

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 480**

51 Int. Cl.:

C07D 231/38	(2006.01)	A61P 31/10	(2006.01)
C07D 231/42	(2006.01)	A61P 31/12	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
A61K 31/4155	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2004 E 10175329 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2256106**

54 Título: **Compuestos 1H-pirazol 3,4-disustituídos y su uso como moduladores de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) y glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3)**

30 Prioridad:

22.07.2003 GB 0317127
22.07.2003 US 489046 P
10.05.2004 US 569763 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2015

73 Titular/es:

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
436 Cambridge Science Park
Milton Road Cambridge CB4 0QA, GB

72 Inventor/es:

BERDINI, VALERIO;
O'BRIEN, MICHAEL ALISTAIR;
CARR, MARIA GRAZIA;
EARLY, THERESA RACHEL;
GILL, ADRIAN LIAM;
TREWARTH, GARY;
WOOLFORD, ALISON JO-ANN;
WOODHEAD, ANDREW JAMES y
WYATT, PAUL GRAHAM

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 539 480 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

Compuestos 1H-pirazol 3,4-disustituídos y su uso como moduladores de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) y glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3)

5 Esta invención se refiere a compuestos pirazol que inhiben o modulan la actividad de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) y glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3), al uso de los compuestos en el tratamiento o profilaxis de estados patológicos o afecciones mediadas por quinasas dependientes de ciclinas y glucógeno sintasa quinasa-3, y a nuevos compuestos que tienen actividad inhibitoria o moduladora de quinasas dependientes de ciclinas o glucógeno sintasa quinasa-3. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos e intermedios químicos nuevos.

10 **Antecedentes de la Invención**

Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales en la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I y II, Academic Press, San Diego, CA). Las quinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado restos de secuencia que corresponden generalmente a cada una de estas familias de quinasas (por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994)).

20 Las proteínas quinasas pueden caracterizarse por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras quinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína quinasa individual puede estar regulada por más de un mecanismo.

25 Las quinasas regulan muchos procesos celulares diferentes incluyendo, pero no limitado a, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, mediante la adición de grupos fosfato a proteínas diana. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de activación/inactivación que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La fosforilación de proteínas diana ocurre en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estreses medioambientales o nutricionales, etc. La proteína quinasa apropiada funciona en rutas de señalización para activar o inactivar (bien directamente o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, proteína del citoesqueleto, canal o bomba de iones o factor de transcripción. La señalización incontrolada debida a un control defectuoso de la fosforilación de proteínas se ha implicado en varias enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmune, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central y angiogénesis.

35 El proceso de la división celular eucariota puede dividirse de manera general en una serie de fases secuenciales denominadas G1, S, G2 y M. Se ha mostrado que la progresión correcta a través de las diferentes fases del ciclo celular es críticamente dependiente de la regulación espacial y temporal de una familia de proteínas conocidas como quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y un conjunto diverso de sus equivalentes proteicos cognados denominados ciclinas. Las CDK son proteínas quinasas serina-treonina homólogas a cdc2 (también conocida como CDK1) que son capaces de utilizar ATP como un sustrato en la fosforilación de diversos polipéptidos en un contexto dependiente de la secuencia. Las ciclinas son una familia de proteínas caracterizada por una región de homología, que contiene aproximadamente 100 aminoácidos, denominada la "caja ciclina" que se usa en la unión a, y para definir la selectividad para, proteínas equivalentes específicas de CDK.

45 La modulación de los niveles de expresión, velocidades de degradación, y niveles de activación de las diferentes CDK y ciclinas a lo largo del ciclo celular da lugar a la formación cíclica de una serie de complejos CDK/ciclina, en los que las CDK son enzimáticamente activas. La formación de estos complejos controla el paso a través de puntos de control del ciclo celular discretos y de esta manera permite que el proceso de la división celular continúe. El fracaso de satisfacer los criterios bioquímicos pre-requeridos en un punto de control del ciclo celular dado, es decir, fracaso para formar un complejo CDK/ciclina requerido, puede dar lugar a la parada del ciclo celular y/o a la apoptosis celular. La proliferación celular aberrante, como se manifiesta en el cáncer, puede deberse frecuentemente a la pérdida de un control correcto del ciclo celular. La inhibición de la actividad enzimática de las CDK proporciona por lo tanto un medio mediante el cual se puede parar la división de y/o eliminar las células que se dividen anormalmente. La diversidad de CDK, y complejos CDK, y sus papeles críticos en la mediación del ciclo celular, proporciona un amplio espectro de dianas terapéuticas potenciales seleccionadas tomando como base un razonamiento bioquímico definido.

55 La progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular está regulada principalmente por CDK2, CDK3, CDK4 y CDK6 mediante la asociación con los miembros de las ciclinas de tipo D y E. Las ciclinas de tipo D parecen instrumentales para permitir el paso más allá del punto de restricción de G1, mientras que el complejo CDK2/ciclina

E es clave para la transición de la fase G1 a S. Se piensa que la progresión posterior a través de la fase S y la entrada en G2 requiere el complejo CDK2/ciclina A. Tanto la mitosis como la transición de fase G2 a M que la desencadena, están reguladas por complejos de CDK1 y las ciclinas de tipo A y B.

5 Durante la fase G 1 la proteína del Retinoblastoma (Rb), y proteínas de bolsillo relacionadas tales como p130, son sustratos para los complejos CDK(2, 4, y 6)/ciclina. La progresión a través de G1 está facilitada en parte por la hiperfosforilación, y por lo tanto inactivación, de Rb y p130 por los complejos CDK(4/6)/ciclina-D. La hiperfosforilación de Rb y p130 causa la liberación de factores de transcripción, tales como E2F, y así la expresión de genes necesarios para la progresión a través de G1 y para la entrada en la fase S, tal como el gen para la ciclina E. La expresión de la ciclina E facilita la formación del complejo CDK2/ciclina que amplifica, o mantiene, los niveles de E2F mediante fosforilación adicional de Rb. El complejo CDK2/ciclina E también fosforila otras proteínas necesarias para la replicación del ADN, tales como NPAT, que se ha implicado en la biosíntesis de histona. La progresión en G1 y la transición G1/S también están reguladas mediante la ruta estimulada por mitógeno Myc, que se alimenta en la ruta CDK2/ciclina E. CDK2 también está conectada con la ruta de respuesta a daño en el ADN mediada por p53 mediante la regulación de p53 de los niveles de p21. p21 es un inhibidor de proteína de CDK2/ciclina E y es así capaz de bloquear, o retrasar, la transición G1/S. El complejo CDK2/ciclina E puede representar así un punto en el que los estímulos bioquímicos de las rutas Rb, Myc y p53 se integran en algún grado. CDK2 y/o el complejo CDK2/ciclina E representan por lo tanto buenas dianas para terapéuticos diseñados para parar, o recuperar el control de, el ciclo celular en células que se dividen de forma aberrante.

20 El papel exacto de CDK3 en el ciclo celular no está claro. Hasta ahora no se ha identificado ningún equivalente ciclina cognado, pero una forma negativa dominante de CDK3 retrasa a las células en G1, sugiriendo de esta manera que CDK3 tiene un papel en la regulación de la transición G1/S.

Aunque se ha implicado a la mayor parte de las CDK en la regulación del ciclo celular existe evidencia de que determinados miembros de la familia de CDK están implicados en otros procesos bioquímicos. Esto se ejemplifica por CDK5 que es necesaria para el desarrollo neuronal correcto y que también se ha implicado en la fosforilación de varias proteínas neuronales tales como Tau, NUDE-1, sinapsina1, DARPP32 y el complejo Munc18/Syntaxina1A. La CDK5 neuronal se activa convencionalmente por unión a las proteínas p35/p39. La actividad de CDK5 puede desregularse, sin embargo, por la unión de p25, una versión trunca de p35. La conversión de p35 a p25, y la desregulación posterior de la actividad de CDK5, puede inducirse por isquemia, excitotoxicidad y el péptido β -amiloido. Consecuentemente, p25 se ha implicado en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas, tales como la de Alzheimer, y es por lo tanto interesante como una diana para terapéuticos dirigidos frente a estas enfermedades.

35 CDK7 es una proteína nuclear que tiene actividad cdc2 CAK y se une a la ciclina H. CDK7 se ha identificado como un componente del complejo transcripcional TFIIF que tiene actividad de dominio C-terminal (CTD) de la ARN polimerasa II. Esto se ha asociado con la regulación de la transcripción de VIH-1 mediante una ruta bioquímica mediada por Tat. CDK8 se une a la ciclina C y se ha implicado en la fosforilación del CTD de la ARN polimerasa II. De manera similar, el complejo CDK9/ciclina-T1 (complejo P-TEFb) se ha implicado en el control de la elongación de la ARN polimerasa II. PTEF-b también se requiere para la activación de la transcripción del genoma de VIH-1 por el transactivador viral Tat mediante su interacción con la ciclina T1. CDK7, CDK8, CDK9 y el complejo P-TEFb son por lo tanto dianas potenciales para terapéuticos anti-virales.

40 A un nivel molecular, la mediación de la actividad del complejo CDK/ciclina requiere una serie de eventos de fosforilación, o desfosforilación, estimuladores e inhibidores. La fosforilación de CDK se realiza por un grupo de quinasas activadoras de CDK (CAK) y/o quinasas tales como wee1, Myt1 y Mik1. La desfosforilación se realiza por fosfatasa tales como cdc25 (a y c), pp2a, o KAP.

45 La actividad del complejo CDK/ciclina puede regularse además por dos familias de inhibidores proteínicos celulares endógenos: la familia Kip/Cip, o la familia INK. Las proteínas INK se unen específicamente a CDK4 y CDK6. p16^{ink4} (también conocido como MTS 1) es un gen supresor de tumores potencial que está mutado, o deletado, en un gran número de cánceres primarios. La familia Kip/Cip contiene proteínas tales como p21^{Cip1,Waf1}, p27^{Kip1} y p57^{Kip2}. Como se ha discutido previamente, p21 se induce por p53 y es capaz de inactivar los complejos CDK2/ciclina(E/A) y CDK4/ciclina(D1/D2/D3). Se han observado niveles atípicamente bajos de la expresión de p27 en los cánceres de mama, colon y próstata. En cambio, se ha mostrado que la sobreexpresión de la ciclina E en los tumores sólidos está correlacionada con un pronóstico pobre del paciente. La sobreexpresión de la ciclina D1 se ha asociado con carcinomas esofágico, de mama, escamoso y de células no pequeñas de pulmón.

55 Los papeles principales de las CDK, y sus proteínas asociadas, en la coordinación y dirección del ciclo celular en células proliferativas se ha subrayado anteriormente. También se han descrito algunas de las rutas bioquímicas en las que las CDK juegan un papel clave. El desarrollo de monoterapias para el tratamiento de los trastornos proliferativos, tales como los cánceres, usando terapéuticos dirigidos genéricamente a las CDK, o a CDK específicas, es por lo tanto potencialmente altamente deseable. Los inhibidores de CDK también podrían usarse posiblemente para tratar otras afecciones tales como infecciones virales, enfermedades autoinmunes y enfermedades neuro-degenerativas, entre otras. Los terapéuticos dirigidos a CDK también pueden proporcionar beneficios clínicos en el tratamiento de las enfermedades descritas previamente cuando se usan en terapia de

combinación con agentes terapéuticos existentes o nuevos. Las terapias anticancerosas dirigidas a las CDK podrían tener potencialmente ventajas sobre muchos agentes antitumorales actuales ya que no interaccionarían directamente con el ADN y deberían por lo tanto reducir el riesgo del desarrollo de tumores secundarios.

5 La Glucógeno Sintasa Quinasa-3 (GSK3) es una quinasa serina-treonina que aparece como dos isoformas expresadas ubicuamente en los seres humanos (GSK3 α y GSK3 β beta). GSK3 se ha implicado como que tiene papeles en el desarrollo embrionario, síntesis de proteínas, proliferación celular, diferenciación celular, dinámica de los microtúbulos, motilidad celular y apoptosis celular. Como tal GSK3 se ha implicado en la progresión de estados patológicos tales como diabetes, cáncer, enfermedad de Alzheimer, ictus, epilepsia, enfermedad de las neuronas motoras y/o trauma de cabeza. Filogenéticamente, GSK3 está muy relacionada con las quinasas dependientes de ciclinas (CDK).
10

La secuencia peptídica consenso de sustrato reconocida por GSK3 es (Ser/Thr)-X-X-X-(pSer/pThr), en la que X es cualquier aminoácido (en las posiciones (n+1), (n+2), (n+3)) y pSer y pThr son fosfo-serina y fosfo-treonina respectivamente (n+4). GSK3 fosforila la primera serina, o treonina, en la posición (n). La fosfo-serina, o fosfo-treonina, en la posición (n+4) parece necesaria para cebar GSK3 para proporcionar una velocidad de recambio del sustrato máxima. La fosforilación de GSK3 α en Ser21, o GSK3 β en Ser9, da lugar a la inhibición de GSK3. Los estudios de mutagénesis y de competición de péptido han dado lugar al modelo de que el extremo N-terminal fosforilado de GSK3 es capaz de competir con el sustrato fosfo-péptido (S/TXXXpS/pT) mediante un mecanismo autoinhibidor. También existen datos que sugieren que GSK3 α y GSK3 β pueden estar reguladas sutilmente por fosforilación de las tirosinas 279 y 216 respectivamente. La mutación de estos residuos a una Phe causó una reducción en la actividad quinasa *in vivo*. La estructura cristalográfica de rayos X de GSK3 β ha ayudado a arrojar luz en todos los aspectos de la activación y regulación de GSK3.
15
20

GSK3 forma parte de la ruta de respuesta a la insulina en mamíferos y es capaz de fosforilar, y de esta manera inactivar, la glucógeno sintasa. La regulación al alza de la actividad de la glucógeno sintasa, y de esta manera la síntesis de glucógeno, mediante la inhibición de GSK3, se ha considerado así un medio potencial para combatir la diabetes mellitus tipo II, o no dependiente de insulina (NIDDM): una afección en la que los tejidos corporales se vuelven resistentes a la estimulación por insulina. La respuesta a la insulina celular en los tejidos hepáticos, adiposo o musculares, se desencadena por la unión de la insulina a un receptor de la insulina extracelular. Esto causa la fosforilación, y posterior reclutamiento en la membrana plasmática, de las proteínas sustrato del receptor de la insulina (IRS). La fosforilación adicional de las proteínas IRS inicia el reclutamiento de la fosfoinosítido-3 quinasa (PI3K) en la membrana plasmática en la que es capaz de liberar el segundo mensajero fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP3). Esto facilita la co-localización de la proteína quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinosítido (PDK1) y la proteína quinasa B (PKB o Akt) en la membrana, en la que PDK1 activa PKB. PKB es capaz de fosforilar, y de esta manera inhibir, GSK3 α y/o GSK3 β mediante la fosforilación de Ser9, o ser21, respectivamente. La inhibición de GSK3 desencadena la regulación al alza de la actividad de la glucógeno sintasa. Los agentes terapéuticos capaces de inhibir GSK3 pueden ser capaces así de inducir respuestas celulares semejantes a las observadas en la estimulación de la insulina. Un sustrato adicional *in vivo* de GSK3 es el factor de inicio de la síntesis de proteínas eucariota 2B (eIF2B). eIF2B se inactiva mediante fosforilación y es así capaz de suprimir la biosíntesis de proteínas. La inhibición de GSK3, por ejemplo por inactivación de la proteína “diana de rapamicina de mamíferos” (mTOR), puede así regular al alza la biosíntesis de proteínas. Finalmente, existen algunas evidencias de la regulación de la actividad de GSK3 mediante la ruta de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) mediante la fosforilación de GSK3 por quinasas tales como la proteína quinasa 1 activada por la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPKAP-K1 o RSK). Estos datos sugieren que la actividad de GSK3 puede modularse por estímulos mitogénicos, insulínicos y/o de aminoácidos.
25
30
35
40

También se ha mostrado que GSK3 β es un componente clave en la ruta de señalización de vertebrados Wnt. Esta ruta bioquímica se ha mostrado que es crítica para el desarrollo embrionario normal y regula la proliferación celular en los tejidos normales. GSK3 se inhibe en respuesta a estímulos Wnt. Esto puede dar lugar a la des-fosforilación de los sustratos de GSK3 tales como Axina, el producto génico de la poliposis adenomatosa colónica (APC) y la β -catenina. La regulación aberrante de la ruta Wnt se ha asociado con muchos cánceres. Las mutaciones en APC, y/o β -catenina, son comunes en el cáncer colorrectal y otros tumores. También se ha mostrado que la β -catenina es importante en la adhesión celular. Así, GSK3 también puede modular los procesos de adhesión celular en algún grado. Aparte de las rutas bioquímicas ya descritas también existen datos que implican a GSK3 en la regulación de la división celular mediante la fosforilación de la ciclina-D1, en la fosforilación de factores de transcripción tales como c-Jun, CCAAT/proteína de unión potenciadora α (C/EBP α), c-Myc y/o otros sustratos tales como el Factor Nuclear de las células T Activadas (NFATc), Factor de Choque por Calor-1 (HSF-1) y la proteína de unión del elemento de respuesta c-AMP (CREB). GSK3 también parece jugar un papel, aunque específico de tejido, en la regulación de la apoptosis celular. El papel de GSK3 en la modulación de la apoptosis celular, mediante un mecanismo pro-apoptótico, puede tener una relevancia particular para afecciones médicas en las que puede ocurrir apoptosis neuronal. Los ejemplos de éstas son trauma de cabeza, ictus, epilepsia, enfermedades de Alzheimer y de neuronas motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, y enfermedad de Pick. Se ha mostrado *in vitro* que GSK3 es capaz de hiper-fosforilar la proteína asociada a microtúbulos Tau. La hiperfosforilación de Tau interrumpe su unión normal a los microtúbulos y también puede dar lugar a la formación de filamentos Tau intracelulares. Se cree que la acumulación progresiva de estos filamentos da lugar a disfunción y degeneración
45
50
55
60

neuronal eventual. La inhibición de la fosforilación de Tau, mediante la inhibición de GSK3, puede proporcionar así un medio para limitar y/o prevenir los efectos neurodegenerativos.

Técnica Anterior

- 5 WO 02/34721 de Du Pont describe una clase de indeno [1,2-c]pirazol-4-onas como inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas.
- WO 01/81348 de Bristol Myers Squibb describe el uso de 5-tio-, sulfinil- y sulfonilpirazolo[3,4-b]-piridinas como inhibidores de la quinasa dependiente de ciclinas.
- WO 00/62778 también de Bristol Myers Squibb describe una clase de inhibidores de proteínas tirosina quinasas.
- 10 WO02/068406 de Amgen Inc. describe compuestos pirazol que inhiben proteínas quinasas tales como CDK-2 y CDK-5.
- WO 01/72745A1 de Cyclacel describe 4-heteroaril-pirimidinas 2-sustituidas y su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso como inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y por lo tanto su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como cáncer, leucemia, psoriasis y semejantes.
- 15 WO 99/21845 de Agouron describe derivados 4-aminotiazol para inhibir las quinasas dependientes de ciclinas (CDK), tales como CDK1, CDK2, CDK4, y CDK6. La invención también está dirigida al uso terapéutico o profiláctico de composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a métodos para tratar malignidades y otros trastornos por la administración de cantidades eficaces de dichos compuestos.
- WO 01/53274 de Agouron describe como inhibidores de CDK quinasa a una clase de compuestos que pueden comprender un anillo benceno sustituido con amida unido a un grupo heterocíclico que contiene N.
- 20 WO 01/98290 (Pharmacia & Upjohn) describe una clase de derivados de 3-aminocarbonil-2-carboxamido tiofeno como inhibidores de proteínas quinasas.
- WO 01/53268 y WO 01/02369 de Agouron describen compuestos que median o inhiben la proliferación celular mediante la inhibición de proteínas quinasas tales como la quinasa dependiente de ciclinas o tirosina quinasa. Los compuestos de Agouron tienen un anillo arilo o heteroarilo unido directamente o mediante un grupo CH=CH o CH=N a la posición 3 de un anillo indazol.
- 25 WO 00/39108 y WO 02/00651 (ambas de Du Pont Pharmaceuticals) describen compuestos heterocíclicos que son inhibidores de enzimas proteasa de serina semejantes a tripsina, especialmente factor Xa y trombina. Se indica que los compuestos son útiles como anticoagulantes o para la prevención de trastornos tromboembólicos.
- 30 US 2002/0091116 (Zhu et al.), WO 01/19798 y WO 01/64642 describen cada una diversos grupos de compuestos heterocíclicos como inhibidores del Factor Xa. Algunas pirazol carboxamidas 1-sustituidas se describen y ejemplifican.
- US 6.127.382, WO 01/70668, WO 00/68191, WO 97/48672, WO 97/19052 y WO 97/19062 (todas de Allergan) describen cada una compuestos que tienen actividad semejante a retinoide para uso en el tratamiento de varias enfermedades hiperproliferativas incluyendo cánceres.
- 35 WO 02/070510 (Bayer) describe una clase de compuestos ácido amino-dicarboxílico para uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Aunque los pirazoles se mencionan genéricamente, no hay ejemplos específicos de pirazoles en este documento.
- WO 97/03071 (Knoll AG) describe una clase de derivados de heterocicliil-carboxamida para uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Los pirazoles se mencionan generalmente como ejemplos de grupos heterocíclicos pero no se describen ni ejemplifican compuestos pirazol específicos.
- 40 WO 97/40017 (Novo Nordisk) describe compuestos que son moduladores de proteínas fosfatasa de tirosina.
- WO 03/020217 (Univ. Connecticut) describe una clase de pirazol 3-carboxamidas como moduladores del receptor de cannabinoides para tratar afecciones neurológicas. Se indica (página 15) que los compuestos pueden usarse en la quimioterapia del cáncer pero no se deja claro si los compuestos son activos como agentes anticancerosos o si se administran para otros propósitos.
- 45 WO 01/58869 (Bristol Myers Squibb) describe moduladores del receptor de cannabinoides que pueden usarse *inter alia* para tratar una variedad de enfermedades. El uso principal previsto es el tratamiento de enfermedades respiratorias, aunque se hace referencia al tratamiento del cáncer.
- 50 WO 01/02385 (Aventis Crop Science) describe derivados de 1-(quinolina-4-il)-1H-pirazol como fungicidas. Se describen pirazoles 1-no sustituidos como intermedios sintéticos.

WO 2004/039795 (Fujisawa) describe amidas que contienen un grupo pirazol 1-sustituido como inhibidores de la secreción de la apolipoproteína B. Se indica que los compuestos son útiles en el tratamiento de afecciones tales como hiperlipidemia.

5 WO 2004/000318 (Cellular Genomics) describe varios monociclos amino-sustituidos como moduladores de quinasas. Ninguno de los compuestos ejemplificados es pirazol.

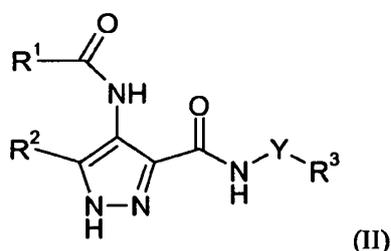
Resumen de la Invención

Los compuestos de fórmula (II) tienen actividad inhibitoria o moduladora de quinasas dependientes de ciclinas, y se prevé que son útiles en la prevención o tratamiento de estados patológicos o afecciones mediadas por las quinasas.

10 Así, por ejemplo, se prevé que los compuestos de fórmula (II) serán útiles para mitigar o reducir la incidencia del cáncer.

De acuerdo con esto, en un primer aspecto la invención proporciona una combinación que comprende:

(i) compuesto de la fórmula (II):



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éste;

15 en el que

Y es un enlace o una cadena alquilenos con una longitud de 1, 2 ó 3 átomos de carbono;

R¹ es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros en el anillo, en el que los grupos carbocíclico o heterocíclico no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰;

R² es hidrógeno o metilo;

20 R³ se selecciona de grupos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, en los que los grupos carbocíclico o heterocíclico no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰; y

R¹⁰ se selecciona de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo; un grupo R^a-R^b en el que R^a es un enlace, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c o NR^cSO₂; y R^b se selecciona de hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, y un grupo alquilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo;

30 R^c se selecciona de hidrógeno e hidrocarbilo C₁₋₄; y

X¹ es O, S o NR^c y X² es =O, =S o =NR^c;

35 y con la condición de que cuando el grupo sustituyente R¹⁰ comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede no estar sustituido o puede estar él mismo sustituido con uno o más grupos sustituyentes adicionales R¹⁰ y en el que (a) dichos grupos sustituyentes adicionales R¹⁰ incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, que no están en sí mismos sustituidos adicionalmente; o (b) los dichos sustituyentes adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos pero se seleccionan sin embargo de los grupos listados anteriormente en la definición de R¹⁰; y

(ii) uno o más agentes terapéuticos adicionales.

40 En un segundo aspecto, la invención proporciona compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente para uso en el tratamiento de una enfermedad que es:

- infecciones virales, por ejemplo herpes virus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis, adenovirus, HIV, HPV, HCV y HCMV; prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH; o
 - diabetes mellitus tipo II o no dependiente de insulina; o
 - enfermedades autoinmunes; o
- 5 - traumatismo craneal; o
- ictus; o
 - epilepsia; o
- 10 - trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar o tal como de Alzheimer, enfermedad de neuronas motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick; o
- enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por autoinmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y diabetes mellitus autoinmune; o
- 15 - enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardiaca, restenosis, y aterosclerosis, o tal como arritmia; o
- glomerulonefritis; o
 - síndrome mielodisplásico; o
 - daño isquémico asociado con infartos de miocardio, ictus y daño por reperfusión; o
 - enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol; o
- 20 - enfermedades hematológicas, por ejemplo anemia crónica y anemia aplásica; o
- enfermedades degenerativas del sistema músculo-esquelético por ejemplo, osteoporosis y artritis, o
 - rinosinusitis sensible a aspirina; o
 - fibrosis quística; o
 - esclerosis múltiple; o
- 25 - enfermedades del riñón; o
- dolor por cáncer; o
 - cáncer, en particular tumores RB+ve.
- Una cualquiera o más de las condiciones opcionales siguientes, en cualquier combinación, puede aplicarse a los compuestos de fórmula (II) y subgrupos de ésta:
- 30 (a-i) R^1 es distinto de un resto que contiene un grupo nucleósido purina.
- (a-ii) Cuando $Y-R^3$ es cicloalquilo, entonces R^1 es distinto de un grupo tetrahidronaftaleno, tetrahydroquinolinilo, tetrahidrocromanilo o tetrahidrotiocromanilo sustituido o no sustituido.
- (a-iii) R^3 es distinto de un resto que contiene un grupo 1,2,8,8a-tetrahydro-7-metil-ciclopropa[c]pirrolo[3,2,e]indol-4-(5H)-ona.
- 35 (a-iv) $R^1(CO)NH$ es distinto de 4-(*terc*-butiloxicarbonilamino)-3-metilimidazol-2-ilcarbonilamino.
- (b-i) R^3 es distinto de un grupo azabicyclo con puente.
- (b-ii) Cuando R^1 o R^3 contiene un resto en el que un anillo heterocíclico que tiene un miembro en el anillo $S(=O)_2$ se fusiona con un anillo carbocíclico, dicho anillo carbocíclico es distinto de un anillo de benceno sustituido o no sustituido.
- 40 La referencia en la condición (a-i) a un grupo nucleósido purina se refiere a grupos purina sustituidos y no sustituidos que tienen unidos a ellos un grupo monosacárido (por ejemplo, una pentosa o hexosa) o un derivado de un grupo monosacárido, por ejemplo un grupo desoxi monosacárido o un grupo monosacárido sustituido.

La referencia en la condición (b-i) a un grupo azabicyclo con puente se refiere a sistemas de anillos bicicloalcano con puente en los que uno de los átomos de carbono del bicicloalcano se ha reemplazado por un átomo de nitrógeno. En los sistemas de anillos con puente, dos anillos comparten más de dos átomos, véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.

- 5 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (II) como se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado patológico o afección mediada por una quinasa dependiente de ciclinas.

Las condiciones (a-i) a (a-iv) y (b-i) a (b-ii) en la fórmula (II) anterior, se refieren a las descripciones en los documentos siguientes de la técnica anterior.

10 (a-i) WO 03/014137

(a-ii) WO 97/48672, WO 97/19052

(a-iii) US 5.502.068

(b-i) WO 03/040147

(b-ii) WO 00/59902

- 15 Una cualquiera o más de las condiciones opcionales anteriores, (a-i) a (a-iv) y (b-i) a (b-ii) en cualquier combinación, también puede aplicarse a los compuestos de fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), y subgrupos de éstas como se define en la presente memoria.

La invención también proporciona:

- 20 • El uso de la combinación como se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado patológico o afección mediada por una quinasa dependiente de ciclinas.

Una combinación como se define en la presente memoria para uso en la profilaxis o tratamiento de un estado patológico o afección que es un trastorno proliferativo en el que el trastorno proliferativo es un cáncer. La invención también proporciona las combinaciones de la invención para uso en:

- 25 • Un método para mitigar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección que comprende o surge del crecimiento celular anormal en un mamífero, método que comprende administrar al mamífero una combinación como se define en la presente memoria en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento celular anormal.

• Un método para mitigar o reducir la incidencia de un estado patológico o afección mediada por una quinasa dependiente de ciclinas o glucógeno sintasa quinasa-3, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una combinación como se define en la presente memoria.

- 30 • Un método para la profilaxis o tratamiento de un estado patológico o afección mediada por una quinasa dependiente de ciclinas, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una combinación como se define en la presente memoria.

- 35 • Un método para tratar una enfermedad o afección que comprende o surge del crecimiento celular anormal en un mamífero, método que comprende administrar al mamífero una combinación como se define en la presente memoria en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento celular anormal.

• Un método para tratar una enfermedad o afección que comprende o surge del crecimiento celular anormal en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero una combinación como se define en la presente memoria en una cantidad eficaz para inhibir una quinasa dependiente de ciclinas (por ejemplo, CDK2).

- 40 • Un método para inhibir una quinasa dependiente de ciclinas, método que comprende poner en contacto la quinasa con una combinación inhibidora de la quinasa como se define en la presente memoria.

• Un método para modular un proceso celular (por ejemplo, la división celular) mediante la inhibición de la actividad de una quinasa dependiente de ciclinas usando una combinación como se define en la presente memoria.

- 45 • Un método para el tratamiento o profilaxis de uno cualquiera de los estados patológicos o afecciones descritas en la presente memoria, método que comprende administrar a un paciente (por ejemplo, un paciente que lo necesita) una combinación (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz) como se define en la presente memoria.

- Un método para mitigar o reducir la incidencia de un estado patológico o afección descrito en la presente memoria, método que comprende administrar a un paciente (por ejemplo, un paciente que lo necesita) una combinación como se define en la presente memoria.

5 • Un método para el diagnóstico y tratamiento de un estado patológico o afección mediada por una quinasa dependiente de ciclinas, método que comprende (II) cribar a un paciente para determinar si una enfermedad o afección que el paciente padece o puede padecer es una que sería susceptible de tratamiento con una combinación que tiene actividad frente a quinasas dependientes de ciclinas; y (ii) cuando se indica que la enfermedad o afección para la que el paciente es así susceptible, administrar posteriormente al paciente una combinación como se define en la presente memoria.

10 Las combinaciones de la invención también se considera que son inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3) y, de acuerdo con esto, la invención también proporciona métodos y usos de combinaciones inhibitoras o moduladoras de quinasa como se define en la presente memoria pero en los que la quinasa es la glucógeno sintasa quinasa-3.

En aspectos adicionales, la invención proporciona:

15 • Una composición farmacéutica que comprende una combinación como se define en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- Combinaciones como se definen en la presente memoria para uso en medicina.

20 • El uso de una combinación como se define en la presente memoria, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de uno cualquiera de los estados patológicos o afecciones descritas en la presente memoria.

- El uso de una combinación como se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un estado patológico o afección en un paciente que se ha cribado y se ha determinado que padece, o presenta riesgo de padecer, una enfermedad o afección que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad frente a una quinasa dependiente de ciclinas.

25 En cada uno de los usos anteriores, los métodos y otros aspectos de la invención, así como cualesquiera aspectos y realizaciones de la invención como se muestra a continuación, referencia a compuestos de las fórmulas (II), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb) y subgrupos de éstas como se define en la presente memoria incluyen en su alcance las sales o solvatos o tautómeros o N-óxidos de los compuestos.

Preferencias y Definiciones Generales

30 Las preferencias y definiciones generales siguientes se aplicarán a cada uno de los restos Y, R¹ a R³ y cualquier subdefinición, subgrupo o realización de éstos, a no ser que el contexto indique otra cosa.

En esta especificación, las referencias a la fórmula (II) incluyen las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb) y subgrupos, ejemplos o realizaciones de las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb) a no ser que el contexto indique otra cosa.

35 Así, por ejemplo, las referencias *inter alia* a usos terapéuticos, formulaciones farmacéuticas y procesos para preparar los compuestos, cuando se refieren a la fórmula (II), también debe tomarse como que hacen referencia a las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb) y subgrupos, ejemplos o realizaciones de las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb).

40 De manera similar, cuando las preferencias, realizaciones y ejemplos se proporcionan para compuestos de la fórmula (II), también son aplicables a las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb) y subgrupos, ejemplos o realizaciones de las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb) a no ser que el contexto requiera otra cosa.

45 Las referencias a grupos “carbocíclicos” y “heterocíclicos” tal y como se usa en la presente memoria incluirán, a no ser que el contexto indique otra cosa, sistemas de anillos tanto aromáticos como no aromáticos. Así, por ejemplo, el término “grupos carbocíclicos y heterocíclicos” incluye en su alcance sistemas de anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, 3 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente 5 a 10 miembros en el anillo. Los ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7, y 8 miembros en el anillo, más habitualmente 3 a 7, y preferiblemente 5 ó 6 miembros en el anillo. Los ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros en el anillo y más habitualmente 9 ó 10 miembros en el anillo.

50 Los grupos carbocíclicos o heterocíclicos pueden ser grupos arilo o heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo. El término “arilo” tal y como se usa en la presente

memoria se refiere a un grupo carbocíclico que tiene carácter aromático y el término “heteroarilo” se usa en la presente memoria para indicar un grupo heterocíclico que tiene carácter aromático. Los términos “arilo” y “heteroarilo” engloban sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en los que uno o más anillos son no aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático. En dichos sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido por el anillo aromático o por un anillo no aromático. Los grupos arilo o heteroarilo pueden ser grupos monocíclicos o bicíclicos y pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo uno o más grupos R¹⁰ como se define en la presente memoria.

El término “grupo no aromático” engloba sistemas de anillos insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillos carbocíclico y heterocíclico parcialmente saturados y totalmente saturados. Los términos “insaturado” y “parcialmente saturado” se refieren a anillos en los que la o las estructuras de anillo contienen átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace C=C, C≡C o N=C. El término “totalmente saturado” se refiere a anillos en los que no hay enlaces múltiples entre los átomos del anillo. Los grupos carbocíclicos saturados incluyen grupos cicloalquilo como se define a continuación. Los grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluyen grupos cicloalqueno como se define a continuación, por ejemplo ciclopentenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Un ejemplo adicional de un grupo cicloalqueno es ciclohexenilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros en el anillo y más habitualmente de cinco a diez miembros en el anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros y seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos de cinco o seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados o, como un ejemplo adicional, dos anillos de cinco miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos seleccionados típicamente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una realización, el grupo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presente en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier grupo amino sustituyente del anillo, será menor de cinco.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen pero no están limitados a grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen pero no están limitados a piridina, piracina, piridacina, pirimidina y triacina.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:

- a) un anillo benceno fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo;
- b) un anillo piridina fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo;
- c) un anillo pirimidina fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- d) un anillo pirrol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo;
- e) un anillo pirazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- f) un anillo imidazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- g) un anillo oxazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- h) un anillo isoxazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- i) un anillo tiazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- j) un anillo isotiazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- k) un anillo tiofeno fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo;
- l) un anillo furano fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo;
- m) un anillo oxazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;
- n) un anillo isoxazol fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo;

- o) un anillo ciclohexilo fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo; y
 p) un anillo ciclopentilo fusionado con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado con otro anillo de cinco miembros incluyen pero no están limitados a imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo, imidazo[1,2-a]imidazol).

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado con un anillo de cinco miembros incluyen pero no están limitados a grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolicina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina).

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillo de seis miembros fusionados incluyen pero no están limitados a grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolicina, benzoxacina, benzodiacina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalacina, naftiridina y pteridina.

Un subgrupo de grupos heteroarilo comprende grupos piridilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piracinilo, piridacinilo, pirimidinilo, triacinilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, cromanilo, tiocromanilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazol, benzotiazolilo y bencisotiazol, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolicinilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adenina, guanina), indazolilo, benzodioxolilo, cromenilo, isocromenilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolicinilo, benzoxacinilo, benzodiacinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalacinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

Los ejemplos de grupos arilo y heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen grupos tetrahidronaftaleno, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, dihydrobenzotieno, dihydrobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano, indolina e indano.

Los ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos no sustituidos o sustituidos (con uno o más grupos R¹⁰) que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, típicamente 4 a 12 miembros en el anillo y más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo. Dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 heteroátomos como miembros del anillo (más habitualmente 1,2,3 ó 4 heteroátomos como miembros del anillo) seleccionados típicamente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Cuando está presente el azufre, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, como -S-, -S(O)- o -S(O)₂-.

Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, restos éter cíclicos (por ejemplo, como en tetrahydrofurano y dioxano), restos tioéter cíclicos (por ejemplo como en tetrahydrotiofeno y ditiano), restos amina cíclicos (por ejemplo, como en pirrolidina), restos amida cíclicos (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, restos éster cíclicos (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de éstos (por ejemplo, morfolina y tiomorfolina y sus S-óxido y S,S-dióxido). Los ejemplos adicionales de grupos heterocíclicos son aquellos que contienen un resto urea cíclico (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona),

En un subconjunto de grupos heterocíclicos, los grupos heterocíclicos contienen restos éter cíclicos (por ejemplo, como en tetrahydrofurano y dioxano), restos tioéter cíclicos (por ejemplo, como en tetrahydrotiofeno y ditiano), restos de amina cíclicos (por ejemplo como en pirrolidina), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de éstos (por ejemplo, tiomorfolina).

Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros. Los ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano ó 4H-pirano), dihydrotiofeno, dihydropirano, dihydrofurano, dihydrotiazol, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dioxano, tetrahydropirano (por ejemplo, 4-tetrahydro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperacina, y N-alkil piperacinas tales como N-metil piperacina. Los ejemplos adicionales incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina). Los ejemplos más adicionales incluyen azetidina, piperidona, piperazona, y N-alkil piperidinas tales como N-metil piperidina.

Un subconjunto preferido de grupos heterocíclicos no aromáticos consiste en grupos saturados tales como azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S,S-dióxido, piperacina, N-alquil piperacinas, y N-alquil piperidinas.

5 Otro subconjunto de grupos heterocíclicos no aromáticos consiste en pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S,S-dióxido, piperacina y N-alquil piperacinas tales como N-metil piperacina.

Un subconjunto particular de grupos heterocíclicos consiste en pirrolidina, piperidina, morfolina y N-alquil piperacinas (por ejemplo, N-metil piperacina), y opcionalmente tiomorfolina.

10 Los ejemplos de grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen grupos cicloalcano tales como ciclohexilo y ciclopentilo, grupos cicloalqueno tales como ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, así como ciclohexadienilo, ciclooctatetraeno, tetrahidronaftenilo y decalinilo.

Los grupos carbocíclicos no aromáticos preferidos son anillos monocíclicos y lo más preferiblemente anillos monocíclicos saturados.

Los ejemplos típicos son anillos carbocíclicos saturados de tres, cuatro, cinco y seis miembros, por ejemplo, anillos ciclopentilo y ciclohexilo sustituidos opcionalmente.

15 Un subconjunto de grupos carbocíclicos no aromáticos incluye grupos monocíclicos no sustituidos o sustituidos (con uno o más grupos R^{10}) y particularmente grupos monocíclicos saturados, por ejemplo, grupos cicloalquilo. Los ejemplos de dichos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; más típicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, particularmente ciclohexilo.

20 Los ejemplos adicionales de grupos cíclicos no aromáticos incluyen sistemas de anillos con puente tales como bicicloalcanos y azabicicloalcanos aunque dichos sistemas de anillos con puente generalmente se prefieren menos. Por "sistemas de anillos con puente" se quiere decir sistemas de anillos en los que dos anillos comparten más de dos átomos, véase por ejemplo Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4a Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Los ejemplos de sistemas de anillos con puente incluyen biciclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano y aza-biciclo[3.2.1]octano. Un ejemplo particular de un sistema de anillos con puente es el grupo 1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ilo.

30 Cuando en la presente memoria se hace referencia a grupos carbocíclicos y heterocíclicos, el anillo carbocíclico o heterocíclico puede, a no ser que el contexto indique otra cosa, estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes R^{10} seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono o di-hidrocarbamilamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo; un grupo R^a-R^b en el que R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c o NR^cSO_2 ; y R^b se selecciona de hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo y en el que uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-8} pueden reemplazarse opcionalmente por O, S, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

35 R^c se selecciona de hidrógeno e hidrocarbilo C_{1-4} ; y

X^1 es O, S o NR^c y X^2 es =O, =S o = NR^c .

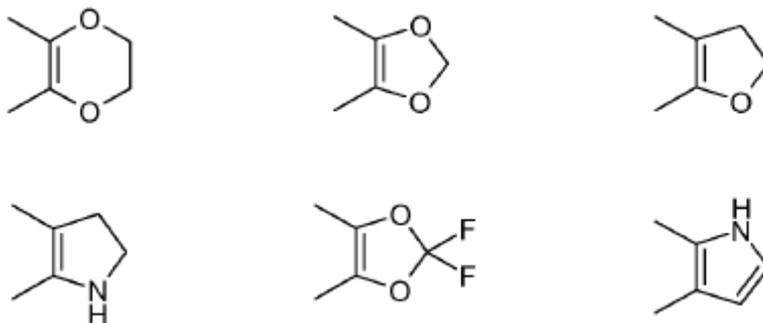
40 Cuando el grupo sustituyente R^{10} comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede estar no sustituido o puede estar en sí mismo sustituido con uno o más grupos sustituyentes adicionales R^{10} . En un subgrupo de compuestos de la fórmula (II), dichos grupos sustituyentes adicionales R^{10} pueden incluir grupos carbocíclicos o heterocíclicos, que no están típicamente en sí mismos sustituidos adicionalmente. En otro subgrupo de compuestos de la fórmula (II), los dichos sustituyentes adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos si no que se seleccionan sin embargo de los grupos listados anteriormente en la definición de R^{10} .

45 Los sustituyentes R^{10} pueden seleccionarse de manera que contengan no más de 20 átomos distintos de hidrógeno, por ejemplo, no más de 15 átomos distintos de hidrógeno, por ejemplo no más de 12, u 11, ó 10, ó 9, u 8, ó 7, ó 6, ó 5 átomos distintos de hidrógeno.

50 Cuando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos tienen un par de sustituyentes en átomos del anillo adyacentes, los dos sustituyentes pueden estar unidos para formar un grupo cíclico. Así, dos grupos adyacentes R^{10} , junto con los átomos de carbono o heteroátomos a los que están unidos pueden formar un anillo heteroarilo de 5 miembros o un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros, en el que los dichos grupos heteroarilo y heterocíclicos contienen hasta 3 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S. Por ejemplo, un par adyacente de sustituyentes en átomos de carbono adyacentes de un anillo pueden estar unidos mediante uno o más heteroátomos y grupos alqueno sustituidos opcionalmente para formar un grupo oxa-, dioxa-, aza-, diaza- u oxa-aza-cicloalquilo fusionado.

55

Los ejemplos de dichos grupos sustituyentes unidos incluyen:



Los ejemplos de sustituyentes halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren particularmente el flúor y el cloro.

- 5 En la definición de los compuestos de la fórmula (II) anterior y tal y como se usa de aquí en adelante en la presente memoria, el término “hidrocarbilo” es un término genérico que engloba grupos alifáticos, alicíclicos y aromáticos que tienen un núcleo totalmente de carbono y que consisten en átomos de carbono e hidrógeno, excepto cuando se indique otra cosa.

- 10 En determinados casos, tal y como se define en la presente memoria, uno o más de los átomos de carbono que forman el núcleo de carbono puede reemplazarse por un átomo o grupos de átomos especificado.

- 15 Los ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo carbocíclico, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, y aralquilo carbocíclico, aralquenilo y aralquinilo. Dichos grupos pueden estar no sustituidos o, cuando se indique, sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los ejemplos y preferencias expresados a continuación se aplican a cada uno de los grupos sustituyentes hidrocarbilo o grupos sustituyentes que contienen hidrocarbilo referidos en las diferentes definiciones de sustituyentes para los compuestos de la fórmula (II) a no ser que el contexto indique otra cosa.

Los grupos hidrocarbilo no aromáticos preferidos son grupos saturados tales como grupos alquilo y cicloalquilo.

- 20 Generalmente como ejemplo, los grupos hidrocarbilo pueden tener hasta ocho átomos de carbono, a no ser que el contexto requiera otra cosa. En el subconjunto de grupos hidrocarbilo que tienen 1 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son grupos hidrocarbilo C_{1-6} , tales como grupos hidrocarbilo C_{1-4} (por ejemplo, grupos hidrocarbilo C_{1-3} o grupos hidrocarbilo C_{1-2}), siendo los ejemplos específicos cualquier valor individual o combinación de valores seleccionada de grupos hidrocarbilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 y C_8 .

- 25 El término “alquilo” cubre los grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil butilo, 3-metil butilo, y n-hexilo y sus isómeros. En el subconjunto de grupos alquilo que tienen 1 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son grupos alquilo C_{1-6} , tales como grupos alquilo C_{1-4} (por ejemplo, grupos alquilo C_{1-3} o grupos alquilo C_{1-2}).

- 30 Los ejemplos de grupos cicloalquilo son aquellos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano. En el subconjunto de grupos cicloalquilo, el grupo cicloalquilo tendrá de 3 a 8 átomos de carbono, siendo los ejemplos particulares los grupos cicloalquilo C_{3-6} .

Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no están limitados a, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, butenilo, buta-1,4-dienilo, pentenilo, y hexenilo. En el subconjunto de grupos alquenilo, el grupo alquenilo tendrá de 2 a 8 átomos de carbono, siendo los ejemplos particulares grupos alquenilo C_{2-6} , tales como grupos alquenilo C_{2-4} .

- 35 Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo. En el subconjunto de grupos cicloalquenilo, los grupos cicloalquenilo tendrán de 3 a 8 átomos de carbono, y los ejemplos particulares son grupos cicloalquenilo C_{3-6} .

- 40 Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no están limitados a, grupos etinilo y 2-propinilo (propargilo). En el subconjunto de grupos alquinilo que tienen 2 a 8 átomos de carbono, los ejemplos particulares son grupos alquinilo C_{2-6} , tales como grupos alquinilo C_{2-4} .

Los ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenilo sustituidos y no sustituidos.

Los ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo carbocíclico, aralqueno y aralquino incluyen grupos fenetilo, bencilo, estirilo, feniletinilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo y ciclopentenilmetilo.

5 Cuando está presente, y cuando se indica, un grupo hidrocarbilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, alcoxi, carboxi, halógeno, ciano, nitro, amino, mono o di-hidrocarbílamo C₁₋₄, y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 3 a 12 (típicamente 3 a 10 y más habitualmente 5 a 10) miembros en el anillo. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno tal como flúor. Así, por ejemplo, el grupo hidrocarbilo sustituido puede ser un grupo parcialmente fluorado o perfluorado tal como difluorometilo o trifluorometilo. En una realización, los sustituyentes preferidos incluyen 10 grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen 3-7 miembros en el anillo, más habitualmente 3, 4, 5 ó 6 miembros en el anillo.

15 Cuando se indica, uno o más átomos de carbono de un grupo hidrocarbilo pueden reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ o X¹C(X²)X¹ (o un subgrupo de éstos) en el que X¹ y X² son como se han definido anteriormente en la presente memoria, siempre que permanezca al menos un átomo de carbono del grupo hidrocarbilo. Por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden reemplazarse por uno de los átomos o grupos listados y los átomos o grupos que reemplazan pueden ser los mismos o diferentes. En general, el número de átomos de carbono lineales o del núcleo reemplazados corresponderá al número de átomos lineales o del núcleo en el grupo que los reemplaza. Los ejemplos de grupos en los que uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo se han reemplazado por un átomo o grupo de reemplazo como se ha definido anteriormente 20 incluyen éteres y tioéteres (C reemplazado por O o S), amidas, ésteres, tioamidas y tioésteres (C-C reemplazado por X¹C(X²) o C(X²)X¹), sulfonas y sulfóxidos (C reemplazado por SO o SO₂), aminas (C reemplazado por NR^c). Los ejemplos adicionales incluyen ureas, carbonatos y carbamatos (C-C-C reemplazado por X¹C(X²)X¹).

25 Cuando un grupo amino tiene dos sustituyentes hidrocarbilo, pueden, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, y opcionalmente con otro heteroátomo tal como nitrógeno, azufre u oxígeno, unirse para formar una estructura de anillo de 4 a 7 miembros en el anillo, más habitualmente 5 a 6 miembros en el anillo.

El término “aza-cicloalquilo” tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno de los carbonos miembros del anillo se ha reemplazado por un átomo de nitrógeno. Así, los ejemplos de grupos aza-cicloalquilo incluyen piperidina y pirrolidina. El término “oxa-cicloalquilo” tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno de los carbonos miembros del anillo se ha reemplazado por un átomo de oxígeno. Así, los ejemplos de grupos oxa-cicloalquilo incluyen tetrahidrofurano y tetrahidropirano. De 30 una manera análoga, los términos “diala-cicloalquilo”, “dioxo-cicloalquilo” y “aza-oxa-cicloalquilo” se refieren respectivamente a grupos cicloalquilo en los que dos carbonos miembros del anillo se han reemplazado por dos átomos de nitrógeno, o por dos átomos de oxígeno o por un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno.

35 La definición “R^a-R^b” tal y como se usa en la presente memoria, bien respecto a los sustituyentes presentes en un resto carbocíclico o heterocíclico, o respecto a otros sustituyentes presentes en otras localizaciones en los compuestos de la fórmula (II), incluye *inter alia* los compuestos en los que R^a se selecciona de un enlace, O, CO, OC(O), SC(O), NR^cC(O), OC(S), SC(S), NR^cC(S), OC(NR^c), SC(NR^c), NR^cC(NR^c), C(O)O, C(O)S, C(O)NR^c, C(S)O, C(S)S, C(S) NR^c, C(NR^c)O, C(NR^c)S, C(NR^c)NR^c, OC(O)O, SC(O)O, NR^cC(O)O, OC(S)O, SC(S)O, NR^cC(S)O, OC(NR^c)O, SC(NR^c)O, NR^cC(NR^c)O, OC(O)S, SC(O)S, NR^cC(O)S, OC(S)S, SC(S)S, NR^cC(S)S, OC(NR^c)S, SC(NR^c)S, NR^cC(NR^c)S, OC(O)NR^c, SC(O)NR^c, NR^cC(O) NR^c, OC(S)NR^c, SC(S) NR^c, NR^cC(S)NR^c, OC(NR^c)NR^c, SC(NR^c)NR^c, NR^cC(NR^c)NR^c, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c y NR^cSO₂ en el que R^c es como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

45 El resto R^b puede ser un hidrógeno o puede ser un grupo seleccionado de grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo (típicamente 3 a 10 y más habitualmente de 5 a 10), y un grupo hidrocarbilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente como se ha definido anteriormente en la presente memoria. Los ejemplos de grupos hidrocarbilo, carbocíclicos y heterocíclicos son como se ha mostrado anteriormente.

50 Cuando R^a es O y R^b es un grupo hidrocarbilo C₁₋₈, R^a y R^b forman conjuntamente un grupo hidrocarbiloxi. Los grupos hidrocarbiloxi preferidos incluyen hidrocarbiloxi saturados tales como alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆, más habitualmente alcoxi C₁₋₄ tal como etoxi y metoxi, particularmente metoxi), cicloalcoxi (por ejemplo cicloalcoxi C₃₋₆ tal como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi) y cicloalquilalcoxi (por ejemplo cicloalquil C₃₋₆ -alcoxi C₁₋₂ tal como ciclopropilmetoxi).

55 Los grupos hidrocarbiloxi pueden estar sustituidos con varios sustituyentes como se define en la presente memoria. Por ejemplo, los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con halógeno (por ejemplo como en difluorometoxi y trifluorometoxi), hidroxilo (por ejemplo, como en hidroxietoxi), alcoxi C₁₋₂ (por ejemplo como en metoxietoxi), hidroxialquilo C₁₋₂ (como en hidroxietoxietoxi) o un grupo cíclico (por ejemplo, un grupo cicloalquilo o grupo heterocíclico no aromático como se ha definido anteriormente en la presente memoria). Los ejemplos de grupos alcoxi que presentan un grupo heterocíclico no aromático como un sustituyente son aquellos en los que el grupo heterocíclico es una amina cíclica saturada tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, piperacina, alquil-C₁₋₄-piperacinas, cicloalquil-C₃₋₇

piperacinas, tetrahidropirano o tetrahidrofurano y el grupo alcoxi es un grupo alcoxi C₁₋₄, más típicamente un grupo alcoxi C₁₋₃ tal como metoxi, etoxi o n-propoxi.

5 Los grupos alcoxi sustituidos con un grupo monocíclico tal como pirrolidina, piperidina, morfolina y piperacina y los derivados N-sustituidos de éstos tales como N-bencilo, N-acilo C₁₋₄ y N-alcoxicarbonilo C₁₋₄. Los ejemplos particulares incluyen pirrolidinoetoxi, piperidinoetoxi y piperacinoetoxi.

10 Cuando R^a es un enlace y R^b es un grupo hidrocarbilo C₁₋₈, los ejemplos de grupos hidrocarbilo R^a-R^b son como se ha definido anteriormente en la presente memoria. Los grupos hidrocarbilo pueden ser grupos saturados tales como cicloalquilo y alquilo y los ejemplos particulares de dichos grupos incluyen metilo, etilo y ciclopropilo. Los grupos hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo) pueden estar sustituidos con varios grupos y átomos como se define en la presente memoria. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno tal como flúor y cloro (incluyendo los ejemplos particulares bromoetilo, cloroetilo y trifluorometilo), o hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo e hidroxietilo), aciloxi C₁₋₈ (por ejemplo, acetoximetilo y benciloximetilo), amino y mono y dialquilamino (por ejemplo, aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo y terc-butilaminometilo), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁₋₂ tal como metoxi – como en metoxietilo), y grupos cíclicos tales como grupos cicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo y grupos heterocíclicos no aromáticos como se ha definido anteriormente en la presente memoria).

20 Los ejemplos particulares de grupos alquilo sustituidos con un grupo cíclico son aquellos en los que el grupo cíclico es una amina cíclica saturada tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, piperacina, alquil-C₁₋₄-piperacinas, cicloalquil-C₃₋₇-piperacinas, tetrahidropirano o tetrahidrofurano y el grupo alquilo es un grupo alquilo C₁₋₄, más típicamente un grupo alquilo C₁₋₃ tal como metilo, etilo o n-propilo. Los ejemplos específicos de grupos alquilo sustituidos con un grupo cíclico incluyen pirrolidinometilo, pirrolidinopropilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, morfolinopropilo, piperidinilmetilo, piperacinometilo y formas N-sustituidas de éstos como se define en la presente memoria.

25 Los ejemplos particulares de grupos alquilo sustituidos con grupos arilo y grupos heteroarilo incluyen grupos bencilo y piridilmetilo.

30 Cuando R^a es SO₂NR^c, R^b puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de R^a-R^b en los que R^a es SO₂NR^c incluyen grupos aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₄ y di-alquilaminosulfonilo C₁₋₄, y sulfonamidas formadas a partir de un grupo amino cíclico tales como piperidina, morfolina, pirrolidina, o una piperacina N-sustituida opcionalmente tal como N-metil piperacina.

Los ejemplos de grupos R^a-R^b en los que R^a es SO₂ incluyen grupos alquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y arilsulfonilo, particularmente grupos aril y heteroaril sulfonilo monocíclicos. Los ejemplos particulares incluyen metilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

35 Cuando R^a es NR^c, R^b puede ser, por ejemplo, hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de R^a-R^b en los que R^a es NR^c incluyen amino, alquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino), di-alquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, dimetilamino y dietilamino) y cicloalquilamino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino).

Realizaciones de y Preferencias para Específicas Y, R¹ a R³ y R¹⁰

R²

40 R² es hidrógeno o metilo, lo más preferiblemente hidrógeno.

R¹

45 R¹ es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros en el anillo, en el que el grupo carbocíclico o heterocíclico no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰, o un grupo hidrocarbilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor), hidroxilo, hidrocarbilo C₁₋₄, amino, mono o di-hidrocarbiloamino C₁₋₄, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, en los que el grupo carbocíclico o heterocíclico no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰, y en los que 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo puede reemplazarse opcionalmente por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO₂. Los ejemplos de grupos carbocíclicos o heterocíclicos y grupos hidrocarbilo y las preferencias generales para dichos grupos son como se ha mostrado anteriormente en la sección de Preferencias y Definiciones Generales y como se muestra a continuación.

50 En una realización, R¹ es un grupo arilo o heteroarilo.

Cuando R¹ es un grupo heteroarilo, los grupos heteroarilo particulares incluyen grupos heteroarilo monocíclicos que contienen hasta tres heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, S y N, y grupos heteroarilo

bicíclicos que contienen hasta 2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, S y N y en los que ambos anillos son aromáticos.

Los ejemplos de dichos grupos incluyen furanilo (por ejemplo, 2-furanilo ó 3-furanilo), indolilo (por ejemplo, 3-indolilo, 6-indolilo), 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-5-ilo), pirazolo[1,5-a]piridinilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina-3-ilo), oxazolilo (por ejemplo), isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-4-ilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo), pirrolilo (por ejemplo, 3-pirrolilo), imidazolilo y tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo).

Un subgrupo de grupos heteroarilo R^1 consiste en furanilo (por ejemplo, 2-furanilo ó 3-furanilo), indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, quinolinilo, pirrolilo, imidazolilo y tienilo.

10 Un subconjunto preferido de grupos heteroarilo R^1 incluye 2-furanilo, 3-furanilo, pirrolilo, imidazolilo y tienilo.

Los grupos arilo R^1 preferidos son grupos fenilo.

El grupo R^1 puede ser un grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido en el que uno o más sustituyentes pueden seleccionarse del grupo R^{10} como se ha definido anteriormente en la presente memoria. En una realización, los sustituyentes en R^1 pueden seleccionarse del grupo R^{10a} que consiste en halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, un grupo R^a-R^b en el que R^a es un enlace, O, CO, $X^3C(X^4)$, $C(X^4)X^3$, $X^3C(X^4)X^3$, S, SO, o SO_2 , y R^b se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi y grupos carbocíclicos o heterocíclicos monocíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 6 miembros en el anillo; en los que uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-8} pueden reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2 , $X^3C(X^4)$, $C(X^4)X^3$ o $X^3C(X^4)X^3$; X^3 es O o S; y X^4 es =O o =S.

25 Cuando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos tienen un par de sustituyentes en átomos del anillo adyacentes, los dos sustituyentes pueden estar unidos para formar un grupo cíclico. Así, dos grupos adyacentes R^{10} , junto con los átomos de carbono o heteroátomos a los que están unidos pueden formar un anillo heteroarilo de 5 miembros o un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros, en el que los dichos grupos heteroarilo y heterocíclicos contienen hasta 3 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S. En particular, los dos grupos adyacentes R^{10} , junto con los átomos de carbono o heteroátomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico no aromático de 6 miembros, que contiene hasta 3, en particular 2, heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S. Más particularmente, los dos grupos adyacentes R^{10} pueden formar un anillo heterocíclico no aromático de 6 miembros, que contiene 2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, u O, tal como dioxano, por ejemplo [1,4 dioxano]. En una realización, R^1 es un grupo carbocíclico, por ejemplo, fenilo que tiene un par de sustituyentes en átomos del anillo adyacentes unidos para formar un grupo cíclico, por ejemplo para formar 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina.

35 Más particularmente, los sustituyentes en R^1 pueden seleccionarse de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, un grupo R^a-R^b en el que R^a es un enlace u O, y R^b se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarbilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno (preferiblemente flúor) y grupos carbocíclicos y heterocíclicos saturados de 5 y 6 miembros (por ejemplo, grupos que contienen hasta dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, tales como piperidina, pirrolidino, morfolino, piperacino y N-metil piperacino no sustituidos).

40 El grupo R^1 puede estar sustituido con más de un sustituyente. Así, por ejemplo, puede haber 1 ó 2 ó 3 ó 4 sustituyentes. En una realización, cuando R^1 es un anillo de seis miembros (por ejemplo, un anillo carbocíclico tal como un anillo fenilo), puede haber uno, dos o tres sustituyentes y éstos pueden estar localizados en las posiciones 2, 3, 4 ó 6 del anillo. Como ejemplo, un grupo fenilo R^1 puede estar 2-monosustituido, 3-monosustituido, 2,6-disustituido, 2,3-disustituido, 2,4-disustituido, 2,5-disustituido, 2,3,6-trisustituido ó 2,4,6-trisustituido. Más particularmente, un grupo fenilo R^1 puede estar monosustituido en la posición 2 o disustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados de flúor, cloro y R^a-R^b , en el que R^a es O y R^b es alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo o etilo). En una realización, el flúor es un sustituyente preferido. En otra realización, los sustituyentes preferidos se seleccionan de flúor, cloro y metoxi.

50 Los ejemplos particulares de grupos R^1 no aromáticos incluyen grupos cicloalquilo monocíclicos no sustituidos o sustituidos (con uno o más grupos R^{10}). Los ejemplos de dichos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; más típicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, particularmente ciclohexilo.

55 Los ejemplos adicionales de grupos R^1 no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos no sustituidos o sustituidos (con uno o más grupos R^{10}) que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, típicamente 4 a 12 miembros en el anillo y más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo. Dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 heteroátomos como miembros del anillo (más habitualmente 1,2,3 ó 4 heteroátomos como miembros del anillo) seleccionados típicamente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Cuando está presente el azufre, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, como $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$.

5 Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, restos éter cíclicos (por ejemplo, como en tetrahydrofurano y dioxano), restos tioéter cíclicos (por ejemplo como en tetrahydrotiofeno y ditiano), restos amina cíclicos (por ejemplo, como en pirrolidina), amidas cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidona), ésteres cíclicos (por ejemplo, como en butirolactona), tioamidas y tioésteres cíclicos, sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de éstos (por ejemplo, morfolina y tiomorfolina y sus S-óxido y S,S-dióxido).

10 En un subconjunto de grupos heterocíclicos R^1 , los grupos heterocíclicos contienen restos éter cíclicos (por ejemplo, como en tetrahydrofurano y dioxano), restos tioéter cíclicos (por ejemplo, como en tetrahydrotiofeno y ditiano), restos de amina cíclicos (por ejemplo como en pirrolidina), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de éstos (por ejemplo, tiomorfolina).

15 Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos R^1 incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros tales como morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano ó 4H-pirano), dihydrotiofeno, dihydropirano, dihydrofurano, dihydrothiazol, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dioxano, tetrahydropirano (por ejemplo, 4-tetrahydro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperacina, y N-alkil piperacinas tales como N-metil piperacina. Los ejemplos adicionales incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina). Los ejemplos más adicionales incluyen N-alkil piperidinas tales como N-metil piperidina.

20 Un subgrupo de grupos heterocíclicos no aromáticos R^1 incluye grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros no sustituidos o sustituidos (con uno o más grupos R^{10}) tales como morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, piperacina, y N-alkil piperacinas tales como N-metil piperacina, en las que un subconjunto particular consiste en pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y N-metil piperacina.

25 En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S,S-dióxido, piperacina, N-alkil piperacinas, y N-alkil piperidinas.

Otro subconjunto particular de grupos heterocíclicos consiste en pirrolidina, piperidina, morfolina y N-alkil piperacinas, y opcionalmente N-metil piperacina y tiomorfolina.

30 Cuando R^1 es un grupo hidrocarbilo C_{1-8} sustituido con un grupo carbocíclico o heterocíclico, los grupos carbocíclicos y heterocíclicos pueden ser aromáticos o no aromáticos y pueden seleccionarse de los ejemplos de dichos grupos mostrados anteriormente en la presente memoria. El grupo hidrocarbilo sustituido es típicamente un grupo hidrocarbilo C_{1-4} saturado tal como un grupo alkilo, preferiblemente un grupo CH_2 o CH_2CH_2 . Cuando el grupo hidrocarbilo sustituido es un grupo hidrocarbilo C_{2-4} , uno de los átomos de carbono y sus átomos de hidrógeno asociados puede reemplazarse por un grupo sulfonilo, por ejemplo como en el resto SO_2CH_2 .

35 Cuando el grupo carbocíclico o heterocíclico unido al grupo hidrocarbilo C_{1-8} es aromático, los ejemplos de dichos grupos incluyen grupos ario monocíclicos y grupos heteroarilo monocíclicos que contienen hasta cuatro heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, S y N, y grupos heteroarilo bicíclicos que contienen hasta 2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, S y N y en los que ambos anillos son aromáticos.

Los ejemplos de dichos grupos se muestran en la sección "Preferencias y Definiciones Generales" anterior.

40 Los ejemplos particulares de dichos grupos incluyen furanilo (por ejemplo, 2-furanilo ó 3-furanilo), indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, quinolinilo, pirrolilo, imidazolilo y tienilo. Los ejemplos particulares de grupos arilo y heteroarilo como sustituyentes para un grupo hidrocarbilo C_{1-8} incluyen fenilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, pirrolilo y tienilo. Dichos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^{10} o R^{10a} como se define en la presente memoria.

45 Cuando R^1 es un grupo hidrocarbilo C_{1-8} sustituido con un grupo carbocíclico o heterocíclico no aromático, el grupo no aromático o heterocíclico puede ser un grupo seleccionado de las listas de dichos grupos mostradas anteriormente en la presente memoria. Por ejemplo, el grupo no aromático puede ser un grupo monocíclico que tiene de 4 a 7 miembros en el anillo, por ejemplo 5 a 7 miembros en el anillo y típicamente contiene de 0 a 3, más típicamente 0, 1 ó 2, heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, S y N. Cuando el grupo cíclico es un grupo carbocíclico, puede seleccionarse adicionalmente de grupos monocíclicos que tienen 3 miembros en el anillo. Los ejemplos particulares incluyen grupos cicloalquilo monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 y 7 miembros tales como morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, piperacina, y N-alkil piperacinas tales como N-metil

piperacina. En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y N-metil piperacina.

- 5 Cuando R¹ es un grupo hidrocarbilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente, el grupo hidrocarbilo puede ser como se ha definido anteriormente en la presente memoria y tiene preferiblemente una longitud de hasta cuatro átomos de carbono, más habitualmente una longitud de hasta tres átomos de carbono por ejemplo una longitud de uno o dos átomos de carbono.

En una realización, el grupo hidrocarbilo está saturado y puede ser acíclico o cíclico, por ejemplo, acíclico. Un grupo hidrocarbilo saturado acíclico (es decir, un grupo alquilo) puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada.

Los ejemplos de grupos alquilo R¹ de cadena lineal incluyen metilo, etilo, propilo y butilo.

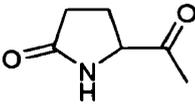
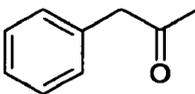
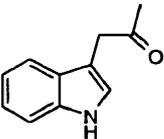
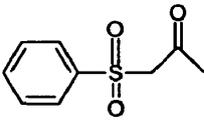
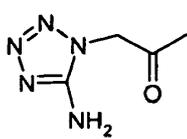
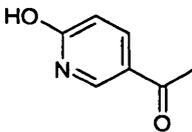
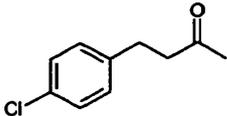
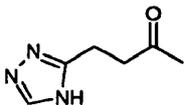
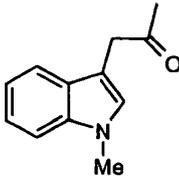
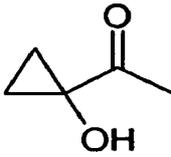
- 10 Los ejemplos de grupos alquilo R¹ de cadena ramificada incluyen isopropilo, isobutilo, terc-butilo y 2,2-dimetilpropilo.

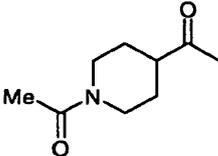
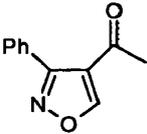
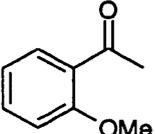
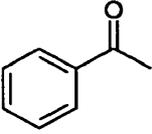
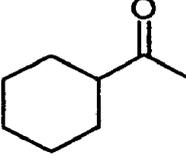
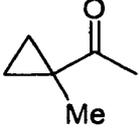
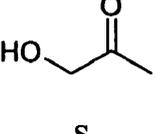
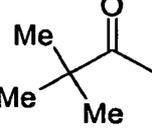
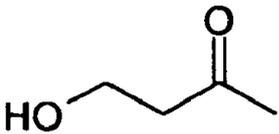
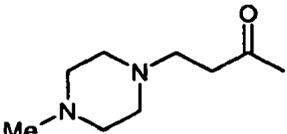
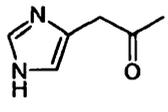
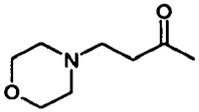
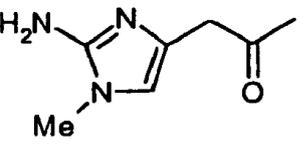
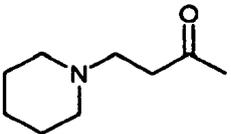
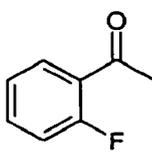
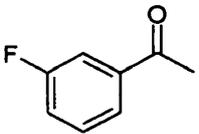
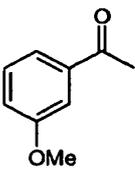
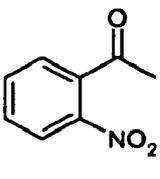
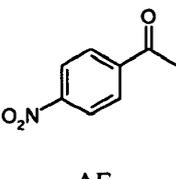
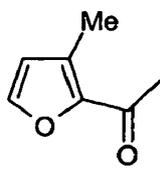
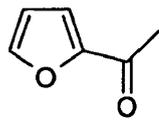
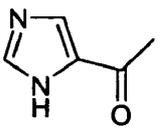
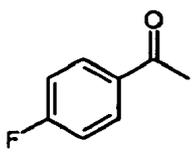
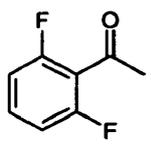
En una realización, el grupo hidrocarbilo es un grupo saturado lineal que tiene de 1-6 átomos de carbono, más habitualmente 1-4 átomos de carbono, por ejemplo, 1-3 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2 ó 3 átomos de carbono. Cuando el grupo hidrocarbilo está sustituido, los ejemplos particulares de dichos grupos son grupos metilo y etilo sustituidos (por ejemplo, con un grupo carbocíclico o heterocíclico).

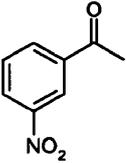
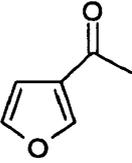
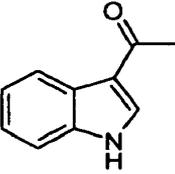
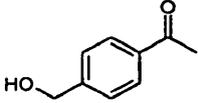
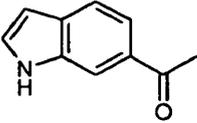
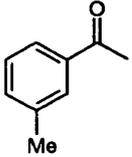
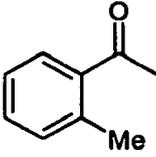
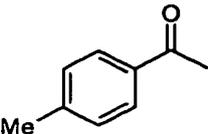
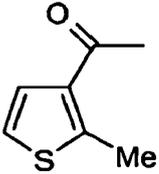
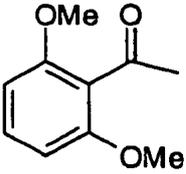
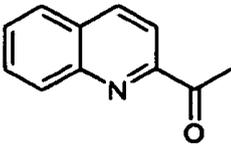
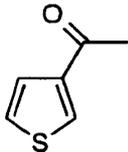
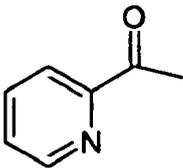
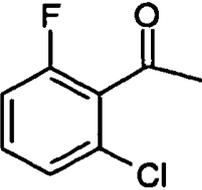
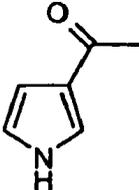
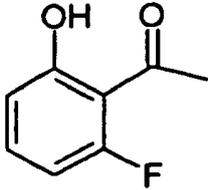
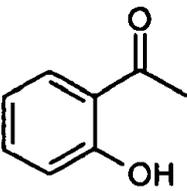
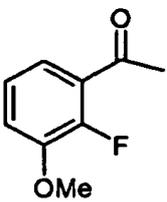
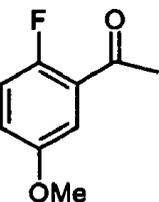
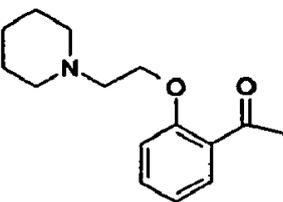
- 15 Un grupo hidrocarbilo C₁₋₈ R¹ puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor), hidroxilo, hidrocarbiloxi C₁₋₄, amino, mono- o di-hidrocarbiloamino C₁₋₄, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo y en el que 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden reemplazarse opcionalmente por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO₂. Los sustituyentes particulares para el grupo hidrocarbilo incluyen hidroxilo, cloro, flúor (por ejemplo, como en trifluorometilo), metoxi, etoxi, amino, metilamino y dimetilamino, siendo los sustituyentes preferidos hidroxilo y flúor.

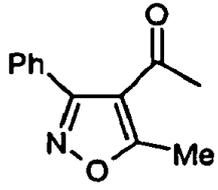
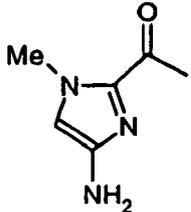
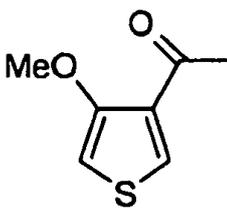
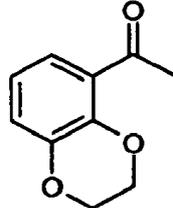
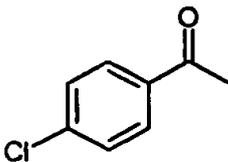
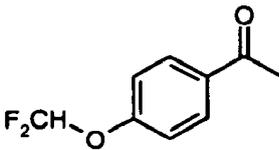
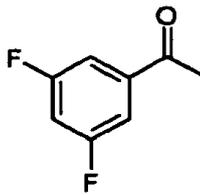
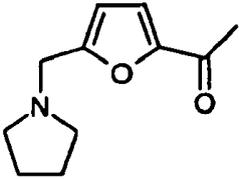
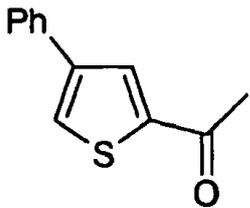
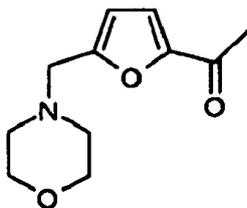
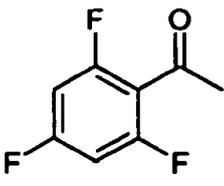
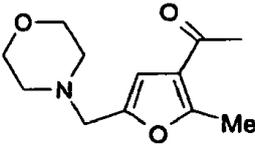
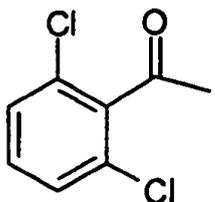
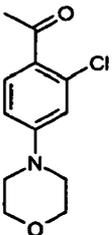
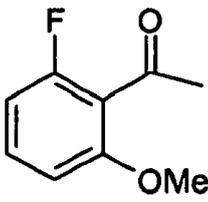
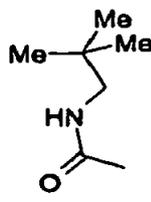
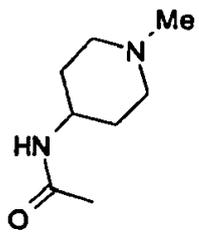
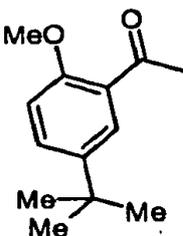
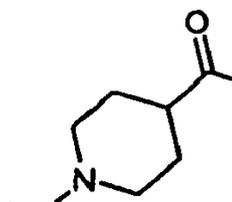
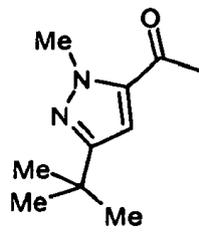
Los grupos R¹-CO particulares son los grupos mostrados en la Tabla 1 a continuación.

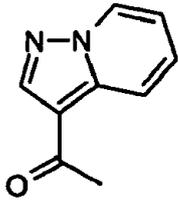
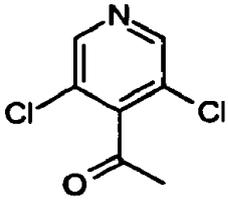
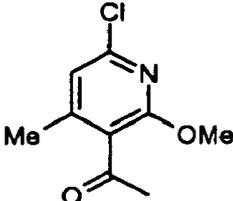
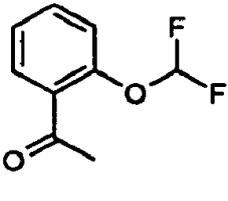
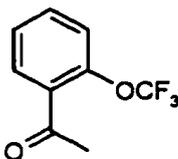
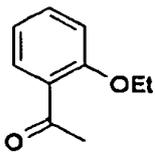
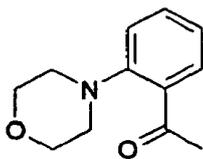
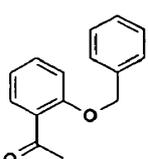
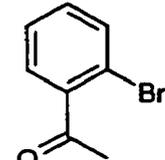
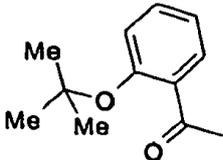
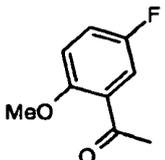
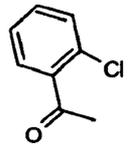
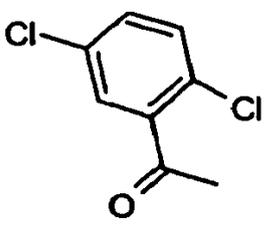
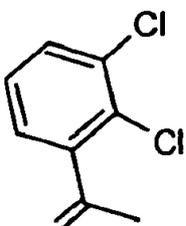
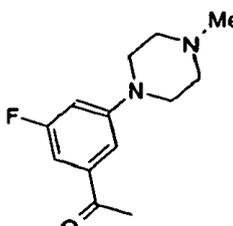
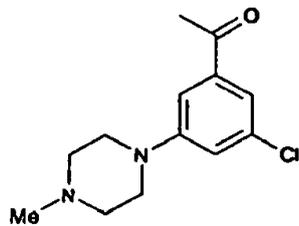
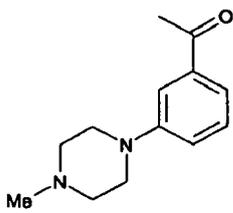
- 25 En la Tabla 1, el punto de unión del grupo al átomo de nitrógeno del grupo pirazol-4-amino está representado por el enlace sencillo terminal que se extiende desde el grupo carbonilo. Así, como ilustración, el grupo B en la tabla es el grupo trifluoroacetilo, el grupo D en la tabla es el grupo fenilacetilo y el grupo I en la tabla es el grupo 3-(4-clorofenil)propionilo.

$\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$ A	$\text{CF}_3\text{-C(=O)-}$ B	 C	 D
 E	 F	 G	 H
 I	 J	 K	 L

 M	 N	 O	 P
 Q	 R	 S	 T
 U	 V	 W	 X
 Y	 Z	 AA	 AB
 AC	 AD	 AE	 AF
 AG	 AH	 AI	 AJ

 <p>AK</p>	 <p>AL</p>	 <p>AM</p>	 <p>AN</p>
 <p>AO</p>	 <p>AP</p>	 <p>AQ</p>	 <p>AR</p>
 <p>AS</p>	 <p>AT</p>	 <p>AU</p>	 <p>AV</p>
 <p>AW</p>	 <p>AX</p>	 <p>AY</p>	 <p>AZ</p>
 <p>BA</p>	 <p>BB</p>	 <p>BC</p>	 <p>BD</p>

 <p>BE</p>	 <p>BF</p>	 <p>BG</p>	 <p>BH</p>
 <p>BI</p>	 <p>BJ</p>	 <p>BK</p>	 <p>BL</p>
 <p>BM</p>	 <p>BN</p>	 <p>BO</p>	 <p>BP</p>
 <p>BQ</p>	 <p>BR</p>	 <p>BS</p>	 <p>BT</p>
 <p>BU</p>	 <p>BV</p>	 <p>BW</p>	 <p>BX</p>

 <p>BY</p>	 <p>BZ</p>	 <p>BAA</p>	 <p>BAB</p>
 <p>BAC</p>	 <p>BAD</p>	 <p>BAE</p>	 <p>BAF</p>
 <p>BAG</p>	 <p>BAH</p>	 <p>BAI</p>	 <p>BAJ</p>
 <p>BAK</p>	 <p>BAL</p>	 <p>BAM</p>	 <p>BAN</p>
 <p>BAO</p>			

Un subgrupo de grupos R¹-CO consiste en los grupos A a BF en la Tabla 1 anterior.

Otro subgrupo de grupos R¹-CO consiste en los grupos A a BS en la Tabla 1 anterior.

Un conjunto de grupos R¹-CO preferido consiste en los grupos J, AB, AH, AJ, AL, AS, AX, AY, AZ, BA, BB, BD, BH, BL, BQ, BS y BAI

- 5 Otro conjunto de grupos R¹-CO preferido consiste en los grupos J, AB, AH, AJ, AL, AS, AX, AY, AZ, BA, BB, BD, BH, BL, BQ y BS.

Los grupos R¹-CO- más preferidos son AJ, AX, BQ, BS y BAI.

Un subconjunto particularmente preferido de grupos R¹-CO- consiste en AJ, BQ y BS.

Otro subconjunto particularmente preferido de grupos R¹-CO- consiste en AJ y BQ.

- 10 Cuando R¹ es un anillo fenilo que presenta un sustituyente en la posición 4, el sustituyente en la posición 4 es preferiblemente distinto de un grupo fenilo que tiene un grupo SO₂NH₂ o SO₂Me en la posición *orto*.

- 15 En una realización general, R¹ puede ser distinto de un grupo tetrahydroquinolina, cromano, cromeno, tiocromano, tiocromeno, dihidro-naftaleno o tetrahidronaftaleno sustituido o no sustituido. Más particularmente, R¹ puede ser distinto de un grupo tetrahydroquinolina, cromano, cromeno, tiocromano, tiocromeno, dihidro-naftaleno o tetrahidronaftaleno sustituido o no sustituido unido por su anillo aromático al resto A-NR⁴.

En otra realización general, cuando R¹ es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, el resto Y-R³ puede ser distinto de cicloalquilo C₅₋₁₀ no sustituido.

- 20 Cuando R¹ es un grupo hidrocarbilo sustituido opcionalmente y el grupo hidrocarbilo comprende o contiene un grupo alqueno sustituido o no sustituido, se prefiere que el doble enlace carbono-carbono del grupo alqueno no esté unido directamente al grupo A.

Cuando R¹ es un grupo hidrocarbilo sustituido opcionalmente, el grupo hidrocarbilo puede ser distinto de un grupo alqueno.

Y

- 25 En los compuestos de la fórmula (II), Y es un enlace o una cadena alquileo con una longitud de 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

El término “alquileo” tiene su significado habitual y se refiere a una cadena hidrocarbonada acíclica saturada divalente. La cadena hidrocarbonada puede ser ramificada o no ramificada. Cuando una cadena alquileo es ramificada, puede tener una o más cadenas laterales de grupos metilo. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)₂- y -CH(CH₃)-CH(CH₃)-.

- 30 En una realización, Y es un enlace.

En otra realización, Y es una cadena alquileo.

Cuando Y es una cadena alquileo, preferiblemente no está ramificada y más particularmente contiene 1 ó 2 átomos de carbono, preferiblemente 1 átomo de carbono. Así, los grupos Y preferidos son -CH₂- y -CH₂-CH₂-, siendo un grupo lo más preferido (CH₂)-

- 35 Cuando Y es una cadena ramificada, preferiblemente no tiene más de dos cadenas laterales metilo. Por ejemplo, puede tener una única cadena lateral metilo. En una realización, Y es un grupo -CH(Me)-.

En un subgrupo de compuestos, Y es un enlace, CH₂, CH₂CH₂ o CH₂CH(CH₃).

R³

- 40 El grupo R³ se selecciona de grupos carbocíclicos y heterocíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo.

En otro subgrupo de compuestos, Y es un enlace o una cadena alquileo (por ejemplo, un grupo - (CH₂)-) y R³ es un grupo carbocíclico o heterocíclico no aromático.

En un subgrupo adicional de compuestos, Y es un enlace y R³ es un grupo carbocíclico o heterocíclico no aromático.

- 45 En un subgrupo más adicional de compuestos, Y es una cadena alquileo (por ejemplo, un grupo - (CH₂)-) y R³ es un grupo carbocíclico o heterocíclico no aromático.

Los grupos carbocíclicos y heterocíclicos R^3 pueden ser carbocíclico no aromático o heterocíclico no aromático y los ejemplos de dichos grupos son como se ha mostrado con detalle anteriormente en la sección Preferencias y Definiciones Generales y como se muestra a continuación.

5 Los ejemplos de grupos R^3 no aromáticos incluyen grupos cicloalquilo, oxa-cicloalquilo, aza-cicloalquilo, diaza-cicloalquilo, dioxo-cicloalquilo y aza-oxa-cicloalquilo sustituidos opcionalmente (con R^{10} o R^{10a}). Los ejemplos adicionales incluyen grupos aza-bicicloalquilo C_{7-10} tales como 1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ilo.

Los ejemplos particulares de dichos grupos incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, morfolina, tetrahidrofurano, piperidina y pirrolidina no sustituidos o sustituidos.

10 Un subconjunto de grupos R^3 no aromáticos consiste en grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidina y pirrolidina.

Los grupos R^3 no aromáticos preferidos incluyen grupos ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidina y pirrolidina no sustituidos o sustituidos.

Los grupos no aromáticos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más grupos R^{10} o R^{10a} como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

15 Los sustituyentes particulares para R^3 se seleccionan del grupo R^{10a} que consiste en halógeno; hidroxilo; grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros en el anillo y que contienen hasta 2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N y S; y un grupo R^a-R^b en el que R^a es un enlace, O, CO, CO_2 , SO_2 , NH, SO_2NH o $NHSO_2$; y R^b se selecciona de hidrógeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-6 miembros en el anillo y que contiene hasta 2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N y S; y un grupo hidrocarbilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, carboxi, amino, mono o di-hidrocarbamilamino C_{1-4} , un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-6 miembros en el anillo y que contiene hasta 2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N y S; y en el que uno o dos átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-6} puede reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO_2 o NH.

25 En una realización, los grupos sustituyentes R^{10a} preferidos en R^3 incluyen halógeno, un grupo R^a-R^b en el que R^a es un enlace, O, CO, $C(X^2)X^1$, y R^b se selecciona de hidrógeno, grupos heterocíclicos que tienen 3-7 miembros en el anillo y un grupo hidrocarbilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, carboxi, amino, mono o di-hidrocarbamilamino C_{1-4} , y grupos heterocíclicos que tienen 3-7 miembros en el anillo.

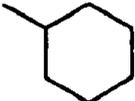
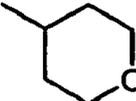
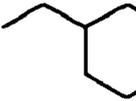
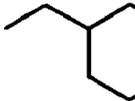
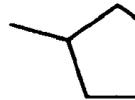
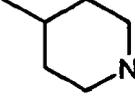
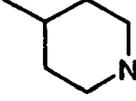
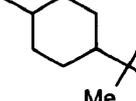
30 Los grupos sustituyentes R^{10a} particularmente preferidos en R^3 incluyen halógeno, especialmente flúor, alcoxi C_{1-3} tal como metoxi, e hidrocarbilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con flúor, hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo), alcoxi C_{1-2} o un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros tal como piperidino, morfolino, piperacino y N-metilpiperacino.

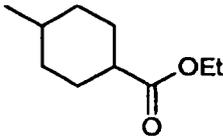
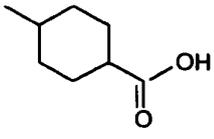
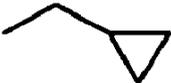
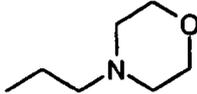
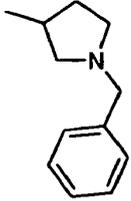
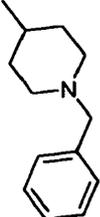
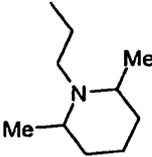
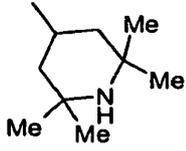
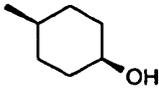
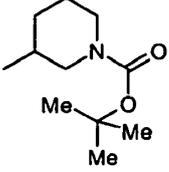
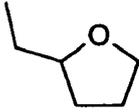
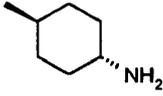
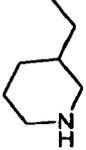
En otra realización, los sustituyentes para R^3 se seleccionan de:

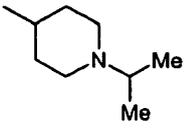
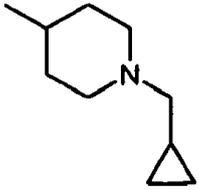
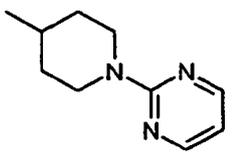
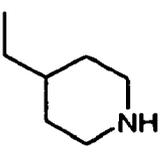
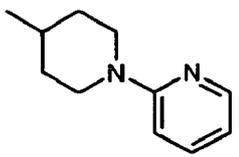
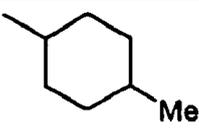
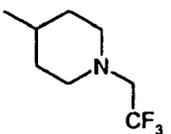
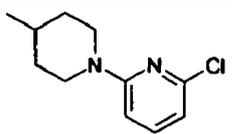
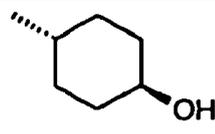
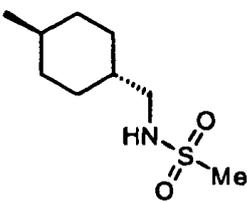
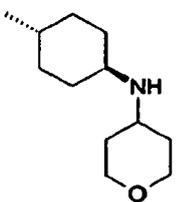
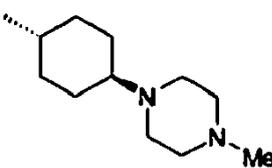
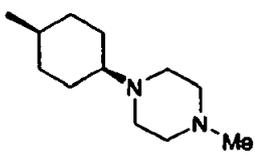
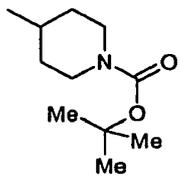
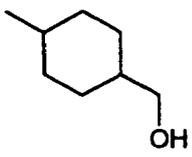
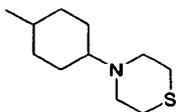
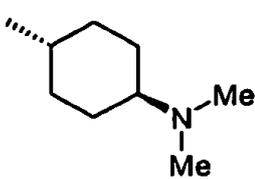
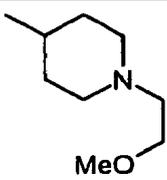
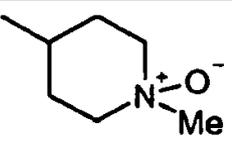
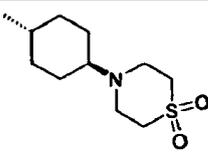
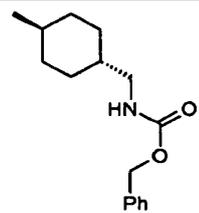
- halógeno (por ejemplo, flúor y cloro)
- alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, metoxi y etoxi) sustituido opcionalmente con uno o sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-2} y anillos heterocíclicos saturados de cinco y seis miembros que contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando los anillos heterocíclicos sustituidos opcionalmente además con uno o más grupos C_{1-4} (por ejemplo, metilo) y en los que el S, cuando está presente, puede estar presente como S, SO o SO_2 ;
- alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino, alquilsulfonilamino C_{1-4} , grupos cicloalquilo de 3 a 6 miembros (por ejemplo, ciclopropilo), fenilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, metilo, metoxi y amino) y anillos heterocíclicos saturados de cinco y seis miembros que contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando los anillos heterocíclicos sustituidos opcionalmente además con uno o más grupos C_{1-4} (por ejemplo, metilo) y en los que el S, cuando está presente, puede estar presente como S, SO o SO_2 ;
- hidroxilo;
- amino, mono-alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , benciloxicarbonilamino y alcoxicarbonilamino C_{1-4} ;
- carboxi y alcocarbonilo C_{1-4} ;
- alquilaminosulfonilo C_{1-4} y alquilsulfonilamino C_{1-4} ;
- alquilsulfonilo C_{1-4} ;

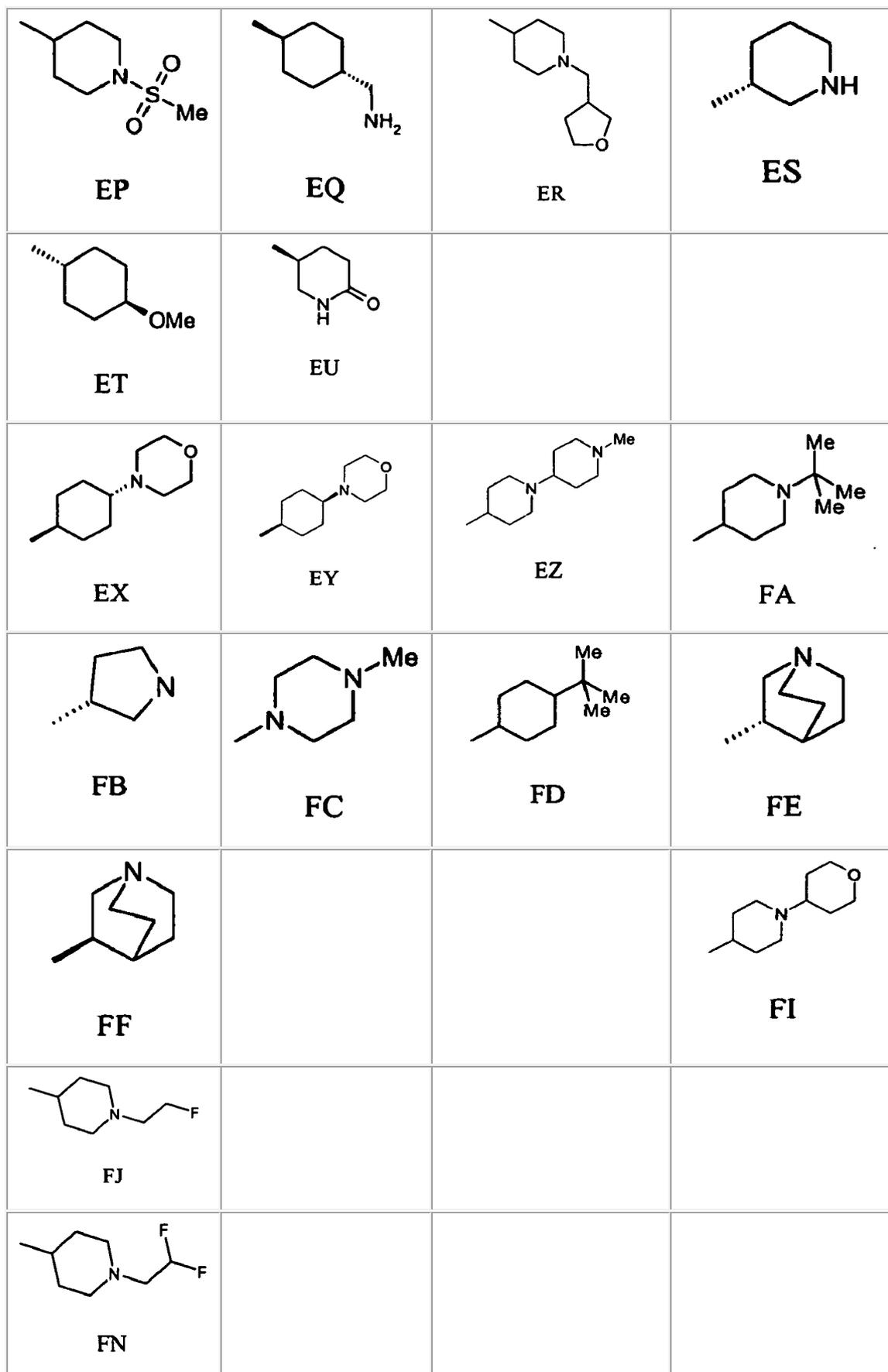
- un grupo O-Het^s o NH-Het^s en los que Het^s es un anillo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando los anillos heterocíclicos sustituidos opcionalmente además con uno o más grupos C₁₋₄ (por ejemplo, metilo) y en los que el S, cuando está presente, puede estar presente como S, SO o SO₂;
- 5
- anillos heterocíclicos saturados de cinco y seis miembros que contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando los anillos heterocíclicos sustituidos además opcionalmente con uno o más grupos C₁₋₄ (por ejemplo, metilo) y en los que el S, cuando está presente, puede estar presente como S, SO o SO₂;
 - oxo; y
- 10
- anillos arilo y heteroarilo de seis miembros que contienen hasta dos nitrógenos como miembros del anillo y que están sustituidos opcionalmente con uno o sustituyentes seleccionados de halógeno, metilo y metoxi.
- En una realización adicional, R³ se selecciona de:
- grupos cicloalquilo C₃-C₇ sustituidos opcionalmente con 1-4 (por ejemplo, 1-2, por ejemplo 1) sustituyentes R¹⁰ o R^{10a};
- 15
- anillos heterocíclicos saturados de cinco miembros que contienen 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de O, N y S y que están sustituidos opcionalmente con un grupo oxo y/o con 1-4 (por ejemplo, 1-2, por ejemplo, 1) sustituyentes R¹⁰ o R^{10a};
 - anillos heterocíclicos saturados de seis miembros que contienen 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de O, N y S y que están sustituidos opcionalmente con un grupo oxo y/o con 1-4 (por ejemplo, 1-2, por ejemplo, 1) sustituyentes R¹⁰ o R^{10a};
- 20
- grupos mono-azabicicloalquilo y diazabicicloalquilo teniendo cada uno 7 a 9 miembros en el anillo y que están sustituidos opcionalmente con 1-4 (por ejemplo, 1-2, por ejemplo, 1) sustituyentes R¹⁰ o R^{10a}.

Los ejemplos específicos del grupo Y-R³ se muestran en la Tabla 2. En la Tabla 2, el punto de unión del grupo al átomo de nitrógeno del grupo pirazol-3-carboxamida está representado por el enlace sencillo terminal que se extiende desde el grupo.

Tabla 2 - Ejemplos del Grupo Y-R ³			
			
H			
CH			CK
			
CL	CM	CN	

			
		CR	CS
			
CT			CW
			
CX	CY	CZ	DA
			
		DH	
			
DJ		DL	
			
DN		DP	

	 DS		
 DV	 DW	 DX	 DY
 DZ	 EA	 EB	 EC
 ED	 EE	 EF	 EG
 EH	 EI	 EJ	 EK
 EL	 EM	 EN	 EO



Un subconjunto de grupos seleccionado de la tabla 2 consiste en los grupos CA a EU.

Otro subconjunto de grupos seleccionado de la tabla 2 consiste en los grupos CA a CV.

Los grupos preferidos seleccionados de la Tabla 2 incluyen los grupos CL, CM, ES, ET y FC.

5 Los grupos particularmente preferidos seleccionados de la Tabla 2 incluyen los grupos CL, CM y ES, y lo más preferiblemente CL y CM.

Cuando R^3 es un grupo aza-cicloalquilo, el átomo de nitrógeno del grupo aza-cicloalquilo preferiblemente no está sustituido con una cadena alquilenos unida a un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina o tetrahidronaftaleno.

10 En otra realización general, R^3 es distinto de un resto que contiene un anillo heteroarilo de cinco miembros unido directamente por un enlace sencillo a un grupo arilo monocíclico o bicíclico o R^3 es distinto de un resto que contiene un grupo bis heteroarilo que comprende dos anillos heteroarilo de cinco miembros unidos conjuntamente por un enlace sencillo.

15 En una realización general adicional, R^1 es distinto de un resto que contiene un anillo heteroarilo de cinco miembros unido directamente por un enlace sencillo a un grupo arilo monocíclico o bicíclico o R^1 es distinto de un resto que contiene un grupo bis heteroarilo que comprende dos anillos heteroarilo de cinco miembros unidos conjuntamente por un enlace sencillo.

En otra realización general, R^1 -(CO)-NH es distinto de un grupo nicotinoil-amino o benzoil-amino sustituido opcionalmente cuando $Y-R^3$ es un grupo alquilo, cicloalquilo, fenilo sustituido opcionalmente o fenilalquilo sustituido opcionalmente.

20 En una realización, $Y-R^3$ puede ser distinto de un grupo cicloalquilo sustituido en la posición 1 con una cadena hidrocarbonada que presenta simultáneamente un sustituyente oxi tal como hidroxilo, un sustituyente arilo y un sustituyente diazol o triazol.

Preferiblemente, R^1 o R^3 son cada uno distintos de un resto que contiene un grupo fenilo sustituido que tiene sustituyentes tio y/o oxi tales como hidroxilo, alcoxi y alquiltio tanto en la posición 3 como 4 del anillo fenilo.

25 El grupo $Y-R^3$ no incluye preferiblemente un grupo lactama fusionado con benzo teniendo unido a él un grupo imidazol no sustituido o sustituido.

El grupo $Y-R^3$ no incluye preferiblemente el resto $-CH=C(CO_2R^q)-S-$ en el que R^q es hidrógeno o alquilo.

30 En otra realización general, ni R^1 ni R^3 contienen un resto en el que un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno de cinco miembros está unido directamente o mediante un grupo alquilenos, oxa-alquilenos, tia-alquilenos o aza-alquilenos a un grupo piridilo no sustituido o a un anillo arilo, heteroarilo o piperidina sustituido, teniendo cada uno de dichos anillos unido a él un sustituyente seleccionado de ciano, y grupos amino, aminoalquilo, amidina, guanidina, y carbamoilo sustituidos o no sustituidos.

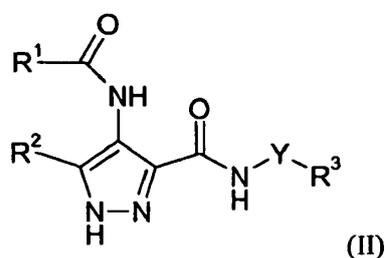
35 En una realización general adicional, R^1 y R^3 son cada uno distintos de un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno insaturado o un grupo benzofurano o benzotiofeno en el que dicho grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, grupo heteroarilo que contiene nitrógeno, grupo benzofurano o benzotiofeno bicíclico están unidos directamente por un enlace sencillo a un grupo piridilo o fenilo sustituido.

En otra realización general, ni R^1 ni R^3 contienen un resto en el que un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno de cinco miembros está unido directamente o mediante un grupo alquilenos, oxa-alquilenos, tia-alquilenos o aza-alquilenos a un grupo arilo, heteroarilo o piperidina sustituido o a un grupo piridilo no sustituido.

40 En general, se prefiere que los compuestos de la invención, cuando contienen un grupo ácido carboxílico, no contengan más de uno de dichos grupos.

Subgrupos Particulares y Preferidos de las fórmulas (II)

Los compuestos de fórmula (II) se representan por la fórmula (II):



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éste;

en la que R^1 , R^2 , R^3 y Y se seleccionan cada uno independientemente de R^1 , R^2 , R^3 e Y como se define en la presente memoria.

5 En la fórmula (II), se prefiere que R^2 sea hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, alquilo C_{1-3}), y más preferiblemente R^2 es hidrógeno.

En un subgrupo de compuestos de la fórmula (II), R^1 es:

10 (i) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) seleccionados de flúor; cloro; hidroxilo; grupos heterocíclicos saturados de 5 y 6 miembros que contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando los grupos heterocíclicos sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ; hidrocarbilo C_{1-4} ; e hidrocarbilo C_{1-4} ; en el que los grupos hidrocarbilo C_{1-4} e hidrocarbilo C_{1-4} están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes elegidos de hidroxilo, flúor, alcoxi C_{1-2} , amino, mono y di-alquilamino C_{1-4} , fenilo, halofenilo, grupos carbocíclicos saturados que tienen 3 a 7 miembros en el anillo (más preferiblemente 4, 5 ó 6 miembros en el anillo, por ejemplo, 5 ó 6 miembros en el anillo) o grupos heterocíclicos saturados de 5 ó 6 miembros en el anillo y que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó 2, 3-dihidro-benzo[1,4]dioxina; o

15 (ii) un grupo heteroarilo monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un grupo heteroarilo bicíclico que contiene un único heteroátomo seleccionado de O, S y N; estando cada uno de los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor; cloro; hidrocarbilo C_{1-3} ; e hidrocarbilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con hidroxilo, flúor, metoxi o un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, S y N; o

20 (iii) un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 6 miembros en el anillo; o

(iv) un grupo hidrocarbilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor; hidroxilo; hidrocarbilo C_{1-4} ; amino; mono o di-hidrocarbilo C_{1-4} ; y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo y en los que uno de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo puede estar reemplazado opcionalmente por un átomo o grupo seleccionado de O, NH, SO y SO_2 .

25 En el grupo (i), un subgrupo de los grupos R^1 consiste en fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor; cloro; hidroxilo; hidrocarbilo C_{1-3} ; e hidrocarbilo C_{1-3} en el que el grupo hidrocarbilo C_{1-3} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes elegidos de hidroxilo, flúor, alcoxi C_{1-2} , amino, mono y di-alquilamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos saturados que tienen 3 a 7 miembros en el anillo (más preferiblemente 4, 5 ó 6 miembros en el anillo, por ejemplo, 5 ó 6 miembros en el anillo) o grupos heterocíclicos saturados de 5 ó 6 miembros en el anillo y que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N.

30 En otro subgrupo de compuestos de la fórmula (II), R^1 se selecciona de (i) y (iii) anteriores y adicionalmente de un subconjunto (aii) en el que el subconjunto (aii) consiste en 2-furanilo, 3-furanilo, imidazolilo, 2-piridilo, indolilo, 2-tienilo y 3-tienilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, hidrocarbilo C_{1-3} , e hidrocarbilo C_{1-3} sustituido opcionalmente con hidroxilo, flúor o metoxi.

35 En el grupo de compuestos definido por la fórmula (II), en el que R^1 es (i) un grupo fenilo sustituido opcionalmente, puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo 2-monosustituido, 3-monosustituido, 2,3 disustituido, 2,5 disustituido ó 2,6 disustituido ó 2, 3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, en el que los sustituyentes se seleccionan de halógeno; hidroxilo; alcoxi C_{1-3} ; y grupos alquilo C_{1-3} en el que el grupo alquilo C_{1-3} está sustituido opcionalmente con hidroxilo, flúor, alcoxi C_{1-2} , amino, mono y di-alquilamino C_{1-4} , o grupos carbocíclicos saturados que tienen 3 a 6 miembros en el anillo y/o grupos heterocíclicos saturados de 5 ó 6 miembros en el anillo y que contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N y O.

40 En una realización, R^1 se selecciona de fenilo no sustituido, 2-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-fenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-fluoro-6-hidroxifenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 2-cloro-6-metoxifenilo, 2-fluoro-6-metoxifenilo, 2,6-diclorofenilo y 2-cloro-6-fluorofenilo y se selecciona además opcionalmente de 5-fluoro-2-metoxifenilo.

45 En otra realización, R^1 se selecciona de fenilo no sustituido, 2-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-fenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-fluoro-6-hidroxifenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo y 2-fluoro-5-metoxifenilo.

50 Los grupos R^1 particulares son 2,6-difluorofenilo, 2-fluoro-6-metoxifenilo y 2,6-diclorofenilo.

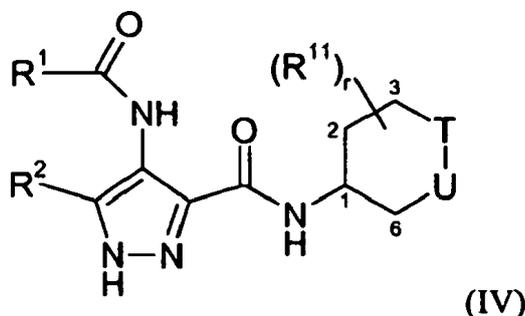
Un grupo R^1 particularmente preferido es 2,6-difluorofenilo.

Otro grupo R^1 particularmente preferido es 2,6-diclorofenilo.

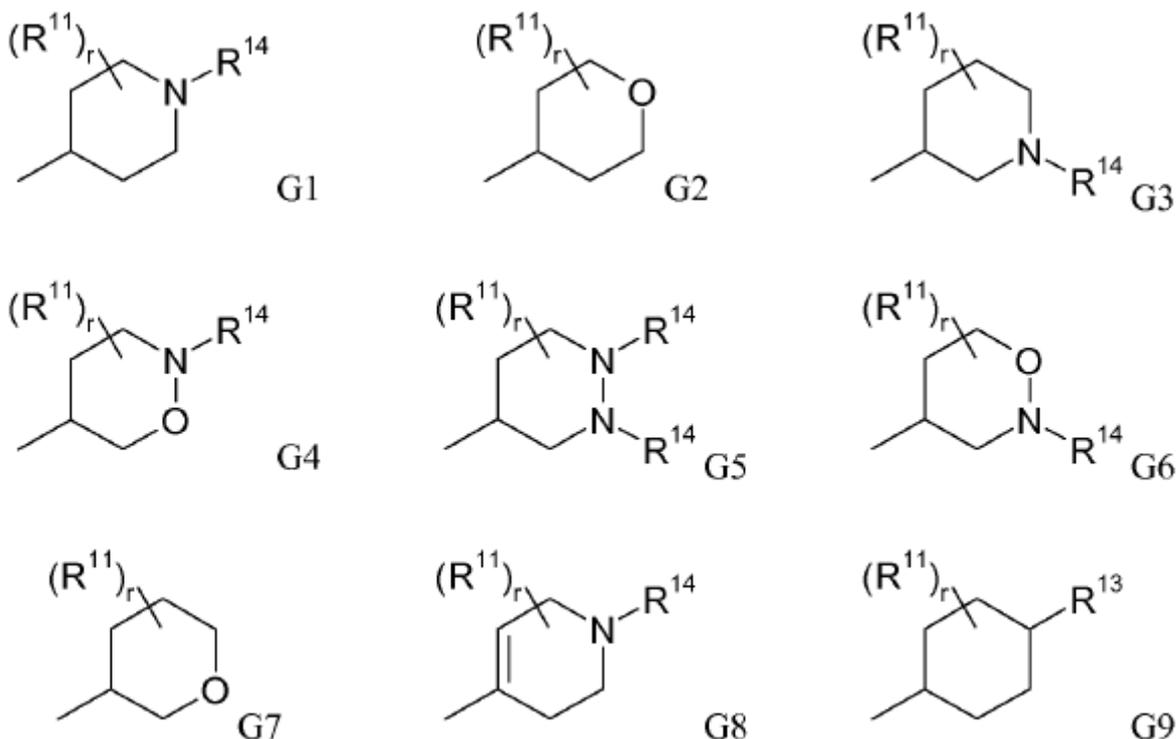
- 5 Cuando R¹ es (ii) un grupo heteroarilo monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N o un grupo heteroarilo bicíclico que contiene un único heteroátomo, los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos incluyen grupos furanilo (por ejemplo, 2-furanilo y 3-furanilo), imidazolilo, piridilo (por ejemplo, 2-piridilo), indolilo, tienilo (por ejemplo, 2-tienilo y 3-tienilo). Los sustituyentes opcionales para dichos grupos pueden incluir grupos cloro, flúor, metilo, metoxi, hidroximetilo, metoximetilo, morfolinometilo, piperacinetilo, N-metilpiperacinetilo y piperidinilmetilo. Los ejemplos particulares de los grupos (ii) incluyen 2-furanilo no sustituido, 3-metil-2-furanilo, 4-(1H)-imidazolilo no sustituido, 5-(1H)-imidazolilo no sustituido, 3-furanilo no sustituido, 3-tienilo no sustituido, 2-metil-3-tienilo y 3-pirrolilo no sustituido y los ejemplos adicionales incluyen grupos 4-metoxi-3-tienilo, 5-(1-pirrolidinil)metil-2-furilo y 5-(4-morfolino)metil-2-furilo.
- 10 Cuando R¹ es (iii) un grupo cicloalquilo sustituido opcionalmente, puede ser por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo sustituido o no sustituido. Cuando el grupo cicloalquilo está sustituido, los sustituyentes preferidos incluyen metilo, flúor e hidroxilo. Los ejemplos particulares de grupos cicloalquilo incluyen 1-metilciclopropilo, 1-hidroxiciclopropilo, y ciclohexilo, ciclopentilo y ciclobutilo no sustituidos.
- 15 En el contexto de la fórmula (II) y del grupo R¹, los ejemplos de grupos hidrocarbilo sustituidos opcionalmente son grupos metilo, etilo y propilo sustituidos opcionalmente en los que uno de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo se reemplaza opcionalmente por O, NH, SO o SO₂. Los ejemplos particulares de dichos grupos incluyen metilo, etilo, trifluorometilo, metilo y etilo sustituidos con un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros en el anillo, sulfonilmetilo sustituido con un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros en el anillo, hidroximetilo, hidroxietilo, 3-hidroxi-2-propilo, propilo, isopropilo, butilo y butilo terciario. Los ejemplos de grupos hidrocarbilo y grupos carbocíclicos y heterocíclicos son como se ha mostrado anteriormente en las definiciones generales de dichos grupos. Los grupos carbocíclicos y heterocíclicos particulares incluyen fenilo, indolilo, tetrazolilo, triazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperacinetilo, N-metilpiperacinetilo, imidazolilo no sustituidos o sustituidos en los que los sustituyentes opcionales pueden seleccionarse del grupo R¹⁰, y subgrupos de éste, como se define en la presente memoria.
- 20
- 25 En otro subgrupo de compuestos de la fórmula (II), R¹ es un grupo hidrocarbilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, hidroxilo, hidrocarbilo C₁₋₄, amino, mono o di-hidrocarbiloamino C₁₋₄ y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo y en el que 1 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden reemplazarse opcionalmente por un átomo o grupo seleccionado de O, NH, SO y SO₂.
- 30 En una realización, R¹ es un grupo R^{1a}-(V)_n en el que:
- n es 0 ó 1;
- V se selecciona de CH₂, CH₂CH₂ y SO₂CH₂; y
- R^{1a} es un grupo carbocíclico o heterocíclico seleccionado de fenilo;
- 35 anillos heteroarilo de cinco miembros que tienen hasta 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S;
- anillos heteroarilo de seis miembros que contienen uno o dos nitrógenos como miembros del anillo;
- anillos heterocíclicos saturados no aromáticos de cinco o seis miembros que contienen uno o dos heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O, S y SO₂;
- grupos cicloalquilo C₃₋₆; indol; y quinolina;
- 40 en el que cada uno de los grupos carbocíclicos y heterocíclicos R^{1a} puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos carbocíclicos y heterocíclicos saturados no aromáticos de cinco o seis miembros que contienen hasta dos heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O, S y SO₂; hidroxilo; amino; oxo; mono-alquilamino C₁₋₄; di-alquilamino C₁₋₄; flúor; cloro; nitro; alquil C₁₋₄ -(O)q-en el que q es 0 ó 1 y el resto alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con flúor, hidroxilo, alcoxi C₁₋₂ o un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado no aromático de cinco o seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O, S y SO₂; fenilo y alquilen-C₁₋₂ dioxo.
- 45 Los ejemplos específicos de los grupos R¹-CO- en la fórmula (II) se han mostrado en la Tabla 1 anterior.
- Un subgrupo de grupos R¹-CO preferido consiste en los grupos J, AB, AH, AJ, AL, AS, AX, AY, AZ, BA, BB, BD, BH, BL, BQ y BS.
- 50 Otro subgrupo de los grupos R¹-CO consiste en los grupos A a BF.
- Un subgrupo adicional de los grupos R¹-CO consiste en los grupos A a BS.

Los grupos particularmente preferidos son los grupos AJ, BQ y BS en la Tabla 1, por ejemplo, el subconjunto que consiste en AJ y BQ.

Otro subgrupo de compuestos de la fórmula (II) puede representarse por la fórmula (IV):

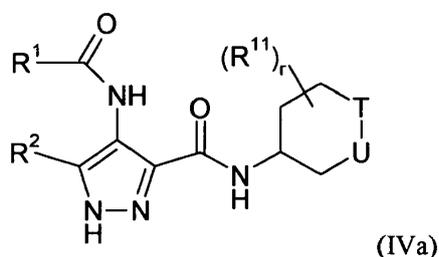


- 5 o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éste;
 en la que R¹ y R² son como se definen en la presente memoria;
 un segundo enlace opcional puede estar presente entre los átomos de carbono numerados 1 y 2; uno de U y T se selecciona de CH₂, CHR¹³, CR¹¹R¹³, NR¹⁴, N(O)R¹⁵, O y S(O)_t; y el otro de U y T se selecciona de NR¹⁴, O, CH₂, CHR¹¹, C(R¹¹)₂, y C=O; r es 0, 1, 2, 3 ó 4; t es 0, 1 ó 2;
- 10 R¹¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno (particularmente flúor), alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo) y alcoxi C₁₋₃ (por ejemplo, metoxi);
 R¹³ se selecciona de hidrógeno, NHR¹⁴, NOH, NOR¹⁴ y R^a-R^b;
 R¹⁴ se selecciona de hidrógeno y R^d-R^b;
 R^d se selecciona de un enlace, CO, C(X²)X¹, SO₂ y SO₂NR^c;
- 15 R^a, R^b y R^c son como se ha definido anteriormente en la presente memoria; y
 R¹⁵ se selecciona de hidrocarbilo C₁₋₄ saturado sustituido opcionalmente con hidroxilo, alcoxi C₁₋₂, halógeno o un grupo carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros, con la condición de que U y T no pueden ser O simultáneamente.
- 20 Los ejemplos de, y preferencias, para los grupos R¹ y R² son como se ha mostrado anteriormente para los compuestos de la fórmula (II) a no ser que el contexto indique otra cosa.
 En la fórmula (IV), r puede ser 0, 1, 2, 3 ó 4. En una realización, r es 0. En otra realización, r es 2, y en una realización adicional r es 4.
 En la fórmula (IV), un subconjunto de compuestos preferido es el conjunto de compuestos en los que sólo hay un enlace sencillo entre los átomos de carbono numerados 1 y 2.
- 25 Sin embargo, en otro subconjunto de compuestos, hay un doble enlace entre los átomos de carbono numerados 1 y 2.
 Otro subconjunto de compuestos se caracteriza por una disustitución gem en el carbono 2 (cuando hay un enlace sencillo entre los átomos de carbono con los números 1 y 2) y/o el carbono 6. Los disustituyentes *gem* preferidos incluyen difluoro y dimetilo.
- 30 Un subconjunto adicional de compuestos se caracteriza por la presencia de un grupo alcoxi, por ejemplo un grupo metoxi en el átomo de carbono numerado 3, es decir, en una posición α respecto al grupo T.
 En la fórmula (IV) están compuestos en los que, por ejemplo R³ se selecciona de cualquiera de los sistemas de anillos siguientes:



Los sistemas de anillos preferidos incluyen G1 y G3.

Un subgrupo preferido de compuestos en la fórmula (IV) puede representarse por la fórmula (IVa):



5 o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éste;

en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en la presente memoria;

uno de U y T se selecciona de CH_2 , CHR^{13} , $CR^{11}R^{13}$, NR^{14} , $N(O)R^{15}$, O y $S(O)_i$; y el otro de U y T se selecciona de CH_2 , CHR^{11} , $C(R^{11})_2$, y $C=O$; r es 0, 1 ó 2; t es 0, 1 ó 2;

R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-3} ;

10 R^{13} se selecciona de hidrógeno y R^a-R^b ;

R^{14} se selecciona de hidrógeno y R^d-R^b ;

R^d se selecciona de un enlace, CO, $C(X^2)X^1$, SO_2 y SO_2NR^c ;

R^a , R^b y R^c son como se ha definido anteriormente en la presente memoria; y

15 R^{15} se selecciona de hidrocarbilo C_{1-4} saturado sustituido opcionalmente con hidroxilo, alcoxi C_{1-2} , halógeno o un grupo carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros.

Los ejemplos de, y preferencias, para los grupos R^1 y R^2 son como se ha mostrado anteriormente para los compuestos de la fórmula (II) a no ser que el contexto indique otra cosa.

En la fórmula (IVa), T se selecciona preferiblemente de CH₂, CHR¹³, CR¹¹R¹³, NR¹⁴, N(O)R¹⁵, O y S(O)_i; y U se selecciona preferiblemente de CH₂, CHR¹¹, C(R¹¹)₂, y C=O.

En las definiciones para los sustituyentes R¹¹ y R¹⁴, R^b se selecciona preferiblemente de hidrógeno; grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros en el anillo; e hidrocarbilo C₁₋₄ (más preferiblemente grupos C₁₋₄ acíclicos saturados) sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, mono o di-hidrocarbilarmino C₁₋₄, y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros en el anillo (más preferiblemente 3 a 6 miembros en el anillo) y en los que uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C₁₋₄ pueden reemplazarse opcionalmente por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹; R^c se selecciona de hidrógeno e hidrocarbilo C₁₋₄; y X¹ es O, S o NR^c y X² es =O, =S o =NR^c.

R¹¹ se selecciona preferiblemente de hidrógeno y metilo y lo más preferiblemente es hidrógeno.

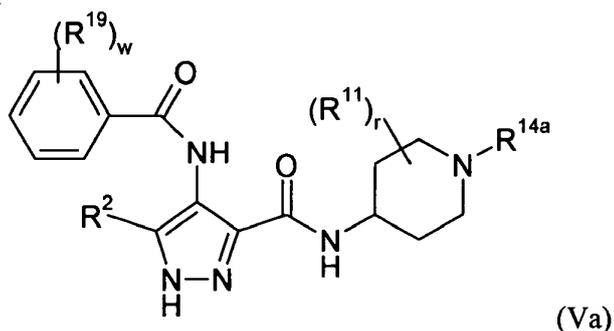
R¹³ se selecciona preferiblemente de hidrógeno; hidroxilo; halógeno; ciano; amino; mono-hidrocarbilarmino C₁₋₄ saturado; di-hidrocarbilarmino C₁₋₄ saturado; grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros; hidrocarbilo C₁₋₄ saturado sustituido opcionalmente con hidroxilo, alcoxi C₁₋₂, halógeno o un grupo carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros.

Los ejemplos particulares de R¹³ son hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₂ (por ejemplo, metilamino), alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo y butilo), alcoxi C₁₋₂ (por ejemplo, metoxi), alquilsulfonamido C₁₋₂ (por ejemplo, metanosulfonamido), hidroxilo-alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, hidroximetilo), alcoxi C₁₋₂-alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metoximetilo y metoxietilo), carboxilo, alcocixarbonilo C₁₋₄ (por ejemplo, etoxicarbonilo) y amino-alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, aminometilo).

Los ejemplos particulares de R¹⁴ son hidrógeno; alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o un grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros (por ejemplo, un grupo seleccionado de (i) metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo, 2,2,2-trifluoroetilo y tetrahidrofuranilmetilo; y/o (ii) 2-fluoroetilo y 2,2-difluoroetilo); ciclopropilmetilo; piridil-alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido (por ejemplo, 2-piridilmetilo); fenil-alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido (por ejemplo, bencilo); alcocixarbonilo C₁₋₄ (por ejemplo, etoxicarbonilo y t-butiloxicarbonilo); fenil-alcocixarbonilo C₁₋₂ sustituido y no sustituido (por ejemplo, benciloxicarbonilo); grupos heteroarilo de 5 y 6 miembros sustituidos y no sustituidos tales como piridilo (por ejemplo, 2-piridilo y 6-cloro-2-piridilo) y pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo); alcoxi C₁₋₂-alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metoximetilo y metoxietilo); alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonilo).

Los compuestos preferidos incluyen aquellos en los que (i) U es CHR¹³ (más preferiblemente CH₂) y T es NR₁₄, y (ii) T es CHR¹³ (más preferiblemente CH₂) y U es NR¹⁴.

Un subgrupo particular preferido de compuestos de la fórmula (IV) puede representarse por la fórmula (Va):



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éste;

en la que R^{14a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y 2,2,2-trifluoroetilo), ciclopropilmetilo, fenil-alquilo-C₁₋₂ (por ejemplo, bencilo), alcocixarbonilo C₁₋₄ (por ejemplo, etoxicarbonilo y t-butiloxicarbonilo), fenil-alcocixarbonilo C₁₋₂ (por ejemplo, benciloxicarbonilo), alcoxi-C₁₋₂-alquilo-C₁₋₂ (por ejemplo, metoximetilo y metoxietilo), y alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonilo), en el que los restos fenilo cuando están presentes están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, alcoxi C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o alcoxi C₁₋₂, y alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o alcoxi-C₁₋₂;

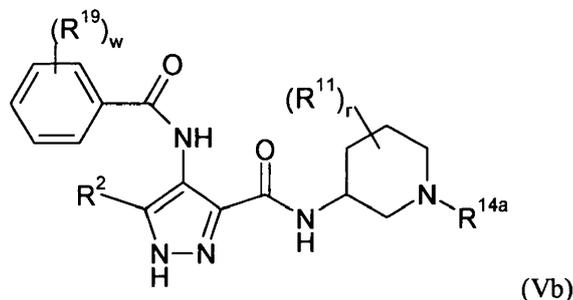
w es 0, 1, 2 ó 3;

R² es hidrógeno o metilo, lo más preferiblemente hidrógeno;

R¹¹ y r son como se han definido anteriormente en la presente memoria; y

R¹⁹ se selecciona de flúor; cloro; alcoxi C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o alcoxi-C₁₋₂; y alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o alcoxi-C₁₋₂.

Otro subgrupo particular preferido de compuestos de la fórmula (IV) puede representarse por la fórmula (Vb):



5 o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éste;

en la que R^{14a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y 2,2,2-trifluoroetilo), ciclopropilmetilo, fenil-alquilo-C₁₋₂ (por ejemplo, bencilo), alcoxycarbonilo C₁₋₄ (por ejemplo, etoxycarbonilo y t-butiloxycarbonilo), fenil-alcoxycarbonilo C₁₋₂ (por ejemplo, benciloxycarbonilo), alcoxi-C₁₋₂-alquilo-C₁₋₂ (por ejemplo, metoximetilo y metoxietilo), y alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonilo), en el que los restos fenilo cuando están presentes están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, alcoxi C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o alcoxi C₁₋₂, y alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o alcoxi-C₁₋₂;

w es 0, 1, 2 ó 3;

R² es hidrógeno o metilo, lo más preferiblemente hidrógeno;

15 R¹¹ y r son como se han definido anteriormente en la presente memoria; y

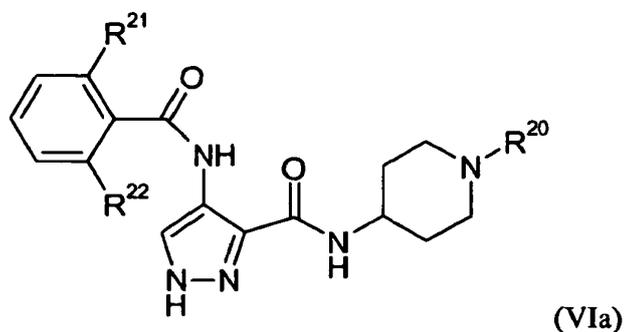
R¹⁹ se selecciona de flúor; cloro; alcoxi C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o alcoxi-C₁₋₂; y alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o alcoxi-C₁₋₂.

En las fórmulas (Va) y (Vb), cuando w es 1, 2 ó 3, se prefiere que el anillo fenilo esté 2-monosustituido, 3-monosustituido, 2,6-disustituido, 2,3-disustituido, 2,4-disustituido, 2,5-disustituido, 2,3,6-trisustituido ó 2,4,6-trisustituido. Lo más preferiblemente, el anillo fenilo está disustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados de flúor, cloro y metoxi.

R¹¹ es preferiblemente hidrógeno (o r es 0).

R^{14a} es lo más preferiblemente hidrógeno o metilo.

Un subgrupo preferido de compuestos de la fórmula (Va) puede representarse por la fórmula (VIa):



25 o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éste;

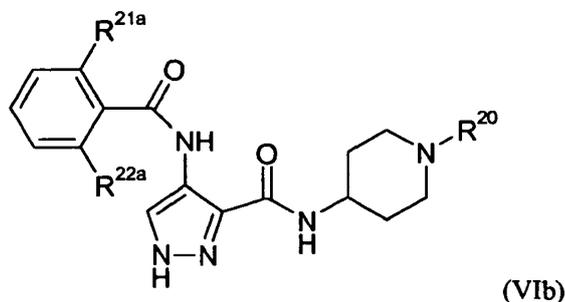
en la que R²⁰ se selecciona de hidrógeno y metilo;

R²¹ se selecciona de flúor y cloro; y

R²² se selecciona de flúor, cloro y metoxi; o

uno de R^{21} y R^{22} es hidrógeno y el otro se selecciona de cloro, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y benciloxi.

Otro subgrupo preferido de compuestos de la fórmula (Va) puede representarse por la fórmula (VIb):



5 o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éste;

en la que R^{20} se selecciona de hidrógeno y metilo;

R^{21a} se selecciona de flúor y cloro; y

R^{22a} se selecciona de flúor, cloro y metoxi.

Los compuestos particulares en la fórmula (VIb) incluyen:

10 piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1 H-pirazol-3-carboxílico;

(1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1 H-pirazol-3-carboxílico;

piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1 H-pirazol-3-carboxílico;

y

piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2-fluoro-6-metoxi-benzoilamino)-1 H-pirazol-3-carboxílico;

15 o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éstos.

Para evitar dudas, debe entenderse que cada preferencia, realización y ejemplo general y específico de los grupos R^1 puede combinarse con cada preferencia, realización y ejemplo general y específico de los grupos R^2 y/o R^3 y/o R^4 y/o R^{10} y/o Y y/o R^9 y/o subgrupos de éstos como se define en la presente memoria y que todas dichas combinaciones están englobadas por esta solicitud.

20 Los distintos grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de la fórmula (II) se eligen típicamente de manera que el peso molecular del compuesto de la fórmula (II) no exceda de 1.000. Más habitualmente, el peso molecular del compuesto será menor de 750, por ejemplo menor de 700, o menor de 650, o menor de 600, o menor de 550. Más preferiblemente, el peso molecular es menor de 525 y, por ejemplo, es 500 o menos.

Los compuestos particulares de fórmula (II) son como se ilustran en los ejemplos a continuación.

25 Sales, Solvatos, Tautómeros, Isómeros, N-Óxidos, Ésteres, Profármacos e Isótopos

A no ser que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas iónicas, sales, solvatos y protegidas de éste, por ejemplo, como se discute a continuación.

Muchos compuestos de la fórmula (II) pueden existir en la forma de sales, por ejemplo, sales de adición a ácido o, en determinados casos sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales carboxilato, sulfonato y fosfato.

30 Todas estas sales están en el alcance de esta invención, y las referencias a los compuestos de la fórmula (II) incluyen las formas de sal de los compuestos. Como en las secciones precedentes de esta solicitud, todas las referencias a la fórmula (II) deben tomarse para referirse también a las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb) y subgrupos de éstas a no ser que el contexto indique otra cosa.

35 Las formas de sal pueden seleccionarse y prepararse según los métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Cubierta dura, 388 páginas, agosto 2002.

Las sales de adición a ácido pueden formarse con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición a ácido incluyen las sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adipico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico,

5 bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canfor-sulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutárico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, (+)-L-láctico, (\pm)-DL-láctico, lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (\pm)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalen-2-sulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, 1-hidroxí-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, p-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

10 Un grupo particular de sales consiste en las sales formadas a partir de los ácidos clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico.

15 Un grupo preferido de sales consiste en las sales formadas a partir de los ácidos clorhídrico, acético, adípico, L-aspártico y DL-láctico.

Las sales particularmente preferidas son las sales hidrocioruro

20 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), puede formarse una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, iones metálicos alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ión amonio (es decir, NH_4^+) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Los ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperacina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

25 Cuando los compuestos de la fórmula (II) contienen una función amina, éstos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo por reacción con un agente alquilante según los métodos muy conocidos para el experto en la técnica. Dichos compuestos de amonio cuaternario están en el alcance de la fórmula (II).

30 Las formas de sal de los compuestos de fórmula (II) son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, p. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse como formas intermedias que pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de fórmula (II), también forman parte de la invención.

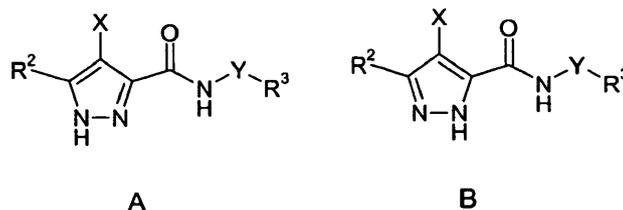
35 Los compuestos de la fórmula (II) que contiene una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en la presente memoria a un compuesto de la fórmula (II) que contiene una función amina también incluye el N-óxido.

40 Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno puede oxidarse para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

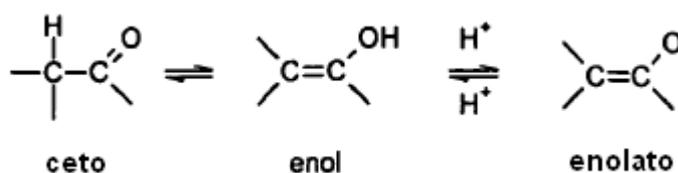
45 Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4a Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden prepararse por el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

50 Los compuestos de la fórmula (II) pueden existir en varias formas isoméricas geométricas y tautoméricas diferentes y las referencias a los compuestos de la fórmula (II) incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas isoméricas geométricas o tautoméricas y sólo una se describe o muestra específicamente, todas las demás están sin embargo englobadas por la fórmula (II).

Por ejemplo, en los compuestos de la fórmula (II) el grupo pirazol puede tomar cualquiera de las dos formas tautoméricas siguientes A y B (en las que X representa $\text{R}^1(\text{CO})\text{NH}$). Para simplificar, la fórmula general (II) ilustra la forma A pero la fórmula debe tomarse como que engloba ambas formas tautoméricas.



Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, las formas ceto-, enol-, y enolato, como, por ejemplo, en las parejas tautoméricas siguientes: ceto/enol (ilustrada a continuación), imina/enamina, amida/alcohol imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, y nitro/aci-nitro.



5

Cuando los compuestos de la fórmula (II) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en la forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de la fórmula (II) incluyen todas las formas isoméricas ópticas de éstos (por ejemplo enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), bien como isómeros ópticos individuales, o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a no ser que el contexto requiera otra cosa.

10

Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y - o isómeros *d* y *l*) o pueden caracterizarse en términos de su estequiometría absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4a Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

15

Los isómeros ópticos pueden separarse por varias técnicas incluyendo cromatografía quiral (cromatografía en un soporte quiral) y dichas técnicas son muy conocidas para el experto en la técnica.

Cuando los compuestos de la fórmula (II) existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero en una pareja de enantiómeros puede presentar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Así, en determinadas circunstancias, puede ser deseable usar como un agente terapéutico sólo uno de una pareja de enantiómero o sólo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. De acuerdo con esto, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de la fórmula (II) que tiene uno o más centros quirales, en los que al menos 55% (por ejemplo, al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ó 95%) del compuesto de la fórmula (II) está presente como un único isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, 99% o más (por ejemplo, sustancialmente todo) de la cantidad total del compuesto de la fórmula (II) puede estar presente como un único isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

20

25

Los compuestos de fórmula (II) incluyen los compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye en su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye en su alcance ^1H , ^2H (D), y ^3H (T). De manera similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen en su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O .

30

Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la invención, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Dichos compuestos se prefieren para uso terapéutico. En otra realización, sin embargo, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen dichos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

35

Los ésteres tales como ésteres de ácido carboxílico y ésteres aciloxi de los compuestos de fórmula (II) que presentan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también están englobados por la Fórmula (II). Los ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, en el que R es un sustituyente éster, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no están limitados a, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$. Los ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, en el que R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no están limitados a, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetoxi), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, y $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

40

También están englobadas en la fórmula (II) cualesquiera formas polimórficas de los compuestos, solvatos (por ejemplo, hidratos) y complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos.

- 5 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para rendir el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto parental, con, cuando sea apropiado, una protección previa de cualesquiera otros grupos reactivos presentes en el compuesto parental, seguido de desprotección si se requiere.

Los ejemplos de dichos ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos de la fórmula - C(=O)OR en la que R es:

- 10 alquilo C₁₋₇

(por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

aminoalquilo C₁₋₇

(por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y

aciloxi-alquilo C₁₋₇

- 15 (por ejemplo, aciloximetilo;

aciloxietilo;

pivaloiloximetilo;

acetoximetilo;

1-acetoxietilo;

- 20 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo;

1-(benziloiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo;

1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo;

1-ciclohexil-carboniloxietilo;

ciclohexiloxi-carboniloximetilo;

- 25 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo;

(4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo;

1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo;

(4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y

1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo).

- 30 También, algunos profármacos se activan enzimáticamente para rendir el compuesto activo, o un compuesto que, después de reacción química adicional, rinde el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un derivado éster de aminoácido.

Actividad Biológica

- 35 Los compuestos de las fórmulas (II), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb) y subgrupos de éstas son inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas y, en particular, de quinasas dependientes de ciclinas seleccionadas de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 y CDK6.

Los compuestos preferidos son compuestos que inhiben una o más quinasas CDK seleccionadas de CDK1, CDK2, CDK4 y CDK5, por ejemplo CDK1 y/o CDK2.

- 40 Los compuestos de fórmula (II) también se consideran como inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3).

Como consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición de las quinasas CDK y de la glucógeno sintasa quinasa, se espera que sean útiles proporcionando un medio para parar, o recuperar el control de, el ciclo celular en células que se dividen anormalmente. Se anticipa, por lo tanto, que los compuestos se mostrarán útiles para tratar o

prevenir trastornos proliferativos tal como cánceres. También se prevé que los compuestos de fórmula (II) serán útiles para tratar afecciones tales como infecciones virales, diabetes mellitus de tipo II o no dependiente de insulina, enfermedades autoinmunes, trauma de cabeza, ictus, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tal como la de Alzheimer, enfermedad de neuronas motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick, por ejemplo. Un subgrupo de estados patológicos y afecciones en el que se prevé que los compuestos de fórmula (II) serán útiles consiste en infecciones virales, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

Las CDK juegan un papel en la regulación del ciclo celular, apoptosis, transcripción, diferenciación y función del SNC. Por lo tanto, los inhibidores de las CDK podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que hay un trastorno de la proliferación, apoptosis o diferenciación tal como el cáncer. En particular los tumores RB+vo pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de las CDK. Los tumores RB-vo también pueden ser sensibles a los inhibidores de las CDK.

Los ejemplos de cánceres que pueden inhibirse incluyen, pero no están limitados a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de células pequeñas de pulmón y carcinomas de células no pequeñas de pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata, o piel, por ejemplo, carcinoma de células escamosas; un tumor hematopoyético de la linaje linfoide, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de la linaje mieloide, por ejemplo, leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimático, por ejemplo fibrosarcoma o haddomiosarcoma, un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratocantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles a la inhibición de una cualquiera o más quinasas dependientes de ciclinas seleccionadas de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 y CDK6, por ejemplo, una o más quinasas CDK seleccionadas de CDK1, CDK2, CDK4 y CDK5, por ejemplo, CDK1 y/o CDK2.

Si un cáncer particular es uno que es sensible o no a la inhibición por una quinasa dependiente de ciclinas puede determinarse mediante un ensayo de crecimiento celular como se muestra en el Ejemplo 250 a continuación o por un método como se muestra en la sección titulada "Métodos de Diagnóstico".

También se sabe que las CDK juegan un papel en la apoptosis, proliferación, diferenciación y transcripción y, por lo tanto, los inhibidores de las CDK también podrían ser útiles en el tratamiento de las enfermedades siguientes distintas del cáncer; infecciones virales, por ejemplo virus del herpes, virus de la viruela, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis, adenovirus, VIH, HPV, HCV y HCMV; prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por autoinmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino y diabetes mellitus autoinmune; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, hipertrofia cardíaca, restenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atropía muscular espinal y degeneración cerebelosa; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, daño isquémico asociado con infartos de miocardio, ictus y daño por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

También se ha descubierto que algunos inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas pueden usarse en combinación con otros agentes anticancerosos. Por ejemplo, el inhibidor de quinasa dependiente de ciclinas flavopiridol se ha usado con otros agentes anticancerosos en terapia de combinación.

Así, en las composiciones farmacéuticas, los usos o métodos de esta invención para tratar una enfermedad o afección que comprende crecimiento celular anormal, la enfermedad o afección que comprende crecimiento celular anormal en una realización es un cáncer.

Un grupo de cánceres incluye cánceres de mama humanos (por ejemplo, tumores de mama primarios, cáncer de mama ganglio negativo, adenocarcinomas ductal invasivo de mama, cánceres de mama no endometrioides); y linfomas de las células del manto. Además, otros cánceres son cánceres colorrectal y endometrial.

Otro subconjunto de cánceres incluye cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer escamoso y carcinomas de células no pequeñas de pulmón.

La actividad de los compuestos de fórmula (II) como inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas y de la glucógeno sintasa quinasa-3 pueden medirse usando los ensayos mostrados en los ejemplos a continuación y el

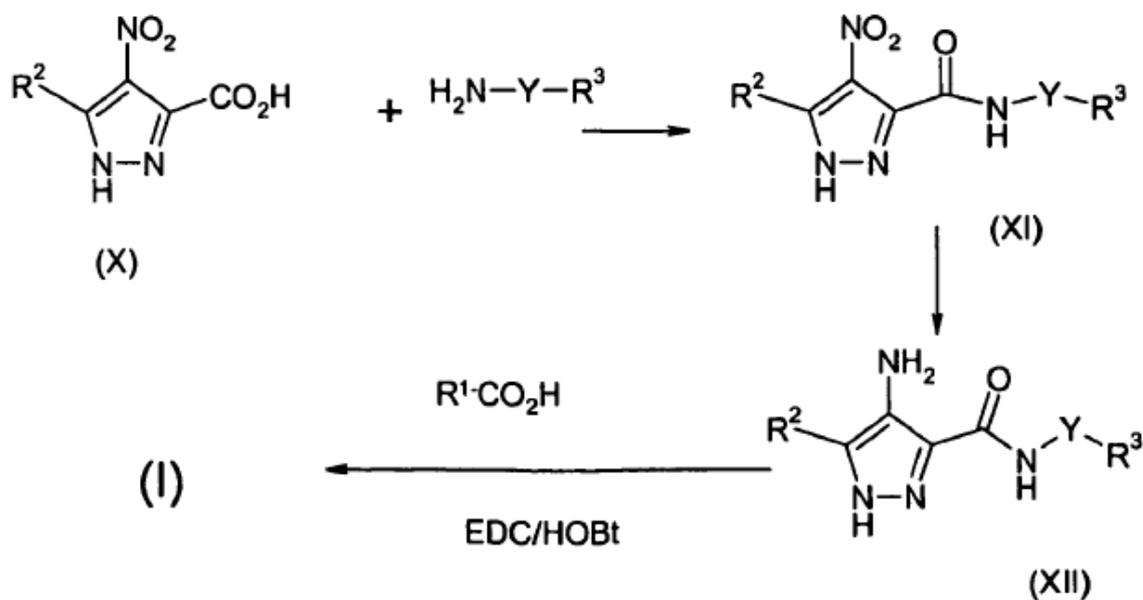
nivel de actividad presentada por un compuesto dado puede definirse en términos del valor Cl_{50} . Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de Cl_{50} de menos de 1 micromol, más preferiblemente de menos de 0,1 micromol.

Métodos para la Preparación de los Compuestos de fórmula (II)

- 5 Los compuestos de la fórmula (II) y los distintos subgrupos de éstos pueden prepararse según los métodos sintéticos muy conocidos para el experto en la técnica. A no ser que se indique otra cosa, R^1 , R^2 , R^3 , e Y son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

10 En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, las referencias a la fórmula (II) deben tomarse para referirse también a las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb) y subgrupos de éstas a no ser que el contexto indique otra cosa.

Los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un ácido carboxílico de la fórmula R^1-CO_2H o un derivado activado de éste con un 4-amino-pirazol sustituido apropiadamente como se muestra en el Esquema 1.



- 15 El material de partida para la ruta sintética mostrada en el Esquema 1 es el ácido 4-nitro-pirazol-3-carboxílico (X) que puede obtenerse comercialmente o puede prepararse por nitración del compuesto pirazol carboxi no sustituido en 4 correspondiente.

20 El ácido 4-nitro-pirazol carboxílico (X), o un derivado reactivo de éste, se hace reaccionar con la amina H_2N-Y-R^3 para proporcionar la 4-nitro-amida (XI). La reacción de acoplamiento entre el ácido carboxílico (X) y la amina se realiza preferiblemente en presencia de un reactivo del tipo usado comúnmente en la formación de enlaces peptídicos. Los ejemplos de dichos reactivos incluyen 1,3-diclorohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (referida en la presente memoria como EDC o EDAC pero conocida también en la técnica como EDCI y WSCDI) (Sheehan *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 2525), agentes de acoplamiento basados en uronio tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- N,N,N',N' -tetrametiluronio (HATU) y agentes de acoplamiento basados en fosfonio tales como hexafluorofosfato de 1-benzo-triazoliloxitris-(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) (Castro *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento basados en carbodiimida se usan ventajosamente en combinación con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) ó 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig *et al.*, *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034). Los agentes de acoplamiento preferidos incluyen EDC (EDAC) y DCC en combinación con HOAt o HOBt.

30

La reacción de acoplamiento se realiza típicamente en un disolvente no acuoso, no prótico, tal como acetonitrilo, dioxano, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilformamida o N-metilpirrolidina, o en un disolvente acuoso opcionalmente junto con uno o más co-disolventes miscibles. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o, cuando los reactantes son menos reactivos (por ejemplo, en el caso de anilinas pobres en electrones que presentan grupos aceptores de electrones tales como grupos sulfonamida) a una temperatura elevada apropiada. La

35

reacción puede realizarse en presencia de una base que no interfiera, por ejemplo, una amina terciaria tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

5 Como alternativa, puede usarse un derivado reactivo del ácido carboxílico, por ejemplo, un anhídrido o cloruro de ácido. La reacción con un derivado reactivo tal como un anhídrido se consigue típicamente agitando la amina y el anhídrido a temperatura ambiente en presencia de una base tal como piridina.

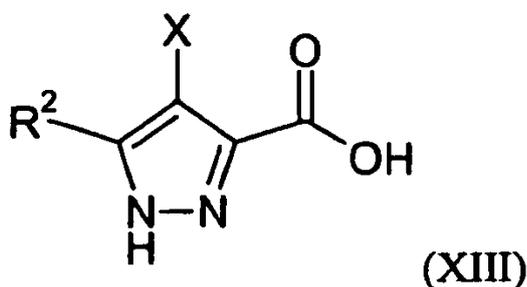
10 Las aminas de la fórmula H_2N-Y-R^3 pueden obtenerse de fuentes comerciales o pueden prepararse por cualquiera de un gran número de métodos sintéticos estándar muy conocidos para los expertos en la técnica, véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, 1992, y *Organic Syntheses*, Volúmenes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995, y véanse también los métodos descritos en la sección experimental a continuación.

15 La nitro-pirazol amida (XI) se reduce para proporcionar el compuesto 4-amino correspondiente de la fórmula (XII). La reducción puede realizarse por métodos estándar tales como hidrogenación catalítica, por ejemplo, en presencia de paladio sobre carbón en un disolvente polar tal como etanol o dimetilformamida a temperatura ambiente. Como alternativa, la reducción puede efectuarse usando un agente reductor tal como cloruro de estaño (II) en etanol, típicamente con calentamiento, por ejemplo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

El compuesto 4-amino-pirazol (XII) se hace reaccionar con un ácido carboxílico de la fórmula R^1-CO_2H , o un derivado reactivo de éste, usando los métodos y condiciones descritos anteriormente para la formación de la amida (XI), para proporcionar un compuesto de la fórmula (II).

20 Los ácidos carboxílicos de la fórmula R^1-CO_2H pueden obtenerse comercialmente o pueden sintetizarse según los métodos muy conocidos para el experto en la técnica, véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry* y *Organic Syntheses*, cuyos detalles se han proporcionado anteriormente.

En una ruta sintética alternativa, los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula (XIII) (en la que X representa $R^1(CO)NH$) con un compuesto de la fórmula R^3-Y-NH_2 . La reacción puede realizarse usando las condiciones de acoplamiento de amida descritas anteriormente.



25 Una vez formado, un compuesto de la fórmula (II) puede transformarse en otro compuesto de la fórmula (II) usando procedimientos de química estándar muy conocidos en la técnica. Para ejemplos de interconversiones de grupos funcionales, véase por ejemplo, *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2), y *Organic Syntheses*, Volúmenes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995.

30 Los materiales de partida para las rutas sintéticas mostradas en los Esquemas anteriores, por ejemplo, los pirazoles de fórmula (X), pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos para los expertos en la técnica. Pueden obtenerse usando métodos conocidos, por ejemplo, a partir de cetonas, tal como en un proceso descrito en EP308020 (Merck), o los métodos discutidos por Schmidt en *Helv. Chim. Acta.*, 1956, 39, 986-991 y *Helv. Chim. Acta.*, 1958, 41, 306-309. Alternativamente, pueden obtenerse por conversión de un pirazol disponible comercialmente, por ejemplo, aquellos que contienen funcionalidades halógeno, nitro, éster o amida en pirazoles que contienen la funcionalidad deseada por métodos estándar conocidos para un experto en la técnica. Por ejemplo, en 3-carboxi-4-nitropirazol, el grupo nitro puede reducirse a una amina por métodos estándar. El ácido 4-nitropirazol-3-carboxílico (XII) puede obtenerse comercialmente o puede prepararse por nitración del compuesto pirazol carboxi no sustituido en 4 correspondiente y los pirazoles que contienen un halógeno pueden utilizarse en reacciones de acoplamiento con química de estaño o paladio.

Grupos Protectores

45 En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que tenga lugar la reacción en una localización no deseable en la molécula. Los ejemplos de grupos protectores, y de métodos para proteger y desproteger grupos funcionales, pueden encontrarse en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3a Edición; John Wiley and Sons, 1999).

Un grupo hidroxilo puede protegerse, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter de *t*-butilo; un éter de tetrahidropirano (THP); un éter de bencilo, bencilidilo (difenílmetilo), o tritilo (trifenilmetilo); un éter de trimetilsililo o *t*-butildimetilsililo; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH₃, -OAc).

5 Un grupo aldehído o cetona puede protegerse, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en los que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)₂), por reacción, por ejemplo, con un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

10 Un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una amida de metilo (-NHCO-CH₃); una amida de benciloxi (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz o NH-Z); como una amida de *t*-butoxi (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una amida de 2-bifenil-2-propoxi (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una amida de 9-fluorenilmetoxi (-NH-Fmoc), como una amida de 6-nitroveratriloxi (-NH-Nvoc), como una amida de 2-trimetilsililetiloxi (-NH-Teoc), como una amida de 2,2,2-tricloroetiloxi (-NH-Troc), como una amida de aliloxi (-NH-Alloc), o como una amida de 2(fenilsulfonil)etiloxi (-NH-Psec).

15 Por ejemplo, en el Esquema 1 anterior, cuando el resto R³ en la amina H₂N-Y-R³ contiene un segundo grupo amino, tal como un grupo amino cíclico (por ejemplo, un grupo piperidina o pirrolidina), el segundo grupo amino puede protegerse mediante un grupo protector como se ha definido anteriormente en la presente memoria, siendo un grupo preferido el grupo *tert*-butiloxicarbonilo (Boc). Cuando no se requiere una modificación posterior del segundo grupo amino, el grupo protector puede llevarse a través de la secuencia de reacciones para proporcionar una forma N-
20 protegida de un compuesto de la fórmula (II) que puede desprotegerse por métodos estándar (por ejemplo, tratamiento con ácido en el caso del grupo Boc) para proporcionar el compuesto de fórmula (II).

Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos, incluyen grupos toluenosulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo), grupos bencilo tales como un grupo para-metoxibencilo (PMB) y grupos tetrahidropirano (THP).

25 Un grupo ácido carboxílico puede protegerse como un éster por ejemplo, como: un éster de alquilo C₁₋₇ (por ejemplo un éster de metilo; un éster de *t*-butilo); un éster de haloalquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de trihaloalquilo C₁₋₇); un éster de trialquilsilil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇; o un éster de aril C₅₋₂₀-alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo); o como una amida, por ejemplo, como una amida de metilo. Un grupo tiol puede protegerse, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter de bencilo; un éter de acetamidometilo
30 (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Aislamiento y purificación de los compuestos de fórmula (II)

Los compuestos de fórmula (II) pueden aislarse y purificarse según técnicas estándar muy conocidas para el experto en la técnica. Una técnica con una utilidad particular en la purificación de los compuestos es la cromatografía líquida preparativa usando espectrometría de masas como un medio para detectar los compuestos purificados que salen de
35 la columna de cromatografía.

La LC-MS preparativa es un método estándar y eficaz usado para la purificación de moléculas orgánicas pequeñas tales como los compuestos descritos en la presente memoria. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas (MS) pueden variarse para proporcionar una separación mejor de los materiales crudos y una detección mejorada de las muestras por MS. La optimización del método en gradiente de LC preparativa
40 implicará variar las columnas, eluyentes volátiles y modificadores y gradientes. Los métodos son muy conocidos en la técnica para optimizar los métodos de LC-MS preparativa y usarlos para purificar compuestos. Dichos métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Un ejemplo de dicho sistema para purificar compuestos mediante LC-MS preparativa se describe a continuación en la sección de los Ejemplos de esta solicitud (bajo el título "Sistema LC-MS de Purificación Dirigido por Masa"). Sin embargo, se apreciará que podrían usarse sistemas y métodos alternativos a los descritos. En particular, podrían usarse métodos basados en LC preparativa de fase normal en lugar de los métodos de fase inversa descritos aquí.
50 La mayor parte de los sistemas de LC-MS preparativa utilizan LC de fase inversa y modificadores ácidos volátiles, ya que la estrategia es muy eficaz para la purificación de moléculas pequeñas y porque los eluyentes son compatibles con espectrometría de masas con electropulverización iónica positiva. El empleo de otras soluciones cromatográficas, por ejemplo, LC de fase normal, fase móvil tamponada de manera alternativa, modificadores básicos etc como se destaca en los métodos analíticos descritos a continuación podría usarse alternativamente para
55 purificar los compuestos.

Formulaciones Farmacéuticas

- Aunque es posible administrar el compuesto activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) que comprende al menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, materiales de relleno, tampones, estabilizadores, conservantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables u otros materiales muy conocidos para los expertos en la técnica y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.
- Así, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se ha definido anteriormente, y métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos, excipientes, tampones, adyuvantes, estabilizadores farmacéuticamente aceptables u otros materiales, como se describe en la presente memoria.
- El término “farmacéuticamente aceptable” tal y como se usa en la presente memoria se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, en el alcance del criterio médico responsable, adecuados para usarse en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, excipiente, etc. también debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación.
- De acuerdo con esto, en un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula (II) y subgrupos de ésta tal como las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), o (VIb) y subgrupos de éstas como se define en la presente memoria en la forma de composiciones farmacéuticas.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intra-vaginal, o transdérmica. Cuando se pretende que las composiciones sean para administración parenteral, pueden formularse para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para administración directa en un órgano o tejido diana por inyección, infusión u otros medios de administración.
- En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración i.v., por ejemplo por inyección o infusión.
- En otra realización preferida, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración subcutánea (s.c.).
- Las formas farmacéuticas de dosificación adecuadas para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, pastillas, jarabes, disoluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches y parches bucales.
- Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula (II) pueden formularse según técnicas conocidas, véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EEUU.
- Así, las composiciones en comprimidos pueden contener una dosificación unitaria del compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como un azúcar o azúcar alcohol, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente derivado no de azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio o una celulosa o derivado de ésta tal como metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y almidones tal como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener ingredientes estándar tal como agentes de aglutinación y granulado tal como polivinilpirrolidona, disgregantes (por ejemplo, polímeros entrecruzados hinchables tal como carboximetilcelulosa entrecruzada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes tamponadores (por ejemplo, tampones fosfato o citrato), y agentes efervescentes tales como mezclas citrato/bicarbonato. Dichos excipientes son muy conocidos y no es necesaria una discusión con detalle aquí.
- Las formulaciones en cápsulas pueden ser de la variedad gelatina dura o gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semi-sólida o líquida. Las cápsulas de gelatina pueden estar formadas de gelatina animal o sintética o equivalentes derivados de planta de ésta.
- Las formas de dosificación sólidas (por ejemplo; comprimidos, cápsulas etc.) pueden estar recubiertas o no recubiertas, pero tienen típicamente un recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento de película protector (por ejemplo, una cera o barniz) o un recubrimiento que controla la liberación. El recubrimiento (por ejemplo, un polímero de tipo Eudragit™) puede diseñarse para liberar el componente activo en una localización deseada en el tracto gastro-intestinal. Así, el recubrimiento puede seleccionarse de manera que se degrade bajo determinadas condiciones de pH en el tracto gastrointestinal, liberando de esta manera selectivamente el compuesto en el estómago o en el íleo o en el duodeno.

- En lugar de, o además de, un recubrimiento, el fármaco puede presentarse en una matriz sólida que comprende un agente que controla la liberación, por ejemplo un agente que retrasa la liberación que puede adaptarse para liberar selectivamente el compuesto bajo diferentes condiciones de acidez o alcalinidad en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el material de la matriz o el recubrimiento que retrasa la liberación pueden tener la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, un polímero de anhídrido maleico) que se erosiona sustancialmente continuamente al pasar la forma de dosificación a través del tracto gastrointestinal. Como una alternativa adicional, el compuesto activo puede formularse en un sistema de administración que proporciona control osmótico de la liberación del compuesto. Las formulaciones de liberación osmótica y otras formulaciones de liberación retardada o de liberación sostenida pueden prepararse según métodos muy conocidos para los expertos en la técnica.
- 5 Las composiciones para uso tópico incluyen pomadas, cremas, pulverizadores, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo, insertos intraoculares). Dichas composiciones pueden formularse según métodos conocidos.
- Las composiciones para administración parenteral se presentan típicamente como disoluciones acuosas u oleaginosas estériles o suspensiones finas, o pueden proporcionarse en forma de polvo estéril finamente dividido para preparar de manera extemporánea con agua estéril para inyección.
- 15 Los ejemplos de formulaciones para administración rectal o intra-vaginal incluyen pesarios y supositorios que pueden estar formados, por ejemplo, por un material con forma moldeable o ceruginoso que contiene el compuesto activo.
- Las composiciones para la administración por inhalación pueden tener la forma de composiciones en polvo inhalables o pulverizadores líquidos o en polvo y pueden administrarse en forma estándar usando dispositivos para inhalar polvo o dispositivos dispensadores de aerosol. Dichos dispositivos son muy conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden típicamente el compuesto activo junto con un diluyente sólido en polvo inerte tal como lactosa.
- 20 Los compuestos de fórmula (II) se presentarán generalmente en forma de dosificación unitaria y, como tales, contendrán típicamente compuesto suficiente para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación dirigida para administración oral puede contener de 0,1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo, más habitualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 50 miligramos a 500 miligramos.
- 25 El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesite (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado.

Métodos de Tratamiento

- 30 Se prevé que los compuestos de la fórmula (II) y subgrupos de ésta tales como las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), o (VIb) y subgrupos de éstas como se define en la presente memoria serán útiles en la profilaxis o tratamiento de un rango de estados patológicos o afecciones mediadas por quinzas dependientes de ciclinas. Los ejemplos de dichos estados patológicos y afecciones se han mostrado anteriormente.
- Los compuestos se administran generalmente a un sujeto que necesita dicha administración, por ejemplo un paciente humano o animal, preferiblemente un ser humano.
- 35 Los compuestos se administrarán típicamente en cantidades que son terapéuticamente o profilácticamente útiles y que generalmente no son tóxicas. Sin embargo, en determinadas situaciones (por ejemplo, en el caso de enfermedades potencialmente mortales), los beneficios de administrar un compuesto de la fórmula (II) pueden sobrepasar las desventajas de cualesquiera efectos tóxicos o efectos secundarios, en cuyo caso puede considerarse deseable administrar los compuestos en cantidades que están asociadas con un grado de toxicidad.
- 40 Los compuestos pueden administrarse durante un tiempo prolongado para mantener los efectos terapéuticos beneficiosos o pueden administrarse sólo durante un corto periodo. Alternativamente, pueden administrarse de una manera pulsátil o continua.
- Una dosis diaria típica del compuesto puede estar en el intervalo de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más típicamente 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal y más habitualmente 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (por ejemplo, 10 nanogramos a 10 miligramos) por kilogramo de peso corporal aunque pueden administrarse dosis más altas o más bajas cuando se requiera. Finalmente, la cantidad del compuesto administrada y el tipo de composición usada serán acordes con la naturaleza de la enfermedad o afección fisiológica que se está tratando y será a la discreción del médico.
- 45 Los compuestos de la fórmula (II) pueden administrarse como el único agente terapéutico o pueden administrarse en terapia de combinación con uno o más compuestos adicionales para el tratamiento de un estado patológico particular, por ejemplo, una enfermedad neoplásica tal como un cáncer como se ha definido anteriormente en la presente memoria. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden administrarse junto con (ya sea simultáneamente o a diferentes intervalos de tiempo) los compuestos de la fórmula (II) incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de topoisomerasa, agentes alquilantes, antimetabolitos, ligantes de ADN e inhibidores de
- 50
- 55

5 microtúbulos (agentes dirigidos a la tubulina), tales como cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, irinotecán, fludarabina, 5FU, taxanos, mitomicina C, o radioterapia. Alternativamente, los compuestos de la fórmula (II) pueden administrarse en una terapia de combinación con anticuerpos monoclonales o inhibidores de la transducción de señales. Para el caso de inhibidores de CDK combinados con otras terapias, los dos o más tratamientos pueden proporcionarse en esquemas de dosis que varían individualmente y mediante rutas diferentes.

10 Cuando el compuesto de la fórmula (II) se administra en terapia de combinación con uno, dos, tres cuatro o más agentes terapéuticos adicionales (preferiblemente, uno o dos, más preferiblemente uno), los compuestos pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente. Cuando se administran secuencialmente, pueden administrarse en intervalos poco espaciados (por ejemplo, durante un periodo de 5-10 minutos) o a intervalos mayores (por ejemplo, separados 1, 2, 3, 4 o más horas, o incluso separados por periodos más largos cuando se requiera), siendo el régimen de dosificación preciso acorde con las propiedades del o de los agentes terapéuticos.

Los compuestos de fórmula (II) también pueden administrarse conjuntamente con tratamientos no quimioterapéuticos tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica; cirugía y dietas controladas.

15 Para usarse en terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de la fórmula (II) y uno, dos, tres cuatro o más agentes terapéuticos adicionales, puede formularse, por ejemplo, conjuntamente en una forma de dosificación que contenga dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos. En una alternativa, los agentes terapéuticos individuales pueden formularse separadamente y presentarse juntos en la forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

20 Un experto en la técnica sabrá a través de su conocimiento general los regímenes de dosificación y terapias de combinación que deben usarse.

Métodos de Diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de la fórmula (II), puede cribarse un paciente para determinar si una enfermedad o afección que el paciente padece o puede padecer es una que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad frente a quinasas dependientes de ciclinas.

25 Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse para determinar si una afección o enfermedad, tal como cáncer, que el paciente padece o puede padecer es una que se caracteriza por una anomalía genética o expresión proteica anormal que da lugar a la sobreactivación de CDK o a la sensibilización de una ruta a la actividad CDK normal. Los ejemplos de dichas anomalías que resultan en activación o sensibilización de la señal CDK2 incluyen la regulación al alza de la ciclina E, (Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13):12695-705) o la pérdida de p21 o p27, o la presencia de variantes de CDC4 (Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81). El término regulación al alza incluye expresión elevada o sobreexpresión, incluyendo amplificación génica (es decir, múltiples copias de genes) y expresión incrementada por un efecto transcripcional e hiperactividad y activación, incluyendo activación por mutaciones. Así, el paciente puede someterse a un ensayo de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación al alza de la ciclina E, o pérdida de p21 o p27, o presencia de variantes de CDC4. El término diagnóstico incluye el cribado. Por marcador incluimos marcadores genéticos incluyendo, por ejemplo, la medida de la composición del ADN para identificar mutaciones de CDC4. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la regulación al alza de la ciclina E, incluyendo actividad enzimática, niveles de enzima, estado de la enzima (por ejemplo, fosforilada o no) y niveles de ARNm de las proteínas mencionadas anteriormente.

40 Los tumores con regulación al alza de la ciclina E, o pérdida de p21 o p27 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de CDK. Los tumores pueden cribarse preferentemente para regulación al alza de la ciclina E, o pérdida de p21 o p27 antes del tratamiento. Así, el paciente puede someterse a un ensayo de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación al alza de la ciclina E, o pérdida de p21 o p27. Los ensayos de diagnóstico se realizan típicamente en una muestra biológica seleccionada de muestras de biopsia tumoral, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales diseminadas), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, fluido pleural, fluido peritoneal, u orina.

45 Se ha encontrado, Rajagopalan et al (Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81), que había mutaciones presentes en CDC4 (también conocido como Fbw7 o Archipiélago) en cánceres colorrectales y cánceres endometriales humanos (Spruck et al, Cancer Res. 2002 ago 15;62(16):4535-9). La identificación de individuos que portan una mutación en CDC4 puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para tratamiento con un inhibidor de CDK. Los tumores pueden cribarse preferentemente para la presencia de una variante de CDC4 antes del tratamiento. El proceso de cribado implicará típicamente la secuenciación directa, análisis en micromatriz de oligonucleótidos o un anticuerpo mutante específico.

55 Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y de la regulación al alza de proteínas son conocidos para un experto en la técnica. Los métodos de cribado podrían incluir, pero no están limitados a, métodos estándar tales como reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación in-situ.

En el cribado por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa creando una copia de ADNc del ARNm seguido de la amplificación del ADNc por PCR. Los métodos para la amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación, son conocidos para un experto en la técnica. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y la PCR se realizan por métodos estándar, como se describe por ejemplo en Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. et al., eds. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego. Las reacciones y las manipulaciones que implican técnicas de ácidos nucleicos también se describen en Sambrook et al., 2001, 3a Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, puede usarse un kit disponible comercialmente para RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals), o la metodología como se muestra en las patentes de los Estados Unidos 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659, 5.272.057, 5.882.864, y 6.218.529.

Un ejemplo de una técnica de hibridación in-situ para evaluar la expresión de ARNm sería la hibridación in-situ con fluorescencia (FISH) (véase, Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649).

Generalmente, la hibridación in situ comprende las etapas principales siguientes: (1) fijación del tejido que se va a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para incrementar la accesibilidad del ácido nucleico diana y para reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos al ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados post-hibridación para eliminar los fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas usadas en dichas aplicaciones están típicamente marcadas, por ejemplo, con radioisótopos o informadores fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, ó 200 nucleótidos a aproximadamente 1.000 o más nucleótidos, para permitir una hibridación específica con el o los ácidos nucleicos diana bajo condiciones astringentes. Los métodos estándar para realizar FISH se describen en Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc y Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview por John M. S. Bartlett en Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2a ed.; ISBN: 1-59259-760-2; Marzo 2004, págs. 077-088; Serie: Methods in Molecular Medicine.

Alternativamente, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm pueden ensayarse por inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia Western, electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida bidimensional, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirán el uso de anticuerpos específicos de sitio. El experto en la técnica reconocerá que todas estas técnicas muy conocidas para la detección de la regulación al alza de la ciclina E, o pérdida de p21 o p27, o detección de variantes de CDC4 podrían aplicarse en el caso presente.

Por lo tanto, todas estas técnicas también podrían usarse para identificar tumores particularmente adecuados para tratamiento con inhibidores de CDK. Los pacientes con linfoma de las células del manto (MCL) podrían seleccionarse para tratamiento con un inhibidor de CDK usando los ensayos de diagnóstico presentados en la presente memoria. MCL es una entidad clinicopatológica distinta del linfoma no de Hodgkin, caracterizada por la proliferación de linfocitos de tamaño pequeño a mediano con la co-expresión de CD5 y CD20, un curso clínico agresivo e incurable y translocación t(11;14)(q13;q32) frecuente. La sobreexpresión del ARNm de la ciclina D1, encontrada en el linfoma de las células del manto (MCL), es un marcador diagnóstico crítico. Yatabe et al (Blood. 2000 abr 1;95(7):2253-61) han propuesto que la positividad en la ciclina D1 debería incluirse como uno de los criterios estándar para MCL, y que las terapias innovadoras para esta enfermedad incurable deberían explorarse tomando como base los nuevos criterios. Jones et al (J Mol Diagn. 2004 May;6(2):84-9) han desarrollado un ensayo de PCR con transcripción inversa en tiempo real, cuantitativo para la expresión de la ciclina D1 (CCND1) para ayudar en el diagnóstico del linfoma de las células del manto (MCL). Howe et al (Clin Chem. 2004 Jan;50(1):80-7) han usado RT-PCR en tiempo real cuantitativa para evaluar la expresión del ARNm de la ciclina D1 y encontraron que la RT-PCR cuantitativa para expresión del ARNm para la ciclina D1 normalizada para ARNm de CD19 puede usarse en el diagnóstico de MCL en sangre, médula y tejido. Alternativamente, los pacientes con cáncer de mama podrían seleccionarse para tratamiento con un inhibidor de CDK usando los ensayos de diagnóstico presentados anteriormente. Las células tumorales sobreexpresan comúnmente la ciclina E y se ha mostrado que la ciclina E está sobreexpresada en cáncer de mama (Harwell et al, Cancer Res, 2000, 60, 481-489). Por lo tanto, el cáncer de mama puede tratarse en particular con un inhibidor de CDK.

Uso Antifúngico

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de los compuestos de las fórmulas (II), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb) y subgrupos de éstas como se define en la presente memoria como agentes antifúngicos.

Los compuestos pueden usarse en medicina animal (por ejemplo, en el tratamiento de mamíferos tales como los seres humanos) o en el tratamiento de plantas (por ejemplo, en agricultura y horticultura), o como agentes antifúngicos generales, por ejemplo, como conservantes y desinfectantes.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) y subgrupos de ésta tales como las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb) y subgrupos de éstas como se define en la presente memoria para uso en la profilaxis o tratamiento de una infección fúngica en un mamífero tal como un ser humano.

También se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (II) y subgrupos de ésta tales como las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb) y subgrupos de éstas como se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para uso en la profilaxis o tratamiento de una infección fúngica en un mamífero tal como un ser humano.

- 5 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) pueden administrarse a pacientes humanos que padecen, o presentan riesgo de infección por, infecciones fúngicas tóxicas causadas entre otros organismos por, especies de *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* o *Epidermophyton*, o infecciones mucosales causadas por *Candida albicans* (por ejemplo, aftas y candidiasis vaginal). Los compuestos de fórmula (II) también pueden administrarse para el tratamiento o profilaxis de infecciones fúngicas sistémicas causadas, por ejemplo, por *Candida albicans*,
10 *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* o *Blastomyces*.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición antifúngica para uso agrícola (incluyendo hortícola), que comprende un compuesto de la fórmula (II) y subgrupos de ésta tales como las fórmulas (IV), (V) y (VI) como se ha definido anteriormente en la presente memoria junto con un diluyente o vehículo agrícolamente aceptable.

- 15 La invención proporciona además un método para tratar a un animal (incluyendo un mamífero tal como un ser humano), planta o semilla que tiene una infección fúngica, que comprende tratar a dicho animal, planta o semilla, o el locus de dicha planta o semilla, con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (II) y subgrupos de ésta tales como las fórmulas (IV), (V) y (VI) como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

- 20 La invención también proporciona un método para tratar una infección fúngica en una planta o semilla que comprende tratar la planta o semilla con una cantidad antifúngicamente eficaz de una composición fungicida como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

- Pueden usarse ensayos de cribado diferencial para seleccionar aquellos compuestos de la presente invención con especificidad para enzimas CDK no humanas. Los compuestos que actúan específicamente en las enzimas CDK de patógenos eucariotas pueden usarse como agentes anti-fúngico o anti-parasíticos. Los inhibidores de la quinasa
25 CDK de *Candida*, CKSI, pueden usarse en el tratamiento de la candidiasis. Los agentes antifúngicos pueden usarse frente a infecciones del tipo definido anteriormente en la presente memoria, o infecciones oportunistas que ocurren comúnmente en pacientes debilitados e inmunosuprimidos tales como los pacientes con leucemias y linfomas, gente que está recibiendo terapia inmunosupresora y pacientes con afecciones que les predisponen tales como diabetes mellitus o SIDA, así como para pacientes no-inmunosuprimidos.

- 30 Los ensayos descritos en la técnica pueden usarse para cribar para agentes que pueden ser útiles para inhibir al menos un hongo implicado en las micosis tales como candidiasis, aspergillosis, mucormicosis, blastomicosis, geotricosis, criptococcosis, cromoblastomicosis, coccidioidomicosis, conidiosporosis, histoplasmosis, maduromicosis, rinosporidosis, nocardiosis, para-actinomicosis, penicilliosis, monoliasis, o esporotricosis. Los ensayos de cribado diferencial pueden usarse para identificar agentes anti-fúngicos que pueden tener valor terapéutico en el tratamiento
35 de aspergillosis usando los genes de CDK clonados de levaduras tales como *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, o *Aspergillus terreus*, o cuando la infección micótica es mucormicosis, el ensayo de CDK puede derivarse de levaduras tales como *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus oryzae*, *Absidia corymbifera*, *Absidia ramosa*, o *Mucorpusillus*. Las fuentes de otras enzimas CDK incluyen el patógeno *Pneumocystis carinii*.

- 40 Como ejemplo, la evaluación *in vitro* de la actividad antifúngica de los compuestos puede realizarse determinando la concentración inhibidora mínima (M.I.C.) que es la concentración de los compuestos de ensayo, en un medio adecuado, a la que no ocurre el crecimiento del microorganismo particular. En la práctica, una serie de placas de agar, teniendo cada una el compuesto de ensayo incorporado a una concentración particular, se inoculan con un cultivo estándar, por ejemplo, de *Candida albicans* y cada placa se incuba durante un periodo apropiado a 37°C. Las
45 placas se examinan para la presencia o ausencia de crecimiento del hongo y se indica el valor M.I.C. apropiado.

- La evaluación *in vivo* de los compuestos puede realizarse a una serie de niveles de dosis por inyección intraperitoneal o intravenosa o por administración oral, a ratones que se han inoculado con un hongo, por ejemplo, una cepa de *Candida albicans* o *Aspergillus flavus*. La actividad de los compuestos puede evaluarse tomando como base la supervivencia de un grupo tratado de ratones después de la muerte de un grupo no tratado de ratones. La actividad puede medirse en términos del nivel de dosis al que el compuesto proporciona el 50% de protección frente al efecto letal de la infección (DP₅₀).
50

- Para uso antifúngico en seres humanos, los compuestos pueden administrarse solos o mezclados con un vehículo farmacéutico seleccionado según la ruta pretendida de administración y la práctica farmacéutica estándar. Así, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular o subcutánea mediante las
55 formulaciones descritas anteriormente en la sección titulada "Formulaciones Farmacéuticas".

Para la administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diario de los compuestos antifúngicos de fórmula (II) puede ser de 0,01 a 10 mg/kg (en dosis divididas), dependiendo *inter alia* de la potencia

de los compuestos cuando se administran bien por ruta oral o parenteral. Los comprimidos o cápsulas de los compuestos pueden contener, por ejemplo, de 5 mg. a 0,5 g del compuesto activo para administración única o dos o más a la vez según sea apropiado. El médico en cualquier evento determinará la dosificación real (cantidad eficaz) que será la más adecuada para un paciente individual y variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular.

Alternativamente, los compuestos antifúngicos pueden administrarse en la forma de un supositorio o pesario, o pueden aplicarse tópicamente en la forma de una loción, disolución, crema, pomada o polvo fino. Por ejemplo, pueden incorporarse en una crema que consiste en una emulsión acuosa de polietileno glicoles o parafina líquida; o pueden incorporarse, en una concentración entre 1 y 10%, en una pomada que consiste en una base de cera blanca o parafina blanda blanca junto con estabilizadores y conservantes según pueda requerirse.

Además de los usos terapéuticos descritos anteriormente, los agentes anti-fúngicos desarrollados con dichos ensayos de cribado diferencial pueden usarse, por ejemplo, como conservantes en productos alimenticios, suplemento alimenticio para estimular la ganancia de peso en el ganado o en formulaciones desinfectantes para el tratamiento de materia no viva, por ejemplo, para descontaminar equipos y habitaciones hospitalarios. De manera similar, la comparación entre sí de la inhibición de una CDK de mamíferos y una CDK de insectos, tal como el gen de CDK5 de *Drosophila* (Hellmich et al. (1994) FEBS Lett 356:317-21), permitirá la selección entre los compuestos de la presente memoria de inhibidores que discriminen entre las enzimas humanas/de mamífero y las de insecto. De acuerdo con esto, la presente solicitud describe el uso y formulaciones de los compuestos de fórmula (II) en insecticidas, tal como para uso en el manejo de insectos como la mosca de la fruta.

En otra realización más, algunos de los inhibidores de CDK objeto pueden seleccionarse tomando como base la especificidad inhibidora para CDK de plantas respecto a la enzima de mamíferos. Por ejemplo, una CDK de plantas puede disponerse en un cribado diferencial con una o más enzimas humanas para seleccionar aquellos compuestos con una mayor selectividad para inhibir la enzima de plantas. Así, la presente invención contempla específicamente formulaciones de los inhibidores de CDK objeto para aplicaciones agrícolas, tales como en la forma de un desfoliante o semejantes.

Para propósitos agrícolas y hortícolas, los compuestos de fórmula (II) pueden usarse en la forma de una composición formulada según sea apropiado para el uso particular y propósito pretendido. Así, los compuestos pueden aplicarse en la forma de polvos finos, o gránulos, abonos de semillas, disoluciones acuosas, dispersiones o emulsiones, baños desinfectantes, pulverizadores, aerosoles o humos. Las composiciones también pueden suministrarse en la forma de polvos dispersables, gránulos o granos, o concentrados para dilución antes del uso. Dichas composiciones pueden contener vehículos, diluyentes o adyuvantes convencionales como se conocen y son aceptables en agricultura y horticultura y se fabrican según procedimientos convencionales. Las composiciones también pueden incorporar otros ingredientes activos, por ejemplo, compuestos que tienen actividad herbicida o insecticida o un fungicida adicional. Los compuestos y composiciones pueden aplicarse de varias maneras, por ejemplo, pueden aplicarse directamente a las hojas de las plantas, tallos, ramas, semillas o raíces o al suelo u otro medio de crecimiento y pueden usarse no sólo para erradicar la enfermedad, sino también profilácticamente para proteger a las plantas o semillas del ataque. Como ejemplo, las composiciones pueden contener de 0,01 a 1% en peso del ingrediente activo. Para uso en el campo, las proporciones probables de aplicación del ingrediente activo pueden ser de 50 a 5.000 g/hectárea.

La invención también contempla el uso de los compuestos de la fórmula (II) y subgrupos de ésta tales como las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb) y subgrupos de éstas como se define en la presente memoria en el control de hongos de descomposición de la madera y en el tratamiento del suelo en el que crecen las plantas, humedales para semillas o agua para perfusión. También se contempla por la invención el uso de los compuestos de la fórmula (II) y subgrupos de ésta tales como las fórmulas (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), o (VIb) y subgrupos de éstas como se define en la presente memoria para proteger los granos almacenados y otros loci no de plantas de infestación fúngica.

EJEMPLOS

La invención se ilustrará ahora, pero no se limita, por referencia a las realizaciones específicas descritas en los ejemplos siguientes.

En los ejemplos, los compuestos preparados se caracterizaron por cromatografía líquida y espectroscopía de masas (LC-MS) usando el sistema y condiciones de operación mostrados a continuación. Cuando está presente el cloro y se indica una única masa, la masa indicada para el compuesto es para ³⁵Cl. Los dos sistemas estaban equipados con columnas idénticas de cromatografía y se ajustaron para funcionar bajo las mismas condiciones de operación. Las condiciones de operación usadas también se describen a continuación. En los ejemplos, los tiempos de retención se proporcionan en minutos.

Sistema de plataforma

Sistema: Waters 2790/Plataforma LC
 Detector de Espec Mas: Micromass Plataforma LC
 Detector PDA: Waters 996 PDA

5 Condiciones analíticas:

Eluyente A: 5% CH₃CN en 95% H₂O (0,1% Ácido Fórmico)
 Eluyente B: CH₃CN (0,1% Ácido Fórmico)
 Gradiente: 10-95% eluyente B
 Caudal: 1,2 ml/min

10 Columna: Synergi 4µm Max-RP C₁₂, 80A, 50 x 4,6 mm (Phenomenex)

Condiciones MS:

Voltaje capilar: 3,5 kV
 Voltaje del cono: 30 V
 Temperatura de la Fuente: 120°C

15 Sistema FractionLynx

Sistema: Waters FractionLynx (dual analítico/prep)
 Detector de Espec Mass: Waters-Micromass ZQ
 Detector PDA: Waters 2996 PDA

Condiciones analíticas:

20 Eluyente A: H₂O (0,1 % Ácido Fórmico)
 Eluyente B: CH₃CN (0,1% Ácido Fórmico)
 Gradiente: 5-95% eluyente B
 Caudal: 1,5 ml/min
 Columna: Synergi 4µm Max-RP C₁₂, 80A, 50 x 4,6 mm (Phenomenex)

25 Condiciones MS:

Voltaje capilar: 3,5 kV
 Voltaje del cono: 30 V
 Temperatura de la Fuente: 120°C
 Temperatura de Desolvatación: 300°C

30 Sistema LC-MS Analítico

Se usaron varios sistemas, como se describe a continuación, y éstos estaban equipados con se ajustaron para funcionar bajo condiciones de operación muy similares. Las condiciones de operación usadas también se describen a continuación.

Sistema de HPLC: Waters 2795

35 Detector de Espec Mas: Micromass Plataforma LC
 Detector PDA: Waters 2996 PDA

Condiciones Analíticas ácidas:

Eluyente A: H₂O (0,1 % Ácido Fórmico)
 Eluyente B: CH₃CN (0,1% Ácido Fórmico)
 Gradiente: 5-95% eluyente B durante 3.5 minutos
 Caudal: 0,8 ml/min
 Columna: Phenomenex Synergi 4μ MAX-RP 80A, 2,0 x 50 mm

Condiciones Analíticas Básicas:

Eluyente A: H₂O (tampón 10mM NH₄HCO₃ ajustado a pH=9,5 con NH₄OH)
 Eluyente B: CH₃CN
 5 Gradiente: 05-95% eluyente B durante 3.5 minutos
 Caudal: 0,8 ml/min
 Columna: Thermo Hypersil-Keystone BetaBasic-18 5μm 2,1 x 50 mm

o

Columna: Phenomenex Luna C18(2) 5μm 2,0 x 50 mm

10 Condiciones Analíticas Polares:

Eluyente A: H₂O (0,1 % Ácido Fórmico)
 Eluyente B: CH₃CN (0,1% Ácido Fórmico)
 Gradiente: 00-50% eluyente B durante 3 minutos
 Caudal: 0,8 ml/min
 15 Columna: Thermo Hypersil-Keystone HyPurity Aquastar, 5μ, 2,1 x 50 mm

o

Columna: Phenomenex Synergi 4μ MAX-RP 80A, 2,0 x 50 mm o

Condiciones Analíticas Largas:

Eluyente A: H₂O (0,1 % Ácido Fórmico)
 20 Eluyente B: CH₃CN (0,1% Ácido Fórmico)
 Gradiente: 05-95% eluyente B durante 15 minutos
 Caudal: 0,4 ml/min
 Columna: Phenomenex Synergi 4μ MAX-RP 80A, 2,0 x 150 mm

Condiciones MS:

25 Voltaje capilar: 3,6 kV
 Voltaje del cono: 30 V
 Temperatura de la Fuente: 120⁰C
 Intervalo de Escaneo: 165-700 amu
 Modo de Ionización: ElectroPulverización Positiva o
 30 ElectroPulverización Negativa o
 ElectroPulverización Positiva y Negativa

Sistema LC-MS de Purificación Dirigido por Masa

Los sistemas de cromatografía preparativa siguientes pueden usarse para purificar los compuestos de fórmula (II).

- **Hardware:**

Sistema Waters Fractionlynx:

5 2767 Automuestreador Dual/Colector de Fracciones

2525 bomba preparativa

CFO (organizador fluido de columna) para la selección de la columna

RMA (gestor de reactivo Waters) como bomba compensatoria

Espectrómetro de Masas Waters ZQ

10 Detector con Foto Diodos En Serie Waters 2996

- **Software:** Masslynx 4.0

- **Columnas:**

1. Cromatografía a pH bajo: Phenomenex Synergy MAX-RP, 10 μ , 150 x 15mm (alternativamente se usó el mismo tipo de columna con las dimensiones 100 x 21,2mm).

15 2. Cromatografía a pH alto: Phenomenex Luna C18 (2), 10 μ , 100 x 21,2 mm (alternativamente se usó Thermo Hypersil Keystone BetaBasic C 18, 5 μ , 100 x 21,2 mm)

- **Eluyentes:**

1. Cromatografía a pH bajo:

Disolvente A: H₂O + 0,1% Ácido Fórmico, pH 1,5

20 Disolvente B: CH₃CN + 0,1% Ácido Fórmico

2. Cromatografía a pH alto:

Disolvente A: H₂O + 10 mM NH₄HCO₃ + NH₄OH, pH 9,5

Disolvente B: CH₃CN

3. Disolvente compensatorio: MeOH +0,1% ácido fórmico (para ambos tipos de cromatografía)

25 • **Métodos:**

Antes de usar la cromatografía preparativa para aislar y purificar los compuestos producto, puede usarse en primer lugar LC-MS analítica (véase anteriormente) para determinar las condiciones más apropiadas para la cromatografía preparativa. Una rutina típica es realizar una LC-MS analítica usando el tipo de cromatografía (pH bajo o alto) más adecuada para la estructura del compuesto. Una vez que la traza analítica muestra una buena cromatografía, puede elegirse un método preparativo adecuado del mismo tipo. La condición de funcionamiento típica para los métodos de cromatografía de pH bajo y alto son:

30

Velocidad de caudal: 24 ml/min

Gradiente: Generalmente todos los gradientes tienen una etapa inicial de 0,4 min con 95% A + 5% B. Después, según la traza analítica se elige un gradiente de 3,6 min con el fin de conseguir una buena separación (por ejemplo, de 5% a 50% B para compuestos que se retienen pronto; de 35% a 80% B para compuestos que se retienen de forma media y así sucesivamente)

35

Lavado: Se realiza una etapa de lavado de 1 minuto al final del gradiente

Re-equilibrado: Se realiza una etapa de re-equilibrado de 2,1 minutos para preparar el sistema para el siguiente funcionamiento

40 Velocidad de caudal compensatoria: 1 ml/min

- **Disolvente:**

Todos los compuestos se disolvieron habitualmente en 100% MeOH ó 100% DMSO

- **Condiciones de funcionamiento de MS:**

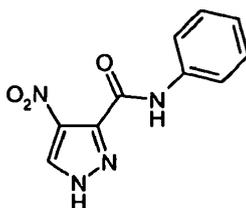
	Voltaje capilar:	3,2 kV
5	Voltaje del cono:	25 V
	Temperatura de la Fuente:	120°C
	Multiplicador:	500 V
	Intervalo de Escaneo:	125-800 amu
	Modo de Ionización:	ElectroPulverización Positiva
10	Los materiales de partida para cada uno de los Ejemplos están disponibles comercialmente a no ser que se especifique otra cosa.	

* = ejemplo comparativo

EJEMPLO 1 *

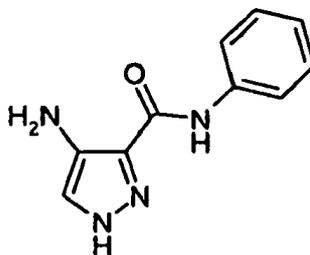
Fenilamida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico

15 1A. Fenilamida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico

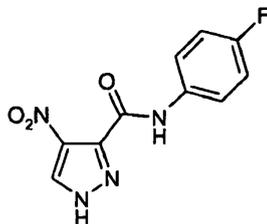


20 Se añadió ácido 4-nitropirazol-3-carboxílico (2,5 g; 15,9 mmoles) a una disolución agitada de anilina (1,6 ml; 17,5 mmoles), EDC (3,7 g; 19,1 mmoles), y HOBt (2,6 g; 19,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo/disolución saturada de NaHCO₃. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó en vacío para proporcionar 2,85 g del compuesto del título (sal de sodio) como un sólido amarillo/marrón. (LC/MS: R_t 2,78, [M+H]⁺ 232,95).

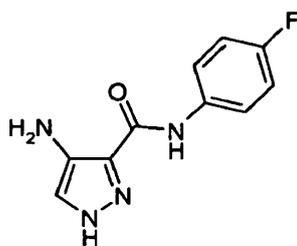
1B. Fenilamida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico



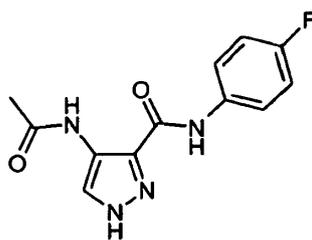
25 Se disolvió fenilamida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (100 mg; 0,43 mmol) en etanol (5 ml), se trató con cloruro de estaño (II) dihidrato (500 mg; 2,15 mmoles) y se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución salina concentrada y la capa de acetato de etilo se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 1:1 acetato de etilo/éter de petróleo y 5% metanol/diclorometano. La evaporación de las
30 fracciones que contienen el producto seguido de LC/MS preparativa proporcionó 15 mg del producto como un sólido blanquecino. (LC/MS: R_t 1,40, [M+H]⁺ 202,95).

EJEMPLO 2***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-acetilamino-1H-pirazol-3-carboxílico****2A. (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico**

5 Se añadió ácido 4-nitropirazol-3-carboxílico (10 g; 63,66 mmoles) a una disolución agitada de 4-fluoroanilina (6,7 ml; 70 mmoles), EDC (14,6 g; 76,4 mmoles), y HOBT (10,3 g; 76,4 mmoles) en DMF (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo/disolución salina concentrada saturada. El sólido amarillo resultante se recogió por filtración, se lavó con ácido clorhídrico 2M y se secó en vacío para proporcionar 15,5 g del compuesto del título. (LC/MS: R_t 2,92 [M+H]⁺ 250,89).

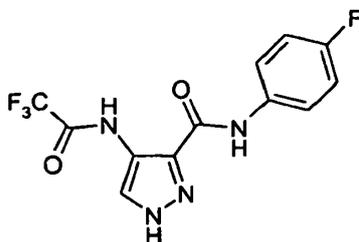
2B. (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico

15 Se disolvió (4-fluorofenil)-amida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (15 g) en 200 ml de etanol, se trató con 1,5 g de 10% paladio sobre carbón bajo una atmósfera de nitrógeno y se hidrogenó a temperatura y presión ambiente toda la noche. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se evaporó. El producto crudo se disolvió en acetona/agua (100 ml:100 ml) y después de evaporar lentamente la acetona, el producto se recogió por filtración como un sólido cristalino marrón (8,1 g). (LC/MS: R_t 1,58, [M+H]⁺ 220,95).

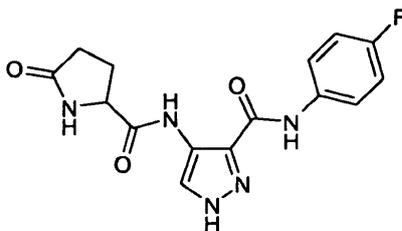
2C. (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-acetilamino-1H-pirazol-3-carboxílico

20 Se disolvió (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (500 mg; 2,27 mmoles) en 5 ml de piridina, se trató con anhídrido acético (240 μ l, 2,5 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó por evaporación y se añadieron diclorometano (20 ml) y ácido clorhídrico 2M (20 ml). El sólido no disuelto se recogió por filtración, se lavó con más diclorometano y agua y se secó en vacío. El producto se aisló como un sólido blanquecino (275 mg). (LC/MS: R_t 2,96, [M+H]⁺ 262,91).

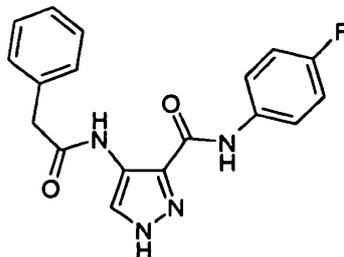
25

EJEMPLO 3***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

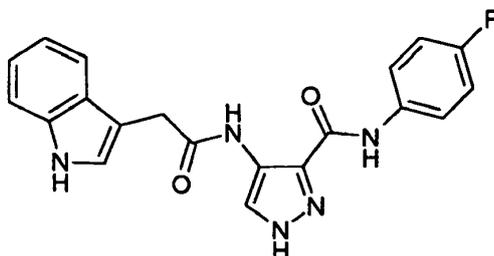
5 Se disolvió (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 2B) (500 mg; 2,27 mmoles) en 5 ml de piridina, se trató con anhídrido trifluoroacético (320 μ l, 2,5 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó por evaporación, el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico 2 M (50 ml), y la capa de acetato de etilo se separó, se lavó con disolución salina concentrada (50 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar 560 mg de producto como un sólido marrón. (LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317).

10 EJEMPLO 4***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico**

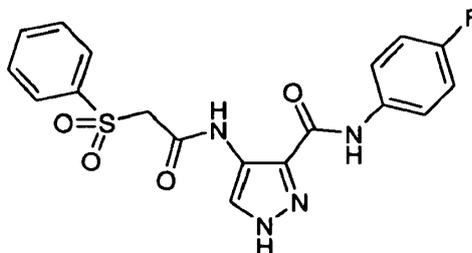
15 A una disolución agitada de (4-fluorofenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 2B) (50 mg; 0,23 mmoles), EDAC (52 mg; 0,27 mmoles) y HOBt (37 mg; 0,27 mmoles) en 5 ml de DMF se añadió 2-oxoprolina (33 mg; 0,25 mmoles), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por LC/MS preparativa para proporcionar 24 mg del producto como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 2,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332).

EJEMPLO 5***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-fenilacetilamino-1H-pirazol-3-carboxílico**

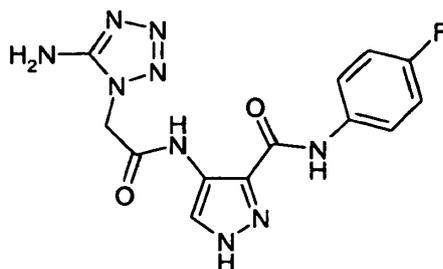
20 La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido fenilacético (34 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (14 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 3,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339).

EJEMPLO 6***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-1H-indol-3-il-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

- 5 La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido indol-3-acético (44 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El producto del título (14 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 3,05 $[M+H]^+$ 378).

EJEMPLO 7***4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-bencenosulfonil-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

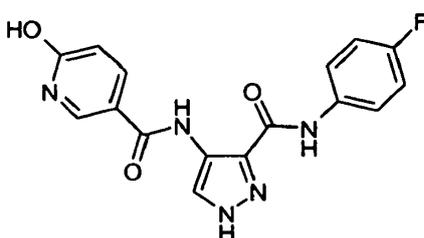
- 10 La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido 2-(fenilsulfonil) acético (50 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (29 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 3,00 $[M+H]^+$ 403).

EJEMPLO 8***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[2-(5-amino-tetrazol-1-il)-acetilamino]-1H-pirazol-3-carboxílico**

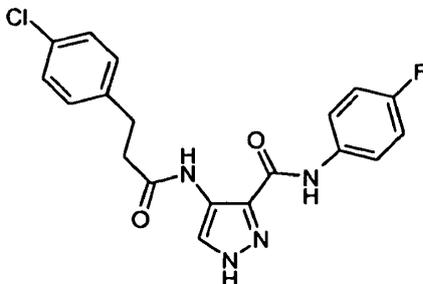
- 15 La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero se usó ácido 5-aminotetrazol-1-acético (36 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (23 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 2,37 $[M+H]^+$ 346).

EJEMPLO 9*

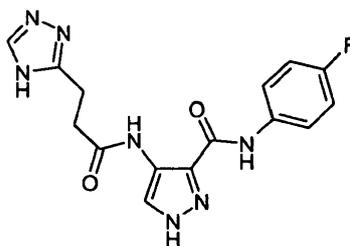
- 20 **N-[3-(4-Fluoro-fenilcarbamoyl)-1H-pirazol-4-il]-6-hidroxi-nicotinamida**



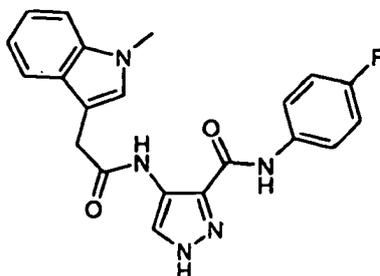
La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido 6-hidroxinicotínico (38 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (17 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 2,32 $[M+H]^+$ 342).

EJEMPLO 10*5 **(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-propionilamino]-1H-pirazol-3-carboxílico**

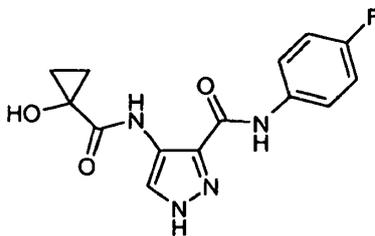
La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido 3-(4-clorofenil)propiónico (46 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (40 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 3,60 $[M+H]^+$ 388).

10 **EJEMPLO 11 *****(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3-4H-[1,2,4]triazol-3-il-propionilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

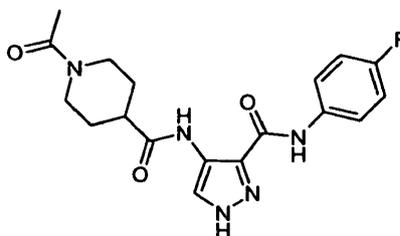
15 La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido 3-triazol-3-il propiónico (36 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (18 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 2,39 $[M+H]^+$ 344).

EJEMPLO 12***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetilamino]-1H-pirazol-3-carboxílico**

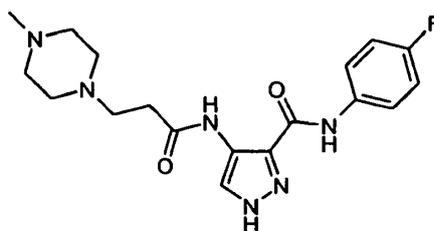
20 La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido N-metil indol-3-acético (48 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (20 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 3,34 $[M+H]^+$ 392).

EJEMPLO 13 ***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico**

- 5 La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido 1-hidroxiciclopropano carboxílico (26 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (24 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 2,55 $[M+H]^+$ 305).

EJEMPLO 14***[3-(4-Fluoro-fenilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico**

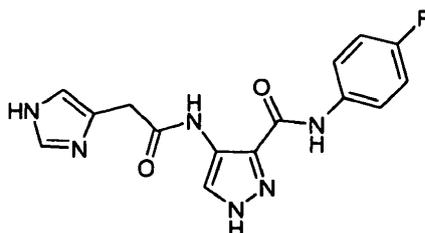
- 10 La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido N-acetilpiperidina acético (43 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (19 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 2,49 $[M+H]^+$ 374).

EJEMPLO 15***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[3-(4-metil-piperacina-1-il)-propionilamino]-1H-pirazol-3-carboxílico**

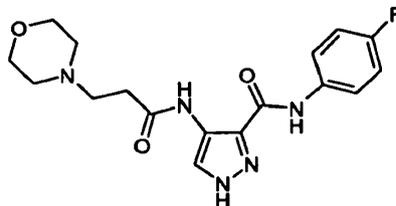
- 15 La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido 4-N-metilpiperacina-1-N-propiónico (31 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (19 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 1,77 $[M+H]^+$ 375).

EJEMPLO 16*

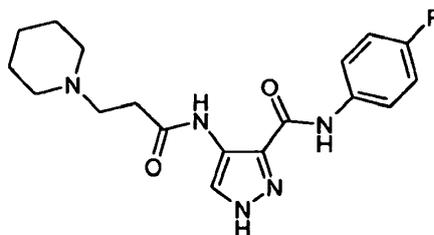
- 20 **(4-Fluorofenil)-amida del ácido 4-(2-1H-imidazol-4-il-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**



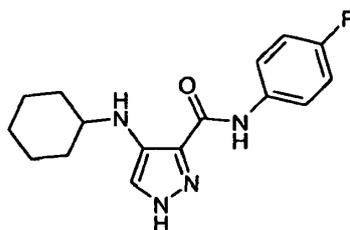
La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido imidazol-4-acético (32 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (35 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 1,82 [M+H]⁺ 329).

EJEMPLO 17*5 **(4-Fluorofenil)-amida del ácido 4-(3-morfolin-4-il-propionilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido 3-morfolin-4-il propiónico (40 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (15 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 1,84 [M+H]⁺ 362).

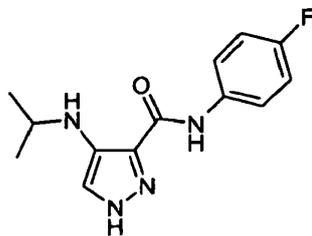
10 **EJEMPLO 18*****(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

15 La reacción se realizó de una manera análoga al Ejemplo 4 pero usando ácido 3-piperidina-4-il propiónico (39 mg; 0,23 mmoles) como el material de partida. El compuesto del título (19 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 1,92 [M+H]⁺ 360).

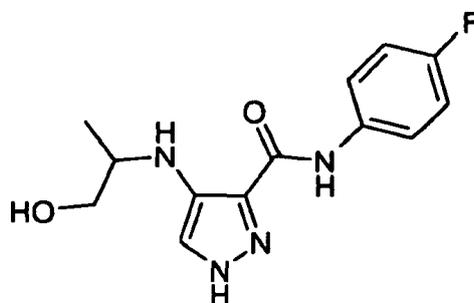
EJEMPLO 19***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-ciclohexilamino-1H-pirazol-3-carboxílico**

20 A una disolución de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (200 mg; 1 mmol) y ciclohexanona (107 mg; 1,1 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadieron tamices moleculares de 3Å (1 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (315 mg; 1,5 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución salina concentrada, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar los 48 mg del producto como una goma gris. (LC/MS: R_t 2,95, [M+H]⁺285).

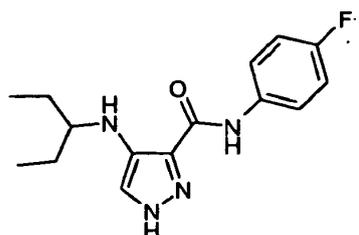
25

EJEMPLO 20***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-isopropilamino-1H-pirazol-3-carboxílico**

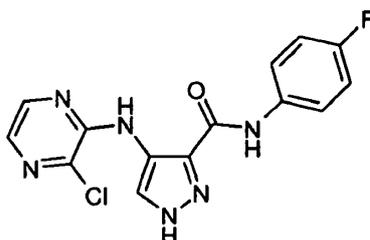
5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 19, pero usando acetona en lugar de ciclohexanona. (LC/MS: R_t 2,08, $[M+H]^+$ 245).

EJEMPLO 21***(4-Fluorofenil)-amida del ácido 4-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

10 El compuesto se preparó de una manera análoga al Ejemplo 19, pero usando hidroxiacetona en lugar de ciclohexanona. $^1\text{HRMN}$ (400MHz, D6-DMSO): 9,9 (1H, br s), 7,8 (2H, dd), 7,3 (1H, s), 7,15 (2H, t), 5,15 (1H, d), 4,7 (1H, br s), 3,4 (2H, m), 3,2 (1H, m), 1,1 (3H, d).

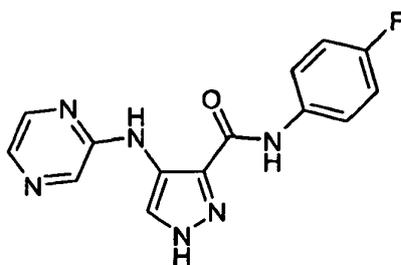
EJEMPLO 22***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(1-etil-propilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

15 El compuesto se preparó de una manera análoga al Ejemplo 19, pero usando 3-pentanona en lugar de ciclohexanona. $^1\text{HRMN}$ (400MHz, D6-DMSO): 12,85 (1h,br s), 9,9 (1H, br s), 7,8 (2H, br t), 7,3 (1H, s), 7,15 (2H, t), 5,0 (1H, d), 2,9 (1H, br m), 1,5 (4H, m), 3,2 (1H, m), 0,9 (6H, t).

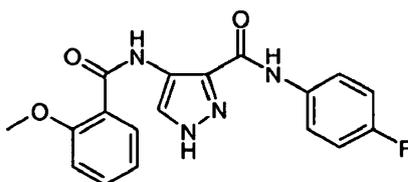
EJEMPLO 23***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3-cloro-piracín-2-ilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

20

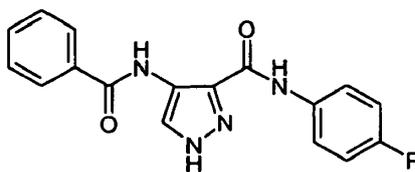
5 Una mezcla de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (50 mg; 0,23 mmoles) y 2,3-dicloropiracina (140 mg; 0,92 mmoles) se calentó a 150°C (50W) durante 20 minutos en un sintetizador con microondas CEM Discover™. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:3 y 1:2). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 15 mg del compuesto del título como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 4,06 M+H]⁺ 332).

EJEMPLO 24***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(piracin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

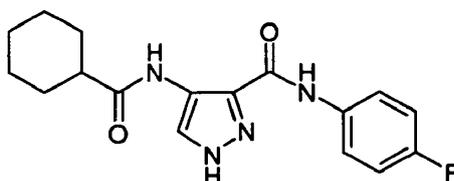
10 El compuesto se preparó de una manera análoga al Ejemplo 23, pero usando 2-cloropiracina en lugar de 2,3-dicloropiracina. (LC/MS: R_t 3,28 [M+H]⁺ 299).

EJEMPLO 25***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

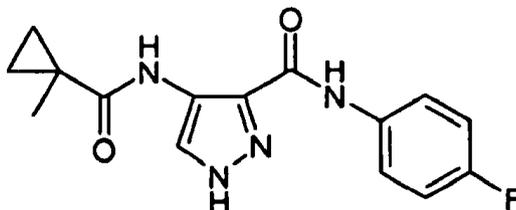
15 Se añadió ácido 2-metoxi-benzoico (38 mg, 0,25 mmoles) a una disolución de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (50 mg, 0,23 mmoles), EDC (53 mg, 0,27 mmoles), y HOBt (37 mg, 0,27 mmoles) en DMF (5ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por LC/MS preparativa y, después de evaporar las fracciones que contienen el producto, rindió el producto como un sólido rosáceo (12 mg, 15%). (LC/MS: R_t 4,00, [M+H]⁺ 354,67).

EJEMPLO 26***20 Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-benzoilamino-1H-pirazol-3-carboxílico**

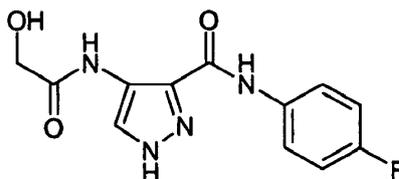
El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 25 usando ácido benzoico (31 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido rosa (26 mg, 35%). (LC/MS: R_t 3,96, [M+H]⁺ 324,65).

EJEMPLO 27***25 Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(ciclohexanocarbonil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

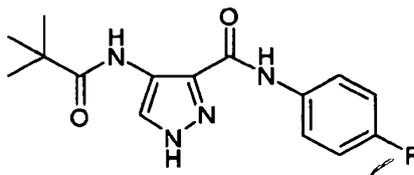
El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 25 usando ácido ciclohexanocarboxílico (32 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido rosa (28 mg, 37%). (LC/MS: R_t 4,16, $[M+H]^+$ 330,70).

EJEMPLO 28 *5 **Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(1-metil-ciclopropanocarboxil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico**

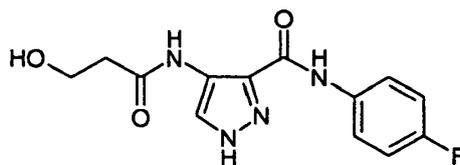
El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 25 usando ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico (25 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido rosa (24 mg, 35%). (LC/MS: R_t 3,72, $[M+H]^+$ 302,68).

10 **EJEMPLO 29*****Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-hidroxi-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

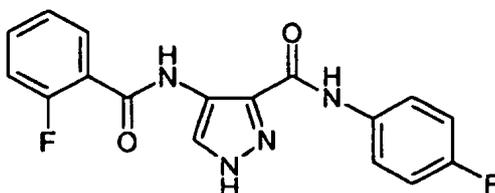
15 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 25 usando ácido hidroxi-acético (19 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (26 mg, 41%). (LC/MS: R_t 2,65, $[M+H]^+$ 278,61).

EJEMPLO 30***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2,2-dimetil-propionilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

20 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 25 usando ácido 2,2-dimetil-propiónico (26 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido rosa (21 mg, 30%). (LC/MS: R_t 3,83, $[M+H]^+$ 304,68).

EJEMPLO 31 ***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-propionilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

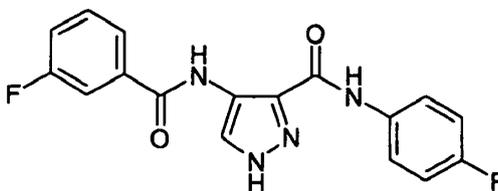
25 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 25 usando ácido 3-hidroxi-propiónico (75,1 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido beige (5 mg, 8%). (LC/MS: R_t 2,58, $[M+H]^+$ 292,65).

EJEMPLO 32***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-fluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

- 5 Se añadió ácido 2-fluorobenzoico (36 mg, 0,25 mmoles) a una disolución de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (50 mg, 0,23 mmoles), EDC (53 mg, 0,27 mmoles), y HOBt (37 mg, 0,27 mmoles) en DMSO (1ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se purificó por LC/MS preparativa. La evaporación de las fracciones que contienen el producto rindió el producto como un sólido blanco (15 mg, 19 %). (LC/MS: R_t 3,91, $[M+H]^+$ 342,66).

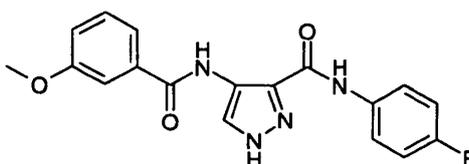
EJEMPLO 33. *

- 10 **Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

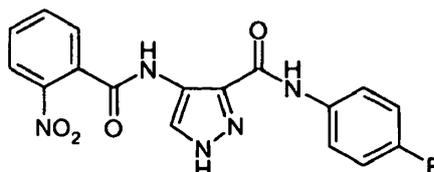


El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 3-fluorobenzoico (36 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (19 mg, 24%). (LC/MS: R_t 4,03, $[M+H]^+$ 342,67).

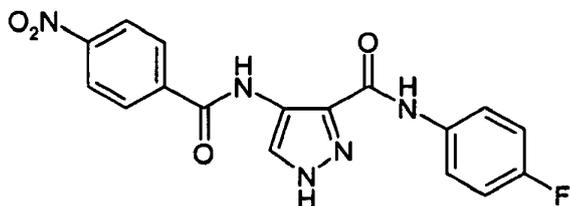
- 15 **EJEMPLO 34***

Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

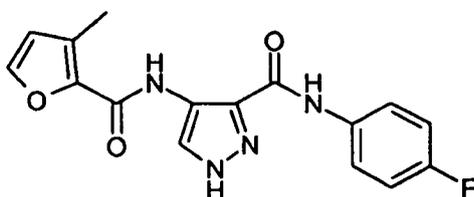
- 20 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 3-metoxi-benzoico (39 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (20 mg, 25%). (LC/MS: R_t 3,97, $[M+H]^+$ 354,68).

EJEMPLO 35***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-nitro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

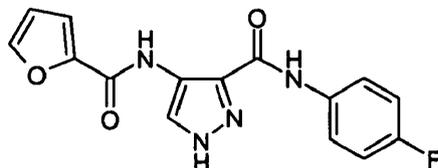
- 25 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 2-nitrobenzoico (43 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (17 mg, 20%). (LC/MS: R_t 3,67, $[M+H]^+$ 369,66).

EJEMPLO 36***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(4-nitro-benzoil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

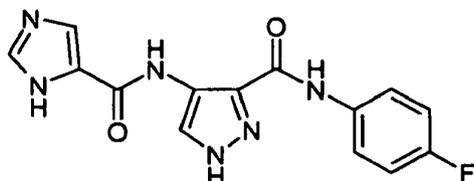
5 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 4-nitrobenzoico (43 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (15 mg, 18%). (LC/MS: R_t 3,98, $[M+H]^+$ 369,63).

EJEMPLO 37***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(3-metil-furan-2-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico**

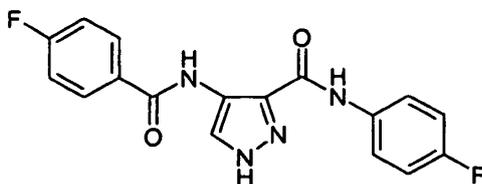
10 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 3-metil-2-furoico (32 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (15 mg, 20%). (LC/MS: R_t 3,86, $[M+H]^+$ 328,68).

EJEMPLO 38***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(furan-2-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico**

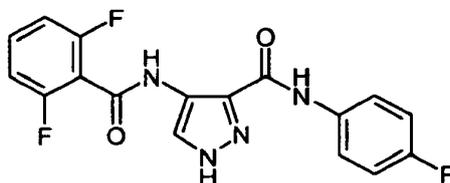
15 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 2-furoico (29 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (18 mg, 25%). (LC/MS: R_t 3,56, $[M+H]^+$ 314,64).

EJEMPLO 39***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(3H-imidazol-4-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico**

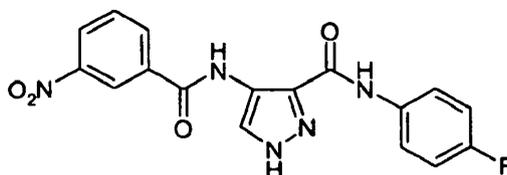
20 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (29 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (16 mg, 22%). (LC/MS: R_t 2,59, $[M+H]^+$ 314,65).

EJEMPLO 40***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(4-fluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

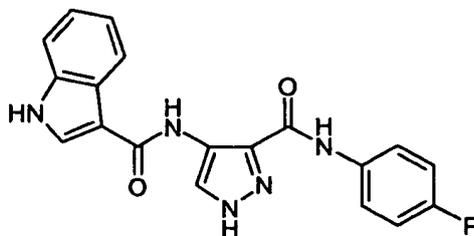
5 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 4-fluorobenzoico (36 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido de color crema (23 mg, 29%). (LC/MS: R_t 4,00, $[M+H]^+$ 342,67).

EJEMPLO 41 ***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

10 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 2,6-difluorobenzoico (40 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido de color crema (25 mg, 30%). (LC/MS: R_t 3,76, $[M+H]^+$ 360,66).

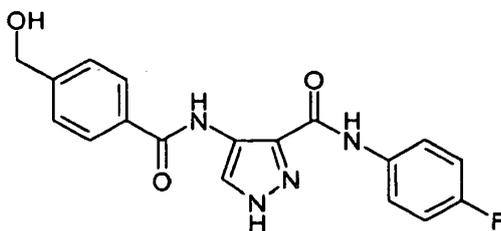
EJEMPLO 42***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3-nitro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

15 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 3-nitrobenzoico (43 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido de color crema (15 mg, 18%). (LC/MS: R_t 3,94, $[M+H]^+$ 369,65).

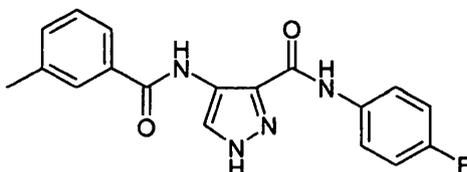
EJEMPLO 43***20 Síntesis de [3-(4-Fluoro-fenilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico**

El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido indol-3-carboxílico (41 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido de color rojo (14 mg, 17%). (LC/MS: R_t 3,60, $[M+H]^+$ 363,66).

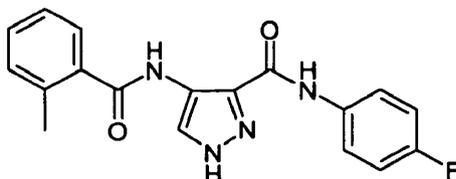
25

EJEMPLO 44***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(4-hidroximetil-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

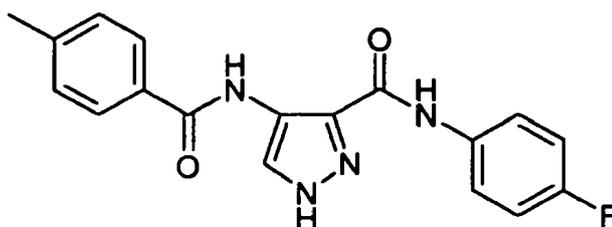
5 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 4-hidroximetilbenzoico (39 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (19 mg, 23%). (LC/MS: R_t 3,12, $[M+H]^+$ 354,68).

EJEMPLO 45***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3-metil-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

10 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 3-metilbenzoico (35 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanquecino (21 mg, 27%). (LC/MS: R_t 4,13, $[M+H]^+$ 338,71).

EJEMPLO 46***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-metil-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

15 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 2-metilbenzoico (35 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanquecino (20 mg, 26%). (LC/MS: R_t 4,05, $[M+H]^+$ 338,69).

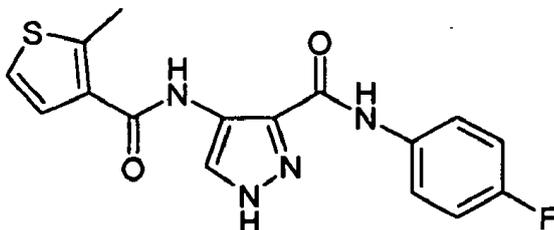
EJEMPLO 47***20 Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(4-metil-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 32 usando ácido 4-metilbenzoico (35 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanquecino (19 mg, 24%). (LC/MS: R_t 4,16, $[M+H]^+$ 338,70).

25

EJEMPLO 48*

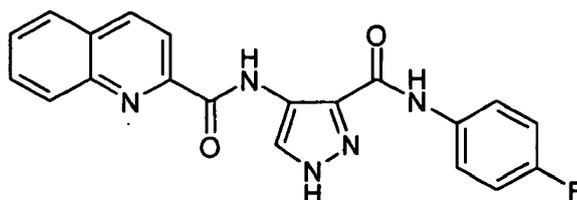
Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(2-metil-tiofeno-3-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico



5 Se añadió ácido 2-metil-3-tiofenocarboxílico (36 mg, 0,25 mmoles) a una disolución de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 2B) (50 mg, 0,23 mmoles), EDC (53 mg, 0,27 mmoles), y HOBt (37 mg, 0,27 mmoles) en DMSO (1ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua (30 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó y se secó por aspiración. El compuesto del título se obtuvo como un sólido beige (15 mg, 19%). (LC/MS: R_t 4,08, $[M+H]^+$ 344,67).

10 **EJEMPLO 49***

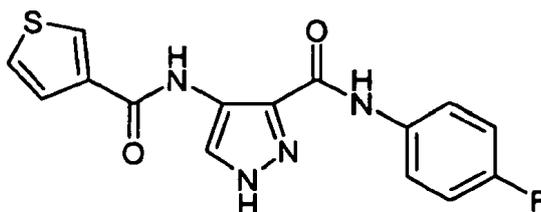
Síntesis de [3-(4-Fluoro-fenilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido quinolina-2-carboxílico



El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 48 usando ácido quináldico (44 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido marrón (16 mg, 19%). (LC/MS: R_t 4,29, $[M+H]^+$ 375,66).

15 **EJEMPLO 50***

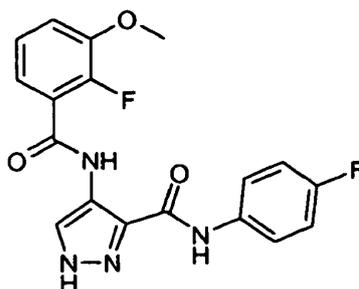
Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(tiofeno-3-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico



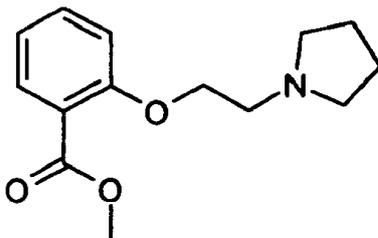
20 El experimento se realizó de una manera análoga a la del Ejemplo 48 usando ácido tiofeno-3-carboxílico (33 mg, 0,25 mmoles) como ácido de partida. El producto se aisló como un sólido beige (15 mg, 20%). (LC/MS: R_t 3,77, $[M+H]^+$ 330,61).

EJEMPLO 51*

Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-fluoro-3-metoxibenzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



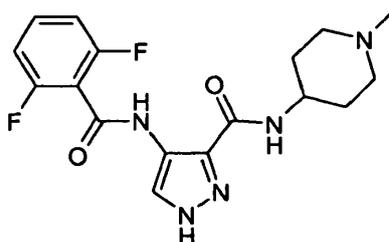
Se agitaron ácido 2-Fluoro-3-metoxibenzoico (0,047 g, 0,28 mmoles), (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 2B) (0,055 g, 0,25 mmoles), EDC (0,58 g, 0,30 mmoles) y HOBt (0,041 g, 0,30 mmoles) a temperatura ambiente en DMSO (1,25 ml) durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (0,058 g, 63 %). (LC/MS: R_t 3,99, $[MH]^+$ 372,98).

EJEMPLO 52***Síntesis de 4-Fluorofenilamida del ácido 4-[2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoilamino]-1H-pirazol-3-carboxílico****52A Éster metílico del ácido 2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico**

Se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,404 g, 2 mmoles) gota a gota a una disolución de trifetilfosfina (0,524 g, 2 mmoles) en THF (10 ml). Se añadió salicilato de metilo (0,304 g, 2 mmoles) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 1,2-hidroxietil pirrolidina (0,230 g, 2 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas adicionales. La disolución resultante se redujo *in vacuo* y se sometió a cromatografía flash en columna, eluyendo con hexano: acetato de etilo (5:1, 1:1) y acetato de etilo: metanol (4:1) para proporcionar el producto como un aceite amarillo claro (0,104 g, 21 %). (LC/MS: R_t 0,69, 1,62, $[MH]^+$ 250,02).

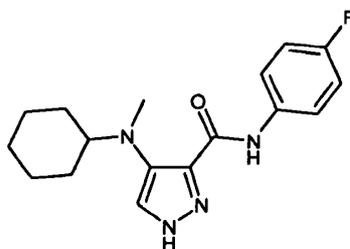
52B 4-Fluorofenilamida del ácido 4-[2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoilamino]-1H-pirazol-3-carboxílico

Se trató el éster metílico del ácido 2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico (0,104 g, 0,42 mmoles) con NaOH acuoso 2 M (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se redujo *in vacuo* y se formó un azeótropo con tolueno (3 x 5 ml). Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se llevó a pH 5 usando HCl 1M acuoso. La disolución resultante se redujo *in vacuo* y se formó un azeótropo con tolueno (3 x 5 ml) para proporcionar un sólido blanco, que se combinó con (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 2B) (0,055 g, 0,25 mmoles), EDC (0,058 g, 0,3 mmoles) y HOBt (0,041g, 0,3 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente en DMSO (3 ml) durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (0,015 g, 14 %). (LC/MS: R_t 2,18, $[MH]^+$ 438,06).

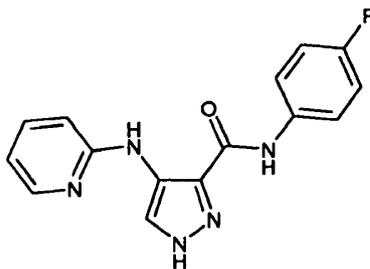
EJEMPLO 53**Síntesis de (1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

Una mezcla de ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (134 mg, 0,50 mmoles), 4-amino-N-metilpiperidina (50,0 μ l, 0,45 mmoles), EDAC (104 mg, 0,54 mmoles) y HOBt (73,0 mg, 0,54 mmoles) en DMF (3 ml)

5 se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se redujo *in vacuo*, el residuo se recogió en EtOAc y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y disolución salina concentrada. La parte orgánica se secó (MgSO₄) y se redujo *in vacuo* para proporcionar (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco (113 mg, 69%). (LC/MS: R_t 2,52, [M+H]⁺ 364,19).

EJEMPLO 54***Síntesis de (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(ciclohexil-metil-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

10 Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto del Ejemplo 19 por alquilaciones reductoras sucesivas usando en primer lugar ciclohexanona y después formaldehído. (LC/MS: R_t 2,77 [MH]⁺ 316,71).

EJEMPLO 55***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

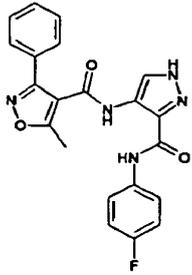
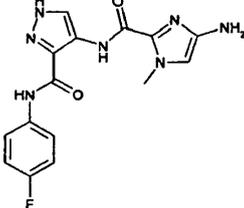
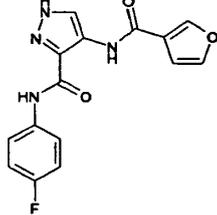
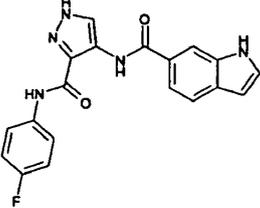
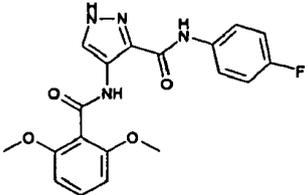
15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto del Ejemplo 23. (LC/MS: R_t 2,07 [MH]⁺ 298,03).

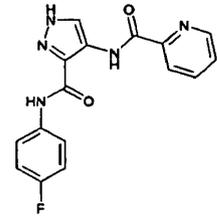
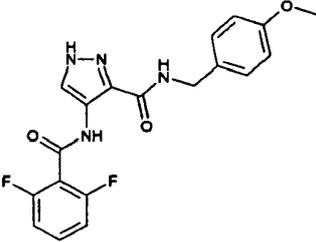
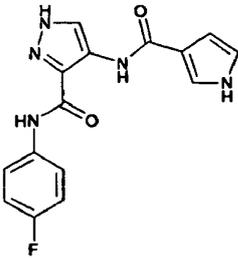
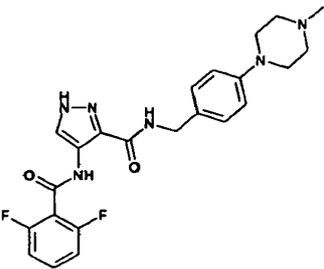
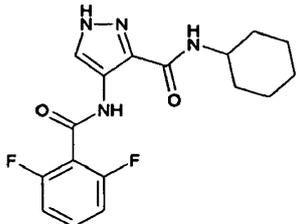
EJEMPLOS 56 – 81

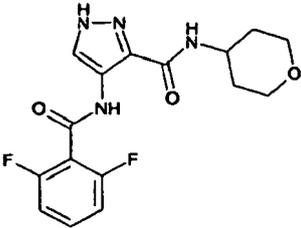
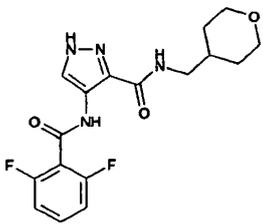
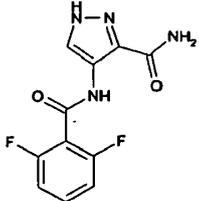
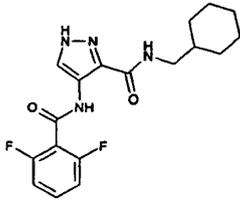
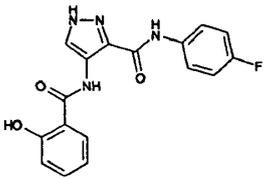
Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores o métodos análogos a éstos, o mediante la realización de transformaciones químicas usando los compuestos descritos en los ejemplos anteriores y métodos sintéticos muy conocidos para el experto en la técnica, se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 3.

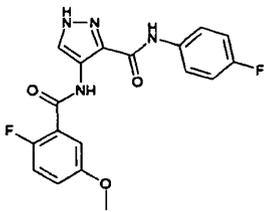
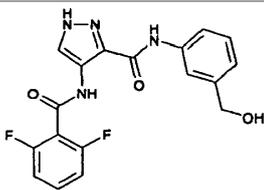
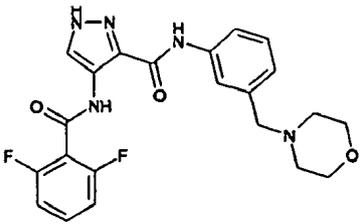
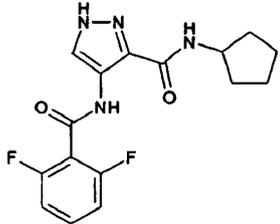
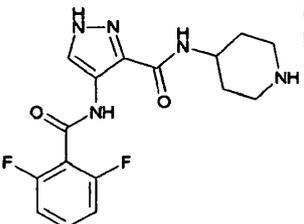
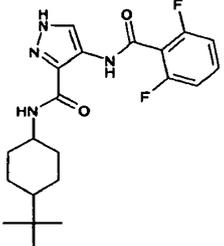
20

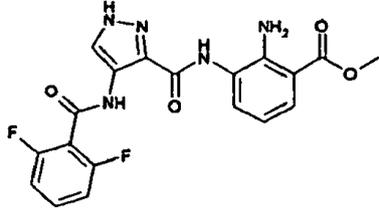
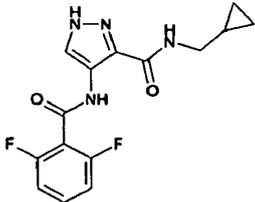
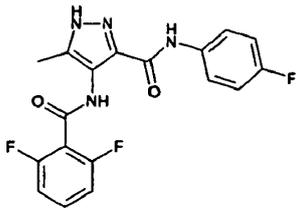
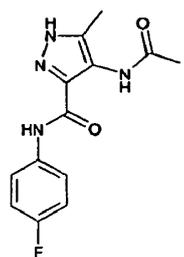
Tabla 3

Ejemplo No.	Estructura	Preparado usando un método análogo al Ejemplo No	Diferencias con el Ejemplo?	LCMS
56*		4		R _t 3,20 min [M+H] ⁺ 406,07
57*		4	Después eliminación del grupo protector t- Boc con TFA como se describe en el Ejemplo 82	R _t 2,35 min m/z 343,72
58*		4	Se usó DMSO en lugar de DMF como disolvente	R _t 3,51 min m/z 314,62
59*		4	Se usó DMSO en lugar de DMF como disolvente	R _t 3,79 min m/z 363,67
60*		48	Purificado por cromatografía en columna usando eluyente EtOAc: Éter de petróleo	R _t 3,68 min m/z 384,69

Ejemplo No.	Estructura	Preparado usando un método análogo al Ejemplo No	Diferencias con el Ejemplo?	LCMS
61*		48	Purificado por cromatografía en columna usando eluyente EtOAC: Éter de petróleo	R _t 3,61 min m/z 326,10
62*		48	Purificado por cromatografía en columna usando eluyente EtOAC: Éter de petróleo	R _t 3,51 min m/z 387,11
63*		48		R _t 3,11 min m/z 313,65
64*		48	Purificado por cromatografía en columna usando eluyente EtOAC: Éter de petróleo	R _t 2,20 min m/z 455,19
65		53		R _t 3,95 min m/z 349,09

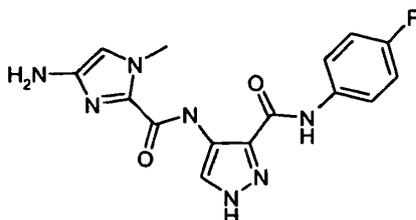
Ejemplo No.	Estructura	Preparado usando un método análogo al Ejemplo No	Diferencias con el Ejemplo?	LCMS
66		48	Purificado por cromatografía en columna usando eluyente EtOAC: Éter de petróleo	R _t 2,39 min m/z 351,07
67		48	Purificado por cromatografía en columna usando eluyente EtOAC: Éter de petróleo	R _t 2,83 min m/z 365,13
68*		Eliminación del grupo PMB del compuesto del Ejemplo 62 usando TFA-anisol		R _t 2,10 min m/z 266,97
69		48	Se usó DMF en lugar de DMSO como disolvente	R _t 3,22 min m/z 363,10
70*		48		R _t 4,48 min m/z 358,96
71*		48		R _t 3,93 min m/z 340,96

Ejemplo No.	Estructura	Preparado usando un método análogo al Ejemplo No	Diferencias con el Ejemplo?	LCMS
72*		48		R _t 4,11 min m/z 373,01
73*		48	Se usó DMF en lugar de DMSO como disolvente	R _t 2,56 min m/z 373,05
74*		Obtenido por oxidación y aminación reductora del Ejemplo 73		R _t 1,99 min m/z 442,09
75		53	Purificado por cromatografía en columna usando eluyente DCM:MeOH (1:0 a 19:1)	R _t 3,65 min m/z 335,03
76		25	Purificado por cromatografía en columna. Después, eliminación del grupo protector t-Boc con acetato de etilo/HCl saturado	R _t 1,57 min m/z 350,10
77		53		R _t 5,05 min m/z 405,14

Ejemplo No.	Estructura	Preparado usando un método análogo al Ejemplo No	Diferencias con el Ejemplo?	LCMS
78*		53		R _t 2,87 min m/z 416,07
79		53	Purificado por cromatografía en columna usando eluyente EtOAC: Éter de petróleo (1:1)	R _t 3,41 min m/z 321,03
80*		2A, 2B y 53	Ácido 5-metil-pirazol-1H-3-carboxílico disponible comercialmente usado como material de partida. Purificado por cromatografía en columna usando eluyente EtOAC: Hexano (1:3 a 1:1)	R _t 3,42 min m/z 375,05
81*		2C	Purificado por cromatografía en columna usando eluyente EtOAC: Hexano (1:1 a 1:0)	R _t 2,37 min m/z 277,04

EJEMPLO 82*

(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(4-amino-1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico

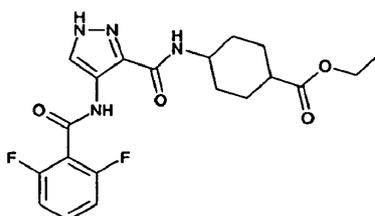


Se añadió ácido trifluoroacético (200 μ l) a una suspensión agitada de éster terc-butílico del ácido {2-[3-(4-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}-carbámico (30 mg) en diclorometano (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y se volvió a evaporar con tolueno (2 x 10 ml). El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó en vacío para proporcionar 15 mg de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanquecino. (LC/MS: $[M+H]^+$ 343,72).

EJEMPLO 83

Síntesis del ácido 4-[[4-(2,6-Difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico

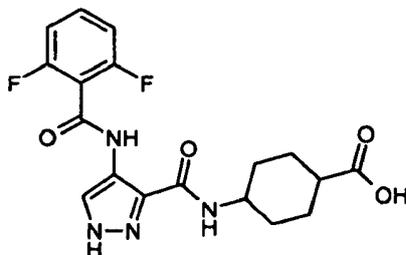
83A. Éster etílico del ácido 4-[[4-(2,6-Difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico



Se añadió lentamente cloruro de tionilo (0,32 ml, 4,40 mmoles) a una mezcla de ácido 4-aminociclohexanocarboxílico (572 mg, 4,00 mmoles) en EtOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se redujo *in vacuo*, se formó un azeótropo con tolueno, para proporcionar el éster etílico correspondiente (650 mg) como un sólido claro.

Una mezcla del éster etílico (103 mg, 0,60 mmoles), ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (134 mg, 0,50 mmoles), EDC (115 mg, 0,60 mmoles) y HOBt (81 mg, 0,60 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se redujo *in vacuo*, el residuo se recogió en EtOAc y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y disolución salina concentrada. La parte orgánica se secó ($MgSO_4$) y se redujo *in vacuo* para proporcionar éster etílico del ácido 4-[[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico (112 mg).

83B. Ácido 4-[[4-(2,6-Difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico



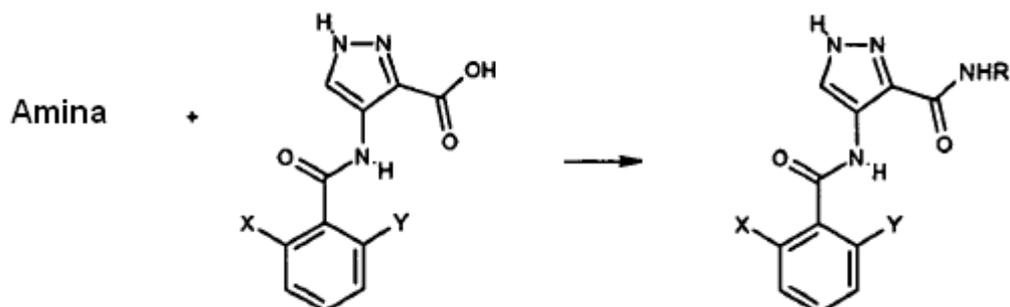
Una mezcla del éster (45 mg) (de 83A) en MeOH (2,5 ml) y NaOH 2M acuoso (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron *in vacuo*, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se llevó a pH 5 usando HCl 1M acuoso. El precipitado formado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/MeOH (1:0 - 9:1) para proporcionar ácido 4-[[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico (11 mg) como un sólido blanco y mezcla de los isómeros *cis-trans*. (LC/MS: R_t 2,78 y 2,96, $[M+H]^+$ 393,09).

30

EJEMPLOS 84 - 152

Procedimiento General A

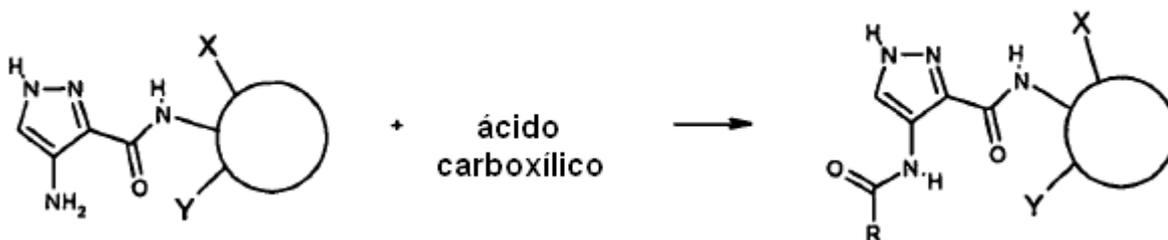
Preparación de la Amida de Ácido Pirazol Carboxílico



- 5 Una mezcla del ácido benzoilamino-1H-pirazol-3-carboxílico apropiado (0,50 mmoles), EDAC (104 mg, 0,54 mmoles), HOBt (73,0 mg, 0,54 mmoles) y la amina correspondiente (0,45 mmoles) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se redujo *in vacuo*, el residuo se recogió en EtOAc y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y disolución salina concentrada. La parte orgánica se secó (MgSO₄) y se redujo *in vacuo* para proporcionar el producto deseado.

10 Procedimiento General B

Preparación de la Amida de Amino-Pirazol



- 15 A una disolución agitada de la amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico apropiada (0,23 mmoles), EDAC (52 mg; 0,27 mmoles) y HOBt (37 mg; 0,27 mmoles) en 5 ml de N,N-dimetilformamida se añadió el ácido carboxílico correspondiente (0,25 mmoles), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por LC/MS preparativa para proporcionar el producto.

Procedimiento General C

Desprotección del Nitrógeno del Anillo de Piperidina por Eliminación del Grupo terc-Butoxicarbonilo

- 20 Un producto del Procedimiento A o Procedimiento B que contiene un grupo piperidina que presenta un grupo protector N-terc-butoxicarbonilo (t-Boc) (40 mg) se trató con acetato de etilo/HCl saturado, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un sólido precipitó de la mezcla de reacción, que se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar 25 mg de producto (LC/MS: [M+H]⁺364).

Procedimiento L

Preparación de los Materiales de Partida Amina

- 25 El método siguiente se usó para preparar las aminas siguientes:

4-tiomorfolina-4-il-ciclohexilamina;

4-(1,1-dioxo-tiomorfolina-4-il)-ciclohexilamina;

N- (tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexano-1,4-diamina;

4-(4-metil-piperacín-1-il)-ciclohexilamina;

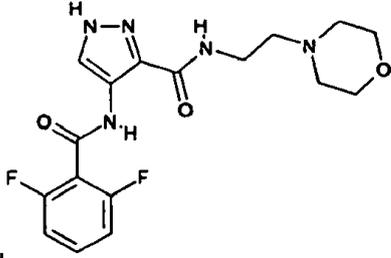
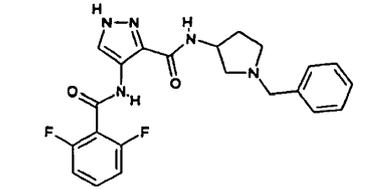
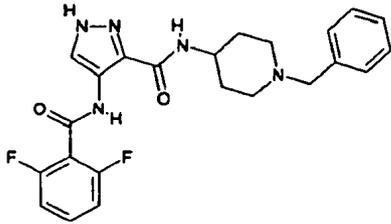
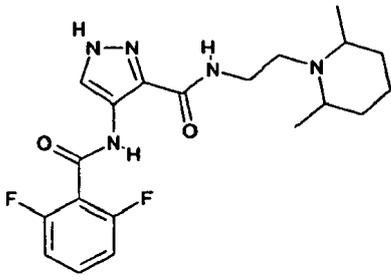
1'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ilamina; y

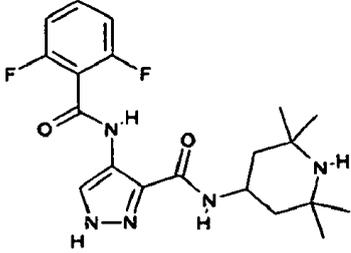
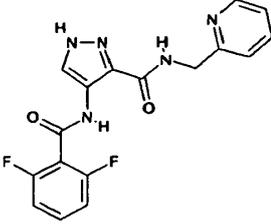
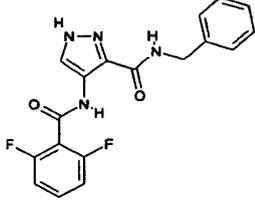
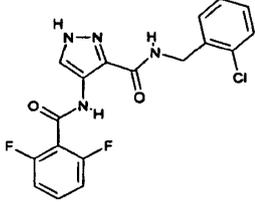
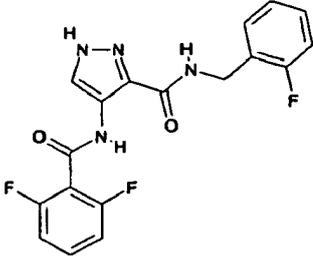
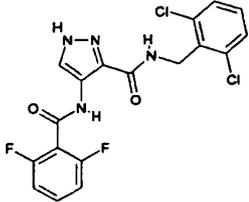
4-morfolin-4-il-ciclohexilamina.

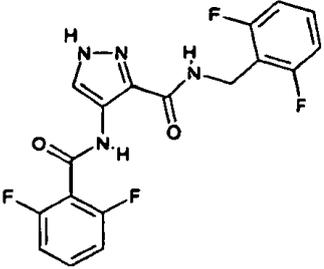
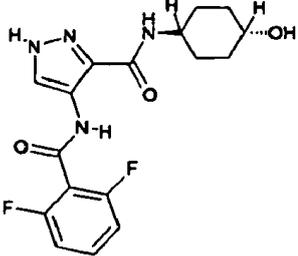
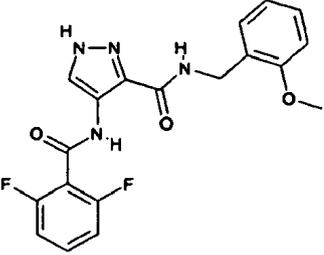
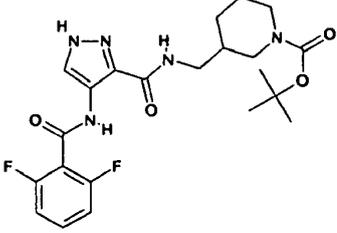
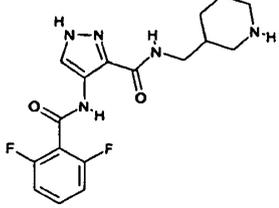
5 Una disolución de N-4-Boc-aminociclohexanona (0,5 g, 2,3 mmoles) en THF (10 ml) se trató con la amina apropiada, por ejemplo, tiomorfolina (0,236 g, 2,3 mmoles), y triacetoxiborohidruro de sodio (0,715 g, 2,76 mmoles) y ácido acético (0,182 ml). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con carbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para proporcionar un sólido blanco que se usó sin más purificación en la etapa siguiente. El sólido blanco se trató con HCl/EtOAc saturado, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se evaporó a sequedad y se volvió a evaporar con tolueno. Las aminas resultantes se aislaron como la sal hidrocloreto. (LC/MS: R_t 1,75, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 201).

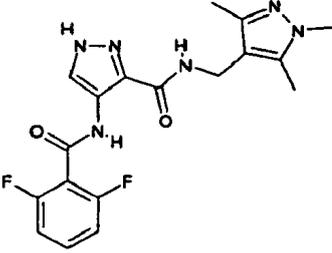
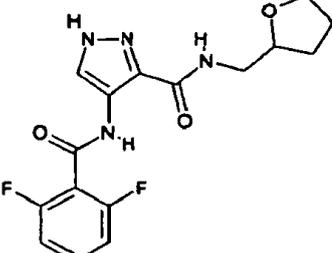
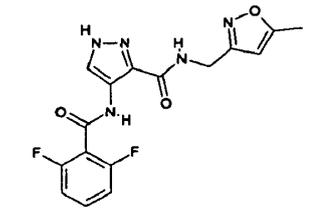
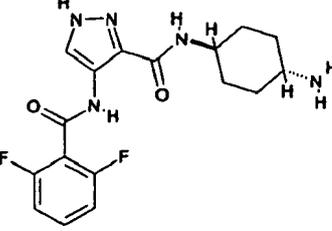
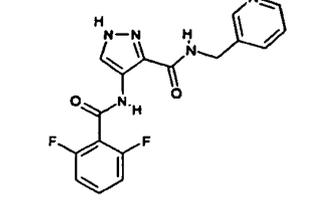
10 Siguiendo los Procedimientos Generales A, B, C y L, modificados cuando se indica, se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 4.

Tabla 4

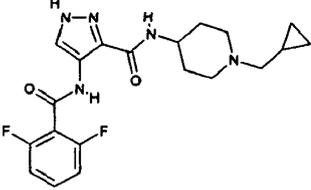
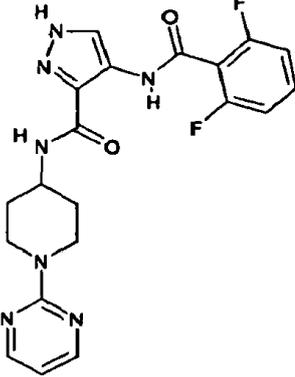
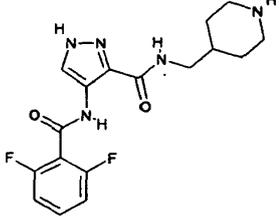
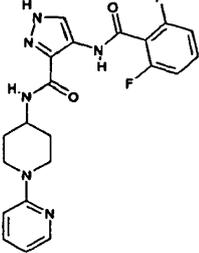
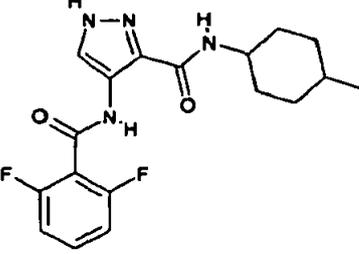
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
84		Procedimiento A	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 380 R_t 1,42
85		Procedimiento A	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 426 R_t 1,93
86		Procedimiento A	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 440 R_t 1,87
87		Procedimiento A	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 406 R_t 2,78

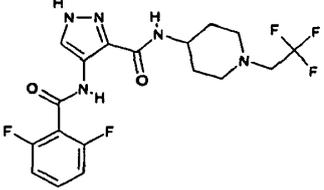
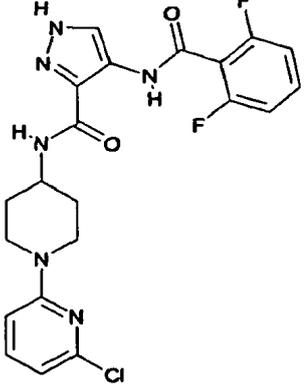
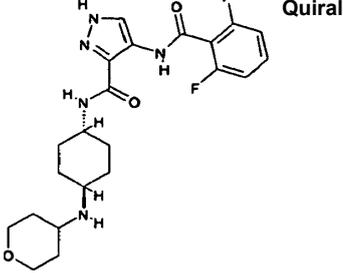
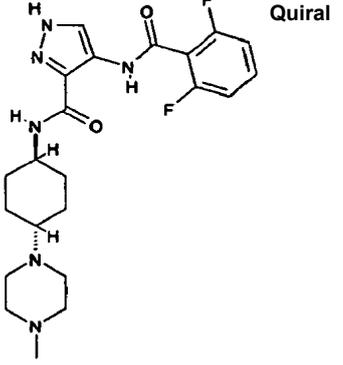
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
88		Procedimiento A	[M+H] ⁺ 406 R _t 2,55
89*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 358 R _t 1,98
90*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 357 R _t 3,37
91*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 391 R _t 3,16
92*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 375 R _t 3,02
93*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 425 R _t 3,27

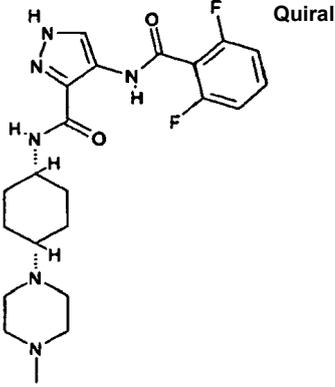
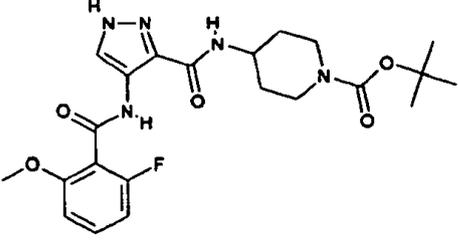
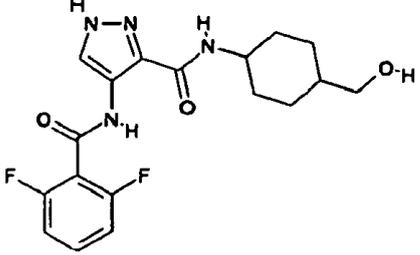
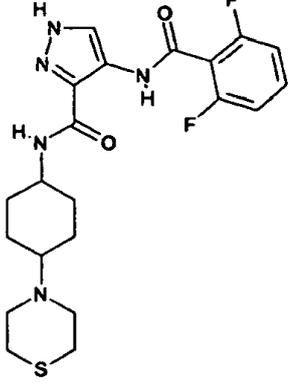
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
94*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 393 R _t 3,01
95		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 365 R _t 2,22
96*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 387 R _t 3,05
97		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 464 R _t 3,17
98		Procedimiento C usando el producto del Ejemplo 97 como material de partida	[M+H] ⁺ 364 R _t 1,76

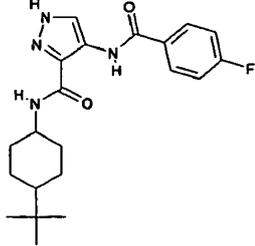
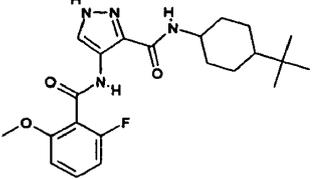
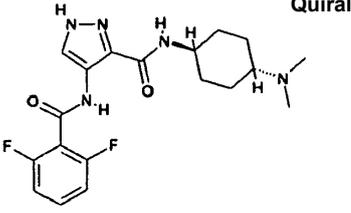
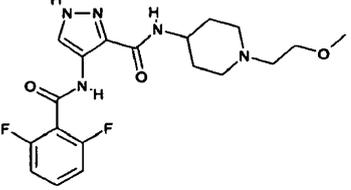
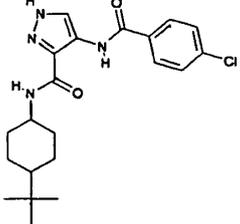
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
99*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 389 R _t 2,36
100		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 351 R _t 2,55
101*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 362 R _t 2,63
102		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF Amina de partida preparada según el Procedimiento L	[M+H] ⁺ 364 R _t 1,75
103*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 358 R _t 3,2

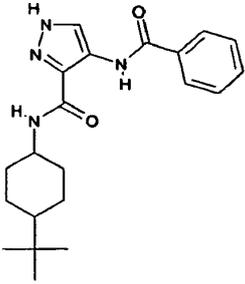
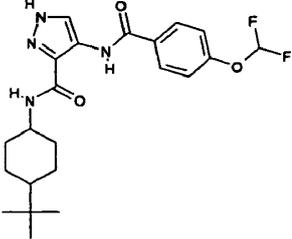
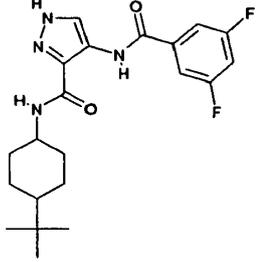
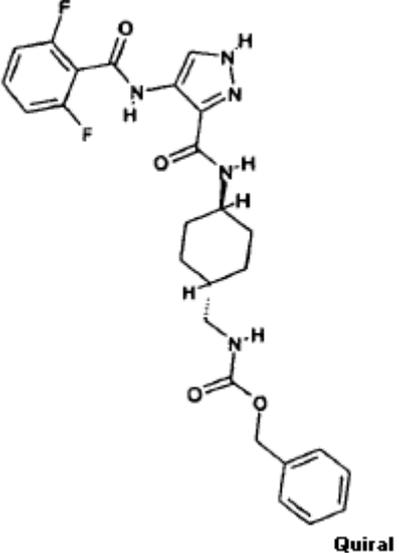
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
104*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 358 R _t 1,77
105*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 344 R _t 2,71
106		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 392 R _t 2,57
107*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 347 R _t 2,8
108*		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 371 R _t 3,1

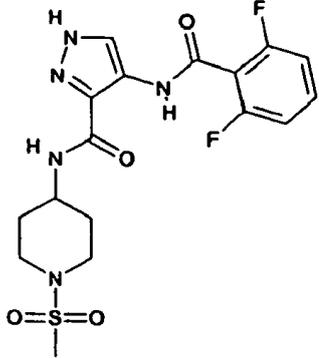
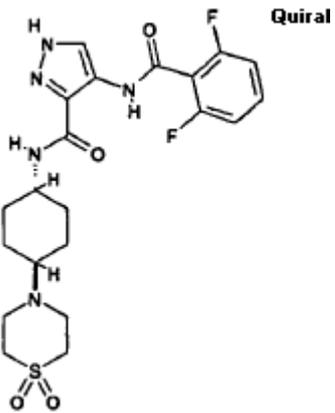
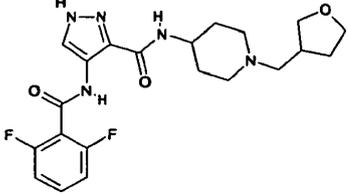
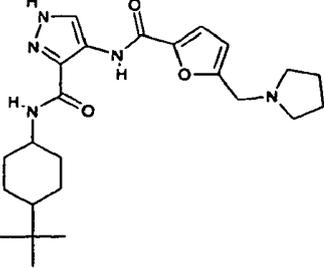
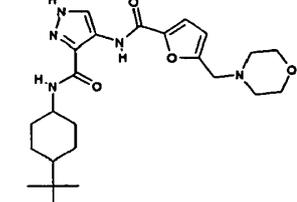
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
109		Procedimiento A Et ₃ N 1 equiv., DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 404 R _t 2,7
110*		Procedimiento A Et ₃ N 2 equiv., HOAt en lugar de HOBt, DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 428 R _t 2,63
111		Procedimiento A seguido de Procedimiento C Et ₃ N 2 equiv., HOAt en lugar de HOBt, DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 364 R _t 1,75
112		Procedimiento A Et ₃ N 2 equiv., HOAt en lugar de HOBt, DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 427 R _t 2,71
113		Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt, DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 363 R _t 3,34

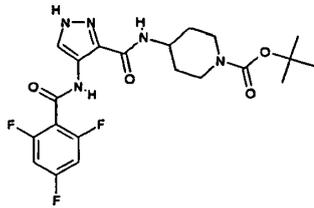
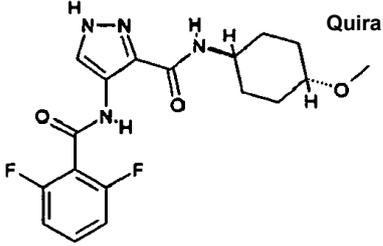
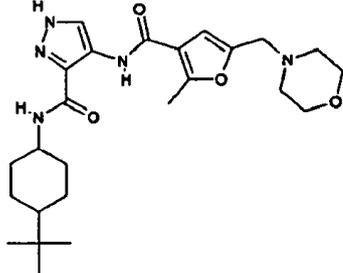
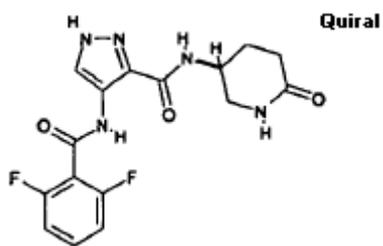
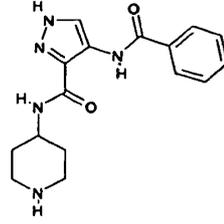
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
114		Procedimiento A Et ₃ N 2 equiv., HOAt en lugar de HOBt, DMSO en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 432 R _t 2,63
115		Procedimiento A	[M+H] ⁺ 461 R _t 3,3
116		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF, Et ₃ N 2 equiv Amina de partida preparada según el Procedimiento L	[M+H] ⁺ 448 R _t 1,87
117		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF, Et ₃ N 2 equiv Amina de partida preparada según el Procedimiento L	[M+H] ⁺ 447 R _t 1,65

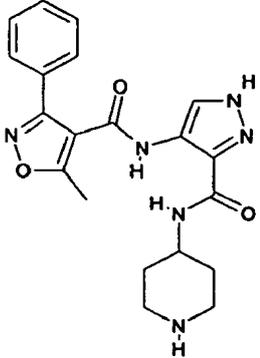
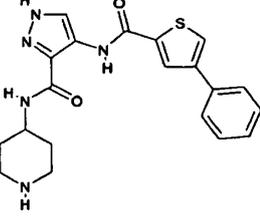
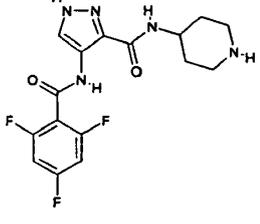
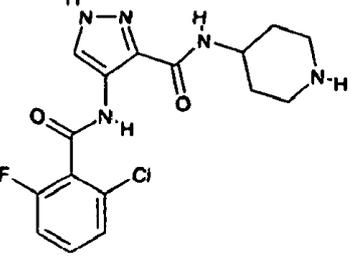
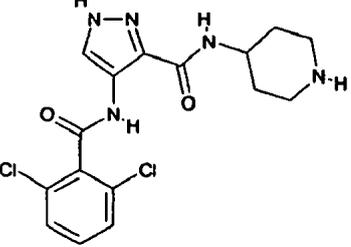
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
118	 <p>Quiral</p>	Procedimiento A DMSO en lugar de DMF, Et ₃ N 2 equiv Amina de partida preparada según el Procedimiento L	[M+H] ⁺ 447 R _t 1,72
119		Procedimiento B	[M+H] ⁺ 462 R _t 2,97
120		Procedimiento A N-etil-morfolina (NEM) 2 equiv	[M+H] ⁺ 379 R _t 2,45
121		Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt, Et ₃ N 2 equiv Amina de partida preparada según el Procedimiento L	[M+H] ⁺ 450 R _t 1,97

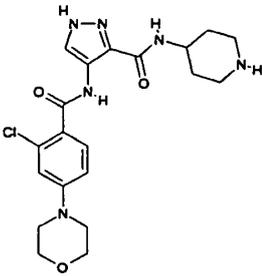
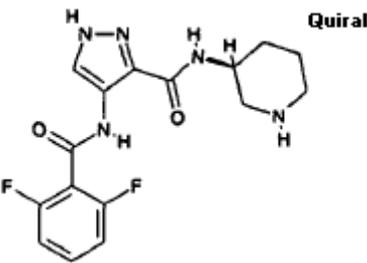
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
122		Procedimiento B	[M+H] ⁺ 387 R _t 3,83
123		Procedimiento B	[M+H] ⁺ 417 R _t 3,65
124		Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt, Et ₃ N 2 equiv	[M+H] ⁺ 392 R _t 1,85
125		Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt, Et ₃ N 2 equiv	[M+H] ⁺ 408 R _t 1,82
126		Procedimiento B	[M+H] ⁺ 403 R _t 4,02

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
127		Procedimiento B	[M+H] ⁺ 369 R _t 3,78
128		Procedimiento B	[M+H] ⁺ 435 R _t 3,83
129		Procedimiento B	[M+H] ⁺ 405 R _t 3,96
130	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt	[M+H] ⁺ 512 R _t 3,1

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
131		<p>Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt,</p>	<p>$[M+H]^+$ 428 R_t 2,45</p>
132		<p>Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt, Et₃N 2 equiv. Isómeros cis y trans separados después de la etapa de acoplamiento de la amida Amina de partida preparada según el Procedimiento L</p>	<p>$[M+H]^+$ 482 R_t 1,96</p>
133		<p>Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt, DMSO en lugar de DMF</p>	<p>$[M+H]^+$ 434 R_t 2,3</p>
134		<p>Procedimiento B</p>	<p>$[M+H]^+$ 442 R_t 2,39</p>
135		<p>Procedimiento B</p>	<p>$[M+H]^+$ 458 R_t 2,26</p>

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
136		<p>Procedimiento B HOAt en lugar de HOBT,</p>	<p>[M+H]⁺ 468 R_t 3,07</p>
137		<p>Procedimiento A Et₃N 2 equiv., HOAt en lugar de HOBT,</p>	<p>[M+H]⁺ 379 R_t 2,6</p>
138		<p>Procedimiento B</p>	<p>[M+H]⁺ 472 R_t 2,40</p>
139		<p>Procedimiento A Et₃N 2 equiv., HOAt en lugar de HOBT, DMSO en lugar de DMF</p>	<p>[M+H]⁺ 364 R_t 2,1</p>
140		<p>Procedimiento B seguido de Procedimiento C</p>	<p>[M+H]⁺ 314 R_t 1,78</p>

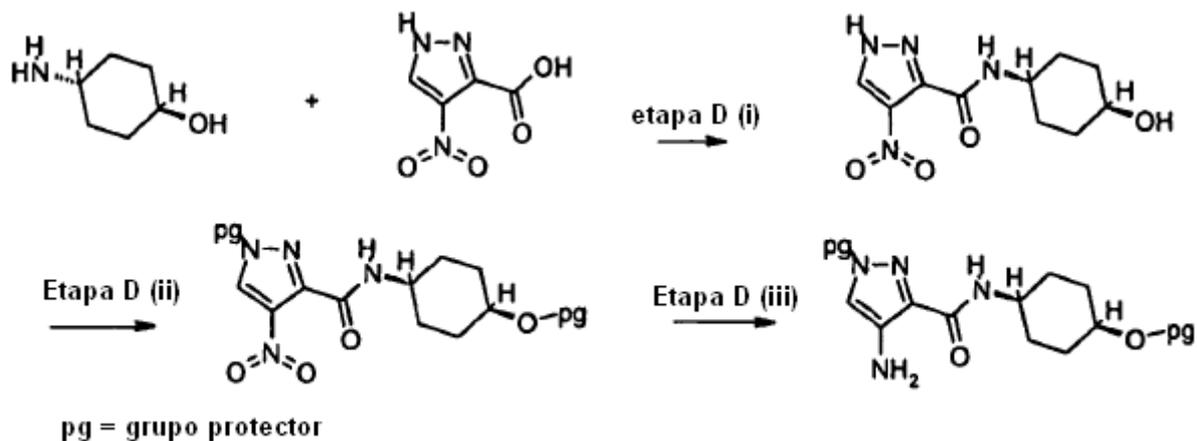
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
146		Procedimiento B seguido de Procedimiento C	[M+H] ⁺ 395 R _t 1,94
147		Procedimiento B seguido de Procedimiento C	[M+H] ⁺ 396 R _t 2,11
148		Procedimiento B seguido de Procedimiento C HOAt en lugar de HOBt	[M+H] ⁺ 368 R _t 1,76
149		Procedimiento B seguido de Procedimiento C	[M+H] ⁺ 366 R _t 1,78
150		Procedimiento B seguido de Procedimiento C	[M+H] ⁺ 383 R _t 1,87

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
151		Procedimiento B seguido de Procedimiento C	[M+H] ⁺ 433 R _t 1,89
152		Procedimiento A seguido de Procedimiento C HOAt en lugar de HOBt	[M+H] ⁺ 350 R _t 1,76

EJEMPLOS 153 – 165

Procedimiento General D

Preparación de 4-Hidroxi-ciclohexilamida del ácido 4-amino-pirazol-3-il carboxílico Protegida



5

Etapa D (i):

Una mezcla de ácido 4-nitro-3-pirazolcarboxílico (4,98 g, 31,7 mmoles), *trans* 4-aminociclohexanol (3,65 g, 31,7 mmoles), EDAC (6,68 g, 34,8 mmoles) y HOBt (4,7 g, 34,8 mmoles) en DMF (120 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se redujo *in vacuo*, el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con 5% ácido cítrico, bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y disolución salina concentrada. Se encontró que el producto estaba principalmente en el lavado de ácido cítrico, que se basificó y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido blanco, que se trituró con CHCl₃ para proporcionar 1,95 g de 4-hidroxi-ciclohexilamida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico. (LC/MS: R_t 1,62, [M+H]⁺ 255).

15

Etapa D (ii):**Introducción del Grupo Protector Tetrahidro-piran-2-ilo**

Una disolución de 4-hidroxi-ciclohexilamida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (1,95 g; 7,67 mmoles) en una mezcla de THF (50 ml) y cloroformo (100 ml), se trató con 3,4-dihidro-2H-pirano (1,54 ml, 15,34 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se añadió pirano en exceso (0,9 ml) en total para llevar la reacción a término. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y disolución salina concentrada. La disolución resultante se redujo *in vacuo* y se sometió a cromatografía en columna Biotage, eluyendo con hexano (2 longitudes de columna) seguido de 30% acetato de etilo: hexano (10 longitudes de columna), 70% acetato de etilo: hexano (10 longitudes de columna) para proporcionar 1,25 g de [4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclohexil]-amida del ácido 4-nitro-1-(tetrahidro-piran-2-ilo)-1H-pirazol-3-carboxílico. (LC/MS: R_t 2,97, [M+H]⁺ 423).

Etapa D (iii):

Una disolución de [4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclohexil]-amida del ácido 4-nitro-1-(tetrahidro-piran-2-ilo)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,3 g; 0,71 mmoles) en metanol (25 ml), se trató con 10% paladio sobre carbón (30 mg) y se hidrogenó a temperatura y presión ambiente toda la noche. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó tres veces con metanol. El filtrado se evaporó para proporcionar 0,264 g del producto requerido. (LC/MS: R_t 2,39, [M+H]⁺ 393).

Procedimiento General E**Procedimiento para Eliminar un Grupo Protector Tetrahidropiran-2-ilo**

A una suspensión de [4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclohexil]-amida del ácido 4-(2-metoxi-benzoilamino)-1-(tetrahidro-piran-2-ilo)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,125 g, 0,23 mmoles) en EtOH (10 ml) se añadió ácido p-tolueno sulfónico hidrato (90 mg, 0,46 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 30 mins. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y disolución salina concentrada. La disolución resultante se redujo *in vacuo* para proporcionar un sólido blanco, que contenía trazas de ácido p-tolueno sulfónico hidrato. El sólido se recogió en EtOAc y se lavó con 1M NaOH y disolución salina concentrada. La disolución resultante se redujo *in vacuo* y se trituró con éter/hexano para proporcionar 10 mg del producto requerido. (LC/MS: R_t 2,29, [M+H]⁺ 359)

Procedimiento General F**Preparación de una Urea a partir de una amida del ácido 4-Amino-pirazol-3-carboxílico**

A una disolución de [4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclohexil]-amida del ácido 4-amino-1-(tetrahidro-piran-2-ilo)-1H-pirazol-3-carboxílico (80 mg, 0,2 mmoles) en tolueno (2 ml) se añadió isocianato de fenilo (929 mg, 0,24 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y disolución salina concentrada. La disolución resultante se redujo *in vacuo* para proporcionar aceite amarillo. Éste se usó sin más purificación. (LC/MS: R_t 2,28, [M+H]⁺ 344).

Procedimiento General G**Conversión de un grupo 4-Amino-pirazol en un Grupo 4-(Morfolina-4-carbonilamino)-Pirazol**

A una disolución de [4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclohexil]-amida del ácido 4-amino-1-(tetrahidro-piran-2-ilo)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,1 g, 0,255 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) a -10°C se añadió gota a gota una disolución al 20% de fosgeno en tolueno. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 15 minutos y se añadió morfolina (0,765 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado y disolución salina concentrada. La disolución resultante se redujo *in vacuo* para proporcionar un aceite amarillo que se usó sin más purificación. (LC/MS: R_t 1,68, [M+H]⁺ 338).

Procedimiento General H**Preparación de N-óxidos**

A una suspensión del compuesto del Ejemplo 53 (7,7 mg, 0,02 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (MCPBA) (3,6 mg, 0,02 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se evaporó. El residuo se purificó por LC/MS preparativa para proporcionar 3 mg del producto requerido. (LC/MS: R_t 1,83, [M+H]⁺ 380)

Procedimiento General I**Eliminación de un Grupo Protector Benciloxicarbonilo**

- 5 Una disolución del compuesto del Ejemplo 130 (0,2 g; 0,39 mmoles) en EtOAc (40 ml), se trató con 10% paladio sobre carbón (20 mg) y se hidrogenó a temperatura y presión ambiente durante 3 horas. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó tres veces con EtOAc. El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando 10% MeOH-CH₂Cl₂ y 20% MeOH- CH₂Cl₂ para proporcionar 80 mg del producto requerido. (LC/MS: R_t 1,88, [M+H]⁺378).

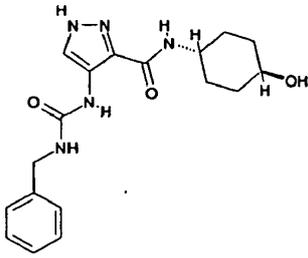
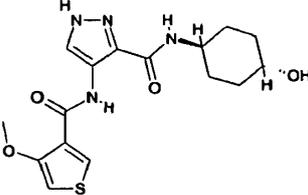
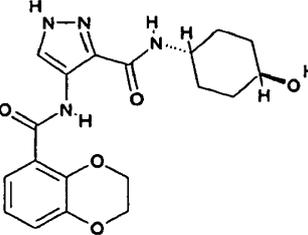
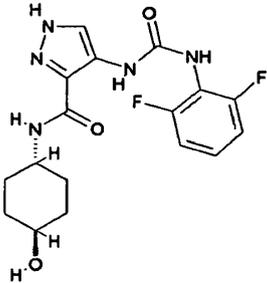
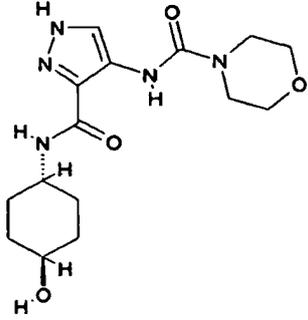
Procedimiento General J**Mesilación de una Amina**

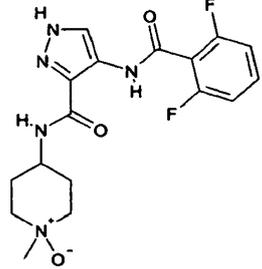
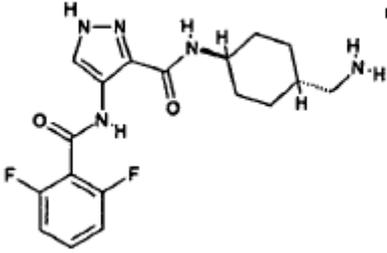
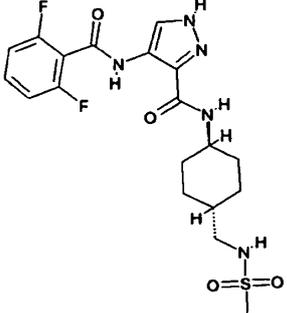
- 10 A una disolución del compuesto del Ejemplo 163 (20 mg, 0,05 mmoles) en CH₃CN (3 ml) se añadió cloruro de metano-sulfonilo (0,0045 ml, 0,058 mmoles) seguido de Base de Hunig (0,018 ml, 0,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se purificó por LC/MS preparativa para proporcionar 8 mg del producto requerido. (LC/MS: R_t 2,54, [M+H]⁺ 456).

Seguendo los Procedimientos A a L, se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 5.

15 Tabla 5

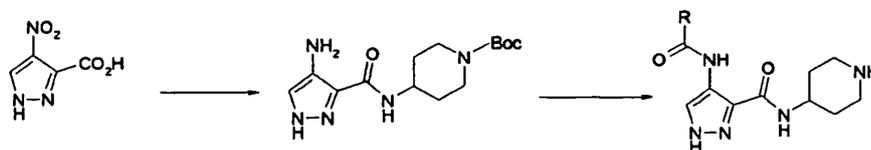
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
153		Procedimiento D seguido de B entonces E HOAt en lugar de HOBt, CH ₂ Cl ₂ en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 359 R _t 2,29
154		Procedimiento D seguido de B entonces E HOAt en lugar de HOBt, CH ₂ Cl ₂ en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 377 R _t 2,22
155		Procedimiento D seguido de B entonces E HOAt en lugar de HOBt, CH ₂ Cl ₂ en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 381 R _t 2,34
156		Procedimiento D seguido de F entonces E	[M+H] ⁺ 344 R _t 2,28

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
157		Procedimiento D seguido de F entonces E	[M+H] ⁺ 358 R _t 2,22
158		Procedimiento D seguido de B entonces E HOAt en lugar de HOBt, CH ₂ Cl ₂ en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 365 R _t 2,21
159		Procedimiento D seguido de B entonces E HOAt en lugar de HOBt, CH ₂ Cl ₂ en lugar de DMF	[M+H] ⁺ 387 R _t 2,29
160		Procedimiento D seguido de F entonces E	[M+H] ⁺ 380 R _t 2,17
161		Procedimiento D seguido de G entonces E	[M+H] ⁺ 338 R _t 1,68

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
162		Procedimiento H	$[M+H]^+$ 380 R_t 1,83
163		Procedimiento A (HOAt en lugar de HOBt) para proporcionar el compuesto del Ejemplo 130 seguido del Procedimiento I.	$[M+H]^+$ 378 R_t 1,78
164		Procedimientos A (HOAt en lugar de HOBt) e I para proporcionar el compuesto del Ejemplo 163 seguido del Procedimiento J	$[M+H]^+$ 456 R_t 2,54

Procedimiento General M

Formación del grupo pirazol 4-amida



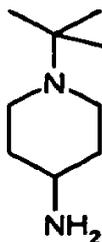
- 5 Se añadió ácido 4-nitropirazol-3-carboxílico (7,3 g; 15,9 mmoles) a una disolución agitada de 4-amino-1-Boc-piperidina (10,2 mg; 51 mmoles), EDC (10,7 g; 55,8 mmoles), y HOAt (55,8 g; 19,1 mmoles) en DMF (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida y el residuo se trituró con agua (250ml). El sólido crema resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío para proporcionar 13,05 g de éster terc-butílico del ácido 4-[(4-nitro-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxílico (LC/MS: R_t 2,50, $[M+H]^+$ 340).

- 15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-[(nitro-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxílico (13,05 g) en etanol/DMF (300 ml/75 ml), se trató con 10% paladio sobre carbón (500 mg) y se hidrogenó a temperatura y presión ambiente toda la noche. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se evaporó y se volvió a evaporar con tolueno. El material crudo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con EtOAc y 2% MeOH / EtOAc y 5% MeOH / EtOAc. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 8,78 g de éster terc-butílico del ácido 4-[(4-amino-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxílico como una espuma marrón. (LC/MS: R_t 1,91, $[M+H]^+$ 310).

5 A una disolución agitada de éster *tert*-butilico del ácido 4-[(amino-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxílico (200 mg; 0,65 mmoles), EDAC (150 mg; 0,78 mmoles) y HOBt (105 mg; 0,78 mmoles) en 5 ml de N,N-dimetilformamida se añadió el ácido carboxílico correspondiente (0,25 mmoles), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con disolución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y el producto se recogió por filtración y se secó en vacío. El compuesto protegido con Boc se disolvió en HCl / EtOAc saturado se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó en vacío.

Procedimiento General N

Preparación de 1-*tert*-Butil-piperidin-4-ilamina



10

Etapa N (i)

15 A una disolución de 1-etil-4-oxopiperidina (25 g, 0,197 moles) en acetona (250 ml) a RT en un baño de agua se añadió yoduro de metilo (15,5 ml, 0,25 moles) a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con acetona y se secó para rendir yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (45 g) (LC/MS: R_t 0,38, $[M+H]^+$ 143).

Etapa N (ii)

20 A una disolución de *t*-butilamina (78,2 ml, 0,74 moles) en tolueno (400 ml) se añadió una disolución de yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (40g, 0,148 moles) y bicarbonato de sodio (1,245 g, 0,014 moles) en agua (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a 78°C durante 6 horas y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc. Las orgánicas se combinaron y se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se redujeron *in vacuo* para rendir 1-*tert*-butil-4-oxopiperidina (14g) (LC/MS: R_t 0,39, $[M+H]^+$ 156).

Etapa N (iii)

25 Una disolución de 1-*tert*-butil-4-oxopiperidina (3,6g, 23,1), bencilamina (5,1ml, 46,8 mmoles), ácido acético (1,5 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (7,38 g, 34,8 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se redujo *in vacuo* y el residuo se repartió entre K_2CO_3 acuoso y EtOAc. La parte orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se redujo *in vacuo*. El residuo se sometió a cromatografía usando $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ (87/12/1) como el eluyente para rendir N-bencil-1-*tert*-butilpiperidin-4-amina (1,5g) (LC/MS: R_t 0,45, $[M+H]^+$ 247).

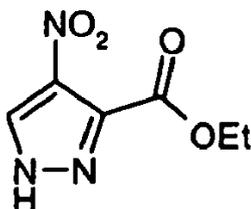
Etapa N (iv)

30 Una disolución de N-bencil-1-*tert*-butilpiperidin-4-amina (1,56 g) y 10% paladio sobre carbón (2 g) en MeOH (250 ml) se hidrogenó en un agitador Parr a 50 psi durante 16 horas. La disolución se filtró y la mezcla de reacción se redujo *in vacuo*, para rendir 1-*tert*-butilpiperidin-4-amina (0,64 g) (LC/MS: R_t 0,31, no $[M+H]^+$).

EJEMPLO 165*

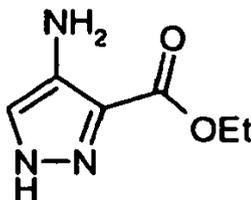
35 **Síntesis de [5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

165A. Síntesis del éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico



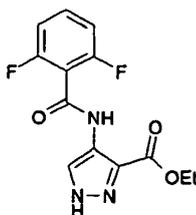
5 Se añadió lentamente cloruro de tionilo (2,90 ml, 39,8 mmoles) a una mezcla de ácido 4-nitro-3-pirazolcarboxílico (5,68 g, 36,2 mmoles) en EtOH (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 48 h. La mezcla se redujo *in vacuo* y se secó mediante azeótropo con tolueno para rendir éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco (6,42 g, 96%). (¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,4 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 4,4 (q, 2H), 1,3 (t, 3H)).

165B. Síntesis del éster etílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico



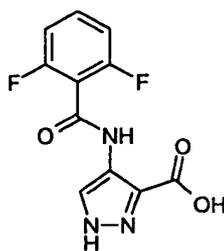
10 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (6,40 g, 34,6 mmoles) y 10% Pd/C (650 mg) en EtOH (150ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se redujo *in vacuo* y se secó mediante azeótropo con tolueno para rendir éster etílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido rosa (5,28 g, 98%). (¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,7 (s, 1H), 7,1 (s, 1 H), 4,8 (s, 2H), 4,3 (q, 2H), 1,3 (t, 3H)).

165C. Síntesis del éster etílico del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



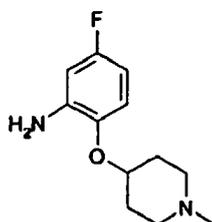
15 Una mezcla de ácido 2,6-difluorobenzoico (6,32 g, 40,0 mmoles), éster etílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (5,96 g, 38,4 mmoles), EDC (8,83 g, 46,1 mmoles) y HOBT (6,23 g, 46,1 mmoles) en DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se redujo *in vacuo*, se añadió agua y el sólido formado se recogió por filtración y se secó al aire para proporcionar éster etílico del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico como el componente principal de una mezcla (15,3 g). (LC/MS: R_t 3,11, [M+H]⁺ 295,99).

20 **165D. Síntesis del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**



25 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (10,2 g) en NaOH 2 M acuoso/MeOH (1:1, 250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Los materiales volátiles se eliminaron *in vacuo*, se añadió agua (300 ml) y la mezcla se llevó a pH 5 usando HCl 1M acuoso. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó mediante azeótropo con tolueno para rendir ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido rosa (5,70 g). (LC/MS: R_t 2,33, [M+H]⁺ 267,96).

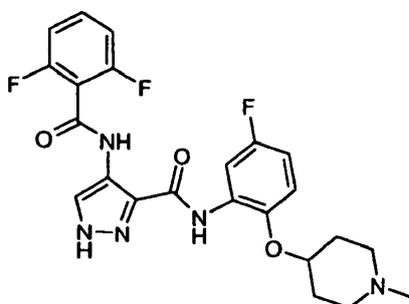
165E. Síntesis de 5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina



Se disolvieron 3,4-Dinitrofluorobenceno (1,86 g, 10 mmoles) y 4-hidroxi-1-metilpiperidina (1,38 g, 12 mmoles) en THF (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,40 g, 10 mmoles) en varias partes pequeñas. La mezcla de reacción se agitó durante una hora y se redujo *in vacuo*, se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó (MgSO₄) y se redujo *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna y se eluyó con 5% MeOH / DCM para proporcionar un sólido amarillo (1,76 g, proporción 2:1 de 4-(3,4-dinitro-fenoxi)-1-metil-piperidina y 4-(4-fluoro-2-nitro-fenoxi)-1-metil-piperidina).

Una muestra de la mezcla de productos obtenida (0,562 g) se disolvió en DMF (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 %, 0,056 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 40 horas. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se redujo *in vacuo*, se recogió en acetato de etilo, se lavó (disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, y disolución salina concentrada acuosa saturada), se secó (MgSO₄) y se redujo *in vacuo* para proporcionar 5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina) como un aceite marrón (0,049 g, 7 %). (¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 6,6 (m, 2H), 6,4 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 2H)).

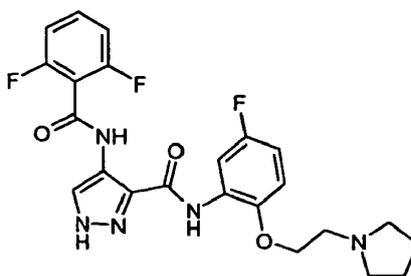
165F. Síntesis de [5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



Se combinó 5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina) (0,049 g, 0,22 mmoles) con ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,053 g, 0,20 mmoles), EDC (0,048 g, 0,25 mmoles), HOBt (0,034 g, 0,25 mmoles) y DMF (1 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se redujo *in vacuo* y se purificó por LC/MS preparativa para proporcionar [5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 4-(2,6-Difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido beige. (0,010 g, 11 %) (LC/MS: R_t 2,19, [M+H]⁺ 474,27).

EJEMPLO 166*

25 Síntesis de [5-fluoro-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 4-(2,6-Difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



Se disolvieron 3,4-Dinitrofluorobenceno (0,93 g, 5 mmoles) y 1-(2-hidroxi-etil)pirrolidina (0,69 g, 6 mmoles) en THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,24 g, 6 mmoles) en varias partes pequeñas. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, se diluyó con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con agua y disolución salina concentrada, se secaron (MgSO₄) y se redujeron *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con 5% MeOH / DCM para proporcionar un aceite naranja (0,94 g, proporción 1:1 de 1-[2-(3,4-dinitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina y 1-[2-(4-Fluoro-2-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina).

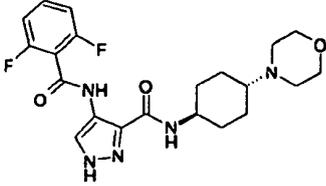
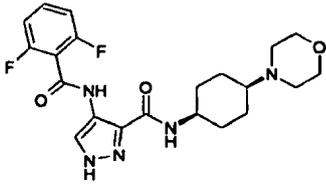
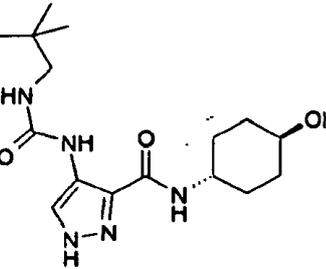
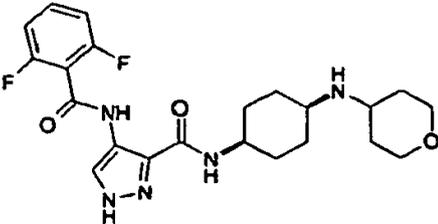
Una muestra de la mezcla de productos obtenida (0,281 g) se disolvió en DMF (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 %, 0,028 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se redujo *in vacuo* y se combinó con ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,134 g, 0,50 mmoles), EDC (0,116 g, 0,60 mmoles), HOBt (0,081 g, 0,60 mmoles) y DMF (2,5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente

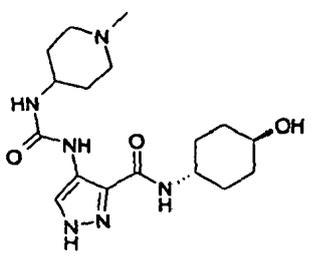
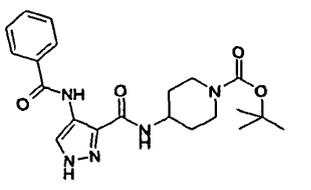
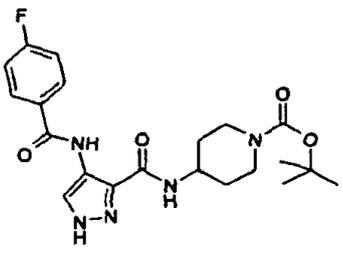
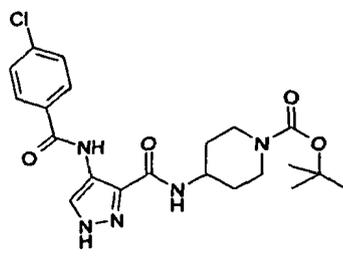
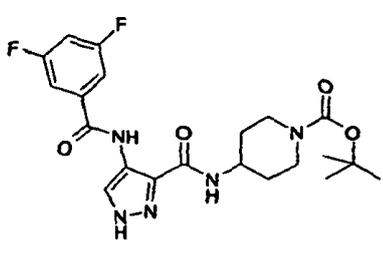
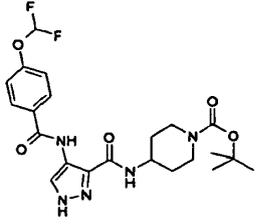
5 durante 18 horas. La mezcla de reacción se redujo *in vacuo* y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (50 ml). La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó (MgSO₄) y se redujo *in vacuo* para proporcionar las amidas intermedias. Se añadió ácido acético (10 ml) a la amida cruda y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y se redujo *in vacuo*. Se aisló [5-fluoro-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 4-(2,6-Difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico del residuo por LC/MS preparativa como un sólido blanquecino (0,040 g, 5,6 %). (LC/MS: R_t 2,38, [M+H]⁺ 474,33).

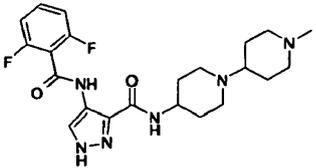
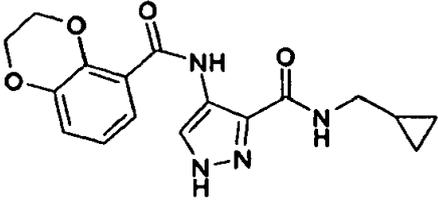
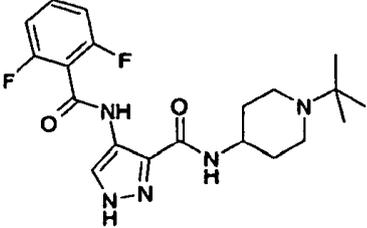
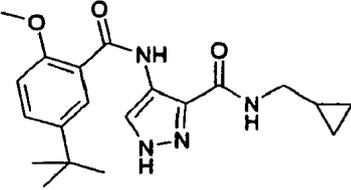
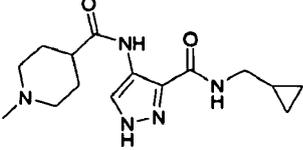
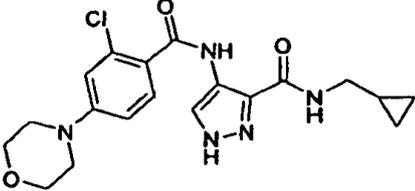
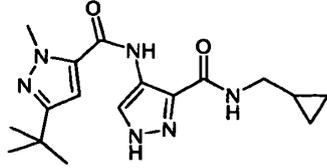
EJEMPLOS 167 – 223

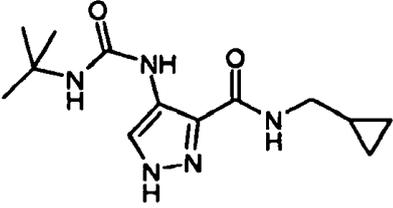
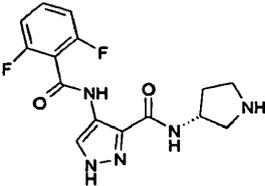
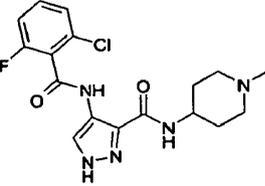
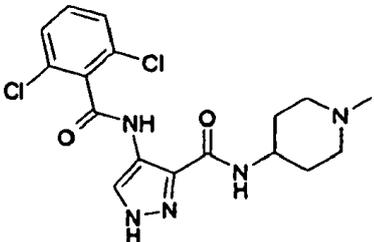
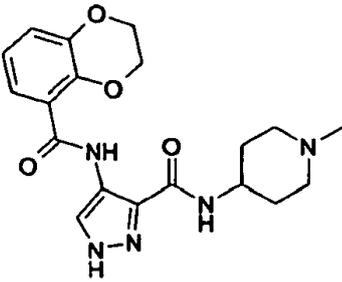
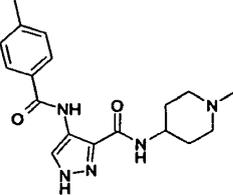
Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 6.

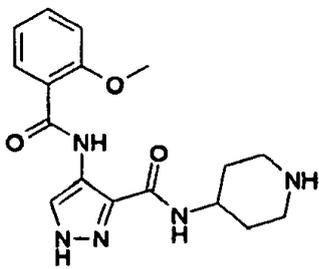
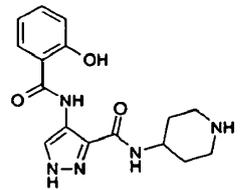
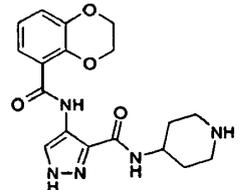
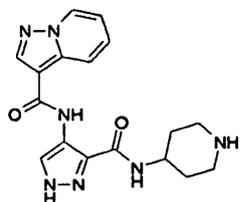
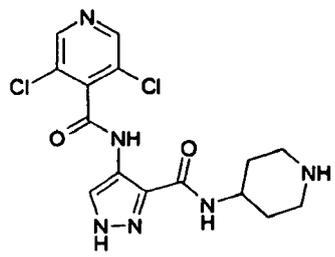
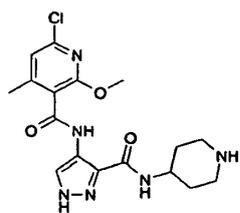
Tabla 6

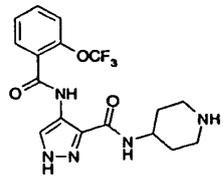
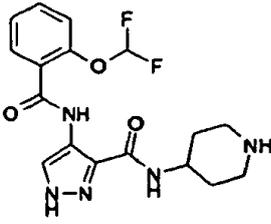
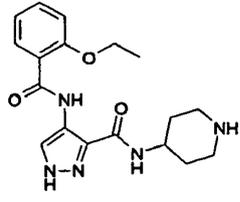
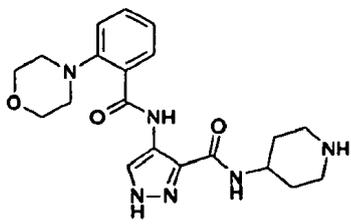
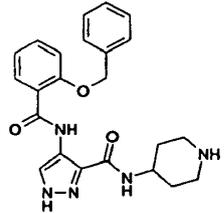
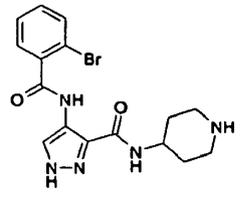
Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
167		A Amina de partida preparada según el Procedimiento L	HOAt en lugar de HOBt DMSO como disolvente en lugar de DMF Et ₃ N 2eq Purificado por HPLC Isómeros Cis/Trans separados después de la preparación de la amina (L)	[M+H] ⁺ 434 R _t 1,97
168		A Amina de partida preparada según el Procedimiento L	HOAt en lugar de HOBt DMSO como disolvente en lugar de DMF Et ₃ N 2eq Purificado por cromatografía 10% MeOH/CH ₂ Cl ₂ Isómeros Cis/Trans separados después de la preparación de la amina (L)	[M+H] ⁺ 434 R _t 2,03
169*		Procedimiento D seguido de G entonces E		[M+H] ⁺ 338 R _t 2,28
170		A Amina de partida preparada según el Procedimiento L	DMSO como disolvente en lugar de DMF Et ₃ N eq Calentado a 80°C durante 4 horas entonces RT O/N Purificado por HPLC Isómeros Cis/Trans separados después de la etapa final	[M+H] ⁺ 448 R _t 1,97

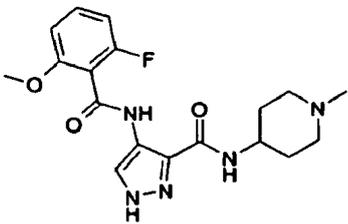
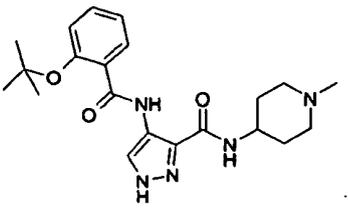
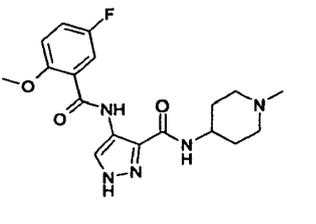
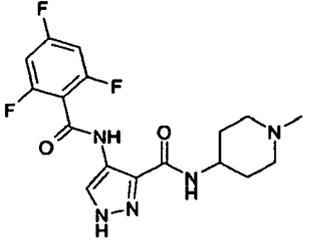
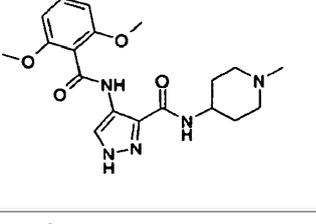
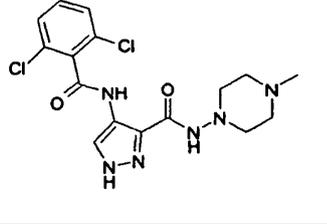
Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
171*		Procedimiento D seguido de G entonces E		$[M+H]^+$ 365 R _t 0,34
172		B	Purificado por cromatografía en columna (éter pet.-EtOAc (1:1))	$[M+H]^+$ 414,13 R _t 3,05
173		B	Purificado por cromatografía en columna (éter pet.-EtOAc (1:1))	$[M+H]^+$ 432,12 R _t 3,12
174		B	Purificado por cromatografía en columna (éter pet.-EtOAc (1:1))	$[M+H]^+$ 448,06 R _t 3,33
175		B	Purificado por cromatografía en columna (éter pet.-EtOAc (1:1))	$[M+H]^+$ 450,08 R _t 3,29
176		B	Purificado por cromatografía en columna (éter pet.-EtOAc (1:1))	$[M+H]^+$ 480,05 R _t 3,18

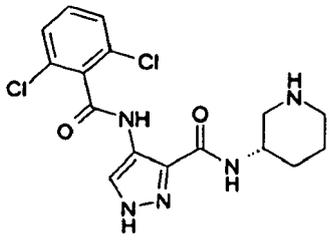
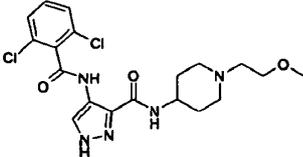
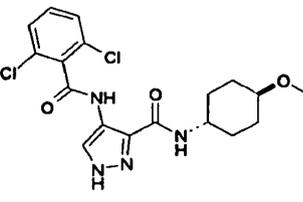
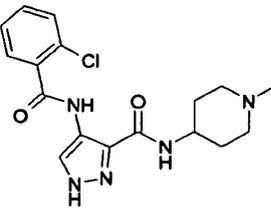
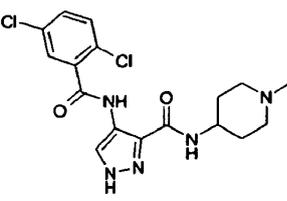
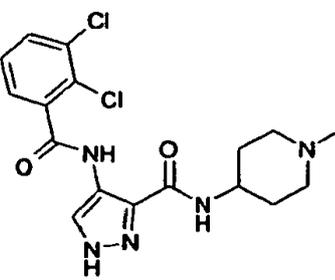
Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
177		A Amina de partida preparada según el Procedimiento L	HOAt en lugar de HOBT DMSO como disolvente en lugar de DMF Et ₃ N 2 eq Purificado por HPLC y formación de la sal HCl	[M+H] ⁺ 447 R _t 2,01
178		B		[M+H] ⁺ 343,05 R _t 3,38 (método polar)
179		Una Butil-piperidin-4-ilamina preparada por el Procedimiento N	HOAt en lugar de HOBT Purificado por trituración con MeOH	[M+H] ⁺ 406 R _t 1,85
180		B		[M+H] ⁺ 371,09 R _t 3,27 (método polar)
181		B		[M+H] ⁺ 306,06 R _t 1,53
182		B		[M+H] ⁺ 403,98 R _t 2,78
183		B		[M+H] ⁺ 345,05 R _t 3,03

Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
184*		B		[M+H] ⁺ 280,05 R _t 3,75 (método básico)
185		A	HOAt en lugar de HOBt seguido de desprotección EtOAc/HCl	[M+H] ⁺ 336 R _t 1,67
186		A		[M+H] ⁺ 380,05 R _t 1,78
187		A		[M+H] ⁺ 396,02 R _t 1,86
188		A		[M+H] ⁺ 386,10 R _t 1,88
189		A		[M+Hr] 342,10 R _t 1,95

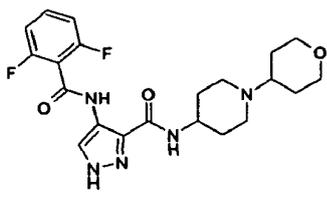
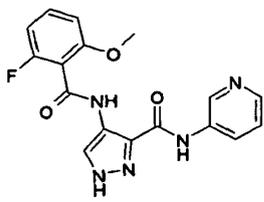
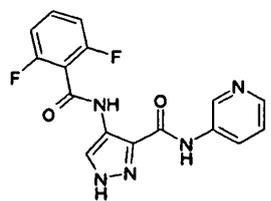
Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
190		M		$[M+H]^+ = 344$ $R_t = 1,87$
191		M		$[M+H]^+ = 330$ $R_t = 1,80$
192		M		$[M+H]^+ = 372$ $R_t = 1,87$
193		M		$[M+H]^+ = 354$ $R_t = 1,77$
194		M	Purificado por cromatografía flash eluyendo con diclorometano 120ml), metanol 15, ácido acético 3ml, agua 2ml (DMAW 120)	$[M+H]^+ = 383 / 385$ $R_t = 1,72$
195		M	Purificado por cromatografía flash eluyendo con DMAW 120	$[M+H]^+ = 393 / 395$ $R_t = 1,86$

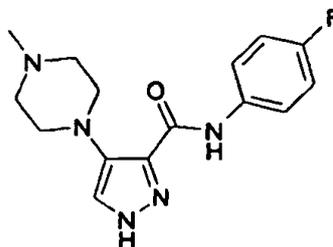
Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
196		M		$[M+H]^+ = 398$ $R_t = 1,94$
197		M		$[M+H]^+ = 330$ $R_t = 1,80$
198		M		$[M+H]^+ = 358$ $R_t = 1,89$
199		M		$[M+H]^+ = 399$ $R_t = 1,88$
200		M		$[M+H]^+ = 420$ $R_t = 2,13$
201		M		$[M+H]^+ = 392 / 394$ $R_t = 1,84$

Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
202		B	Purificado usando cromatografía flash (CH ₂ Cl ₂ -MeOH-AcOH-H ₂ O (90:18:3:2))	[M+H] ⁺ 376,14 R _t 1,78
203		B	Purificado usando cromatografía flash (CH ₂ Cl ₂ -MeOH-AcOH-H ₂ O (90:18:3:2))	[M+H] ⁺ 400,17 R _t 2,08
204		B	Purificado usando cromatografía flash (CH ₂ Cl ₂ -MeOH-AcOH-H ₂ O (90:18:3:2))	[M+H] ⁺ 376,15 R _t 1,92
205		B	Purificado usando cromatografía en columna (CH ₂ Cl ₂ -MeOH-AcOH-H ₂ O (90:18:3:2))	[M+H] ⁺ 382,12 R _t 1,77
206		B	Purificado usando cromatografía en columna (CH ₂ Cl ₂ -MeOH-AcOH-H ₂ O (90:18:3:2))	[M+H] ⁺ 388,18 R _t 1,73
207		A	Purificado por cromatografía flash eluyendo con DMAW 120	[M+H] ⁺ = 397 / 399 R _t = 1,83

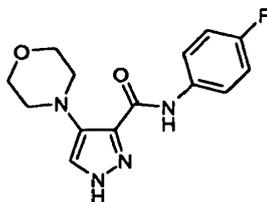
Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
208		A	Acoplamiento usando (S)-3-amino-1-N-BOC-piperidina. Desprotección como el procedimiento M. Purificado usando cromatografía en columna (CH ₂ Cl ₂ -MeOH-AcOH-H ₂ O (90:18:3:2))	[M+H] ⁺ 382,02 R _t 1,82
209		A		[M+H] ⁺ 440,22 R _t 1,92
210		A		[M+H] ⁺ 411,20 R _t 2,97
211		A	Purificado por LCMS prep. después de tratamiento	[M+H] ⁺ 362,11 R _t 1,91
212		A	Purificado por LCMS prep. después de tratamiento	[M+H] ⁺ 396,08 R _t 2,06
213		A	Purificado por LCMS prep. después de tratamiento	[M+H] ⁺ 396,06 R _t 2,04

Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
214		B	La mezcla se redujo <i>in vacuo</i> , el residuo se recogió en EtOAc y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y disolución salina concentrada. La parte orgánica se secó (MgSO ₄) y se redujo <i>in vacuo</i> para proporcionar el producto deseado	[M+H] ⁺ 485 R _t = 2,59
215		B	La mezcla se redujo <i>in vacuo</i> , el residuo se recogió en EtOAc y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y disolución salina concentrada. La parte orgánica se secó (MgSO ₄) y se redujo <i>in vacuo</i> para proporcionar el producto deseado	[M+H] ⁺ 429 R _t = 2,25
216		A	Purificado por cromatografía flash eluyendo con DMAW 120	[M+H] ⁺ = 376 R _t = 1,85
217		A	Purificado por cromatografía flash eluyendo con DMAW 120	[M+H] ⁺ = 376 R _t = 1,87
218*		A	Purificado por cromatografía flash eluyendo con 5% después 10% MeOH / DCM	[M+H] ⁺ = 376 / 378 R _t = 2,23
219		A Amina de partida preparada según el Procedimiento L	Purificado por cromatografía flash eluyendo con DMAW 90	[M+H] ⁺ = 466 / 468 R _t = 1,98

Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
220*		A	Purificado por cromatografía flash eluyendo con 5% después 10% MeOH / DCM	[M+H] ⁺ = 376 / 378 R _t = 2,09
221		A Amina de partida preparada según el Procedimiento L	Purificado por cromatografía flash eluyendo con DMAW 90	[M+H] ⁺ = 434 R _t = 1,82
222*		A	Purificado por cromatografía flash eluyendo con 5% después 10% MeOH / DCM	[M+H] ⁺ = 356 R _t = 2,11
223*		A	Purificado por cromatografía flash eluyendo con 5% después 10% MeOH / DCM	[M+H] ⁺ = 344 R _t = 2,09

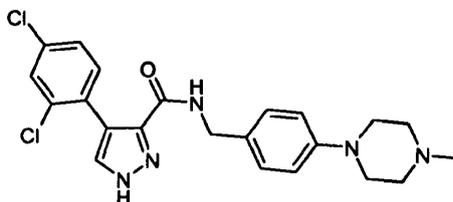
EJEMPLO 224***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(4-Metil-piperacín-1-il)-1H-pirazol-3-carboxílico**

- 5 Se añadió hidrocloreuro de Bis(2-cloroetil)metilamina (97mg; 0,5mmoles) a una disolución agitada de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (100mg; 0,45mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (20mg; 0,045mmoles) y diisopropetilamina (200ul) 1,13mmoles) en DMF (5ml), y la mezcla resultante se calentó a 200°C (100W) durante 30 minutos en un sintetizador con microondas CEM Discover™. El DMF se eliminó en vacío, se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con diclorometano/metanol/ácido acético/agua (90:18:3:2).
- 10 Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron, se trataron con HCl en acetato de etilo y se volvieron a evaporar con tolueno (2x20ml) para proporcionar un sólido blanquecino (27mg). (LC/MS: R_t 1,64, [M+H]⁺ 378).

EJEMPLO 225***(4-Fluoro-fenil)-amida de ácido 4-Morfolin-4-il-1H-pirazol-3-carboxílico**

5 El compuesto se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224, pero usando bis(2-cloroetil)éter en lugar de hidrocloreuro de bis(2-cloroetil)metilamina.

(LC/MS: R_t 2,48 [M+H]⁺ 291).

EJEMPLO 226***4-(4-Metil-piperacín-1-il)-bencilamida del ácido 4-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico****10 226A. Preparación del ácido 4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico**

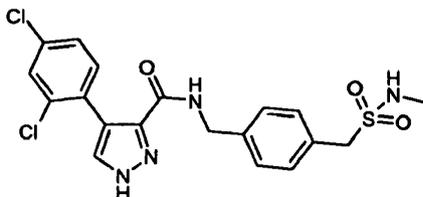
Una disolución de éster etílico del ácido 4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (205 mg; 0,72 mmoles) e hidróxido de litio monohidrato (125 mg; 2,9 mmoles) en 1:1 THF/agua (10 ml) se calentó a 60°C toda la noche. El THF se eliminó por evaporación, la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1M y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa de acetato de etilo se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar 200 mg de ácido 4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico. (LC/MS: [M+H]⁺256,85).

15

226B. Preparación de 4-(4-metil-piperacín-1-il)-bencilamida del ácido 4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

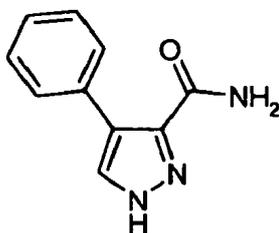
Una disolución de ácido 4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (70 mg; 0,27 mmoles), 4-(4-metil-piperacín-1-il)-bencilamina (62 mg; 0,3 mmoles), EDAC (63 mg; 0,33 mmoles) y HOBt (45 mg; 0,33 mmoles) en 5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución salina concentrada. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, se evaporó y se secó más en vacío para proporcionar 34 mg de 4-(4-metil-piperacín-1-il)-bencilamida del ácido 4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico. (LC/MS: R_t 2,42 [M+H]⁺444).

20

EJEMPLO 227***25 4-Metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 4-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 226, pero usando (4-aminometil-fenil)-N-metilmetanosulfonamida como el material de partida. Se aislaron 6 mg de producto como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 3,56 [M+H]⁺440).

30

EJEMPLO 228***Amida del ácido 4-Fenil-1H-pirazol-3-carboxílico****228A. Nitrilo de 2-Benciliden-but-3-ino**

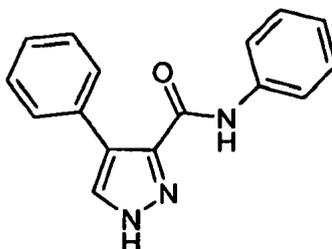
- 5 A una disolución de benzaldehído (2 g; 18,9 mmoles), y malononitrilo (1,37 g; 20,7 mmoles) en etanol (40 ml) se añadieron 5 gotas de piperidina y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. La reacción se enfrió, se evaporó y se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 1:9 acetato de etilo/hexano y las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 930 mg de nitrilo de 2-benciliden-but-3-ino.

228B. 4-fenil-5-trimetilsilanil-1H-pirazol-3-carbonitrilo

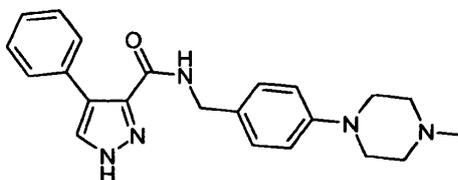
- 10 Se añadió gota a gota n-Butil litio (disolución 2,7 M en heptano) (3,3 ml, 9 mmoles) a una disolución agitada de trimetilsilil diazometano (disolución 2 M en éter dietílico) (4,5 ml, 9 mmoles) en THF anhidro (10 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 minutos más. A esto se añadió gota a gota una disolución de nitrilo de 2-benciliden-but-3-ino (920 mg; 6 mmoles) en THF anhidro (5 ml), la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C y se dejó que se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con disolución de cloruro de amonio saturada seguido de disolución salina concentrada. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 1:8 y 1:4 acetato de etilo/hexano y las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 1,0 g de 4-fenil-5-trimetilsilanil-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

20 228C. Amida del ácido 4-Fenil-1H-pirazol-3-carboxílico

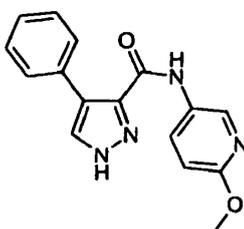
- Se disolvió 4-Fenil-5-trimetilsilanil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (500 mg; 2,1 mmoles) en 1 ml de etanol, se trató con hidróxido de potasio (600 mg) en agua (3 ml) y se calentó a 150°C (100 W) durante 30 minutos y a 170°C (100 W) durante 20 minutos en un sintetizador con microondas CEM Discover™. La mezcla de reacción se acidificó a pH1 con ácido clorhídrico concentrado, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se separaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar una mezcla 3:1 de ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico y amida del ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico. Un lote de 50 mg del material crudo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 5% metanol/diclorometano, y las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 15 mg de amida del ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 2,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188).

30 EJEMPLO 229***Fenilamida del ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico**

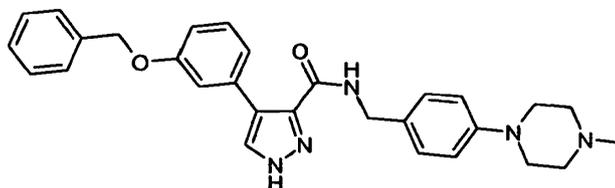
- Una disolución de ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (75 mg; 0,4 mmoles) (preparada según el Ejemplo 228C), anilina (45 μl ; 0,48 mmoles), EDAC (92 mg; 0,48 mmoles) y HOBT (65 mg; 0,48 mmoles) en 5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se evaporó y se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 1:3 y 1:2 acetato de etilo/hexano. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 30 mg de fenilamida del ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 3,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264).

EJEMPLO 230***4-(4-Metil-piperacín-1-il)-bencilamida del ácido 4-Fenil-1H-pirazol-3-carboxílico**

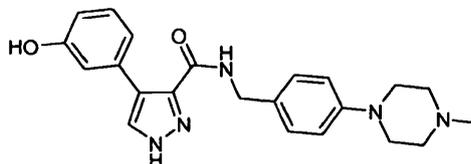
5 El compuesto se preparó de una manera análoga al Ejemplo 229, pero usando 4-(4-metil-piperacín-1-il)-bencilamina como el material de partida. Se aislaron 6 mg de producto como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 2,05 $[M+H]^+$ 376).

EJEMPLO 231***(6-Metoxi-piridin-3-il) amida del ácido 4-Fenil-1H-pirazol-3-carboxílico**

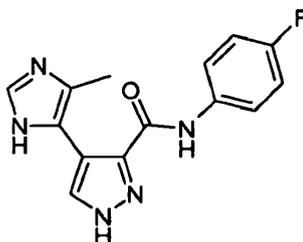
10 El compuesto se preparó de una manera análoga al Ejemplo 230, pero usando 3-amino-6-metoxipiridina como el fragmento amina. Se aislaron 100 mg de producto como un sólido marrón claro. (LC/MS: R_t 3,17 $[M+H]^+$ 295).

EJEMPLO 232***4-(4-Metil-piperacín-1-il)-bencilamida del ácido 4-(3-Benciloxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico**

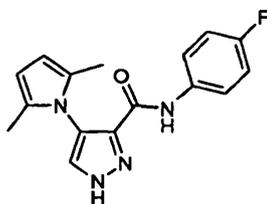
15 El compuesto se preparó de una manera análoga al Ejemplo 226. El producto se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 2,65 $[M+H]^+$ 482).

EJEMPLO 233***4-(4-Metil-piperacín-1-il)-bencilamida del ácido 4-(3-Hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico**

20 Una disolución de 4-(4-metil-piperacín-1-il)-bencilamida del ácido 4-(3-benciloxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (25 mg; 0,05 mmoles) en metanol (5 ml), se trató con 10% paladio sobre carbón (10 mg) y se hidrogenó a temperatura y presión ambiente toda la noche. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se evaporó. La purificación por LC/MS preparativa proporcionó 8 mg del producto requerido como un sólido crema. (LC/MS: R_t 1,67 $[M+H]^+$ 392).

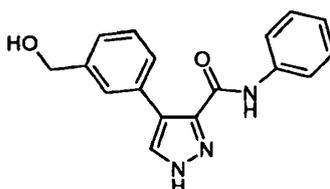
EJEMPLO 234***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(5-Metil-3H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico**

5 El compuesto se preparó de una manera análoga al Ejemplo 226, pero usando 4-metil-5-formilimidazol como el material de partida en la etapa de condensación. El producto (6 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: R_t 2,00 [M+H]⁺ 286).

EJEMPLO 235***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-1H-pirazol-3-carboxílico**

10 Una mezcla de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (100 mg) y arcilla Montmorillonita KSF (100 mg) en acetilacetona (1 ml) se calentó a 120°C (50 W) durante 15 minutos en un sintetizador con microondas CEM discover. La mezcla de reacción se diluyó con 5% metanol/diclorometano, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 1:2 acetato de etilo/hexano y las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 65 mg de la molécula diana como un sólido marrón claro. (LC/MS: R_t 3,75 [M+H]⁺ 299).

15

EJEMPLO 236***Fenilamida del ácido 4-(3-Hidroximetil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico****236A. Fenilamida del ácido 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxílico**

20 Una disolución acuosa de nitrito de sodio (760 mg) en 2 ml de agua se añadió gota a gota a una suspensión agitada de fenilamida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (2 g; 10 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) a 0°C y se agitó a 0°C durante 60 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con acetona (10 ml), se trató con yoduro de potasio (1,8 g) y yoduro de cobre (II) (2,1 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con disolución salina concentrada y acetato de etilo y se lavó con disolución de tiosulfato de sodio saturada. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar 680 mg de fenilamida del ácido 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxílico.

25

236B. Fenilamida del ácido 4-yodo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico

30 Una disolución de fenilamida del ácido 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxílico (670 mg; 2,14 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se trató con carbonato de potasio (360 mg; 2,57 mmoles) seguido de cloruro de 4-metoxibencilo (320 µl; 2,35 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución salina concentrada; la capa de acetato de etilo se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 1:3 acetato de etilo/hexano y las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 660 mg de fenilamida del ácido 4-yodo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico.

236C. Fenilamida del ácido 4-(3-hidroximetil-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Una mezcla de fenilamida del ácido 4-yodo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (50 mg; 0,11 mmoles), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (12 mg), carbonato de potasio (100 mg; 0,66 mmoles) y ácido 3-(hidroximetil)benzeno borónico (21mg; 0,14mmoles) en etanol/tolueno/agua (4 ml:1 ml:1 ml) se calentó a 120°C (50 W) durante 15 minutos en un sintetizador con microondas CEM Discover. La reacción se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución salina concentrada. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 1:2 y 2:1 acetato de etilo/hexano. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 60 mg de fenilamida del ácido 4-(3-hidroximetil-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico.

10 236D. Fenilamida del ácido 4-(3-Hidroximetil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Una mezcla de fenilamida del ácido 4-(3-hidroximetil-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (20 mg) y anisol (20 µl) en ácido trifluoroacético (1 ml) se calentó a 120°C (50 W) durante 15 minutos en un sintetizador con microondas CEM Discover. La reacción se evaporó y se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 2:1 acetato de etilo/hexano. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 5 mg de producto. (LC/MS: R_t 2,55 [M+H]⁺ 294).

EJEMPLO 237**Preparación de hidrocloreto de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico****237A. Ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

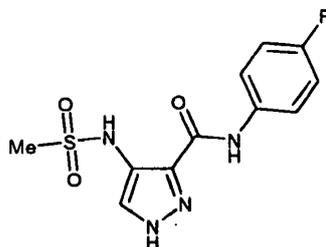
Se añadió cuidadosamente cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (8,2 g; 39,05 mmoles) a una disolución de éster metílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (preparado de una manera análoga a 165B) (5 g; 35,5 mmoles) y trietilamina (5,95 ml; 42,6 mmoles) en dioxano (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se trató con metanol (50 ml) y disolución 2M de hidróxido de sodio (100 ml), se calentó a 50°C durante 4 horas y se evaporó. Se añadieron 100 ml de agua al residuo y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó por aspiración para proporcionar 10,05 g de ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido violeta claro.

237B. Éster *tert*-butílico del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxílico

Una mezcla de ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (6,5 g, 21,6 mmoles), 4-amino-1-BOC-piperidina (4,76 g, 23,8 mmoles), EDC (5,0 g, 25,9 mmoles) y HOBt (3,5 g, 25,9 mmoles) en DMF (75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se redujo *in vacuo* y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (100 ml). La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó (MgSO₄) y se redujo *in vacuo*. El residuo se recogió en 5 % MeOH-DCM (~30 ml). El material insoluble se recogió por filtración y se lavó con DCM y se secó *in vacuo* para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxílico (5,38 g) como un sólido blanco. El filtrado se redujo *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando una elución en gradiente 1:2 EtOAc / hexano a EtOAc para proporcionar más éster *tert*-butílico del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxílico (2,54 g) como un sólido blanco.

237C. piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

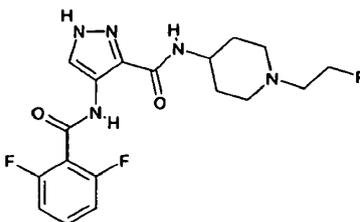
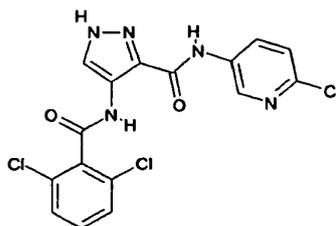
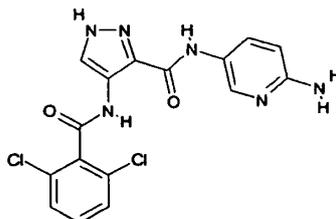
Una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxílico (7,9 g) en MeOH (50 mL) y EtOAc (50ml) se trató con HCl-EtOAc sat. (40 mL) y se agitó a t.a. toda la noche. El producto no cristalizó debido a la presencia de metanol y por lo tanto la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituró con EtOAc. El sólido blanquecino resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó por aspiración en el síter para proporcionar 6,3g de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico como la sal hidrocloreto. (LC/MS: R_t 5,89, [M+H]⁺ 382 / 384).

EJEMPLO 238***(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-Metanosulfonilamino-1H-pirazol-3-carboxílico**

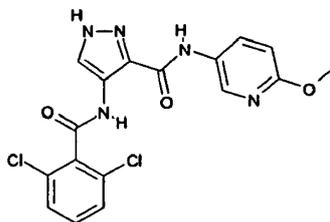
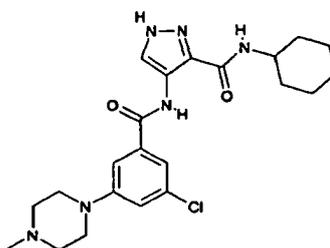
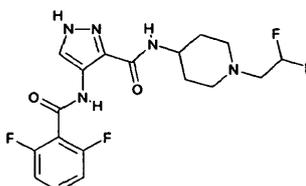
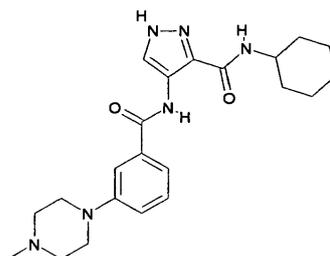
5 Una disolución de (4-fluorofenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (50mg) (Ejemplo 2B) y anhídrido metanosulfónico (45mg) en piridina (1ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se evaporó y se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 2:1 EtOAc / hexano. La evaporación de las fracciones que contienen el producto proporcionó 20mg del compuesto del título. (LC/MS: Rt 2,87; [M+H⁺] 299).

EJEMPLOS 239 A 245

10 Los compuestos de los Ejemplos 239 a 245 se prepararon usando los métodos descritos anteriormente o métodos muy análogos a éstos.

EJEMPLO 239**[1-(2-Fluoro-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 4-(2,6-Difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico****EJEMPLO 240***15 **(6-Cloro-piridin-3-il)-amida del ácido 4-(2,6-Dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico****EJEMPLO 241 *****(6-Amino-piridin-3-il)-amida del ácido 4-(2,6-Dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

20

EJEMPLO 242***(6-Metoxi-piridin-3-il)-amida del ácido 4-(2,6-Dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico****EJEMPLO 243**5 **Ciclohexilamida del ácido 4-[3-Cloro-5-(4-metil-piperacín-1-il)-benzoilamino]-1H-pirazol-3-carboxílico****EJEMPLO 244****[1-(2,2-Difluoro-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 4-(2,6-Difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**10 **EJEMPLO 245****Ciclohexilamida del ácido 4-[3-(4-Metil-piperacín-1-il)-benzoilamino]-1H-pirazol-3-carboxílico****ACTIVIDAD BIOLÓGICA****EJEMPLO 246**15 **Medida de la Actividad Inhibidora (CI₅₀) de la Quinasa CDK2**

Los compuestos de fórmula (II) se ensayaron para actividad inhibidora de quinasa usando el protocolo siguiente o el protocolo de quinasa activada CDK2/ciclina A descrito en el Ejemplo 241.

20 Se diluyen 1,7 µl de CDK2 activa/CiclinaA (Upstate Biotechnology, 10U/µl) en tampón de ensayo (250µl de concentración 10X de tampón de ensayo (200mM MOPS pH 7,2, 250mM β-glicerofosfato, 50mM EDTA, 150mM MgCl₂), 11,27 µl 10mM ATP, 2,5 µl 1M DTT, 25 µl 100mM ortovanadato de sodio, 708,53 µl H₂O), y se mezclan 10 µl con 10 µl de mezcla de sustrato de histona (60 µl de histona bovina H1 (Upstate Biotechnology, 5 mg/ml), 940 µl H₂O, 35 µCi γ³³P-ATP) y se añadió a placas de 96 pocillos junto con 5 µl de las diferentes diluciones del compuesto

de ensayo en DMSO (hasta 2,5%). Se dejó que la reacción procediera durante 5 horas antes de pararla con un exceso de ácido orto-fosfórico (30 μ l al 2%).

5 El γ -³³P-ATP que permanece sin incorporar en la histona H1 se separa de la histona H1 fosforilada en una placa de filtro Millipore MAPH. Los pocillos de la placa MAPH se humedecen con 0,5% ácido ortofosfórico y los resultados de la reacción se filtran con una unidad de filtración en vacío Millipore a través de los pocillos. Después de la filtración, el residuo se lava dos veces con 200 μ l de 0,5% ácido ortofosfórico. Una vez que los filtros se han secado, se añaden 25 μ l de líquido de centelleo Microscint 20 y se cuenta en un Packard Topcount durante 30 segundos.

El % de inhibición de la actividad CDK2 se calcula y representa con el fin de determinar la concentración de compuesto de ensayo requerida para inhibir el 50% de la actividad de CDK2 (CI₅₀).

10 Mediante el protocolo mostrado anteriormente, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 2C a 87, 89-92, 94, 96-101, 104-105, 165, 166, 224, 225, 227, 229, 231, 233, 234 y 236 tienen cada uno valores de CI₅₀ menores de 20 μ M o proporcionan al menos un 50% de inhibición de la actividad de CDK2 a una concentración de 10 μ M. Los compuestos de los Ejemplos 88, 93, 226, 228, 230 y 235 tienen cada uno valores de CI₅₀ menores de 750 μ M.

EJEMPLO 247

15 Ensayos de Selectividad de CDK

Los compuestos de fórmula (II) se ensayan para actividad inhibitoria de quinasas frente a varias quinasas diferentes usando el protocolo general descrito en el Ejemplo 239, pero modificado como se muestra a continuación.

20 Las quinasas se diluyen hasta una preparación madre de trabajo 10x en 20mM MOPS pH 7,0, 1 mM EDTA, 0,1% γ -mercaptoetanol, 0,01% Brij-35, 5% glicerol, 1 mg/ml BSA. Una unidad es igual a la incorporación de 1 nmol de fosfato por minuto en 0,1 mg/ml de histona H1, o sustrato peptídico de CDK7 a 30°C con una concentración final de ATP de 100 μ M.

El sustrato para todos los ensayos de CDK (excepto CDK7) es histona H1, diluida hasta una preparación madre de trabajo 10X en 20 mM MOPS pH 7,4 antes de su uso. El sustrato para CDK7 es un péptido específico obtenido de Upstate diluido hasta una preparación madre de trabajo 10X en agua desionizada.

25 Procedimiento del Ensayo para CDK1/ciclinaB, CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CDK3/ciclinaE, CDK5/p35, CDK6/ciclinaD3:

30 En un volumen final de reacción de 25 μ l, la enzima (5-10 mU) se incuba con 8 mM MOPS pH 7,0, 0,2 mM EDTA, 0,1 mg/ml histona H1, 10 mM MgAcetato y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia por la adición de Mg²⁺ [γ -³³P-ATP]. Después de incubar durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se para por la adición de 5 μ l de una disolución al 3% de ácido fosfórico. Se depositan 10 ml de la reacción en una malla de filtro P30 y se lava 3 veces durante 5 minutos en 75 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes de secar y contar.

En el ensayo CDK3/ciclinaE, el compuesto del Ejemplo 150 tuvo una CI₅₀ de menos de 20 μ M.

En el ensayo CDK5/p35, los compuestos de los Ejemplos 41 y 150 tuvieron una CI₅₀ de menos de 20 μ M.

35 En el ensayo CDK6/ciclinaD3, el compuesto del Ejemplo 150 tuvo una CI₅₀ de menos de 20 μ M.

Procedimiento del Ensayo para CDK7/ciclinaH/MAT1

40 En un volumen final de reacción de 25 μ l, la enzima (5-10 mU) se incuba con 8 mM MOPS pH 7,0, 0,2 mM EDTA, 500 μ M de péptido, 10 mM MgAcetato y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia por la adición de Mg²⁺+ [γ -³³P-ATP]. Después de incubar durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se para por la adición de 5 μ l de una disolución al 3% de ácido fosfórico. Se depositan 10 ml de la reacción en una malla de filtro P30 y se lava 3 veces durante 5 minutos en 75 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes de secar y contar.

EJEMPLO 248

A. Medida del Ensayo de la Actividad Inhibidora (CI₅₀) de Quinasa CDK2 Activada/CiclinaA

45 Los compuestos de fórmula (II) se ensayaron para actividad inhibitoria de quinasas usando el protocolo siguiente.

50 Se diluye CDK2 activada/CiclinaA (Brown et al, Nat. Cell Biol., 1, p 438-443, 1999; Lowe, E.D., et al Biochemistry, 41, p 15625-15634, 2002) hasta 125 pM en tampón de ensayo de concentración 2,5X (50 mM MOPS pH 7,2, 62,5 mM β -glicerofosfato, 12,5 mM EDTA, 37,5 mM MgCl₂, 112,5 mM ATP, 2,5 mM DTT, 2,5 mM ortovanadato de sodio, 0,25 mg/ml albúmina de suero bovino), y se mezclan 10 μ l con 10 μ l de mezcla de sustrato de histona (60 μ l histona bovina H1 (Upstate Biotechnology, 5 mg/ml), 940 μ l H₂O, 35 μ Ci γ -³³P-ATP) y se añade a placas de 96

pocillos junto con 5 µl de varias diluciones del compuesto de ensayo en DMSO (hasta 2,5%). Se deja que la reacción proceda durante 2 a 4 horas antes de pararla con un exceso de ácido orto-fosfórico (5 µl al 2%).

5 El γ -³³P-ATP que permanece sin incorporar en la histona H1 se separa de la histona H1 fosforilada en una placa de filtro Millipore MAPH. Los pocillos de la placa MAPH se humedecen con 0,5% ácido ortofosfórico y los resultados de la reacción se filtran con una unidad de filtración en vacío Millipore a través de los pocillos. Después de la filtración, el residuo se lava dos veces con 200 µl de 0,5% ácido ortofosfórico. Una vez que los filtros se han secado, se añaden 20 µl de líquido de centelleo Microscint 20 y se cuenta en un Packard Topcount durante 30 segundos.

El % de inhibición de la actividad CDK2 se calcula y representa con el fin de determinar la concentración de compuesto de ensayo requerida para inhibir el 50% de la actividad de CDK2 (CI₅₀).

10 Mediante el protocolo anterior, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 95, 96, 99-104, 106-121, 123-125, 130-137, 139, 142-145, 147-150, 152-156, 158-160, 162-164, 167-173, 177-179, 181-182, 184-190, 194, 196-204, 208-213 y 215 tienen valores de CI₅₀ menores de 20 µM. Los compuestos de los Ejemplos 122, 126-129, 140, 141, 146, 157 y 161 tienen cada uno valores de CI₅₀ menores de 750 µM y la mayor parte tienen valores de CI₅₀ de menos de 100 µM.

15 **B. Ensayo CDK1/CiclinaB.**

El ensayo de CDK1/CiclinaB es idéntico al de CDK2/CiclinaA anterior excepto que se usa CDK1/CiclinaB (Upstate Discovery) y la enzima se diluye hasta 6,25 nM.

20 En el ensayo de CDK1 realizado como se ha descrito anteriormente o mediante el protocolo mostrado en el Ejemplo 240, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 2C, 41, 48, 53, 64, 65, 66, 73, 76, 77, 91, 95, 102, 106, 117, 123, 125, 133, 137, 142, 150, 152, 154, 167, 186, 187, 189, 190, 193, 194, 196, 199, 202-204, 207, 208-213, 215 y 218-223 tienen valores de CI₅₀ menores de 20 µM, y se encontró que los compuestos de los Ejemplos 188 y 206, tienen valores de CI₅₀ menores de 100 µM.

EJEMPLO 249

Procedimiento del Ensayo para CDK4

25 Los ensayos para la actividad inhibitoria de CDK4 se realizaron por Proqinase GmbH, Freiburg, Alemania, usando su Ensayo de Actividad patentado 33PanQinase®. Los ensayos se realizaron en FlashPlates™ de 96 pocillos (PerkinElmer). En cada caso, la mezcla de reacción (volumen final 50 µl) está compuesta por; 20 µl de tampón de ensayo (composición final 60 mM HEPES-NaOH, pH 7,5, 3 mM MgCl₂, 3 µM Na-ortovanadato, 1,2mM DTT, 50 µg/ml PEG₂₀₀₀, 5 µl disolución de ATP (concentración final 1 µM [γ -³³P]-ATP (aprox 5x10⁵ cpm por pocillo)), 5 µl de compuesto de ensayo (en 10% DMSO), 10 µl sustrato/ 10 µl disolución de enzima (premezclada). Las cantidades finales de enzima y sustrato fueron como se indica a continuación.

Quinasa	Quinasa ng/50 µl	Sustrato	Sustrato ng/ 50µl
CDK4/CicD1	50	Poli (Ala, Glu, Lys, Tyr) 6:2:5:1	500

35 La mezcla de reacción se incubó a 30°C durante 80 minutos. La reacción se paró con 50 µl de 2 % H₃PO₄, las placas se aspiraron y se lavaron dos veces con 200 µl 0,9% NaCl. La incorporación de ³³P se determinó con un contador de centelleo de microplacas. Los valores de fondo se restaron de los datos antes de calcular las actividades residuales para cada pocillo. Las CI₅₀ se calcularon usando Prism 3.03.

El compuesto del Ejemplo 150 tiene una CI₅₀ de menos de 5 µM en este ensayo.

EJEMPLO 250

Actividad Anti-proliferativa

40 Las actividades anti-proliferativas de los compuestos de fórmula (II) se determinan midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento celular en varias líneas celulares. La inhibición del crecimiento celular se mide usando el ensayo Alamar Blue (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157-167). El método se basa en la capacidad de las células viables de reducir resazurina a su producto fluorescente resorufina. Para cada ensayo de proliferación, las células se plaquean en placas de 96 pocillos y se permite que se recuperen durante 16 horas antes de la adición de los compuestos inhibidores durante 45 72 horas más. Al final del periodo de incubación, se añade 10% (v/v) Alamar Blue y se incuba durante 6 horas más antes de la determinación del producto fluorescente a 535nm ex / 590nm em. En el caso del ensayo de células no proliferativas, las células se mantienen en confluencia durante 96 horas antes de la adición de los compuestos

inhibidores durante 72 horas más. El número de células viables se determina por el ensayo Alamar Blue como anteriormente. Toas las líneas celulares se obtienen de ECACC (European Collection of cell Cultures).

5 En los ensayos frente a la línea celular de carcinoma de colon humano HCT 116 (ECACC No. 91091005), los compuestos de los Ejemplos 10, 25-27, 41, 44, 46, 48, 50, 52, 53, 60, 62, 64-67, 69, 73-77, 79, 80, 83A, 86, 90-93, 95-98, 100-104, 106, 107, 109-121, 123-125, 131-134, 136-143, 147-155, 158, 159, 162-164, 166, 167, 178, 179, 185-190, 192-205, 207-215 y 218-223 tienen valores de CI_{50} de menos de 20 μ M y los compuestos de los Ejemplos 2C, 3, 29, 38, 39, 49, 51, 85, 89, 99, 108, 135, 160, 182, 183, 206 y 216 tienen valores de CI_{50} de menos de 100 μ M.

EJEMPLO 251

Medida de la actividad inhibitora frente a la Glucógeno Sintasa Quinasa-3 (GSK-3)

10 Las actividades de los compuestos de fórmula (II) como inhibidores de GSK-3 se determinaron usando el Protocolo A o el Protocolo B siguiente.

Protocolo A

15 GSK3- β (Upstate Discovery) se diluye hasta 7,5 nM en 25 mM MOPS, pH 7,00, 25 mg/ml BSA, 0,0025% Brij-35^{RTM}, 1,25% glicerol, 0,5 mM EDTA, 25 mM $MgCl_2$, 0,025% β -mercaptoetanol, 37,5 mM ATP y se mezclan 10 μ l con 10 μ l de mezcla del sustrato. La mezcla del sustrato es 12,5 μ M de fosfo-glucógeno sintasa péptido-2 (Upstate Discovery) en 1 ml de agua con 35 μ Ci γ -³³P-ATP. La enzima y el sustrato se añaden a placas de 96 pocillos junto con 5 μ l de varias diluciones del compuesto de ensayo en DMSO (hasta 2,5%). Se deja que la reacción proceda durante 3 horas antes de pararla con un exceso de ácido orto-fosfórico (5 μ l al 2%). El procedimiento de filtración es como para el ensayo de CDK2 Activada/CiclinaA anterior.

20 Protocolo B

GSK3 β (humana) se diluye hasta una preparación madre de trabajo 10x en 50mM Tris pH 7,5, 0,1mM EGTA, 0,1mM vanadato de sodio, 0,1% β -mercaptoetanol, 1mg/ml BSA. Una unidad es igual a la incorporación de 1nmol de fosfato por minuto al fosfo-glucógeno sintasa péptido 2 por minuto.

25 En un volumen final de reacción de 25 μ l, GSK3 β (5-10 mU) se incuba con 8 mM MOPS pH 7,0, 0,2 mM EDTA, 20 μ M YRRAVPPSPSLSRHSSPHQS(p)EDEEE (fosfo GS2 péptido), 10 mM MgAcetato y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia por la adición de Mg^{2+} + [γ -³³P-ATP]. Después de incubar durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se para por la adición de 5 μ l de una disolución al 3% de ácido fosfórico. Se depositan 10 μ l de la reacción en una malla de filtro P30 y se lava 3 veces durante 5 minutos en 50 mM ácido fosfórico y una vez en metanol antes de secar y contar.

30 A partir de los resultados de los ensayos de GSK3-B realizados usando cualquiera de los dos protocolos mostrados anteriormente, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 2C, 26, 48, 53, 65, 76, 77, 84, 86, 95, 102, 106, 119, 122, 123, 126, 127, 128, 129, 131, 134, 135, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150 y 151 tienen cada uno valores de CI_{50} de menos de 10 μ M.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

35 EJEMPLO 252

(i) Formulación en Comprimidos

Se prepara una composición en comprimidos que contiene un compuesto de la fórmula (II) mezclando 50mg del compuesto con 197mg de lactosa (BP) como diluyente y 3mg de estearato de magnesio como un lubricante y se comprime para formar un comprimido de una manera conocida.

40 (ii) Formulación en Cápsulas

Se prepara una formulación en cápsulas mezclando 100mg de un compuesto de la fórmula (II) con 100mg de lactosa y utilizando la mezcla resultante para rellenar cápsulas de gelatina dura opacas estándar.

(iii) Formulación Inyectable I

45 Puede prepararse una composición parenteral para administración por inyección disolviendo un compuesto de la fórmula (II) (por ejemplo, en una forma de sal) en agua que contiene 10% de propilen glicol para proporcionar una concentración de compuesto activo de 1,5 % en peso. La disolución se esteriliza por filtración, se utiliza para rellenar una ampolla y se sella.

(iv) Formulación Inyectable II

Se prepara una composición parenteral para inyección disolviendo en agua un compuesto de la fórmula (II) (por ejemplo, en forma de sal) (2 mg/ml) y manitol (50 mg/ml), esterilizando por filtración la disolución y utilizándola para rellenar viales o ampollas de 1 ml que se puedan sellar.

5 (iv) Formulación para Inyección Subcutánea

Se prepara una composición para administración subcutánea mezclando un compuesto de la fórmula (II) con aceite de maíz de grado farmacéutico para proporcionar una concentración de 5 mg/ml. La composición se esteriliza y se utiliza para rellenar un contenedor adecuado.

EJEMPLO 253**10 Determinación de la Actividad Antifúngica**

La actividad antifúngica de los compuestos de la fórmula (II) se determina usando el protocolo siguiente.

Los compuestos se ensayan frente a un panel de hongos incluyendo *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*-ATCC 36082 y *Cryptococcus neoformans*. Los organismos de ensayo se mantienen en medios inclinados de Agar de Dextrosa Sabourahd a 4°C. Se preparan suspensiones de singlete de cada organismo creciendo la levadura toda la noche a 27°C en un tambor giratorio en caldo de levadura con base de nitrógeno (YNB) con aminoácidos (Difco, Detroit, Mich.), pH 7,0 con 0,05 ácido morfolina propanosulfónico (MOPS). La suspensión se centrifuga y se lava dos veces con 0,85% NaCl antes de sonicar la suspensión de células lavada durante 4 segundos (Sonicador Branson, modelo 350, Danbury, Conn.). Las blastosporas del singlete se cuentan en un hemocitómetro y se ajustan a la concentración deseada en 0,85% NaCl.

La actividad de los compuestos de ensayo se determina usando una modificación de una técnica de microdilución en caldo. Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO a una proporción de 1,0 mg/ml y se diluyen a 64 µg/ml en caldo YNB, pH 7,0 con MOPS (se usa Fluconazol como control) para proporcionar una disolución de trabajo de cada compuesto. Usando una placa de 96 pocillos, los pocillos 1 y 3 a 12 se preparan con caldo YNB, se preparan diluciones de diez veces de la disolución del compuesto en los pocillos 2 a 11 (los intervalos de concentración son 64 a 0,125 µg/ml). El pocillo 1 sirve como un control de esterilidad y blanco para los ensayos espectrofotométricos. El pocillo 12 sirve como un control de crecimiento. Las placas de microtitulación se inoculan con 10 µl en cada uno de los pocillos 2 a 11 (el tamaño final del inóculo es 10⁴ organismos/ml). Las placas inoculadas se incuban durante 48 horas a 35°C. Los valores de MIC se determinan espectrofotométricamente midiendo la absorbancia a 420 nm (Lector de Microplacas Automático, DuPont Instruments, Wilmington, Del.) después de agitar las placas durante 2 minutos con un mezclador vórtex (Vorte-Genie 2 Mixer, Scientific Industries, Inc., Bolemia, N.Y.). El punto final MIC se define como la concentración más baja de fármaco que presenta una reducción de aproximadamente el 50% (o más) del crecimiento comparado con el pocillo control. Con el ensayo de turbidez éste se define como la concentración más baja de fármaco a la que la turbidez en el pocillo es <50% del control

(CI50). Las Concentraciones Citolíticas Mínimas (MCC) se determinan subcultivando todos los pocillos de la placa de 96 pocillos en una placa de Agar de Dextrosa Sabourahd (SDA), incubando durante 1 a 2 días a 35°C y comprobando la viabilidad.

EJEMPLO 254**Protocolo para la Evaluación Biológica del Control de Infección Fúngica de Plantas Completas in vivo**

Los compuestos de la fórmula (II) se disuelven en acetona, con diluciones seriadas posteriores en acetona para obtener un intervalo de concentraciones deseadas. Los volúmenes de tratamiento finales se obtienen añadiendo 9 volúmenes de 0,05% Tween-20™ acuoso ó 0,01% Tritón X-100™, dependiendo del patógeno.

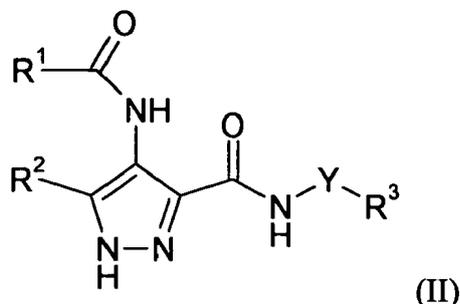
Las composiciones se usan para ensayar la actividad de los compuestos de fórmula (II) frente al tizón del tomate (*Phytophthora infestans*) usando el protocolo siguiente. Se crecen tomates (variedad cultivada Rutgers) a partir de semillas en una mezcla de cultivo en macetas basada en turba sin tierra hasta que las plántulas tienen una altura de 10-20 cm. Las plantas se pulverizan hasta escurrir con el compuesto de ensayo a una proporción de 100 ppm. Después de 24 horas, las plantas de ensayo se inoculan por pulverización con una suspensión de esporangios acuosa de *Phytophthora infestans*, y se guardan en una cámara de rocío toda la noche. Las plantas se transfieren al invernadero hasta que se desarrolla la enfermedad en las plantas control no tratadas.

También se usan protocolos similares para ensayar la actividad de los compuestos de fórmula (II) para combatir Roya Marrón del Trigo (*Puccinia*), Mildiú Polvorientado del Trigo (*Erysiphe graminis*), Trigo (variedad cultivada Monon), Mancha de la Hoja del Trigo (*Septoria tritici*), y Mancha de la Gluma del Trigo (*Leptosphaeria nodorum*).

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende:

(i) un compuesto de la fórmula (II):



5 o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éste;

en el que

Y es un enlace o una cadena alquileo con una longitud de 1, 2 ó 3 átomos de carbono;

R¹ es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros en el anillo, en el que los grupos carbocíclico o heterocíclico no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰;

10 R² es hidrógeno o metilo;

R³ se selecciona de grupos carbocíclicos y heterocíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, en los que los grupos carbocíclicos o heterocíclicos no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰; y

15 R¹⁰ se selecciona de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo; un grupo R^a-R^b en el que R^a es un enlace, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c o NR^cSO₂; y R^b se selecciona de hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, y un grupo alquilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbamilamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo;

20 R^c se selecciona de hidrógeno e hidrocarbilo C₁₋₄; y

X¹ es O, S o NR^c y X² es =O, =S o =NR^c;

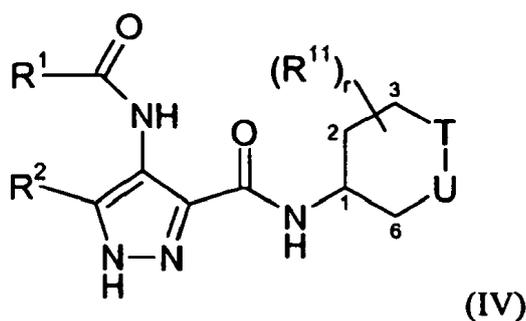
25 y con la condición de que cuando el grupo sustituyente R¹⁰ comprende o incluye un grupo carbocíclico o heterocíclico, dicho grupo carbocíclico o heterocíclico puede no estar sustituido o puede estar él mismo sustituido con uno o más grupos sustituyentes adicionales R¹⁰ y en el que (a) dichos grupos sustituyentes adicionales R¹⁰ incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos, que no están en sí mismos sustituidos adicionalmente; o (b) los dichos sustituyentes adicionales no incluyen grupos carbocíclicos o heterocíclicos pero se seleccionan sin embargo de los grupos listados anteriormente en la definición de R¹⁰; y

(ii) uno o más agentes terapéuticos adicionales.

30 2. Una combinación según la reivindicación 1 en la que R² es hidrógeno.

35 3. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que R¹ es un grupo carbocíclico o heterocíclico monocíclico no sustituido o sustituido en el que los grupos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con uno o más grupos sustituyentes R¹⁰ o R^{10a}, en el que R¹⁰ es como se ha definido en la reivindicación 1 y R^{10a} se selecciona de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, un grupo R^a-R^b en el que R^a es un enlace, O, CO, X³C(X⁴), C(X⁴)X³, X³C(X⁴)X³, S, SO, o SO₂, y R^b se selecciona de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi y grupos carbocíclicos o heterocíclicos monocíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 6 miembros en el anillo.

4. Una combinación según la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula (IV):



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éste;

en la que R¹ y R² son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores;

un segundo enlace opcional puede estar presente entre los átomos de carbono numerados 1 y 2;

- 5 uno de U y T se selecciona de CH₂, CHR¹³, CR¹¹R¹³, NR¹⁴, N(O)R¹⁵, O y S(O)_t; y el otro de U y T se selecciona de NR¹⁴, O, CH₂, CHR¹¹, C(R¹¹)₂, y C=O; r es 0, 1, 2, 3 ó 4; t es 0, 1 ó 2;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃;

R¹³ se selecciona de hidrógeno, NHR¹⁴, NOH, NOR¹⁴ y R^a-R^b;

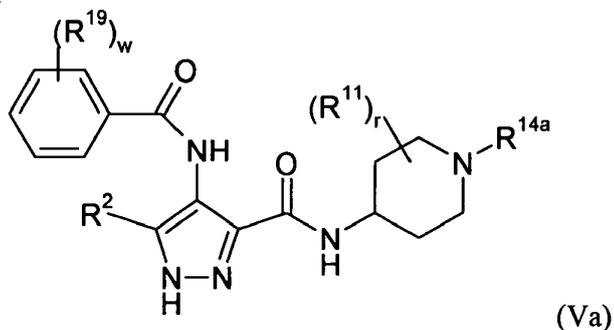
R¹⁴ se selecciona de hidrógeno y R^d-R^b;

- 10 R^d se selecciona de un enlace, CO, C(X²)X¹, SO₂ y SO₂NR^c;

R^a, R^b y R^c son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y

R¹⁵ se selecciona de hidrocarbilo C₁₋₄ saturado sustituido opcionalmente con hidroxilo, alcoxi C₁₋₂, halógeno o un grupo carbocíclico o heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros, con la condición de que U y T no pueden ser O simultáneamente.

- 15 5. Una combinación según la reivindicación 4 en la que el compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula (Va):



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éste;

- 20 en la que R^{14a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor, ciclopropilmetilo, fenil-alquilo-C₁₋₂, alcocarbonilo C₁₋₄, fenil-alcocarbonilo C₁₋₂, alcoxi-C₁₋₂-alquilo-C₁₋₂, y alquilsulfonilo C₁₋₄, en el que los restos fenilo cuando están presentes están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, alcoxi C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o alcoxi C₁₋₂, y alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o alcoxi-C₁₋₂;

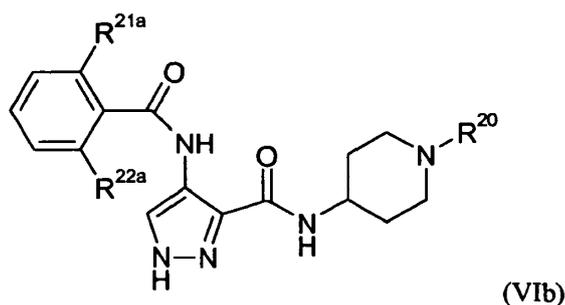
w es 0, 1, 2 ó 3;

R² es hidrógeno o metilo;

- 25 R¹¹ y r son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19; y

R¹⁹ se selecciona de flúor; cloro; alcoxi C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o alcoxi-C₁₋₂; y alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con flúor o alcoxi-C₁₋₂.

6. Una combinación según la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula (VIb):



o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de éste;

en la que R²⁰ se selecciona de hidrógeno y metilo;

R^{21a} se selecciona de flúor y cloro; y

5 R^{22a} se selecciona de flúor, cloro y metoxi.

7. Una combinación según la reivindicación 6 en la que el compuesto de fórmula (II) es piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico o una sal de éste.

8. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de agentes anticancerosos incluyendo:

- 10
- inhibidores de topoisomerasa
 - agentes alquilantes
 - antimetabolitos
 - ligantes de ADN
 - inhibidores de microtúbulos (agentes dirigidos a la tubulina)

- 15
- anticuerpos monoclonales
 - inhibidores de la transducción de la señal
 - radioterapia.

9. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de agentes anticancerosos incluyendo cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, irinotecán, fludarabina, 5FU, taxanos, y mitomicina C.

20

10. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el compuesto de fórmula (II) y el uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran bien simultáneamente o secuencialmente.

11. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el compuesto de fórmula (II) y uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales se formulan conjuntamente en una forma de dosificación que contiene dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos.

25

12. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en medicina, por ejemplo para el tratamiento de un cáncer.

13. Una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) que comprende al menos un compuesto de fórmula (II) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, materiales de relleno, tampones, estabilizadores, conservantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables, y otros agentes terapéuticos o profilácticos adicionales.

30

14. Un compuesto de fórmula (II) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento de una enfermedad que es:

- 35
- infecciones virales, por ejemplo herpes virus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis, adenovirus, HIV, HPV, HCV y HCMV; prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH; o
 - diabetes mellitus tipo II o no dependiente de insulina; o
 - enfermedades autoinmunes; o

- traumatismo craneal; o
- ictus; o
- epilepsia; o
- 5 - trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar o tal como de Alzheimer, enfermedad de neuronas motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick; o
- 10 - enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por autoinmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y diabetes mellitus autoinmune; o
- enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardiaca, restenosis, y aterosclerosis, o tal como arritmia; o
- glomerulonefritis; o
- síndrome mielodisplásico; o
- daño isquémico asociado con infartos de miocardio, ictus y daño por reperfusión; o
- 15 - enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol; o
- enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; o
- enfermedades degenerativas del sistema músculo-esquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, o
- rinosinusitis sensible a aspirina; o
- fibrosis quística; o
- 20 - esclerosis múltiple; o
- enfermedades del riñón; o
- dolor por cáncer; o
- cáncer, en particular tumores RB+ve.