)



donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y X son como se han definido previamente,

y, opcionalmente,

b) convertir el resto R₆ como se define anteriormente en otro resto R₆ como se define anteriormente, por ejemplo, introduciendo un grupo alquilo,

y, opcionalmente,

c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la modulación, preferiblemente inhibición, de la actividad biológica mediada por el receptor de LPA, preferiblemente el receptor 1 de LPA, el receptor 2 de LPA, el receptor 3 de LPA, el receptor 4 de LPA, el receptor 5 de LPA o el receptor 6 de LPA, más preferiblemente, la actividad biológica mediada por el receptor 2 de LPA.

10. Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

- 5
10
15
20
25
30
11. Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinomas de cuerpo uterino, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, enfermedades oftalmológicas, neovascularización coroidal, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, rechazo de trasplante, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, aterosclerosis, inflamación, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, infarto de miocardio, remodelación miocárdica, remodelación vascular, hipertensión, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis, trombosis, trastornos de permeabilidad vascular, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades renales, necrosis papilar renal, insuficiencia renal, enfermedades pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedades inmunológicas, enfermedades alérgicas, crecimiento tumoral, metástasis, enfermedades metabólicas, enfermedades fibróticas, fibrosis pulmonar, fibrosis cardíaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal, fibrosis hepática, afecciones cutáneas fibrosantes, psoriasis, dolor, prurito, daño por isquemia/reperfusión, degeneración macular, trastornos psiquiátricos, enfermedades neurodegenerativas, trastornos de los nervios cerebrales, trastornos de los nervios periféricos, enfermedades endocrinas, hipertiroidismo, trastornos de la cicatrización o para cardioprotección o nefroprotección y trastornos de la curación de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, óseo, SNC y/o SNP».
- 35
12. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en el que dicho medicamento contiene al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
- 40
13. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
- 45
14. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que, opcionalmente, además comprende al menos un compuesto adicional que se selecciona a partir del grupo formado por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o una sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta a los compuestos según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 7.
- 50
15. Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 7 y/o al menos una composición farmacéutica según la reivindicación 14 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.