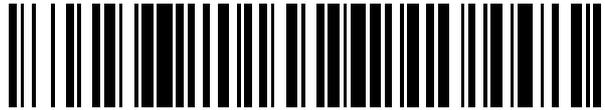


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 443**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2011** **E 11796996 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015** **EP 2651949**

54 Título: **Pirimido[1,2-b]indazoles sustituidos y su uso como moduladores de la ruta de PI3K/AKT**

30 Prioridad:

16.12.2010 EP 10195397

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.10.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**REHWINKEL, HARTMUT;
HÄGEBARTH, ANDREA;
POLITZ, OLIVER;
NEUHAUS, ROLAND y
BÖMER, ULF**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 549 443 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

Pirimido[1,2-b]indazoles sustituidos y su uso como moduladores de la ruta de PI3K/AKT.

Campo de aplicación de la invención

5 La invención se refiere a compuestos de pirimido[1,2-b]indazol sustituidos y a un procedimiento para su preparación. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, así como a métodos para usar estos compuestos para el tratamiento de cáncer.

Antecedentes técnicos conocidos

10 El cáncer es la segunda causa de muerte más frecuente en los Estados Unidos, ocasionando 450,000 muertes al año. Aunque se ha realizado un progreso sustancial en la identificación de algunas de las causas de cáncer medioambientales y hereditarias más probables, hay una necesidad de modalidades terapéuticas adicionales que elijan como objetivo el cáncer y enfermedades relacionadas. En particular, hay una necesidad de métodos terapéuticos para tratar enfermedades asociadas al crecimiento/proliferación no regulados.

15 El cáncer es una enfermedad compleja que surge después de un proceso de selección de células que adquieren capacidades funcionales como supervivencia/resistencia aumentada a la apoptosis y un potencial proliferativo ilimitado. Así, se prefiere desarrollar fármacos para las terapias del cáncer estudiando distintas características de los tumores establecidos.

20 Una ruta que se ha demostrado que media señales de supervivencia importantes para células de mamíferos comprende tirosina cinasas receptoras como receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), receptor del factor 2/3 de crecimiento epidérmico humano (HER2/3) o el receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R). Después de activar los respectivos por ligando, estos receptores activan la ruta de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)/Akt. La ruta de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)/proteína cinasa Akt es central para el control del crecimiento, proliferación y supervivencia celulares, conduciendo el progreso de los tumores. Por lo tanto, dentro de la clase de cinasas de señalización específicas de serina-treonina, Akt (proteína cinasa B; PKB), con las isoenzimas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB $\beta\gamma$) y Akt3 (PKB γ), tiene gran interés para intervención terapéutica. Akt es activada principalmente de una manera dependiente de la PI3-cinasa, y la activación es regulada por el supresor de tumores PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), que actúa esencialmente como el antagonista funcional de PI3K.

30 La ruta de PI3K/Akt regula funciones celulares fundamentales (por ejemplo, transcripción, traducción, crecimiento y supervivencia), y está implicada en enfermedades humanas, incluyendo diabetes (Cho et al., 2001, Science 292, 1728-1731) y cáncer (Hill and Hemmings, Pharmacology & Therapeutics 93 (2002) 243- 251). La ruta con frecuencia está sobreactivada en un amplio intervalo de entidades tumorales, por ejemplo carcinomas de mama y de próstata. El aumento de regulación puede ser debido a sobreexpresión o activación de manera constitutiva de tirosina cinasas receptoras (por ejemplo, EGFR, HER2/3), que están aguas arriba y están implicadas en su activación directa o mutantes de función de ganancia o de pérdida de algunos de los componentes como pérdida de PTEN. La ruta es seleccionada como diana por alteraciones genómicas incluyendo mutación, amplificación y reordenamiento más frecuentemente que cualquier otra ruta en cáncer humano, con la posible excepción de las rutas de p53 y retinoblastoma. Las alteraciones de la ruta de PI3K/Akt provocan una cascada de sucesos biológicos, que conducen a progresión, supervivencia, angiogénesis y metástasis de tumores.

40 La activación de cinasas Akt promueve la absorción aumentada de nutrientes, convirtiendo las células a un metabolismo dependiente de la glucosa que redirige los precursores lipídicos y aminoácidos a procesos anabólicos que apoyan el crecimiento y proliferación celular. Estos fenotipos metabólicos con Akt sobreactivada conducen a tumores malignos que presentan una conversión metabólica a glicolisis aeróbica (el efecto Warburg). Con respecto a esto, se discute que la ruta de PI3K/Akt es central para la supervivencia a pesar de las condiciones de crecimiento desfavorables tales como agotamiento de glucosa o hipoxia.

45 Un aspecto adicional de la ruta de PI3K/Akt activada es el de proteger las células de la muerte celular programada ("apoptosis"), y se considera por lo tanto que transduce una señal de supervivencia. Actuando como un modulador de la señalización anti-apoptótica en células tumorales, la ruta de PI3K/Akt, en particular Akt misma, es una diana para la terapia del cáncer. Akt activada fosforila y regula diversas dianas, por ejemplo BAD, GSK3 o FKHRL1, que afectan a diferentes rutas de señalización como supervivencia celular, síntesis de proteínas o movimiento de las células. Esta ruta de PI3K/Akt también desempeña una función principal en la resistencia de células tumorales a tratamientos anti-cáncer convencionales. El bloqueo de la ruta de PI3K/Akt podría por lo tanto inhibir simultáneamente la proliferación de células tumorales (por ejemplo, vía la inhibición del efecto metabólico) y sensibilizar frente a agentes pro-apoptóticos. Debido a que Akt y sus reguladores aguas arriba están desregulados en un amplio intervalo de tumores sólidos y neoplasias hematológicas, y en vista de las secuelas biológicas mencionadas anteriormente de esta ruta, la ruta de Akt es considerada un determinante clave de la agresividad biológica de estos tumores, y una diana potencial importante para nuevas terapias contra el cáncer (Mitsiades et al. Current Cancer Drug Targets, 2004, 4, 235-256).

La inhibición de Akt sensibiliza de manera selectiva las células tumorales a estímulos apoptóticos como Trail,

5 Camptotecina y Doxorubicina. Dependiendo de los antecedentes genéticos/operaciones moleculares de los tumores, los inhibidores de Akt también pueden inducir la muerte celular apoptótica en monoterapia. Se sabe a partir de Cheng et al (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 89, p. 9267-9271, octubre 1992) que AKT-2 está sobreexpresada en un número de cánceres ováricos así como cánceres pancreáticos (Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 93, p. 3636-3641, abril 1996). Se ha dado a conocer la sobreexpresión de AKT-3 para estirpes celulares de mama y pancreáticas (Nakatani et al., J Biol. Chem. 274:21528-21532 (1999)). Además, Waugh Kinkade et al (J. Clin. Invest. 118, 9, 3051, 2008) encontraron, cuando realizaron sus estudios preclínicos, que microconjuntos de tejidos cancerosos de próstata humanos demostraron que las rutas de señalización de AKT/mTOR y ERK MAPK están a menudo coordinadamente desreguladas durante la progresión de cáncer de próstata en seres humanos, y por lo tanto proponen que la terapia de combinación dirigida a las rutas de señalización de AKT/mTOR y ERK MAPK puede ser un tratamiento eficaz para pacientes con cáncer de próstata avanzado, en particular aquellos con enfermedad refractaria a hormonas.

De este modo, recapturando los resultados anteriores, una inhibición de la actividad de AKT debería de conducir a una terapia exitosa contra el cáncer, especialmente los tipos de cáncer mencionados anteriormente.

15 En el documento WO 2010104933, Merck, Sharp and Dohme Corp y Banyu Pharmaceuticals CO describieron derivados de naftiridina condensados tricíclicos como inhibidores de la actividad de AKT cinasa.

El documento WO2010/091808 describe compuestos heterocíclicos como inhibidores de Akt.

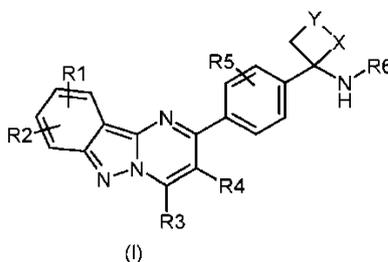
Ademas, una reciente descripción, Y. Li et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2,009, 19, 834-836 y referencias citadas en la misma), detalla la dificultad para encontrar inhibidores óptimos de Akt. La potencial aplicación de inhibidores de Akt en múltiples marcos de enfermedad, tales como, por ejemplo, cáncer, hace aún muy deseable la provisión de nuevos inhibidores de Akt mejorados.

Descripción de la invención

Una solución al problema anterior es la provisión de inhibidores alternativos de Akt.

25 Se ha encontrado que los nuevos compuestos de pirimido[1,2-b]indazol, que se describen con detalle a continuación, son inhibidores de AKT.

Según un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I):



en la que

- R1 hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, COO(alquilo de C1-6), COOH, alquilo de C1-6,
 30 que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, (alqueno de C2-6)
 que está opcionalmente sustituido con COO(alquilo de C1-6) o (CO)NR7R8, arilo,
 en el que el anillo arílico está opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente con un grupo
 seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C1-6, -SO2-(alquilo de C1-6), -SO2-NR7R8, alquilo de
 C1-6, (alqueno de C1-6)OH, COO(alquilo de C1-6), COOH, (CO)NR7R8, heteroarilo,
 35 en el que el anillo heteroarílico está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, hidroxilo, COO(alquilo de
 C1-6),
 R2 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, OCF₃, NO₂,
 R3 es hidrógeno, NH(cicloalquilo de C3-7), NH(alquilo de C1-6),
 R4 es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C1-6, halógeno, ciano,
 40 R5 es hidrógeno, halógeno,
 X es -CH₂-,

- Y es -CH₂-, -CH(OH)-,
- R6 es hidrógeno, COO(alquilo de C1-6),
- 5 R7, R8 pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo de C1-6 (opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con un grupo seleccionado de halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquil C1-6-amino), alcoxi de C1-6, o cicloalquilo de C3-7, o, en el caso de -NR₇R₈, R7 y R8, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6,
- o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- 10 R1 es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, COO(alquilo de C1-6), COOH, alquilo de C1-6, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, (alqueno de C2-6) que está opcionalmente sustituido con COO(alquilo de C1-6) o (CO)NR₇R₈, arilo,
- 15 en el que el anillo arílico está opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C1-6, -SO₂-(alquilo de C1-6), -SO₂-NR₇R₈, alquilo de C1-6, (alqueno de C1-6)OH, COO(alquilo de C1-6), COOH, (CO)NR₇R₈, heteroarilo,
- en el que el anillo heteroarílico está opcionalmente sustituido con hidroxilo, COO(alquilo de C1-6),
- R2 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, OCF₃, NO₂,
- R3 es hidrógeno, NH(cicloalquilo de C3-7), NH(alquilo de C1-6),
- R4 es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C1-6, halógeno, ciano,
- 20 R5 es hidrógeno, halógeno,
- X es -CH₂-,
- Y es -CH₂-, -CH(OH)-,
- R6 es hidrógeno, COO(alquilo de C1-6),
- 25 R7, R8 pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo de C1-6 (opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con un grupo seleccionado de halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquil C1-6-amino), alcoxi de C1-6, o cicloalquilo de C3-7, o,
- en el caso de -NR₇R₈, R7 y R8, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6,
- 30 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- R1 es halógeno, ciano, hidroxilo, COOH, COO(alquilo de C1-4), (alquilo de C1-4), que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, (alqueno de C2-4) que está opcionalmente sustituido con COO(alquilo de C1-4) o (CO)NR₇R₈, fenilo,
- 35 en el que el anillo fenílico está opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C1-4, (alquilo de C1-4)-SO₂, alquilo de C1-4, hidroxilo(alquilo de C1-4), COO(alquilo de C1-4), (CO)NR₇R₈, heteroarilo,
- en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, hidroxilo o COO(alquilo de C1-4),
- 40 R2 es hidrógeno,
- R3 es hidrógeno, NH(cicloalquilo de C3-6), NH(alquilo de C1-4),
- R4 es fenilo,

- R5 es hidrógeno,
 X es -CH₂-,
 Y es -CH₂-, -CH(OH)-,
 R6 es hidrógeno, COO(alquilo de C1-4),
 5 R7, R8 pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo de C1-4 (opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con un grupo seleccionado de halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquil C1-4-amino), alcoxi de C1-4, o cicloalquilo de C3-7, o,
 en el caso de -NR₇R₈, R7 y R8, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6,
 10 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que
 R1 es halógeno, ciano, hidroxilo, COOH, COO(alquilo de C1-4), (alquilo de C1-4),
 que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, (alqueno de C2-4)
 15 que está opcionalmente sustituido con COO(alquilo de C1-4) o (CO)NR₇R₈, fenilo,
 en el que el anillo fenílico está opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C1-4, (alquil C1-4)-SO₂, alquilo de C1-4, hidroxilo(alquilo de C1-4), COO(alquilo de C1-4), (CO)NR₇R₈, heteroarilo,
 en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o COO(alquilo de C1-4),
 20 R2 es hidrógeno,
 R3 es hidrógeno, NH(cicloalquilo de C3-6), NH(alquilo de C1-4),
 R4 es fenilo,
 R5 es hidrógeno,
 X es -CH₂-,
 25 Y es -CH₂-, -CH(OH)-,
 R6 es hidrógeno, COO(alquilo de C1-4),
 R7, R8 pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo de C1-4 (opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con un grupo seleccionado de halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquil C1-4-amino), alcoxi de C1-4, o cicloalquilo de C3-7, o,
 30 en el caso de -NR₇R₈, R7 y R8, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6,
 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
 Otro aspecto más de la invención son los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que
 35 R1 F, Br, ciano, hidroxilo, COOCH₃, CH₂OH, -C₂H₂-COOCH₃, -C₂H₂-CONH₂, -CH=CH-(CO)-OCH₃, -CH=CH-(CO)-NH₂, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-5-ilo, 3-piridilo,
 en el que el grupo pirazol y piridinilo están opcionalmente sustituidos con metilo, hidroxilo o COOCH₃, fenilo,
 en el que el anillo fenílico está sustituido una o dos veces independientemente con
 un grupo seleccionado de F, ciano, hidroxilo, metoxi, SO₂CH₃, SO₂NH₂, metilo, CH₂OH, COOCH₃, CONH₂,
 40 R2 hidrógeno,
 R3 hidrógeno, NH(ciclopropilo), NHCH₃,

R4 fenilo,

R5 hidrógeno,

X es -CH₂-,

Y es -CH₂-,

5 R6 hidrógeno, COOC(CH₃)₃,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que

R1 F, Br, ciano, hidroxilo, COOCH₃, CH₂OH, -C₂H₂-COOCH₃, -C₂H₂-CONH₂, 1*H*-pirazol-4-ilo, 3-piridilo,

10 en el que el grupo pirazol y piridinilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o COOCH₃, fenilo, en el que el anillo fenílico está sustituido una o dos veces independientemente con

un grupo seleccionado de F, ciano, hidroxilo, metoxilo, SO₂CH₃, SO₂NH₂, metilo, CH₂OH, COOCH₃, CONH₂,

R2 hidrógeno,

R3 hidrógeno, NH(ciclopropilo), NHCH₃,

15 R4 fenilo,

R5 hidrógeno,

X es -CH₂-,

Y es -CH₂-,

R6 hidrógeno, COOC(CH₃)₃,

20 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En un aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) como se describen anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en:

1-[4-(9-Fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]ciclobutilamina

25 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-*N*-ciclopropil-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-4-amina

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-*N*-metil-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-4-amina

3-[2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenil-pirimido[1,2-*b*]indazol-8-il]benzonitrilo

1-[4-[8-(4-Mesilfenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil]ciclobutilamina

1-[4-[8-(4-Fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil]ciclobutilamina

30 Hidrocloruro de 1-[4-(8-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]ciclobutilamina

Alcohol 5-[2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il]-2-fluorobencílico

Formiato de 5-[2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il]-2-fluorofenol

1-[4-[8-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil]ciclobutilamina

Formiato de 1-[4-[8-(3-mesilfenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil]ciclobutilamina

35 Éster metílico del ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-carboxílico

3-[2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il]benzamida

4-[2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il]benzamida

1-[4-[3-Fenil-8-(1*H*-pirazol-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil]ciclobutilamina

- 5- $\{2-[4-(1\text{-Aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}8\text{-il}\}$ piridin-2-ol
 Éster metílico del ácido 5- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}8\text{-il}\}$ piridin-2-carboxílico
 1- $\{4-[9-(4\text{-Fluorofenil})3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}2\text{-il}]\text{fenil}\}$ -ciclobutilamina
 1- $\{4-(3\text{-Fenil-}9\text{-}p\text{-tolilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}2\text{-il})\text{fenil}\}$ ciclobutilamina
- 5 Éster metílico del ácido 3- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}9\text{-il}\}$ benzoico
 3- $\{2-[4-(1\text{-Aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}9\text{-il}\}$ benzonitrilo
 1- $\{4-(9\text{-Bromo-}3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}2\text{-il})\text{fenil}\}$ ciclobutilamina
 Formiato de 4- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}9\text{-il}\}$ benzonitrilo
 Formiato del alcohol 3- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}9\text{-il}\}$ bencílico
- 10 Formiato del alcohol 4- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}9\text{-il}\}$ bencílico
 Formiato de 4- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}9\text{-il}\}$ bencenosulfonamida
 Alcohol 5- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}9\text{-il}\}$ -2-fluorobencílico
 1- $\{4-[3\text{-Fenil-}9\text{-}(1H\text{-pirazol-}4\text{-il})\text{pirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}2\text{-il}]\text{fenil}\}$ -ciclobutilamina
 Formiato de 4- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}10\text{-il}\}$ benzonitrilo
- 15 Hemiformiato de 1- $\{4-(3\text{-fenil-}10\text{-}p\text{-tolilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}2\text{-il})\text{fenil}\}$ ciclobutilamina
 Formiato de 1- $\{4-[10-(4\text{-fluorofenil})3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}2\text{-il}]\text{-fenil}\}$ ciclobutilamina
 Formiato del alcohol 4- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}10\text{-il}\}$ bencílico
 3- $\{2-[4-(1\text{-Aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}7\text{-il}\}$ benzonitrilo
 Hidrocloruro de 1- $\{4-(7\text{-bromo-}3\text{-henilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}2\text{-il})\text{fenil}\}$ ciclobutilamina
- 20 1- $\{4-[7-(4\text{-Fluorofenil})3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}2\text{-il}]\text{-fenil}\}$ ciclobutilamina
 Formiato del alcohol 4- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}7\text{-il}\}$ bencílico
 1- $\{4-[7-(3\text{-Mesilfenil})3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}2\text{-il}]\text{-fenil}\}$ ciclobutilamina
 Hemiformiato de 1- $\{4-[3\text{-fenil-}7\text{-}(1H\text{-pirazol-}4\text{-il})\text{pirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}2\text{-il}]\text{-fenil}\}$ ciclobutilamina
 2- $\{4-(1\text{-Aminociclobutil})\text{fenil}\}$ -3- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}7\text{-il}\}$ -carbonitrilo
- 25 Formiato del éster metílico del ácido 2- $\{4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}\}$ -3- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}7\text{-il}\}$ -carboxílico
 2- $\{4-(1\text{-Aminociclobutil})\text{fenil}\}$ -3- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}7\text{-il}\}$ -ol
 $\{2-[4-(1\text{-Aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}7\text{-il}\}$ metanol
 Éster metílico del ácido (E)-3- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}7\text{-il}\}$ acrílico
 (E)-3- $\{2-[4-(1\text{-Aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}7\text{-il}\}$ acrilamida
- 30 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- En otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) como se describen anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en:
- 1- $\{4-(9\text{-Fluoro-}3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}2\text{-il})\text{fenil}\}$ ciclobutilamina
- 35 2- $\{4-(1\text{-Aminociclobutil})\text{fenil}\}$ -*N*-ciclopropil-9-fluoro-3- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}4\text{-il}\}$ -amina
 2- $\{4-(1\text{-Aminociclobutil})\text{fenil}\}$ -*N*-metil-9-fluoro-3- $\{2-[4-(1\text{-aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}4\text{-il}\}$ -amina
 3- $\{2-[4-(1\text{-Aminociclobutil})\text{fenil}]3\text{-fenilpirimido}[1,2\text{-}b]\text{indazol-}8\text{-il}\}$ benzonitrilo

- 1-{4-[8-(4-Mesilfenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina
- 1-{4-[8-(4-Fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina
- Hidrocloruro de 1-{4-(8-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil}ciclobutilamina
- Alcohol 5-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}-2-fluorobencílico
- 5 Formiato de 5-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}-2-fluorofenol
- 1-{4-[8-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina
- Formiato de 1-{4-[8-(3-mesilfenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina
- Éster metílico del ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-carboxílico
- 3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}benzamida
- 10 4-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}benzamida
- 1-{4-[3-Fenil-8-(1*H*-pirazol-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina
- 5-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}piridin-2-ol
- Éster metílico del ácido 5-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}piridin-2-carboxílico
- 1-{4-[9-(4-Fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutilamina
- 15 1-{4-[3-Fenil-9-*p*-tolilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina
- Éster metílico del ácido 3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}benzoico
- 3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}benzonitrilo
- 1-{4-[9-Bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina
- Formiato de 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}benzonitrilo
- 20 Formiato del alcohol 3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}bencílico
- Formiato del alcohol 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}bencílico
- Formiato de 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}bencenosulfonamida
- Alcohol 5-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}-2-fluorobencílico
- 1-{4-[3-Fenil-9-(1*H*-pirazol-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutilamina
- 25 Formiato de 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-10-il}benzonitrilo
- Hemiformiato de 1-{4-[3-fenil-10-*p*-tolilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina
- Formiato de 1-{4-[10-(4-Fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina
- Formiato del alcohol 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-10-il}bencílico
- 3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}benzonitrilo
- 30 Hidrocloruro de 1-{4-[7-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina
- 1-{4-[7-(4-Fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina
- Formiato del alcohol 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}bencílico
- 1-{4-[7-(3-Mesilfenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina
- Hemiformiato de 1-{4-[3-fenil-7-(1*H*-pirazol-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina
- 35 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-carbonitrilo
- Formiato del éster metílico del ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-carboxílico

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-ol

{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}metanol

Éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}acrílico

(E)-3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}acrilamida

5 1-{4-[3-Fenil-8-(1*H*-pirazol-5-il)-pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina

1-{4-[8-(3-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina

1-{4-[3-Fenil-9-(1*H*-pirazol-5-il)-pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina

1-{4-[9-(3-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina

Éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}acrílico

10 (E)-3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}acrilamida

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) como se describen anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en:

15 1-{4-[3-Fenil-8-(1*H*-pirazol-5-il)-pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina

1-{4-[8-(3-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina

1-{4-[3-Fenil-9-(1*H*-pirazol-5-il)-pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina

1-{4-[9-(3-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina

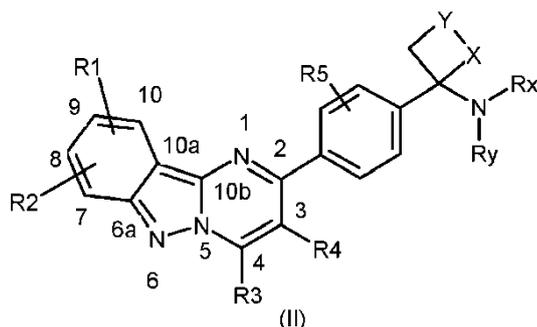
Éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}acrílico

20 (E)-3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}acrilamida

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto de la presente invención son los compuestos descritos en los ejemplos, así como los intermedios como se usan para su síntesis.

25 Otro aspecto de la invención son los intermedios de fórmula (II)



en la que R1 es bromo en la posición 7, 8 o 9 del sistema anular tricíclico, y R2 es hidrógeno y R3, R4, R5, X, Y, Rx y Ry tienen el significado como se define en la reivindicación 1.

Intermedios preferidos son los compuestos 2-0, 2-1 y 2-2 descritos en la sección de ejemplos.

30 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R1 es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, COO(alquilo de C1-6), COOH, alquilo de C1-6, que está opcionalmente sustituido con hidroxil (alqueno de C2-6) que está opcionalmente sustituido con COO(alquilo de C1-6) o CONR7R8, arilo,

en el que el anillo arílico está opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C1-6, -SO₂-(alquilo de C1-6), -SO₂-NR₇R₈, alquilo de C1-6, (alquileo de C1-6)OH, COO(alquilo de C1-6), COOH, -CO-NR₇R₈, CONR₇R₈, heteroarilo,

5 en el que el anillo heteroarílico está opcionalmente sustituido con hidroxilo, COO(alquilo de C1-6), y R₂ es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, COO(alquilo de C1-6), COOH, alquilo de C1-6, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo (alqueno de C2-6)

10 que está opcionalmente sustituido con COO(alquilo de C1-6) o CONR₇R₈, arilo,

en el que el anillo arílico está opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C1-6, -SO₂-(alquilo de C1-6), -SO₂-NR₇R₈, alquilo de C1-6, (alquileo de C1-6)OH, COO(alquilo de C1-6), COOH, -CO-NR₇R₈, CONR₇R₈, heteroarilo,

15 en el que el anillo heteroarílico está opcionalmente sustituido con hidroxilo, COO(alquilo de C1-6),

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, OCF₃, NO₂,

y R₃=R₄=R₅=R₆=hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, COO(alquilo de C1-6), COOH, alquilo de C1-6,

20 que está opcionalmente sustituido con hidroxilo

(alqueno de C2-6)

que está opcionalmente sustituido con COO(alquilo de C1-6) o CONR₇R₈, arilo,

25 en el que el anillo arílico está opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C1-6, -SO₂-(alquilo de C1-6), -SO₂-NR₇R₈, alquilo de C1-6, (alquileo de C1-6)OH, COO(alquilo de C1-6), COOH, -CO-NR₇R₈, CONR₇R₈,

heteroarilo,

en el que el anillo heteroarílico está opcionalmente sustituido con hidroxilo, COO(alquilo de C1-6),

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

30 R₁ es halógeno, ciano, hidroxilo, COOH, COO(alquilo de C1-4), (alquilo de C1-4),

que está opcionalmente sustituido con hidroxilo

(alqueno de C2-4)

que está opcionalmente sustituido con COO(alquilo de C1-4) o CONR₇R₈, fenilo,

en el que el anillo fenílico está opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente con

35 un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, Alcoxi de C1-C4, (alquilo de C1-4)-SO₂, alquilo de C1-4, hidroxilo(alquilo de C1-4), COO(alquilo de C1-4), CONR₇R₈

heteroarilo,

en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o COO(alquilo de C1-4),

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

40 R₁ es F, Br, ciano, hidroxilo, COOCH₃, CH₂OH, -C₂H₂-COOCH₃, -C₂H₂-CONH₂,

1H-pirazol-4-ilo, 3-piridilo,

en el que el grupo pirazol y piridinilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o COOCH₃, fenilo,

en el que el anillo fenílico está sustituido una o dos veces independientemente con un grupo seleccionado de F, ciano, hidroxilo, metoxi, SO₂CH₃, SO₂NH₂, metilo, CH₂OH, COOCH₃, CONH₂

5 Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R1 es arilo,

en el que el anillo arílico está opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C1-6, -SO₂-(alquilo de C1-6), -SO₂-NR₇R₈, alquilo de C1-6, (alquileo de C1-6)OH, COO(alquilo de C1-6), COOH, -CO-NR₇R₈, CONR₇R₈,

10

o heteroarilo,

en el que el anillo heteroarílico está opcionalmente sustituido con hidroxilo, COO(alquilo de C1-6),

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

15 R1 es arilo, en el que el anillo arílico está opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C1-6, -SO₂-(alquilo de C1-6), -SO₂-NR₇R₈, alquilo de C1-6, (alquileo de C1-6)OH, COO(alquilo de C1-6), COOH, -CO-NR₇R₈, CONR₇R₈, preferiblemente en la que R1 es fenilo, en el que el anillo fenílico está sustituido una o dos veces independientemente con un grupo seleccionado de F, ciano, hidroxilo, metoxi, SO₂CH₃, SO₂NH₂, metilo, CH₂OH, COOCH₃, CONH₂.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

20 R1 es heteroarilo, en el que el anillo heteroarílico está opcionalmente sustituido con hidroxilo, COO(alquilo de C1-6), preferiblemente en la que R1 es pirazolilo o piridinilo,

en el que el grupo pirazol y piridilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o COOCH₃, más preferiblemente en la que R1 es 1H-pirazol-4-ilo o 3-piridinilo,

en el que el grupo pirazol y piridinilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o COOCH₃.

25 Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R1 es -CH=CH-(CO)-OCH₃, -CH=CH-(CO)-NH₂.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R1 es pirazol, preferiblemente 1H-pirazol-4-ilo o 1H-pirazol-5-ilo.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

30 R1 es pirazol, preferiblemente 1H-pirazol-4-ilo o 1H-pirazol-5-ilo que está opcionalmente sustituido con metilo, hidroxilo o COOCH₃

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R1 es pirazol, preferiblemente 1H-pirazol-4-ilo.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

35 R1 es piridinilo, preferiblemente 3-piridinilo.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que el resto alquílico R1 está no sustituido.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R2 es hidrógeno.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

40 R2 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, metilo, OCH₃, OCF₃, NO₂.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R3 es hidrógeno.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R3 es hidrógeno, NH(cicloalquilo de C3-7) o NH(alquilo de C1-6), preferiblemente hidrógeno, NH(ciclopropilo), NHCH3.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

5 R4 es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C1-6, halógeno, ciano.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R4 es fenilo no sustituido.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R5 es hidrógeno o halógeno.

10 Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R5 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

15 R6 es cualquier grupo protector adecuado para proteger la función amino según T. W. Greene, Protective Groups en Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000, especialmente COO(alquilo de C1-6).

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

R6 es hidrógeno, COO(alquilo de C1-6).

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

20 R7, R8 son iguales o diferentes, y son hidrógeno, alquilo de C1-6 (opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con un grupo seleccionado de halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquil C1-6-amino), alcoxi de C1-6, o cicloalquilo de C3-7,

o, en el caso de -NR7R8, R7 y R8, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6,

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

25 R7, R8 son, en el caso de -NR7R8, R7 y R8, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman también un anillo heterocíclico de C3-6.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

X es -CH₂-, e Y es -CH₂-, -CH(OH)-.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que

30 X es -CH₂- e Y es -CH₂-

Los radicales más preferidos son como se describen específicamente para cada resto en los ejemplos.

Definiciones

35 La expresión "alquilo de C1-6" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo, hexilo, preferiblemente 1-4 átomos de carbono (alquilo de C1-4), más preferiblemente 1-3 átomos de carbono (alquilo de C1-3). Otros constituyentes alquílicos mencionados aquí que tienen otro número de átomos de carbono se definirán como se menciona anteriormente teniendo en cuenta la diferente longitud de su cadena.

40 La expresión grupo "hidroxil(alquilo de C1-6)" significa consiguientemente un grupo alquilo como se define anteriormente sustituyendo solo un átomo de hidrógeno por un sustituyente hidroxilo en cualquier posición de la cadena.

La expresión alqueno de C2-6C es un radical alqueno de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son los radicales but-2-enilo, but-3-enilo (homoalilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo) y etenilo (vinilo).

La expresión radicales “mono- o di-alquil C1-4-amino” contiene, además del átomo de nitrógeno, independientemente uno o dos de los radicales alquilo de C1-4 mencionados anteriormente. Los ejemplos son el radical metilamino, etilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.

5 El término “arilo” es un radical carbocíclico aromático mono- o tricíclico que tiene 6 a 14 átomos de carbono; por ejemplo fenilo, naftilo o fenantrenilo.

El término “halógeno”, dentro del significado de la presente invención, es yodo, bromo, cloro o flúor, preferiblemente “halógeno”, dentro del significado de la presente invención, es cloro o flúor.

10 La expresión “alcoxi de C1-6” representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales hexoxi, pentoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi, preferiblemente son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

La expresión “cicloalquilo de C3-7” representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente ciclopropilo.

15 El término “heteroarilo” incluye los grupos heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 miembros que comprenden, sin estar restringidos a ellos, los radicales heteroarílicos de 5 miembros furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo (especialmente 1H-pirazolil-4-ilo), triazolilo (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo) y oxadiazolilo (1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo), así como los radicales heteroarílicos de 6 miembros piridinilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. Radicales heteroarílicos de 5 o 20 6 miembros preferidos son furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. Radicales heteroarílicos de 5 o 6 miembros más preferidos son 1H-pirazolil-4-ilo, 1H-pirazolil-5-ilo y 3-piridilo.

El grupo NR7R8 incluye, por ejemplo, NH2, N(H)CH3, N(CH3)2, N(H)CH2CH3 y N(CH3)CH2CH3.

25 En el caso de -NR7R8, cuando R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de C3-6, la expresión “anillo heterocíclico de C3-6” incluye todos los anillos heterocíclicos saturados que contienen 4 a 7 átomos anulares y que tienen 1 o 2 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno. El anillo heterocíclico de C3-6 puede estar opcionalmente sustituido, una o más veces, idéntica o diferentemente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo de C1-4, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, hidroxilo, flúor, en el que el alquilo de C1-4 puede estar opcionalmente además sustituido con hidroxilo. Los ejemplos preferidos 30 son azetidina, 3-hidroxiacetidina, 3-fluoroacetidina, 3,3-difluoroacetidina, pirrolidina, 3-hidroxipirrolidina, piperidina, 3-hidroxipiperidina, 4-hidroxipiperidina, 3-fluoropiperidina, 3,3-difluoropiperidina, 4-fluoropiperidina, 4,4-difluoropiperidina, piperazina, N-metil-piperazina, N-(2-hidroxi-etil)-piperazina, morfolina.

35 El grupo C(O)NR7R8 incluye, por ejemplo, C(O)NH2, C(O)N(H)CH3, C(O)N(CH3)2, C(O)N(H)CH2CH3, C(O)N(CH3)CH2CH3 o C(O)N(CH2CH3)2. En el caso de -NR7R8, cuando R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de C3-6, la expresión “anillo heterocíclico de C3-6” se define anteriormente.

El grupo C(O)O(alquilo de C1-6) incluye, por ejemplo C(O)OCH3, C(O)OC2H5, C(O)C3H7, C(O)CH(CH3)2, C(O)OC4H9, C(O)OC5H11, C(O)OC6H13; para C(O)O(alquilo de C1-6), la parte alquílica puede ser lineal o ramificada.

40 Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se indica aquí, pueden estar sustituidos, a menos que se señale de otro modo, una o más veces, independientemente entre sí en cualquier posición posible. Cuando cualquier variable tiene lugar más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

45 Las sales de los compuestos según la invención incluyen todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas y sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables, en particular todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables y sales con bases usadas habitualmente en farmacia.

50 Un aspecto de la invención son sales de los compuestos según la invención, incluyendo todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánico farmacéuticamente aceptables, en particular todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia. Otro aspecto de la invención son las sales con ácidos di- y tricarbónicos.

55 Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen, pero no se limitan a, hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formiatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, bencenosulfonatos,

toluenosulfonatos, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencenosulfonatos, naftalindisulfonatos y trifluoroacetatos.

5 Ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, sales opcionalmente procedentes de NH_3 o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como por ejemplo etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperindina y sales de guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua y, en particular, solubles en agua.

10 Según el experto en la técnica, los compuestos de la fórmula (I) según esta invención así como sus sales pueden contener, por ejemplo, cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Se incluyen dentro del alcance de la invención por lo tanto todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de la fórmula (I) según esta invención, así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula (I) según esta invención.

15 El término “combinación” en la presente invención se usa como conocen los expertos en la técnica, y puede estar como una combinación fija, una combinación no fija, o kit de partes.

20 Una “combinación fija” en la presente invención se usa como conocen los expertos en la técnica, y se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes juntos en una dosis unitaria o en una entidad única. Un ejemplo de una “combinación fija” es una composición farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en mezcla para administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una “combinación fija” es una combinación farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar en mezcla.

25 Una combinación no fija o “kit de partes” se usa en la presente invención como conocen los expertos en la técnica, y se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes se pueden administrar por separado, de manera secuencial, de manera simultánea, al mismo tiempo o cronológicamente escalonados.

30 El término “antineoplásicos (quimioterapéuticos)” incluye, pero no se limita a, (i) agentes alquilantes/carbamilantes tales como Ciclofosfamida (Endoxan®), Ifosfamida (Holoxan®), Tiotepa (Thiotepa Lederle®), Melfalán (Alkeran®) o cloroetilnitrosourea (BCNU); (ii) derivados de platino como cis-platino (Platinex® BMS), oxaliplatino (Eloxatin®), satraplatino o carboplatino (Cabroplat® BMS); (iii) agentes antimetabólicos/ inhibidores de tubulina, tales como alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina), taxanos tales como Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®) y análogos, así como nuevas formulaciones y conjugados de los mismos (como la formulación de nanopartículas Abraxane® con paclitaxel unido a albúmina), epotilonas tales como Epotilona B (Patupilone®), Azaepotilona (Ixabepilone®) o Sagopilona; (iv) inhibidores de la topoisomerasa, tales como antraciclinas (ejemplificados por Doxorubicina / Adriblastin®), epipodofilotoxinas (ejemplificado por Etopósido / Etopophos®) y camptotecina y análogos de camptotecina (ejemplificados por Irinotecán / Camptosar® o Topotecán / Hycamtin®); (v) antagonistas de pirimidina, tales como 5-fluorouracilo (5-FU), Capecitabina (Xeloda®), Arabinosilcitosina / Citarabina (Alexan®) o Gemcitabina (Gemzar®); (vi) antagonistas de purina, tales como 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®), 6-tioguanina o fludarabina (Fludara®); y (vii) antagonistas de ácido fólico, tales como metotrexato (Farmitrexat®) o premetrexed (Alimta®).

45 La expresión “antineoplásico específico de la diana” incluye, pero no se limita a, (i) inhibidores de cinasa, tales como por ejemplo, Imatinib (Glivec®), ZD-1839 / Gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (Sorafenib, Nexavar®), SU11248 / Sunitinib (Sutent®), OSI-774 / Erlotinib (Tarceva®), Dasatinib (Sprycel®), Lapatinib (Tykerb®), o, véase también a continuación, Vatalanib, Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (ii) inhibidores del proteasoma, tales como PS-341 / Bortezumib (Velcade®); (iii) inhibidores de histona deacetilasa como SAHA (Zolinza®), PXD101, MS275, MGCD0103, Depsipeptido / FK228, NVP-LBH589, ácido valproico (VPA), CRA / PCI 24781, ITF2357, SB939 y butiratos; (iv) inhibidores de la proteína 90 de choque térmico como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG) o 17-dimetilaminogeldanamicina (17-DMAG); (v) agentes de selección de dianas vasculares (VTAs) como fosfato de combretastina A4 o AVE8062 / AC7700 y fármacos anti-angiogénicos como los anticuerpos VEGF, tales como Bevacizumab (Avastin®) o inhibidores de tirosina cinasas KDR tales como PTK787 / ZK222584 (Vatalanib®) o Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (vi) anticuerpos monoclonales, tales como Trastuzumab (Herceptin®), Rituximab (MabThera / Rituxan®), Alemtuzumab (Campath®), Tositumomab (Bexxar®), C225/ Cetuximab (Erbix®), Avastina (véase anteriormente) o Panitumumab (Vectibix®), así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, por ejemplo Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) o Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), y fragmentos de anticuerpos; (vii) terapéutica a base de oligonucleótidos como G-3139 / Oblimersen (Genasense®) o el inhibidor de DNMT1 MG98; (viii) receptor de tipo Toll / agonistas de TLR 9 como Promune®, agonistas de TLR 7 como Imiquimod (Aldara®) o Isatoribina y análogos de los mismos, o agonistas de TLR 7/8 como Resiquimod, así

como ARN inmunoestimulador como los agonistas de TLR 7/8; (ix) inhibidores de proteasas; (x) terapéutica hormonal tal como anti-estrógenos (por ejemplo, Tamoxifeno o Raloxifeno), anti-andrógenos (por ejemplo, Flutamida o Casodex), análogos de LHRH (por ejemplo, Leuprolida, Goserelina o Triptorelina), e inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, Femara, Arimedex o Aromasin).

- 5 Otros "antineoplásicos específicos de la diana" incluyen bleomicina, retinoides tales como ácido todo trans retinoico (ATRA), inhibidores de ADN metiltransferasa tales como 5-Aza-2'-deoxicitidina (Decitabina, Dacogen®) y 5-azacitidina (Vidaza®), alanosina, citocinas tales como interleucina-2, interferones tales como interferón α 2 o interferón- γ , antagonistas bcl2 (por ejemplo, ABT-737 o análogos), agonistas de receptores de muerte, tales como TRAIL, anticuerpos agonistas DR4/5, agonistas de FasL y TNF-R (por ejemplo, agonistas del receptor TRAIL como mapatumumab o lexatumumab).

Ejemplos específicos de antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a, 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbeopetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileucin diftotox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxilfluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinano, letrozol, leuprorrelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semillas de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglucam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfimer sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirán, sobuzoxano, sodio glicididazol, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorrubicina.

Los compuestos según la invención y sus sales pueden existir en forma de tautómeros que están incluidos en las realizaciones de la invención.

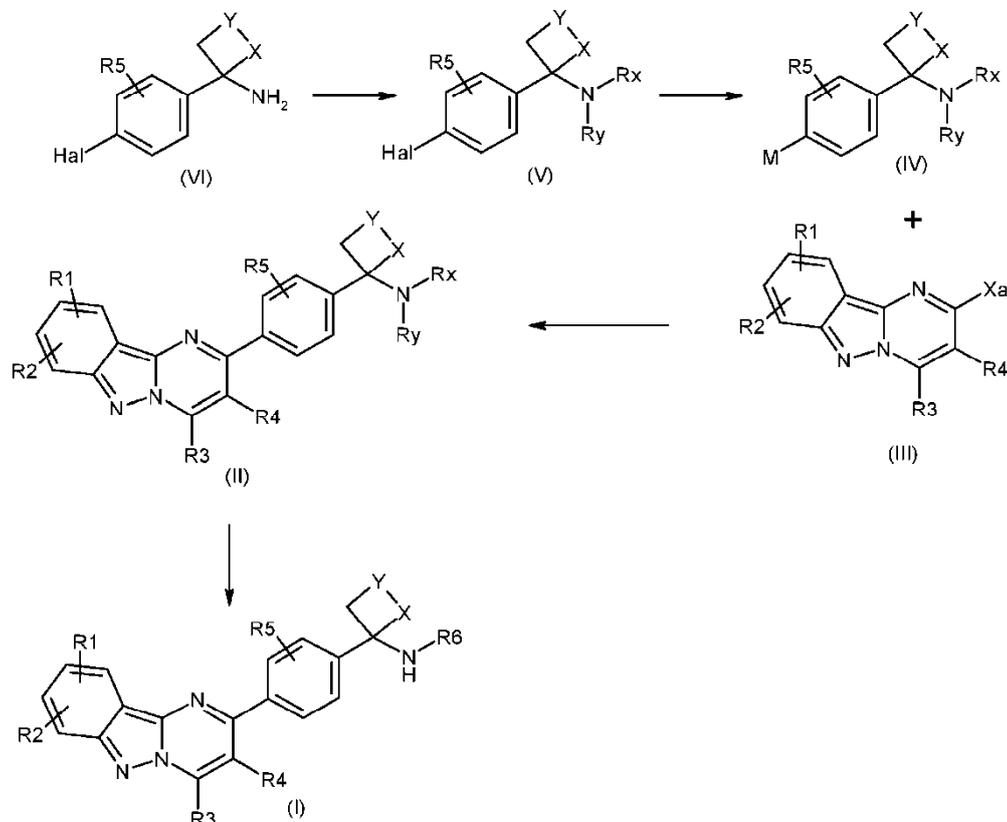
- 45 Los compuestos de la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en diferentes formas estereoisómeras. Estas formas incluyen isómeros configuracionales u opcionalmente isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo los de atropisómeros). La presente invención incluye por lo tanto enantiómeros, diastereoisómeros, así como mezclas de los mismos. De esas mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros se pueden aislar formas estereoisómeras puras con métodos conocidos en la técnica, preferiblemente métodos de cromatografía, especialmente cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando fase acquiral o quiral. La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados anteriormente independientes de la relación, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos y sales según la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfos) que están dentro del alcance de la invención.

- 55 Los intermedios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 como se describe más abajo, así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5, son un aspecto adicional de la presente invención. Los intermedios preferidos son los Ejemplos Intermedios como se describen más abajo.

Los compuestos según la invención se pueden preparar según lo siguiente. Los compuestos (I) según la invención se pueden preparar según los siguientes esquemas:

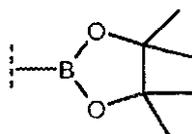
Esquema de reacción 1



Los compuestos según la invención se pueden preparar según el esquema de reacción 1, en el que: X, Y, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 tienen los significados definidos en la reivindicación 1;

5 Rx tiene el significado de R6 y también puede ser un grupo protector;

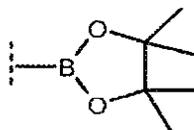
Ry es H o un grupo protector, según lo cual Rx y Ry, juntos, o Y y Rx, juntos, pueden formar un grupo protector cíclico; Hal es un halógeno; Xa es un grupo saliente tal como halógeno o un éster de sulfonilo, preferiblemente Cl, Br, I, tosilato, trifluorometanosulfonato, nonafluorobutananosulfonato; M es -B(OH)₂, -Sn(alquilo de C1-4)₃, -ZnCl, -ZnBr, -ZnI o



10 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (II). Rx puede ser opcionalmente R6, o un grupo protector, u otro precursor que requiera manipulación posterior. Por ejemplo, Rx en compuestos de fórmula general (II) puede ser un grupo protector tal como el grupo Boc, -CO(OtBu), o Rx y Ry, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo protector cíclico tal como una ftalamida. La preparación de compuestos de fórmula general (I) se puede llevar a cabo así mediante el uso de una reacción de desprotección adecuada, tal como en el caso de un grupo Boc, condiciones ácidas de reacción, por ejemplo, con una disolución de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo DCM y metanol, a temperatura ambiente. Condiciones adicionales para desproteger el grupo Boc, o grupos protectores adicionales que pueden ser adecuados para uso en el bloqueo de la funcionalidad amino en compuestos de fórmula general (II), incluyendo su síntesis y desprotección, se encuentran, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3^a Ed., o en P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2,000. De manera similar, cuando Ry no es H, entonces Ry es un grupo protector, tal como por ejemplo cuando Rx y Ry forman juntos un grupo protector cíclico tal como por ejemplo una ftalamida.

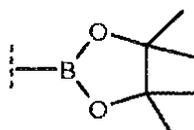
25 Los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (III) con un compuesto de fórmula general (IV), por ejemplo mediante formación de enlace C-C catalizada por metal

de transición. Esta reacción de formación de enlace C-C catalizada por metal de transición se puede conseguir, por ejemplo, si M tiene el significado de



- 5 y Xa es Cl, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetoxietano, dioxanos, o mezclas de los anteriores, en presencia de una base adecuada, tal como disolución acuosa de carbonato de sodio o carbonato de potasio, a una temperatura adecuada, tal como de 60°C a 120°C, y empleando un catalizador de metal adecuado, tal como un catalizador de paladio, por ejemplo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) [Pd(dppf)Cl₂], bis (tri-terc.-butilfosfin)paladio(0) [Pd(PtBu₃)₂] o Pd(PPh₃)₄.

- 10 Los compuestos de fórmula general (IV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (V) usando métodos conocidos, por ejemplo, si M tiene el significado de,

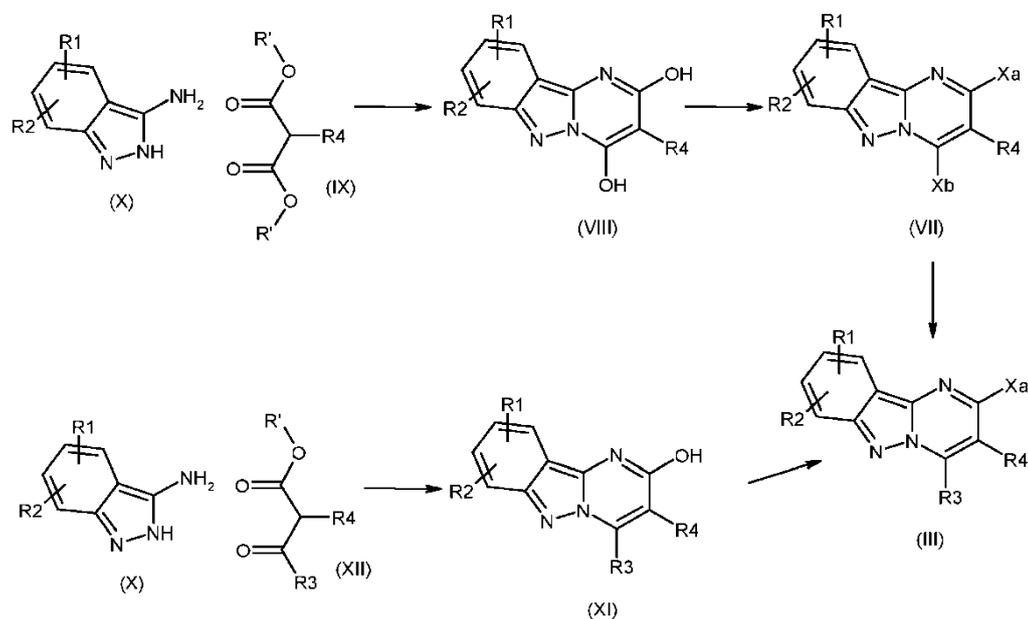


- 15 mediante una reacción de borilación catalizada por paladio, usando un complejo de metal adecuado tal como un complejo de paladio formado in situ a partir de una sal de paladio adecuada y un ligando de fosfina adecuado, por ejemplo PdCl₂(CH₃CN)₂ y SPhos (CAS 657408-07-6), o un complejo de paladio preformado tal como un reactivo de boro adecuado, tal como pinacol borano o bis(pinacolato)diboro (CAS 73183-34-3), un disolvente adecuado, tal como dioxano, dimetilsulfóxido o tetrahidrofurano, y temperaturas elevadas, tales como hasta el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente 80 - 120°C. Un procedimiento análogo para la borilación catalizada por paladio de haluros de arilo usando pinacol borano se da a conocer por Buchwald et al. en J. Org. Chem. 2,008, pág. 5589.
- 20 Como alternativa, la borilación se puede conseguir por intercambio de halógeno-metal, seguido de la paralización rápida del anión con un éster de borato adecuado. Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (IV) se pueden hacer reaccionar con 2 Eq de sec-butil litio o n-butil litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a temperatura adecuada, tal como de -78°C a -20°C, preferiblemente de -78°C a -50°C, seguido de la reacción con metil pinacol borato o isopropil pinacol borato. En la bibliografía se conocen procedimientos análogos, tal como en el documento EP1870099.

- 25 Los compuestos de fórmula general (V) y (VI) están comercialmente disponibles, se pueden preparar usando los métodos descritos más abajo, se pueden preparar usando métodos conocidos, o se pueden preparar por métodos análogos a los conocidos por el experto en la técnica.

- 30 Un aspecto de la invención es la reacción de los compuestos de las fórmulas generales (III) y (IV) para formar un compuesto de fórmula general (II), así como la desprotección del compuesto de fórmula general (II) para formar un compuesto de fórmula general (I).

Esquema de reacción 2



Los compuestos de fórmula general (III) se pueden preparar según el esquema de reacción 2, en el que R1, R2, R3 y R4 tienen los significados definidos anteriormente; Xa y Xb son halógeno y R' es alquilo de C1-4.

- 5 Los compuestos de fórmula general (III), en los que R3 es hidrógeno, se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula general (VII). Esta reacción se puede lograr, por ejemplo, mediante reacción con un agente reductor adecuado, tal como cinc o el par cinc/cobre, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua a temperatura adecuada, tal como de 0°C a 80°C, preferiblemente la temperatura ambiente.
 10 Como alternativa, esta reacción se puede lograr, por ejemplo, mediante reacción con cinc en una mezcla de disolución de amoníaco, diclorometano y salmuera, a temperaturas adecuadas, tales como de 0°C a 80°C, preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

- 15 Como alternativa, los compuestos de fórmula (III), en los que R3 es NR¹⁵R¹⁶, se pueden obtener mediante reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (VII) con el compuesto amínico correspondiente respectivo, HNR¹⁵R¹⁶, por ejemplo NH₂CH₃, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, N-metil-pirrolidona o N,N-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como 50°C al punto de ebullición del disolvente.

- 20 Como alternativa, los compuestos de fórmula general (III), en los que R3 tiene el significado de alquilo de C1-4 o cicloalquilo de 3-7, se pueden preparar, por ejemplo, a partir de compuestos correspondientes de fórmula (XI) mediante tratamiento con un reactivo de halogenación adecuado, tal como oxiclورو de fósforo en el caso de que Xa tenga el significado de Cl, o tribromuro de fósforo u oxibromuro de fósforo en el caso de que Xa tenga el significado de Br.

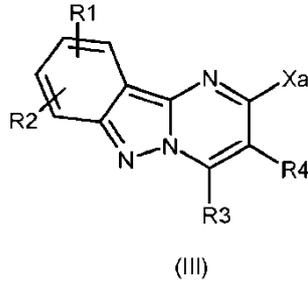
Los compuestos de fórmula general (VII) se pueden sintetizar a partir de compuestos correspondientes de fórmula (VIII) con un reactivo de halogenación adecuado, por ejemplo a oxiclورو de fósforo, tribromuro de fósforo, oxibromuro de fósforo.

- 25 Los compuestos de fórmula general (VIII) se pueden preparar con una condensación del aminoheterociclo correspondiente de fórmula (X) y los ésteres de malonato de fórmula (IX). Esta reacción se puede lograr, por ejemplo, en N,N-dimetilformamida a temperaturas elevadas de 80 a 200°C, y empleando una base tal como diaza(2,3)biciclo[5,4,0]undecano (DBU) o tributilamina.

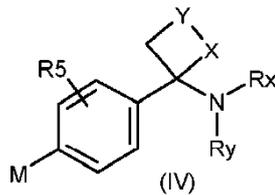
- 30 Los compuestos de fórmula general (XI), en los que R3 es alquilo de C1-4 o cicloalquilo de 3-7, se pueden preparar, por ejemplo, con una condensación del aminoheterociclo correspondiente de fórmula (X) y los beta-cetoésteres de fórmula (XII). Esta reacción se puede lograr, por ejemplo, en N,N-dimetilformamida a temperaturas elevadas de 80 a 200°C y empleando una base tal como DBU o tributilamina.

Los compuestos de fórmula (IX), (X), o (XII) están comercialmente disponibles, se pueden preparar usando los métodos descritos más abajo, se pueden preparar usando métodos conocidos, o se pueden preparar mediante métodos análogos a los conocidos por la persona experta en la técnica.

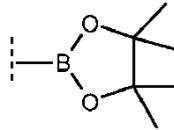
De este modo, un aspecto de la invención es el procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula general (I), caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III)



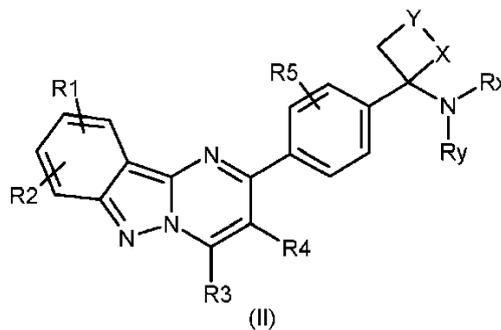
5 en la que R1, R2, R3 y R4 tienen los significados como se definen en la reivindicación 1, y Xa es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula general (IV)



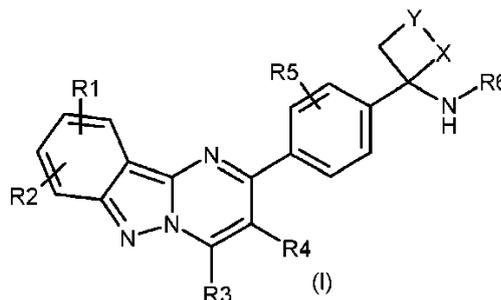
en la que R5, X e Y tienen los significados como se definen en la reivindicación 1, M es -B(OH)₂, -Sn(alquilo de C1-4)₃, -ZnCl, -ZnBr, -ZnI, o,



10 Rx es R6 o un grupo protector
Ry es hidrógeno o un grupo protector, o Rx y Ry forman juntos un grupo protector cíclico, formando un compuesto de fórmula general (II)



que subsiguientemente se desprotege opcionalmente para formar un compuesto de fórmula general (I)



Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 según los Ejemplos, así como los Intermedios como se describe en la sección experimental, especialmente los intermedios 2-0, 2-1, 2-2.

5 Es conocido para el experto en la técnica que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores para permitir que tenga lugar una reacción específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores demostrados se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, *Groups Protecting*, Thieme Medical Publishers, 2000.

10 Los compuestos según la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida de por sí, por ejemplo separando por destilación el disolvente a vacío y recristalizando el residuo obtenido de un disolvente adecuado o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, tales como cromatografía sobre un material de soporte adecuado. Además, la HPLC preparativa de fase inversa de compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida puede dar como resultado la formación de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o de formiato por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, una sal de amonio por ejemplo. Las sales de este tipo se pueden transformar en su forma básica libre o ácida libre, respectivamente, por diversos métodos conocidos para el experto en la técnica, o se pueden usar como sales en ensayos biológicos posteriores. Adicionalmente, el procedimiento de secado durante el aislamiento de los compuestos de la presente invención puede no eliminar completamente trazas de codisolventes, especialmente tales como ácido fórmico o ácido trifluoroacético, para proporcionar solvatos o complejos de inclusión. El experto en la técnica reconocerá que son aceptables solvatos o complejos de inclusión para uso en ensayos biológicos posteriores. Se ha de entender que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre, solvato, complejo de inclusión) de un complejo de la presente invención según se aísla como se describe aquí no es necesariamente la única forma en la que se puede aplicar dicho compuesto a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) según la invención se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo, una cetona tal como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol) que contenga el ácido o base deseado, o al que se añada después el ácido o base deseado. El ácido o la base se puede emplear en la preparación de la sal, dependiendo de si está implicado un ácido o una base mono- o polifásica, y dependiendo de qué sal se desee, en una relación cuantitativa equimolar o una que difiera de la misma. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal, o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres que, a su vez, se pueden convertir en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente no aceptables, que se puedan obtener, por ejemplo, como productos del procedimiento en la fabricación a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables por procedimientos conocidos para el experto en la técnica.

40 Los diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos y las sales según la invención se pueden obtener, por ejemplo, por síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en síntesis y por separación de mezclas de enantiómeros y diastereómeros obtenidas en la síntesis.

Las mezclas de enantiómeros y diastereómeros se pueden separar en los enantiómeros puros y los diastereómeros puros por métodos conocidos para un experto en la técnica. Preferiblemente, las mezclas de diastereómeros se separan por cristalización, en particular cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas de enantiómeros se pueden separar, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminado el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, se pueden usar ácidos quirales para separar bases enantioméricas tales como por ejemplo ácido mandélico, y se pueden usar bases quirales para separar ácidos enantioméricos vía formación de sales diastereoméricas. Además, los derivados diastereoméricos tales como ésteres diastereoméricos se pueden formar a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Adicionalmente, se pueden usar complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar mezclas enantioméricas. Como alternativa, las mezclas enantioméricas se pueden separar usando columnas de separación quirales en cromatografía. Otro método adecuado para el aislamiento de los enantiómeros es la separación enzimática.

55 Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 de acuerdo con los ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus sales, u opcionalmente las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son habituales para el experto. Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus N-óxidos. El N-óxido también se puede introducir mediante un intermedio. Los N-óxidos se pueden preparar tratando

un precursor apropiado con un agente oxidante, tal como ácido metacloroperbenzoico, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tales como de 0°C a 40°C, por lo cual se prefiere en general temperatura ambiente. Los procedimientos correspondientes adicionales para formar N-óxidos son habituales para el experto.

5 Utilidad comercial

Los compuestos de la fórmula (I) y los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I) según la invención se refieren en lo sucesivo como los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables. Los compuestos según la invención presentan propiedades farmacéuticas valiosas, que los hace comercialmente utilizables. En particular, inhiben la ruta de Pi3K/Akt y presentan actividad celular. Se espera que sean comercialmente aplicables en la terapia de enfermedades (por ejemplo, enfermedades dependientes de Pi3K/Akt sobreactivada). Se entiende que una activación anormal de la ruta de PI3K/AKT es una etapa esencial hacia el inicio y mantenimiento de tumores humanos y así, su inhibición, por ejemplo con inhibidores de AKT, es un enfoque válido para el tratamiento de tumores humanos. Para una revisión reciente, véase García-Echeverría et al (Oncogene, 2,008, 27, 551-5526).

10 La actividad celular y términos análogos en la presente invención se usan como se conocen por los expertos en la técnica, como un ejemplo, inhibición de fosforilación, inhibición de proliferación celular, inducción de apoptosis o quimiosensibilización.

Quimiosensibilización y términos análogos, en la presente invención, se usan como se conocen por los expertos en la técnica. Estos estímulos incluyen, por ejemplo, efectores de receptor de muerte y rutas de supervivencia, así como agentes citotóxicos/quimioterapéuticos y seleccionados como diana, y finalmente terapia con radiación. Inducción de apoptosis y términos análogos de acuerdo con la presente invención se usan para identificar un compuesto que ejecuta la muerte celular programada en células puestas en contacto con ese compuesto o en combinación con otros compuestos usados de manera habitual para terapia.

15 Apoptosis en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la técnica. La inducción de apoptosis en células puestas en contacto con el compuesto de esta invención puede no acoplarse necesariamente con inhibición de proliferación celular. Preferiblemente, la inhibición de proliferación y/o inducción de apoptosis son específicas para células con crecimiento celular aberrante.

Además, los compuestos según la presente invención inhiben la actividad de proteína cinasas en células y tejidos, causando un desplazamiento hacia proteínas sustrato desfosforiladas y, como consecuencia funcional, por ejemplo la inducción de apoptosis, la detención del ciclo celular, y/o la sensibilización frente a fármacos contra el cáncer, quimioterapéuticos y específicos de la diana. En una realización preferida, la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt induce efectos celulares como se menciona aquí, solos o en combinación con fármacos estándar contra el cáncer citotóxicos o dirigidos.

Los compuestos según la presente invención presentan propiedades anti-proliferativas y/o proapoptóticas y/o quimiosensibilizantes. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, en particular cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para inducir un efecto anti-proliferativo y/o pro-apoptótico y/o quimiosensibilizante en mamíferos, tales como seres humanos, que padecen trastornos hiperproliferativos, como cáncer.

La invención se refiere además a un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o profilaxis, preferiblemente tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos responsables de la inducción de apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, especialmente neoplasia maligna, incluyendo cáncer y los tipos de tumor como se describe más abajo.

Los compuestos según la presente invención presentan propiedades anti-proliferativas y/o pro-apoptóticas en mamíferos tales como seres humanos debido a la inhibición de la actividad metabólica de células cancerígenas que pueden sobrevivir a pesar de condiciones de crecimiento desfavorables tales como agotamiento de glucosa, hipoxia u otro quimioestrés.

Así, los compuestos según la presente invención son útiles para tratar, aliviar o evitar enfermedades de comportamiento benigno o maligno como se describe aquí, tales como, por ejemplo, para inhibir neoplasia celular.

Neoplasia en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la técnica. Una neoplasia benigna se describe por hiperproliferación de células, incapaces de formar un tumor metastatizante agresivo in vivo. Por el contrario, una neoplasia maligna se describe por células con múltiples anomalías celulares y bioquímicas, capaces de formar una enfermedad sistémica, por ejemplo formar metástasis de tumores en órganos distantes.

Los compuestos según la presente invención se pueden usar preferiblemente para el tratamiento de neoplasia maligna. Ejemplos de neoplasia maligna tratables con los compuestos según la presente invención incluyen tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos se pueden ejemplificar por tumores de la mama, vejiga, huesos, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, tiroides y corteza adrenal),

esófago, endometrio, células germinativas, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen cánceres heredados ejemplificados por retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores primarios en dichos órganos, y tumores secundarios correspondientes en órganos distantes (“metástasis tumoral”). Los tumores hematológicos puede ser ejemplificados por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, es decir, enfermedad no de Hodgkins, leucemia mieloide crónica y aguda (CML / AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T. También se incluyen síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, y cánceres de sitio primario desconocido, así como tumores malignos relacionados con SIDA.

Se observa que una neoplasia maligna no requiere necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Algunos tumores ejercen efectos devastadores sobre el propio órgano primario por sus propiedades de crecimiento agresivas. Estas pueden conducir a la destrucción del tejido y la estructura del órgano, dando como resultado finalmente el fallo de la función del órgano asignada y la muerte.

La resistencia a los fármacos es de particular importancia para el fallo frecuente de los tratamientos del cáncer estándar. Esta resistencia a los fármacos está ocasionada por diversos mecanismos celulares y moleculares. Un aspecto de la resistencia a los fármacos está ocasionado por la activación constitutiva de señales de supervivencia anti-apoptóticas con PKB/Akt como una cinasa señalizadora clave. La inhibición de la ruta de Pi3K/Akt conduce a una resensibilización frente a sustancias quimioterapéuticas estándar o sustancias terapéuticas del cáncer específicas de la diana. Como consecuencia, la aplicabilidad comercial de los compuestos según la presente invención no está limitada a tratamiento de 1ª línea de los pacientes de cáncer. En una realización preferida, los pacientes de cáncer con resistencia a sustancias quimioterapéuticas o a sustancias terapéuticas contra el cáncer específicas de la diana también son susceptibles de tratamiento con estos compuestos para, por ejemplo, ciclos de tratamiento de 2ª o 3ª línea. En particular, los compuestos según la presente invención se pueden usar junto con fármacos quimioterapéuticos o dirigidos estándar para resensibilizar los tumores frente a estos agentes.

Los compuestos según la presente invención son adecuados para el tratamiento, prevención o alivio de las enfermedades de comportamiento benigno y maligno como se describió anteriormente, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, en particular cáncer, especialmente un cáncer que es sensible a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt.

La presente invención incluye además un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar, prevenir o aliviar a mamíferos, incluyendo seres humanos, preferiblemente tratar a mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen una de las afecciones, dolencias, trastornos o enfermedades mencionadas anteriormente. El método se caracteriza por que se administra una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención al individuo con necesidad de dicho tratamiento.

La presente invención incluye además un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar, prevenir o aliviar enfermedades sensibles a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, en un mamífero, incluyendo un ser humano, preferiblemente tratando enfermedades sensibles a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

La presente invención incluye además un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para inhibir la actividad de proteína cinasas en células, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a un paciente con necesidad de dicha terapia.

La presente invención incluye además un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos sensibles a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en particular cualquiera de esas enfermedades cancerígenas descritas anteriormente, en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

La presente invención incluye además un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para inhibir la hiperproliferación celular o detener el crecimiento celular aberrante en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

La presente invención incluye además un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para inducir apoptosis en el tratamiento de neoplasia benigna o maligna, en particular cáncer, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a un individuo con necesidad de dicha terapia.

La presente invención incluye además un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para inhibir la actividad

de proteína cinasas en células, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a un paciente con necesidad de dicha terapia.

5 La presente invención incluye además un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para sensibilizar frente a sustancias quimioterapéuticas o agentes anticancerígenos específicos de la diana en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

10 La presente invención incluye además un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar neoplasia benigna y/o maligna, especialmente neoplasia maligna, en particular cáncer, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

15 La presente invención incluye además un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar tumores sólidos y hematológicos, en el que los tumores sólidos puede ser ejemplificados por tumores de la mama, vejiga, huesos, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, tiroides y corteza adrenal), esófago, endometrio, células germinativas, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen cánceres heredados ejemplificados por retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores primarios en dichos órganos y los correspondientes tumores secundarios en órganos distantes ("metástasis tumorales"), y los tumores hematológicos
20 puede ser ejemplificados por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, a saber, enfermedad no de Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda (CML / AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T. También se incluyen síndrome mielodisplásico, neoplasia de células del plasma, síndromes paraneoplásicos, y cánceres de sitio primario desconocido, así como tumores malignos relacionados con el SIDA.

25 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la producción de composiciones farmacéuticas, que se emplean para el tratamiento, profilaxis y/o alivio de una o más de las enfermedades mencionadas, preferiblemente para el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas.

30 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o aliviar, preferiblemente tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, en particular cáncer, especialmente las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados anteriormente.

35 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según esta invención para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o aliviar, preferiblemente tratar neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, en particular cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados anteriormente.

40 La invención se refiere además a un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis, preferiblemente el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos sensibles a la inducción de apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

La invención se refiere además al uso de un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad mediada por una función desregulada de una única proteína cinasa o múltiples proteína cinasas y/o trastornos sensibles a la inducción de apoptosis.

45 La invención además se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o profilaxis, preferiblemente el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos sensibles a la inducción de apoptosis, que incluye neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

50 La presente invención se refiere además al uso de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que se pueden usar para sensibilizar frente a sustancias quimioterapéuticas y/o agentes anticancerígenos específicos de la diana.

La presente invención se refiere además al uso de compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que se pueden usar para sensibilizar frente al tratamiento con radiación de aquellas enfermedades mencionadas aquí, en particular cáncer.

55 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades sensibles a la terapia con

inhibidores de proteína cinasas y diferentes de neoplasia celular. Estas enfermedades no malignas incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia de próstata benigna, neurofibromatosis, dermatosis, y síndromes mielodisplásicos.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 5 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composiciones farmacéuticas según esta invención se preparan mediante procedimientos, que son conocidos de por sí y son familiares para el experto en la técnica. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se emplean como tales, o preferiblemente en combinación con auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, píldoras, sellos, gránulos, cápsulas, comprimidos ovalados, supositorios, parches (por ejemplo, como TTS), emulsiones (tales como, por ejemplo, micro-emulsiones o emulsiones de lípidos), suspensiones (tales como, por ejemplo, nanosuspensiones), geles, solubilizados o disoluciones (por ejemplo, disoluciones estériles), o encapsuladas en liposomas o como beta-ciclodextrina o complejos de inclusión de derivados de beta-ciclodextrina o similares, estando el contenido en compuesto activo ventajosamente entre 0,1 y 95% y en los que, mediante la elección apropiada de los auxiliares y/o excipientes, se puede lograr una forma de administración farmacéutica (por ejemplo, una forma de liberación retrasada o una forma entérica) exactamente apta para el compuesto activo y/o para el comienzo deseado de acción.

El experto en la técnica está familiarizado con auxiliares, vehículos, excipientes, diluyentes, portadores o adyuvantes que son adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas, debido a su conocimiento experto. Además de disolventes, se pueden usar formadores de gel, bases de ungüento y otros excipientes de compuestos activos, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes (tales como, por ejemplo, polioxietilengliceroltriricinoleato 35, PEG 400, Tween 80, Captisol, Solutol HS15 o similares), colorantes, agentes complejantes, promotores de la permeación, estabilizantes, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes de disgregantes, tampones, reguladores del pH (por ejemplo, para obtener formulaciones neutras, alcalinas o ácidas), polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, saborizantes, edulcorantes o colorantes.

En particular, se usan auxiliares y/o excipientes de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado.

- 30 La administración de los compuestos, composiciones o combinaciones farmacéuticas según la invención se puede realizar en cualquiera de los modos de administración aceptados en general disponibles en la técnica. Ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen suministro intravenoso, oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico y rectal. Se prefieren suministros orales e intravenosos.

En general, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar de manera que la dosis del compuesto activo esté en el intervalo habitual para inhibidores de la ruta de Pi3K/Akt. En particular, se prefiere una dosis en el intervalo de desde 0,01 a 4000 mg del compuesto activo al día para un paciente adulto promedio con un peso corporal de 70 kg. A este respecto, se tiene que observar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, las especies tratadas, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo tratado, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la gravedad de la enfermedad que se tiene que tratar y la combinación de fármacos.

La composición farmacéutica se puede administrar en una sola dosis al día o en múltiples subdosis, por ejemplo 2 a 4 dosis al día. Una sola dosis unitaria de la composición farmacéutica puede contener por ejemplo, de 0,01 mg a 4000 mg, preferiblemente 0,1 mg a 2000 mg, más preferiblemente 0,5 a 1500 mg, lo más preferible 1 a 500 mg, del compuesto activo. Además, la composición farmacéutica se puede adaptar a semanalmente, mensualmente o incluso administración más infrecuente, por ejemplo usando un implante, por ejemplo un implante subcutáneo o intramuscular, usando el compuesto activo en forma de una sal poco soluble o usando el compuesto activo acoplado a un polímero.

La presente invención se refiere además a combinaciones que comprenden uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de los compuestos de la invención y uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de agentes anticancerígenos quimioterapéuticos y agentes anticancerígenos específicos de la diana por ejemplo, para tratar, prevenir o aliviar enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, tales como enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, en particular cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente.

- 55 La invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos según esta invención como único o únicos ingredientes activos y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o profilaxis de las

enfermedades mencionadas anteriormente.

5 Dependiendo de la enfermedad particular a tratar o prevenir, se pueden coadministrar opcionalmente agentes activos terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa enfermedad, con los compuestos según esta invención. Como se usa aquí, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular son conocidos como apropiados para la enfermedad que se está tratando.

Los agentes anticancerígenos mencionados aquí anteriormente como parejas de combinación de los compuestos según esta invención incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como por ejemplo sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 El experto en la técnica es conocedor de la dosis o las dosis diarias totales y la forma o las formas de administración del agente o de los agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dicha dosis o dichas dosis diarias totales pueden variar dentro de un amplio intervalo, dependiendo del agente combinado.

15 En la práctica de la presente invención, los compuestos según esta invención se pueden administrar en terapia de combinación por separado, de manera secuencial, de manera simultánea, al mismo tiempo o cronológicamente escalonados (tales como, por ejemplo, formas farmacéuticas unitarias asociadas, como formas farmacéuticas unitarias separadas, como formas farmacéuticas unitarias discretas adyacentes, como combinaciones fijas o no fijas, como kit de partes o como mezclas) con una o más sustancias terapéuticas clásicas (agentes quimioterapéuticos y/o agentes anticancerígenos específicos de la diana), en particular agentes anticancerígenos conocidos en la técnica, tales como cualquiera de, por ejemplo, los mencionados anteriormente.

20 En este contexto, la presente invención se refiere además a una combinación que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto según esta invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados aquí anteriormente, para uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en terapia, tal como por ejemplo en terapia de cualquiera de las enfermedades mencionadas aquí.

25 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto según esta invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados aquí anteriormente, y, opcionalmente, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso secuencial, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en terapia.

30 La presente invención se refiere además a un producto de combinación que comprende:

a.) al menos un compuesto según esta invención formulado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, y

b.) al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los mencionados aquí anteriormente, formulado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 La presente invención se refiere además a un kit de partes que comprende una preparación de un primer ingrediente activo, que es un compuesto según esta invención, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; una preparación de un segundo ingrediente activo, que es un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como uno de los mencionados anteriormente, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o escalonado cronológicamente en terapia. Opcionalmente, dicho kit comprende instrucciones para su uso en terapia, por ejemplo para tratar enfermedades hiperproliferativas y enfermedades que responden a o son sensibles a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, en particular cáncer, más precisamente, cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente.

40 La presente invención se refiere además a una preparación combinada que comprende al menos un compuesto según esta invención y al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica para administración simultánea, concurrente, secuencial o separada.

La presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o kits según la presente invención con actividad inhibidora de la ruta de Pi3K/Akt.

45 Además, la presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar con terapia de combinación enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrar una combinación, composición, formulación, preparación o kit como se describe aquí a dicho paciente con necesidad del mismo.

Además, la presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción

- de apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrar en terapia de combinación, por separado, de manera simultánea, al mismo tiempo, de manera secuencial o escalonado cronológicamente, una cantidad farmacéuticamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según esta invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad farmacéuticamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más agentes contra el cáncer conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, uno o más de los mencionados aquí, a dicho paciente con necesidad de los mismos.
- Aún más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar, prevenir o aliviar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, por ejemplo cáncer, en particular cualquiera de las enfermedades cancerígenas mencionadas aquí, en un paciente, que comprende administrar por separado, de manera simultánea, al mismo tiempo, de manera secuencial o escalonado cronológicamente a dicho paciente con necesidad del mismo una cantidad de un primer compuesto activo, que es un compuesto según la presente invención, y una cantidad de al menos un segundo compuesto activo, siendo al menos dicho segundo compuesto activo un agente terapéutico estándar, en particular al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los agentes quimioterapéuticos y agentes contra el cáncer específicos de la diana mencionados aquí, en el que las cantidades del primer compuesto activo y del segundo compuesto activo dan como resultado un efecto terapéutico.
- Incluso aún más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar, prevenir o aliviar, especialmente tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, por ejemplo cáncer, en particular cualquiera de las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados aquí, en un paciente, que comprende administrar una combinación según la presente invención.
- Además, la presente invención se refiere además al uso de una composición, combinación, formulación, preparación o kit según esta invención en la fabricación de un producto farmacéutico, tal como, por ejemplo, un envase comercial o un medicamento, para tratar, prevenir o aliviar, especialmente tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia maligna o benigna, especialmente neoplasia maligna, tal como, por ejemplo, cáncer, en particular las enfermedades y tipos de tumores mencionados aquí.
- La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados aquí.
- La presente invención se refiere además a un envase comercial que consiste esencialmente en uno o más compuestos de la presente invención como único ingrediente activo junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados aquí.
- La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados aquí, junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más compuestos según la presente invención.
- Las composiciones, combinaciones, preparaciones, formulaciones, kits o envases mencionados en el contexto de la terapia de combinación según esta invención también pueden incluir más de uno de los compuestos según esta invención y/o más de uno de los agentes contra el cáncer conocidos en la técnica mencionados.
- El primer y segundo ingrediente activo de una combinación o kit de partes según esta invención se pueden proporcionar como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que se juntan con posterioridad para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o escalonado cronológicamente en terapia de combinación; o envasados y presentados juntos como componentes separados de un paquete de combinación para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o escalonado cronológicamente en terapia de combinación.
- El tipo de formulación farmacéutica del primer y segundo ingrediente activo de una combinación o kit de partes según esta invención puede ser coincidente, es decir, los dos ingredientes se formulan en comprimidos o cápsulas separados, o pueden ser diferentes, es decir, adecuados para diferentes formas de administración, tales como, por ejemplo, un ingrediente activo se formula como comprimido o cápsula y el otro se formula para, por ejemplo, administración intravenosa.
- La cantidades del primer y segundo ingredientes activos de las combinaciones, composiciones o kits según esta invención pueden comprender juntos una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, profilaxis o alivio de una enfermedad hiperproliferativa y/o un trastorno que responde a la inducción de apoptosis, en particular una de

esas enfermedades mencionadas aquí, tales como, por ejemplo, neoplasia maligna o benigna, especialmente neoplasia maligna, por ejemplo cáncer, como cualquiera de las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados aquí.

Además, se pueden usar compuestos según la presente invención en el tratamiento pre- o post-quirúrgico de cáncer.

- 5 Aún más, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con terapia de radiación.

Como apreciarán los expertos en la técnica, la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas aquí, sino que cubre todas las modificaciones de esas realizaciones que están dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle, sin restringirla. Compuestos adicionales según la invención, de los cuales no se describe de manera explícita la preparación, se pueden preparar de una manera análoga.

Los compuestos, que se mencionan en los ejemplos y las sales de los mismos representan realizaciones preferidas de la invención así como una reivindicación que cubre todas las subcombinaciones de los restos del compuesto de la fórmula (I) como se describe por los ejemplos específicos.

- 15 El término "según" dentro de la sección experimental se usa en el sentido de que el procedimiento referido se tiene que usar "de manera análoga a".

Parte experimental

- 20 La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos de Intermedios y Ejemplos en tanto que no se explican dentro del cuerpo del texto. Se indican formas de picos de RMN como aparecen en los espectros; no se han considerado posibles efectos de orden superior. Los nombres químicos se generaron usando AutoNom2000 como se implementa en ISIS Draw de MDL. En algunos casos se usaron nombres generalmente aceptados de reactivos comercialmente disponibles en vez de nombres generados por AutoNom2000.

Abreviatura	Significado
Boc	t-Butoxicarbonilo
a	ancho
Cl	ionización química
d	doblete
dd	doblete de doblete
DAD	detector de haz de diodos
DBU	1,5-diazabicyclo(5,4,0)undec-5-eno
DCM	diclorometano
DIP	éter diisopropílico
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
Eq.	equivalente
ESI	ionización por electropulverización (ES)
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
LC-MS	cromatografía de líquidos - espectrometría de masas
m	multiplete
Mesil	metanosulfonilo

Abreviatura	Significado
MS	espectrometría de masas
n-BuLi	n-Butil litio
NMP	N-metil-2-pirrolidona
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm.
ONf	nonafluorobutanosulfonato
OTf	trifluorometanosulfonato
OTs	tosilato
Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
Pd(PtBu ₃) ₂	bis (tri- <i>tert</i> -butilfosfin)paladio(0) [Pd(PtBu ₃) ₂],
q	cuartete
r.t. o rt	temperatura ambiente
RT	tiempo de retención (según se mide con HPLC o UPLC) en minutos
s	singlete
t	triplete
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía de líquidos de ultra resolución

Otras abreviaturas tienen los significados habituales de por sí para el experto. Los diversos aspectos de la invención descritos en esta solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos que no están destinados a limitar la invención de ningún modo.

5 Ejemplos

Procedimiento clásico de UPLC-MS

UPLC-MS analítica se llevó a cabo como se describe más abajo. Las masas (m/z) se dan a partir de la ionización de electropulverización de modo positivo a menos que se indique el modo negativo (ES⁻). En la mayoría de los casos se usa el método A. Si no, se indica.

10 Método A de UPLC-MS

Instrumento: UPLC-MS Waters Acquity SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; Caudal 0,8 ml/min; Temperatura : 60°C; Inyección: 2 μ l; barrido DAD: 210-400 nm.

Método B de UPLC-MS

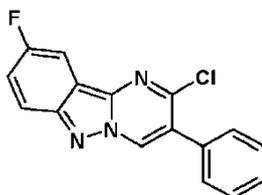
15 Instrumento: UPLC-MS Waters Acquity SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,2% de amoníaco, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; Caudal 0,8 ml/min; Temperatura : 60°C; Inyección: 2 μ l; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

Método C de UPLC-MS

20 Instrumento: UPLC-MS Waters Acquity ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico, Eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; Caudal 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Inyección: 2 μ l; barrido DAD: 210-400 nm.

Método D de UPLC-MS

Instrumento: UPLC-MS Waters Acquity ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,2% de amoníaco, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; Caudal 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

5 **Ejemplo Intermedio Int-1-0:**2-Cloro-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazolEtapa 1: 9-Fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2,4-diol

10 14,3 g (60,2 mmoles) de fenilmalonato de dietilo, 9,1 g (60,2 moles) de 5-fluoro-1*H*-indazol-3-ilamina y 25,3 ml de tributilamina se calentaron durante 15 h a 180°C. La mezcla de reacción se trató con hidróxido de sodio 2M y con agua, y se extrajo con *tert*-butil metil éter. La fase orgánica se descartó, y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico conc. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para obtener 14 g del producto deseado, que es 90% puro. MS (Cl, M+1): 296

¹H-RMN (400 MHz, dDMSO): δ 7,69-7,79 (m, 1H), 7,50-7,68 (m, 4H), 7,26-7,39 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 1 H).

15 Etapa 2: 2,4-Dicloro-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol

20 14 g (47,4 mmoles) de 9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2,4-diol, 26,5 ml (284 mmoles) de oxiclورو de fósforo y 8,9 ml (70,5 mmoles) de *N,N*-dimetilaminina se calentaron durante 6 h a 100°C. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo (lentamente y con cuidado: fuerte desarrollo de calor), y se agitó vigorosamente durante una hora. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 14,3 g (91 %) del compuesto del título que estaba, sin embargo, contaminado.

MS (ES+, M+1): 332

¹H-RMN (400 MHz, dDMSO): δ 7,95-8,08 (m, 2H), 7,48-7,68 (m, 6H).

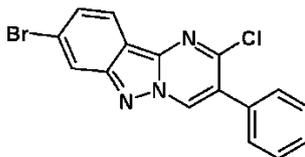
Etapa 3: 2-Cloro-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol

25 Se suspendieron 7,2 g (21,7 mmoles) de 2,4-dicloro-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol en una mezcla de 551 ml de etanol, 392 ml de agua y 211 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 5,5 g (102,7 mmoles) de cloruro de amonio y 9,1 g (138,7 mmoles) de cinc, la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró vía un filtro de fibra de vidrio, y los disolventes orgánicos se eliminaron. El producto que precipitó se separó por filtración (3,4 g = 51,9%). Se volvieron a obtener 3,4 g (42,2%) del material de partida mediante agitación de la suspensión de cinc con 1 l de acetato de etilo, filtración del cinc vía un filtro de fibra de vidrio, y evaporación del disolvente orgánico. El producto estaba contaminado con 9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol (25%).

30

UPLC-MS: RT = 1,42 min; m/z = 298 (ES+, M+1)

¹H-RMN (300 MHz, dDMSO): δ 9,55 (s, 1H), 7,82-8,01 (m, 3H), 7,42-7,62 (m, 5H).

Ejemplo Intermedio Int-1-1:35 **8-Bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol**Etapa 1: 8-Bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2,4-diol

9,9 g (46,7 mmoles) de 6-bromo-1*H*-indazol-3-ilamina, 11 g (46,7 mmoles) de fenilmalonato de dietilo y 19,8 ml (83,1 mmoles) de tributilamina se calentaron durante 15 h a 180°C. La mezcla de reacción se trató con hidróxido de sodio 2M y con agua, y se extrajo tres veces con *tert*-butil metil éter. La fase orgánica se descartó, y la fase acuosa se

acidificó con ácido clorhídrico conc. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para obtener el producto deseado (16,2 g) que estaba, sin embargo, contaminado, y que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS (ES+, M+1): 356/ 358 (isótopos de Br)

5 Etapa 2: 8-Bromo-2,4-dicloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol

11,2 g (31,4 mmoles) de 8-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2,4-diol, 17,6 ml (188,5 mmoles) de oxocloruro de fósforo y 5,9 ml (46,8 mmoles) de *N,N*-dimetilanimilina se calentaron durante dos días a 100°C. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo (lentamente y con cuidado: fuerte desarrollo de calor), y se agitó vigorosamente durante una hora. El precipitado se separó por filtración, y se secó produciendo 12,2 g del compuesto del título que estaba, sin embargo, contaminado, y que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS (ES+, M+1): 392/ 394/ 396 (isótopos de Br y Cl)

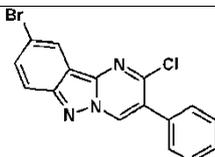
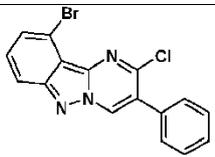
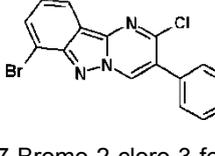
Etapa 3: 8-Bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol

Se suspendieron 7 g (17,8 mmoles) de 8-bromo-2,4-dicloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol en una mezcla de 453 ml de etanol, 322 ml de agua y 173 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 4,5 g (84,4 mmoles) de cloruro de amonio y 7,5 g (114 mmoles) de cinc, la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró vía un filtro de fibra de vidrio, se lavó con THF, y los disolventes orgánicos se eliminaron. El residuo se trató con una mezcla de agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se evaporaron sin secado previo debido a que el producto ya había precipitado. Se aislaron 3,7 g (57,9%) del compuesto del título.

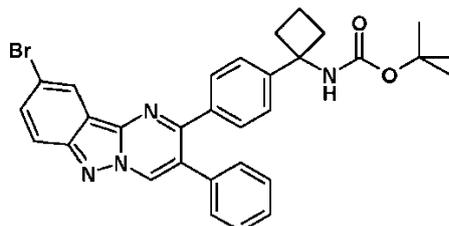
20 UPLC-MS: RT = 1,55 min; m/z = 358/ 360 (ES+, M+1)

¹H-RMN (300 MHz, dDMSO): δ 9,59 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,45-7,69 (m, 5H), 7,41 (d, 1 H).

Los siguientes Ejemplos Intermedios se han preparado de manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-1-1, haciendo reaccionar las bromo-1*H*-indazol-3-ilaminas correspondientes con fenilmalonato de dietilo, seguido de reacción con oxocloruro de fósforo y reducción con zinc.

Ejemplo intermedio	Estructura/ Nombre	¹ H RMN	UPLC-MS
Int-1-2	 <p>9-Bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol</p>	¹ H RMN (400 MHz, dDMSO): δ 9,69 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,48-7,59 (m, 3H).	RT = 1,54 min; m/z = 358/ 360 (ES+, M+1)
Int-1-3	 <p>10-Bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol</p>	¹ H RMN (300 MHz, dDMSO): δ 9,61 (s, 1H), 7,79-7,89 (m, 1H), 7,59-7,69 (m, 2H), 7,45-7,59 (m, 5H).	RT = 1,49 min; m/z = 358/ 360 (ES+, M+1)
Int-1-4	 <p>7-Bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol</p>	¹ H RMN (300 MHz, dDMSO): δ 9,71 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,45-7,58 (m, 3H), 7,22 (dd, 1H).	RT = 1,48 min; m/z = 358/ 360 (ES+, M+1)

Ejemplo Intermedio Int-2-0



Éster *tert*-butilico del ácido {1-[4-(9-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]ciclobutil}-carbámico

5 1 g (2,9 mmoles) de 9-bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol (Ejemplo Intermedio Int-1-2), 1,09 g (2,9 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbámico, 322 mg (0,28 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 886 mg (8,4 mmoles) de carbonato de sodio en 30 ml de dioxano y 4,2 ml de agua se calentaron toda la noche a 105°C. La mezcla de reacción se vertió en agua/diclorometano, y se agitó vigorosamente durante 30'. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC produciendo 346,4 mg (20,6%) del compuesto del título.

10 MS (ES+, M+1): 569/571 (isótopos de Br)

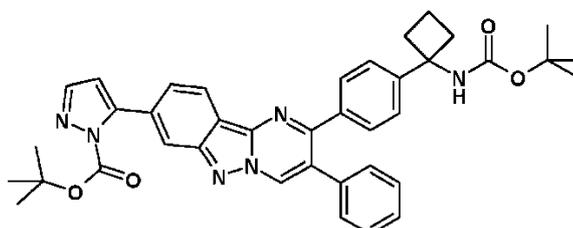
(400 MHz, dDMSO): δ □ 9,43 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,59 (a, 1 H), 7,22-7,48 (m, 9H), 2,19-2,43 (m, 4H), 1,84-2,05 (m, 1 H), 1,63-1,84 (m, 1 H), 0,95-1,48 (m, 9H).

Los siguientes ejemplos intermedios se han preparado de manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-2-0, haciendo reaccionar los bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazoles correspondientes con éster *tert*-butilico del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbámico y purificación subsiguiente mediante HPLC.

15

Ejemplo intermedio	Estructura/ Nombre	1H RMN	UPLC-MS
Int-2-1	<p>Éster <i>tert</i>-butilico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-2-il)fenil]ciclobutil}-carbámico</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 9,59 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,60 (a, 1H), 7,25-7,48 (m, 9H), 7,21 (dd, 1H), 2,21-2,44 (m, 4H), 1,87-2,04 (m, 1H), 1,63-1,87 (m, 1H), 0,98-1,42 (m, 9H).	RT = 1,69 min; m/z = 569/571 (ES+, M+1)
Int-2-2	<p>éster <i>tert</i>-butilico del ácido {1-[4-(8-bromo-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-2-il)fenil]ciclobutil}-carbámico</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,48 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,60 (a, 1H), 7,21-7,45 (m, 10H), 2,20-2,43 (m, 4H), 1,84-2,05 (m, 1H), 1,63-1,84 (m, 1H), 0,96-1,42 (m, 9H).	RT = 1,73 min; m/z = 569/ 571 (ES+, M+1)

Ejemplo Intermedio Int-3-0

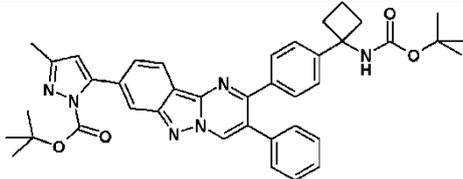
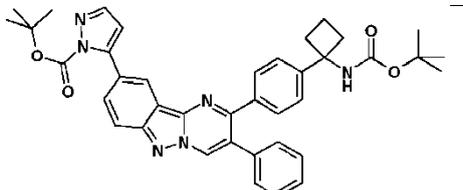
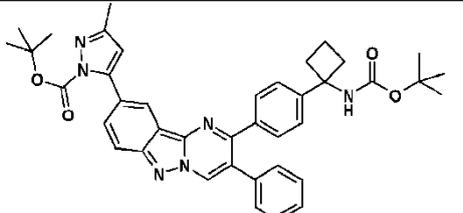


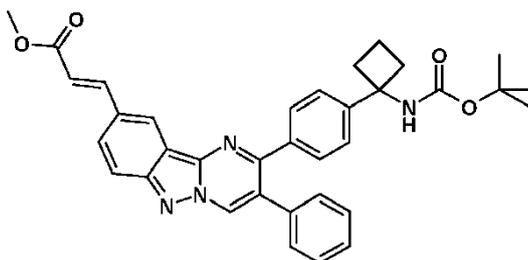
Éster *tert*-butilico del ácido 5-[2-(4-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il]-1*H*-pirazol-1-carboxílico

100 mg (0,18 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido {1-[4-(8-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]-ciclobutil}carbámico, Ejemplo Intermedio Int-2-2, 74,5 mg (0,35 mmoles) de ácido [1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-pirazol-5-il]borónico, 14,3 mg (0,02 mmoles) de 1,1 bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro-paladio(II) y 55,8 mg (0,53 mmoles) de carbonato de sodio en 1,8 ml de dioxano y 0,3 ml de agua (ambos disolventes se habían desgasificado) se calentaron en el microondas durante 30' a 105°C. La mezcla de reacción se vertió en agua/diclorometano/cloruro de amonio saturado y se agitó vigorosamente durante 30'. La fase orgánica se separó, se lavó dos veces con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se filtró. El disolvente se evaporó, y el residuo bruto (181 mg > 100%) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,67 min; m/z = 557 (ES+, resto M+1-Boc)

Los siguientes ejemplos intermedios se habían preparado de manera análoga según el ejemplo intermedio Int-3-0 haciendo reaccionar los compuestos de bromo correspondientes con los ácidos borónicos apropiado.

Ejemplo intermedio	Estructura/ Nombre	1H RMN	UPLC-MS resp. MS
Int-3-1	 <p>éster <i>tert</i>-butilico del ácido 5-[2-(4-{1-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}-fenil)-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-8-il]-3-metil-1<i>H</i>-pirazol-1-carboxílico</p>		RT = 1,77 min; m/z = 671 (ES+, M+1)
Int-3-2	 <p>éster <i>tert</i>-butilico del ácido 5-[2-(4-{1-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}-fenil)-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-9-il]-1<i>H</i>-pirazol-1-carboxílico</p>		RT = 1,69 min; m/z = 657 (ES+, M+1)
Int-3-3	 <p>éster <i>tert</i>-butilico del ácido 5-[2-(4-{1-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}-fenil)-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-9-il]-3-metil-1<i>H</i>-pirazol-1-carboxílico</p>		RT = 1,64 min; m/z = 671 (ES+, M+1)

Ejemplo Intermedio Int-4-0

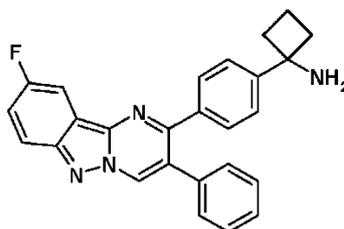
Éster metílico del ácido (E)-3-[2-(4-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)amino)ciclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il]acrílico

- 5 150 mg (0,26 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(9-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]-ciclobutil}carbámico, Ejemplo Intermedio Int-2-0, 43,4 mg (0,53 mmoles) de éster metílico del ácido acrílico, 13,63 mg (0,045 mmoles) de tri-*t*-tolilfosfano, 5,9 mg (0,026 mmoles) de acetato de paladio(II) y 0,04 ml de (0,3 mmoles) de trietilamina en 1,9 ml de acetonitrilo desgasificado se calentaron en el microondas a 110°C durante 60'. La mezcla de reacción se vertió en agua/cloruro de amonio saturado/diclorometano y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó. Tras eliminar el disolvente, el producto bruto (186,8 mg > 100%) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLC-MS: RT = 1,76 min; m/z = 575 (ES+, M+1)

El siguiente Ejemplo Intermedio se había preparado de manera análoga según el Ejemplo Intermedio Int-4-0, haciendo reaccionar el compuesto de bromo correspondiente con la acrilamida.

Ejemplo intermedio	Estructura/ Nombre	¹ H RMN	UPLC-MS resp. MS
Int-4-1	<p>Éster <i>tert</i>-butílico del ácido (1-[4-[9-((E)-2-carbamoilvinil)-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-2-il]fenil]ciclobutil)-carbámico</p>		RT = 1,63 min; m/z = 560 (ES+, M+1)

15

Ejemplo 1:

1-[4-(9-Fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]ciclobutilamina

Etapa 1: Éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]ciclobutil}-carbámico

- 20 A 620 mg (2,1 mmoles) de 2-cloro-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol (Ejemplo Intermedio Int-1-0) y 1,1 g (2,9 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbámico en 7,2 ml de 1,2 dimetoxietano se añadieron 3,8 ml de carbonato de sodio acuoso (10%) y 170 mg (0,2 mmoles) de 1,1 bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 30' en el microondas a 100°C, y se evaporó subsiguientemente hasta sequedad. El residuo (770 mg = 72,7%) se usó sin purificación adicional en la
- 25 etapa siguiente.

Etapa 2: 1-[4-(9-Fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]-ciclobutilamina

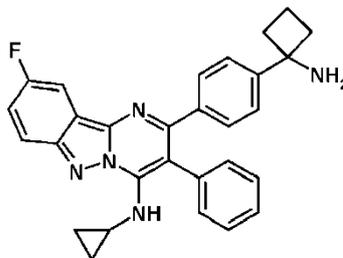
Se disolvieron 770 mg (1,5 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]-ciclobutil}carbámico en 9 ml de dioxano. Tras la adición de 40 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, la mezcla de reacción se agitó durante cinco horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Tras extraer con acetato de etilo (tres veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó.

En un segundo experimento, se trataron 420 mg (0,83 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]ciclobutil}carbámico, tras disolver en 5 ml de dioxano, con 22 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano. La mezcla de reacción se trató como se describe para el primer experimento.

Los productos brutos de ambos experimentos se purificaron mediante cromatografía conjunta sobre gel de sílice aminada (eluyentes: diclorometano/metanol) produciendo 129,5 mg del producto deseado.

UPLC-MS: RT = 0,99 min; m/z = 392 (ES+, M-NH₂)

¹H-RMN (300 MHz, dDMSO): δ 9,40 (s, 1H), 7,92-8,03 (m, 1H), 7,81-7,92 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,20-7,48 (m, 9H), 2,21-2,41 (m, 2H), 1,85-2,20 (m, 3H), 1,50-1,70 (m, 1 H).

Ejemplo 2:2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-*N*-ciclopropil-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-4-aminaEtapa 1: (2-cloro-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)ciclopropilamina

Se disolvieron 1 g (7,5 mmoles) de 2,4-dicloro-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol (Ejemplo Intermedio Int-1-0, etapa 2) y 430 mg (8,4 mmoles) de ciclopropilamina en 8,4 ml de DMF, y se calentaron en el microondas durante 20' a 100°C. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: diclorometano/ metanol) para producir 560 mg (52,7%) del compuesto deseado. UPLC-MS: RT = 1,55 min; m/z = 353/ 355 (ES+, M+1)

¹H-RMN (300 MHz, dDMSO): δ 8,28 (s, 1H), 7,72-7,89 (m, 2H), 7,35-7,58 (m, 6H), 1,90-2,02 (m, 1H), 0,52-0,63 (m, 2H), 0,05-0,19 (m, 2H).

Etapa 2: Éster *tert*-butílico del ácido (1-[4-[4-(Ciclopropilamino)-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil]ciclobutil}carbámico

Se proporcionaron 300 mg (0,9 mmoles) de (2-cloro-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)-ciclopropilamina, 444,4 mg (1,2 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbámico, 1,6 ml de carbonato de sodio acuoso (10%) y 31,2 mg (0,04 mmoles) de 1,1 bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio(II) en 2,9 ml de dimetoxietano, y se calentaron durante 40' en el microondas a 120°C. La mezcla de reacción se vertió en agua y acetato de etilo, y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, y se lavó dos veces con salmuera. Tras secar con sulfato de sodio, el disolvente se eliminó, y el residuo bruto (720 mg) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,73 min; m/z = 564 (ES+, M+1)

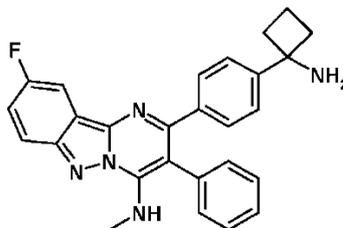
Etapa 3: 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-*N*-ciclopropil-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-4-amina

Se disolvieron 720 mg (1,3 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(9-fluoro-4-ciclopropilamino-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]ciclobutil}carbámico bruto, descrito en etapa 2, en 36 ml de dioxano. Tras la adición gota a gota de 36 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano, la mezcla de reacción se agitó durante cinco horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, y se secaron. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante HPLC para producir 44,3 mg del compuesto deseado, que era 90% puro.

UPLC-MS: RT = 1,15 min; m/z = 447 (ES+, M-NH₂)

¹H RMN (300 MHz, dDMSO): δ 7,69-7,90 (m, 3H), 7,09-7,57 (m, 10H), 2,17-2,38 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 1,82-2,13 (m, 4H), 1,49-1,68 (m, 1H), 0,43-0,60 (m, 2H), 0,01-0,19 (m, 2H).

Ejemplo 3:



5

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-9-fluoro-N-metil-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-4-amina

Etapa 1: (2-Cloro-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)metilamina

2 g (7,5 mmoles) de 2,4-dicloro-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol (Ejemplo Intermedio Int-1-0, etapa 2) y 7,5 ml de (15 mmoles) de una disolución 2M de metilamina en tetrahidrofurano se disolvieron en 16,8 ml de *N,N*-dimetilformamida, y se calentaron en el microondas durante 20' a 100°C. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: diclorometano/metanol) produciendo 960 mg (46,4%) del compuesto deseado.

10

MS (ES+, M+1): 327

¹H-RMN (400 MHz, dDMSO): δ 8,35 (s, 1 H), 7,31-7,38 (m, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 7,42-7,53 (m, 6H), 2,41 (s, 3H).

15 Etapa 2: Éster *terc*-butílico del ácido (1-{4-[9-fluoro-4-(metilamino)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutil)carbámico

El compuesto se preparó haciendo reaccionar 300 mg (0,92 mmoles) de (2-cloro-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-4-il)metilamina en las condiciones descritas en el ejemplo mencionado arriba. El producto bruto (608 mg) se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

20

UPLC-MS: RT = 1,63 min; m/z = 538 (ES+, M+1)

Etapa 3: 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-9-fluoro-N-metil-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-4-amina

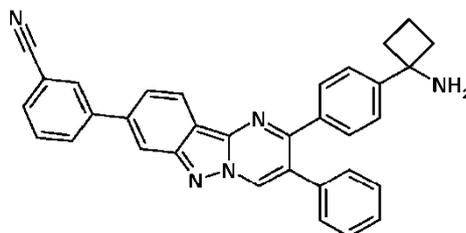
608 mg (1,13 mmoles) de éster *terc*-butílico del ácido (1-{4-[9-fluoro-4-(metilamino)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutil)carbámico se trataron con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano como se describe en el ejemplo anterior. La purificación mediante HPLC dio 54,3 mg (10,4%) del compuesto del título.

25

UPLC-MS: RT = 1,05 min; m/z = 421 (ES+, M-NH₂)

¹H-RMN (400 MHz, dDMSO): δ 7,95-8,08 (m, 1H), 7,71-7,85 (m, 2H), 7,40-7,52 (m, 1H), 7,13-7,40 (m, 9H), 2,41 (d, 3H), 2,22-2,36 (m, 2H), 1,99-2,11 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 1 H).

Ejemplo 4:



30 3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}-benzonitrilo

Etapa 1: 3-(2-Cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il)benzonitrilo

300 mg (0,84 mmoles) de 8-bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol (Ejemplo Intermedio Int-1-1), 122,9 mg (0,84 mmoles) de ácido (3-cianofenil)borónico, 68,3 mg (0,084 mmoles) de bis(difenilfosfino)ferrocenododicloropaladio(II) y 1,5 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio (10%) en 3 ml de dimetoxietano se calentaron en el horno de microondas durante 45' a 100°C. La mezcla de reacción se vertió en agua/diclorometano y se agitó vigorosamente

35

durante 30'. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera. Tras secar y filtrar, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: diclorometano/ metanol) produciendo 179 mg de una mezcla (según UPLC/MS) del compuesto del título y del subproducto 3-[2-(3-cianofenil)-3-fenil-pirimido[1,2-*b*]indazol-8-il]-benzonitrilo. Esta mezcla se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 UPLC-MS: RT = 1,50 min; m/z = 381 (ES+, M+1)

Etapa 2: Éster *tert*-butílico del ácido (1-{4-[8-(3-cianofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutil)carbámico

179 mg de la mezcla descrita en etapa 1, 3-(2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il)benzonitrilo y el subproducto 3-[2-(3-cianofenil)-3-fenil-pirimido[1,2-*b*]indazol-8-il]benzonitrilo, 210,5 mg (0,56 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbámico, 38,4 mg (0,047 mmoles) de bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II) y 0,87 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio (10%) en 1,6 ml de dimetoxietano se calentaron en el horno de microondas durante 60' a 120°C. Tras el tratamiento habitual descrito en la etapa 1, la mezcla (239,4 mg) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,67 min; m/z = 592 (ES+, M+1)

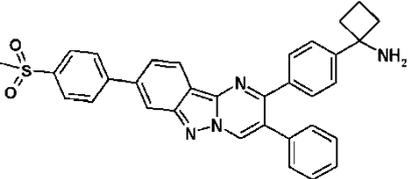
Etapa 3: 3-[2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il]-benzonitrilo

15 239,4 mg de éster *tert*-butílico del ácido (1-{4-[8-(3-cianofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutil)carbámico junto con el subproducto 3-[2-(3-cianofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il]benzonitrilo se disolvieron en 17 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó hasta sequedad, y el residuo se trató con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Esta disolución acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se trataron como ya se describió. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyentes: diclorometano/ metanol) y HPLC adicional, produciendo 18,2 mg del compuesto del título.

UPLC-MS: RT = 1,1 % min; m/z = 475 (ES+, M-NH₂)

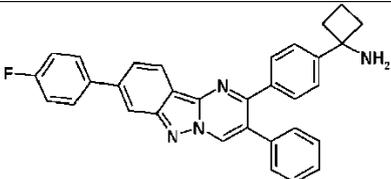
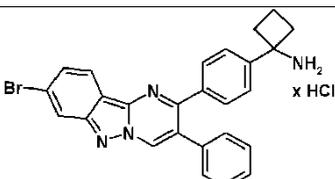
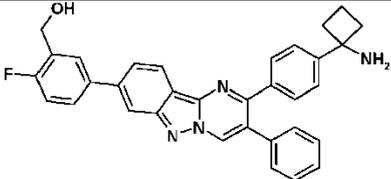
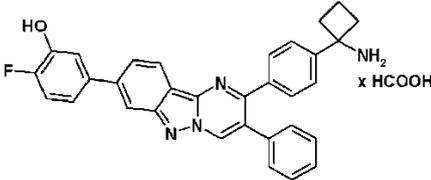
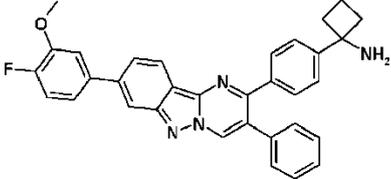
25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,99 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,95-8,10 (m, 3H), 7,68-7,79 (m, 1H), 7,59-7,68 (m, 1H), 7,48-7,59 (m, 3H), 7,30-7,48 (m, 7H), 2,45-2,65 (m, 2H), 1,98-2,29 (m, 3H), 1,58-1,92 (m, totalmente oscurecido por la señal de agua del disolvente, 1 H).

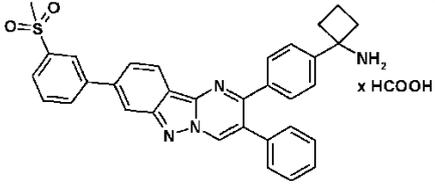
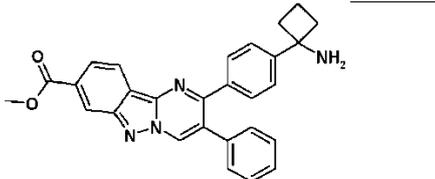
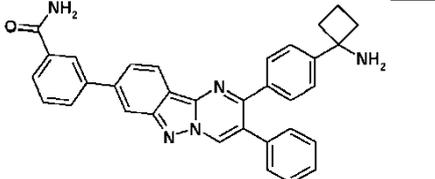
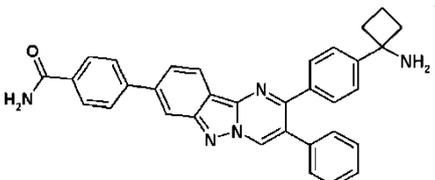
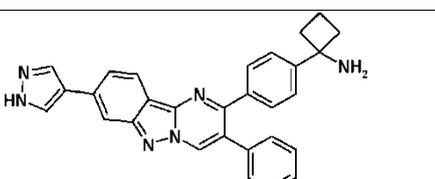
El siguiente ejemplo se ha preparado de manera análoga según el ejemplo 4, haciendo reaccionar 8-bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol, Ejemplo Intermedio Int-1-1, con el ácido borónico apropiado, seguido de reacción con éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbámico, escisión del grupo protector, y purificación subsiguiente mediante HPLC.

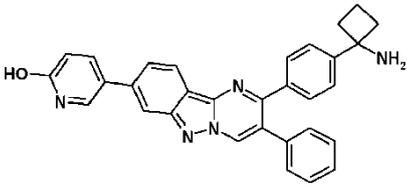
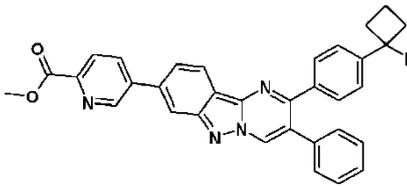
Ejemplo	Estructura/ Nombre	¹ H RMN	UPLC-MS
4-1	 <p>1-{4-[8-(4-Mesilfenil)-3-fenil-pirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina</p>	(400 MHz, CDCl ₃): δ 8,99 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,02-8,12 (m, 3H), 7,98 (d, 2H), 7,48-7,55 (m, 4H), 7,30-7,48 (m, 6H), 3,13 (s, 3H), 2,49-2,62 (m, 2H), 2,01-2,29 (m, 3H), 1,59-1,87 (m, casi completamente oscurecido por la señal de agua del disolvente, 1H).	RT = 1,04 min; m/z = 528 (ES+, M-NH ₂)

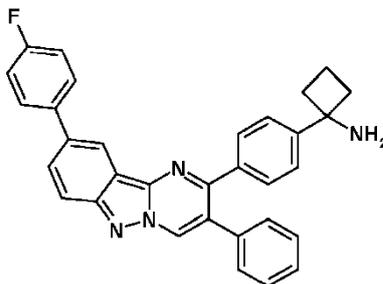
30 Ejemplos adicionales se han preparado de manera análoga según el ejemplo 8, haciendo reaccionar éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(8-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]ciclobutil}-carbámico, Ejemplo Intermedio Int-2-2, con los ácidos borónicos apropiados, seguido de escisión del grupo protector y purificación resp. En el caso del ejemplo 4,3, mediante escisión directa del grupo protector y purificación. El ejemplo 4,8 se ha preparado de manera análoga al ejemplo 10.

35

Ejemplo	Estructura/ Nombre	¹ H RMN	UPLC-MS
4-2	 <p>1-[4-[8-(4-Fluorofenil)-3-fenil-pirimido[1,2-b]indazol-2-il]fenil]-ciclobutilamina</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,42 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80-7,92 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,23-7,48 (m, 11H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,89-2,19 (m, 5H), 1,52-1,69 (m, 1H).	RT = 1,12 min; m/z = 468 (ES+, M-NH ₂) Método B
4-3	 <p>Hidrocloruro de 1-[4-(8-bromo-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-2-il)fenil]ciclobutilamina</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,50 (s, 1H), 8,72 (a, 3H), 8,23 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,45-7,58 (m, 4H), 7,30-7,45 (m, 6H), 2,40-2,61 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 4H), 2,05-2,22 (m, 1H), 1,68-1,86 (m, 1H).	RT = 1,11 min; m/z = 452 (ES+, M-NH ₂)
4-4	 <p>Alcohol 5-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-8-il}-2-fluorobencílico</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 9,47 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88-7,95 (m, 1H), 7,71-7,80 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,20-7,49 (m, 10H), 4,65 (s, 2H), 2,32-2,45 (m, 2H), 2,11-2,25 (m, 2H), 1,92-2,09 (m, 1H), 1,58-1,73 (m, 1H).	RT = 1,04 min; m/z = 498 (ES+, M-NH ₂)
4-5	 <p>Formiato de 5-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-8-il}-2-fluorofenol</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 9,42 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,31 (s, 0,5H), 7,95 (s, 1H), 7,05-7,63 (m, 13H), 2,30-2,49 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,10-2,28 (m, 2H), 1,91-2,10 (m, 1H), 1,58-1,76 (m, 1H).	RT = 1,05 min; m/z = 484 (ES+, M-NH ₂)
4-6	 <p>1-[4-[8-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-2-il]fenil]-ciclobutilamina</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 9,45 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,22-7,50 (m, 11H), 2,31-2,48 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,10-2,28 (m, 2H), 1,91-2,09 (m, 1H), 1,59-1,73 (m, 1H).	RT = 1,18 min; m/z = 498 (ES+, M-NH ₂)

4-7	 <p>Formiato de 1-{4-[8-(3-mesilfenil)-3-fenilpirimido-[1,2-b]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 9,48 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18-8,30 (m, 2H and 0,6H), 7,98 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,30-7,50 (m, 9H), 3,33 (s, 3H), 2,33-2,47 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,12-2,28 (m, 2H), 1,92-2,09 (m, 1H), 1,61-1,73 (m, 1H).	RT = 1,01 min; m/z = 528 (ES+, M-NH ₂)
4-8	 <p>éster metílico del ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-pirimido[1,2-b]indazol-8-carboxílico</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 9,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,29-7,50 (m, 9H), 3,95 (s, 3H), 2,32-2,47 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,12-2,28 (m, 2H), 1,92-2,09 (m, 1H), 1,61-1,75 (m, 1H).	RT = 1,02 min; m/z = 432 (ES+, M-NH ₂)
4-9	 <p>3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-8-il}-benzamida</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 9,43 (s, 1H), 8,28-8,41 (m, 2H), 8,18 (s, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,28-7,50 (m, 10H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,90-2,20 (m, 5H), 1,52-1,70 (m, 1H).	RT = 0,92 min; m/z = 510 (ES+, M+1)
4-10	 <p>4-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-8-il}-benzamida</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 9,43 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98-8,10 (m, 3H), 7,92 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,25-7,50 (m, 10H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,90-2,25 (m, 5H), 1,57-1,69 (m, 1H).	RT = 0,89 min; m/z = 510 (ES+, M+1)
4-11	 <p>1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-4-il)-pirimido[1,2-b]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,38 (s, 1H), 8,15-8,35 (m, 4H), 8,02 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,25-7,50 (m, 9H), 2,30-2,48 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,12-2,30 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 1H), 1,58-1,76 (m, 1H).	RT = 0,89 min; m/z = 440 (ES+, M-NH ₂)

4-12	 <p>5-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-8-il}piridin-2-ol</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,40 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,81-8,10 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,20-7,48 (m, 9H), 6,49 (d, 1H), 2,25-2,43 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 1,87-2,15 (m, 3H), 1,51-1,70 (m, 1H).	RT = 0,85 min; m/z = 484 (ES+, M+1)
4-13	 <p>éster metílico del ácido 5-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-8-il}-piridin-2-carboxílico</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 9,49 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,38-8,51 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,32-7,54 (m, 9H), 3,92 (s, 3H), 2,34-2,58 (m, completamente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,13-2,32 (m, 2H), 1,91-2,11 (m, 1H), 1,60-1,78 (m, 1H).	RT = 1,01 min; m/z = 526 (ES+, M+1)

Ejemplo 5:1-{4-[9-(4-Fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutilamina5 Etapa 1: 2-Cloro-9-(4-fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol

300 mg (0,84 mmoles) de 9-bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol, (Ejemplo Intermedio Int-1-2), 128,7 mg (0,92 mmoles) de ácido (4-fluorofenil)borónico, 68,3 mg (0,084 mmoles) de bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II) y 1,5 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio (10%) en 10 ml de dimetoxietano se calentaron en el horno de microondas durante 45' a 110°C. La mezcla de reacción se vertió en agua/diclorometano y se agitó vigorosamente durante 30'. La fase orgánica se separó, y se lavó dos veces con salmuera. Tras secar y filtrar, el disolvente se evaporó, y el residuo (194 mg), una mezcla (según UPLC/MS) del compuesto del título, del regioisómero 9-bromo-2-(4-fluorofenil)-3-fenil-pirimido[1,2-*b*]indazol y del subproducto 2,9-bis-(4-fluorofenil)-3-fenil-pirimido[1,2-*b*]indazol, se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,61 min; m/z = 374 (ES+, M+1)

15 Etapa 2: Éster *tert*-butílico del ácido (1-{4-[9-fluorofenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutil)carbámico

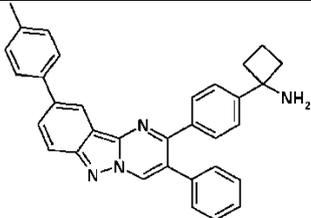
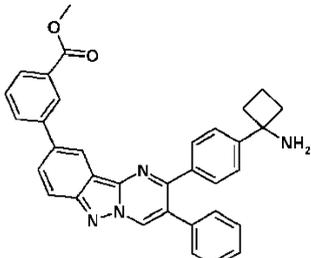
194 mg de la mezcla descrita en la etapa 1, 2-cloro-9-(4-fluorofenil)-3-fenil-pirimido[1,2-*b*]indazol, el regioisómero 9-bromo-2-(4-fluorofenil)-3-fenil-pirimido[1,2-*b*]indazol y el subproducto 2,9-bis-(4-fluorofenil)-3-fenil-pirimido[1,2-*b*]indazol, 213,2 mg (0,57 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbámico, 42 mg (0,052 mmoles) de bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II) y 0,96 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio (10%) en 1,8 ml de dimetoxietano se calentaron en el horno de microondas durante 60' a 120°C. Tras el tratamiento habitual como se describe en la etapa 1, la mezcla (260,3 mg) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: 1-{4-[9-(4-Fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutilamina

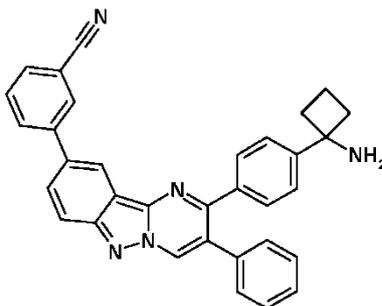
260 mg de la mezcla descrita en la etapa 2 en 15 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano se agitaron toda la noche a temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente, el residuo se trató con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Esta disolución acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se trataron como ya se describió. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyentes: diclorometano/metanol) y HPLC adicional produciendo 24,1 mg del compuesto del título 1-{4-[9-(4-fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina y 12,1 mg del regioisómero 1-{4-[2-(4-fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il]fenil}-ciclobutilamina.

UPLC-MS: RT = 1,09 min.; m/z = 468 (ES+, M-NH₂); Método C 1H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,95 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,82-8,00 (m, 2H), 7,62-7,80 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,08-7,45 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 9H), 2,43-2,60 (m, 2H), 1,99-2,29 (m, 3H), 1,69-2,00 (m, totalmente oscurecido por la señal de agua del disolvente, 1 H).

Los siguientes ejemplos se han preparado de manera análoga según el ejemplo 5, haciendo reaccionar 9-bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol, Ejemplo Intermedio Int-1-2, con los ácidos borónicos apropiados, seguido de reacción con éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]fenil]ciclobutil}carbámico, escisión del grupo protector y separación subsiguiente de los regioisómeros mediante HPLC.

Ejemplo	Estructura/ Nombre	1H RMN	UPLC-MS
5-1	 <p>1-[4-(3-Fenil-9-<i>p</i>-tolilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-2-il]fenil]ciclobutilamina</p>	(400 MHz, CDCl ₃): δ ^L 8,95 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,87-7,99 (m, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,28-7,48 (m, 9H), 2,48-2,60 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 1H), 1,62-1,95 (m, oscurecido por la señal de agua del disolvente, 1H).	RT = 1,21 min; m/z = 464 (ES+, M-NH ₂)
5-2	 <p>éster metílico del ácido 3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-9-il]-benzoico</p>	(400 MHz, CDCl ₃): δ ^L 8,98 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,89-8,01 (m, 3H), 7,48-7,62 (m, 3H), 7,29-7,48 (m, 7H), 3,99 (s, 3H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 2H), 1,99-2,13 (m, parcialmente oscurecido por la señal de agua, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H).	RT = 1,15 min; m/z = 508 (ES+, M-NH ₂)

Ejemplo 6:



3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il]-benzonitrilo

Etapa 1: éster *terc*-butílico del ácido (1-{4-[9-(3-cianofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutil)carbámico

- 5 100 mg (0,18 mmoles) de éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-(9-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutil)carbámico (Ejemplo Intermedio Int-2-0), 51,6 mg (0,35 mmoles) de ácido (3-cianofenil)borónico, 14,3 mg (0,02 mmoles) de bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II) y 55 mg (0,53 mmoles) de carbonato de sodio en 1,8 ml de dioxano y 0,3 ml de agua se calentaron en un vial de microondas que se había cerrado herméticamente con una tapa para microondas durante 18 horas a 105°C (bloque de calentamiento). Tras el tratamiento habitual, la mezcla bruta (131,2 mg) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 1,65 min; m/z = 592 (ES+, M+1)

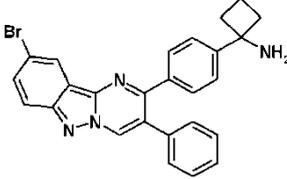
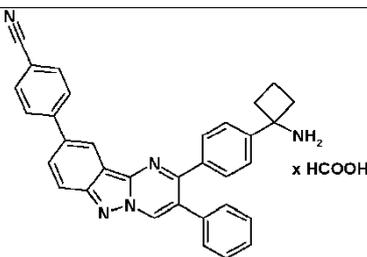
Etapa 2: 3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}-benzonitrilo

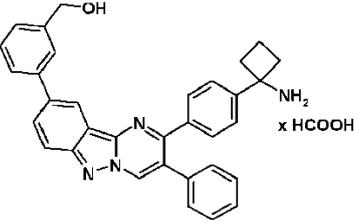
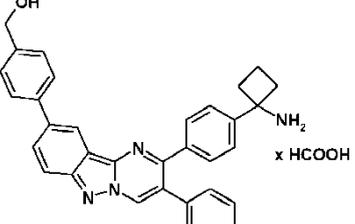
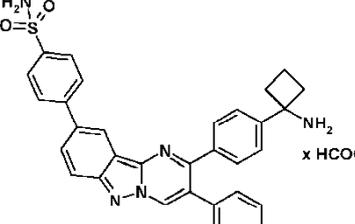
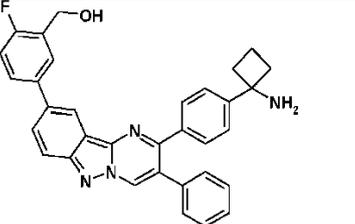
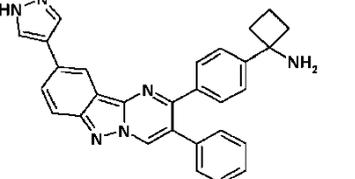
- 10 126,9 mg (0,21 mmoles) de éster *terc*-butílico del ácido (1-{4-[9-(3-cianofenil)3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutil)carbámico en 7 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano se agitaron toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se trató con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Tras extraer con diclorometano (tres veces), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se filtraron. El disolvente se eliminó, y el residuo (102 mg) se purificó mediante HPLC, produciendo 42 mg (37,9%) del compuesto del título.

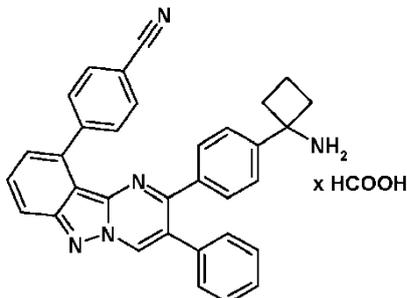
UPLC-MS: RT = 1,11 min; m/z = 475 (ES+, M-NH₂)

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,19 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,00-8,11 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,59-7,72 (m, 4H), 7,49 (d, 2H), 7,30-7,42 (m, 5H), 2,68-2,80 (m, 2H), 2,48-2,60 (m, 2H), 2,14-2,30 (m, 1H), 1,85-2,02 (m, 1H).

- 20 Los siguientes ejemplos se han preparado de manera análoga según el ejemplo 6, haciendo reaccionar éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-(9-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutil)-carbámico, Ejemplo Intermedio Int-2-0, con los ácidos borónicos apropiados, seguido de escisión del grupo protector y purificación resp. En el caso del ejemplo 6,1, mediante escisión del grupo protector y purificación directas.

Ejemplo	Estructura/ Nombre	¹ H RMN	UPLC-MS resp. MS
6-1	 <p>1-[4-(9-Bromo-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina</p>	(400 MHz, CDCl ₃): δ 8,93 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,66-7,79 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,29-7,47 (m, 7H), 2,49-2,62 (m, 2H), 2,00-2,23 (m, 3H), 1,69-1,82 (m, oscurecido por la señal de agua del disolvente, 1H).	MS (ES+, M-NH ₂): 452/454
6-2	 <p>Formiato de 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-9-il}-benzonitrilo</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,46 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99-8,10 (m, 3H), 7,88-7,98 (m, 3H), 7,32-7,52 (m, 9H), 2,32-2,55 (m, oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,18-2,32 (m, 2H), 1,93-2,13 (m, 1H), 1,58-1,79 (m, 1H).	RT = 1,11 min; m/z = 475 (ES+, M-NH ₂)

6-3	 <p>Formiato de alcohol 3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-9-il]-bencílico</p>	(400MHz,dDMSO): δ^L 9,45(s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,32-7,52 (m, 10H), 7,30 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,35-2,45 (m, ligeramente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,12-2,29 (m, 2H), 1,90-2,09 (m, 1H), 1,59-1,74 (m, 1H).	RT = 1,02 min; m/z = 480 (ES+, M-NH ₂)
6-.4	 <p>Formiato de alcohol 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-9-il]-bencílico</p>	(300 MHz, dDMSO): δ^L 9,49 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,18-7,60 (m, 11H), 4,56 (s, 2H), 2,38-2,62 (m, oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,18-2,38 (m, 2H), 1,90-2,16 (m, 1H), 1,58-1,79 (m, 1H).	RT = 1,01 min; m/z = 480 (ES+, M-NH ₂)
6-5	 <p>Formiato de 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-9-il]-bencenosulfonamida</p>	(400 MHz, dDMSO): δ^L 9,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99-8,10 (m, 3H), 7,85-7,99 (m, 3H), 7,29-7,52 (m, 11H), 2,34-2,45 (m, ligeramente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,14-2,29 (m, 2H), 1,92-2,10 (m, 1H), 1,60-1,73 (m, 1H).	RT = 0,96 min; m/z = 529 (ES+, M-NH ₂)
6-.6	 <p>Alcohol 5-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-9-il]-2-fluorobencílico</p>	(400 MHz, dDMSO): δ^L 9,41 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85-8,00 (m, 3H), 7,68-7,78 (m, 1H), 7,32-7,48 (m, 9H), 7,23 (dd, 1H), 5,32 (a, 1H), 4,62 (d, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,89-2,23 (m, 5H), 1,55-1,69 (m, 1H).	RT = 1,04 min; m/z = 498 (ES+, M-NH ₂)
6-7	 <p>1-{4-[3-Fenil-9-(1H-pirazol-4-il)-pirimido[1,2-b]indazol-2-il]fenil]-ciclobutilamina</p>	(400 MHz, dDMSO): δ^L 9,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (a, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,32-7,48 (m, 9H), 2,28-2,41 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 2H), 1,89-2,03 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H).	RT = 0,92 min; m/z = 440 (ES+, M-NH ₂)

Ejemplo 7:

Formiato de 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-10-il}-benzonitrilo

Etapa 1: 4-(2-Cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-10-il)benzonitrilo

- 5 400 mg (1,12 mmoles) de 10-bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol, Ejemplo Intermedio Int-1-3, 172,1 mg (1,17 mmoles) de ácido 4-cianofenilborónico, 91 mg (0,112 mmoles) de bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II) y 354,6 mg (3,35 mmoles) de carbonato de sodio en 12 ml de dioxano desgasificado y 1,68 ml de agua se calentaron en el microondas durante 45 min. a 105°C. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua/cloruro de amonio saturado/diclorometano, y se agitó vigorosamente durante 30'. La fase orgánica se separó, se lavó dos veces con salmuera y se secó (sulfato de sodio). Tras la filtración y evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante HPLC produciendo 114 mg del compuesto del título. UPLC-MS: RT = 1,51 min; m/z = 381 (ES+, M+1)

¹H-RMN (300 MHz, dDMSO): δδ□ 9,59 (s, 1H), 7,80-8,05 (m, 4H), 7,73 (dd, 1H), 7,42-7,67 (m, 6H), 7,38 (d, 1 H).

Etapa 2: Éster *terc*-butílico del ácido (1-{4-[10-(4-cianofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutil)carbámico

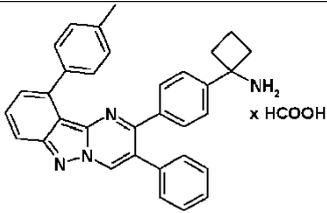
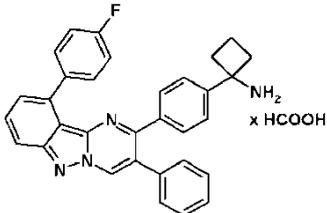
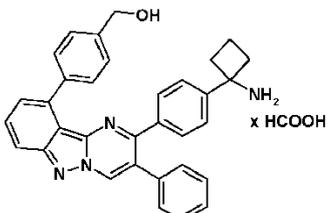
- 15 114 mg (0,3 mmoles) de 4-(2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-10-il)benzonitrilo, 122,9 g (0,3 mmoles) de éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-ciclobutil}carbámico, 34,6 mg (0,03 mmoles) de tetraquitrifenilfosfinapaladio(0) y 95 mg (0,90 mmoles) de carbonato de sodio en 3,2 ml de dioxano y 0,45 ml de agua se calentaron en un vial de microondas que se había cerrado herméticamente con una tapa para microondas toda la noche a 105°C (bloque de calentamiento). Tras el tratamiento habitual, la mezcla bruta (235 mg) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

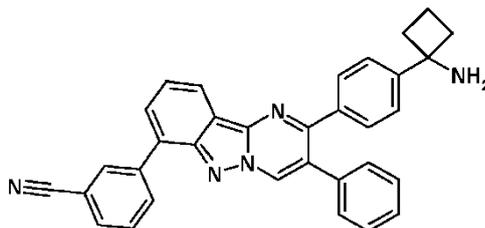
Etapa 3: Formiato de 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-10-il}-benzonitrilo

- 25 235 mg de éster *terc*-butílico del ácido (1-{4-[10-(4-cianofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutil)carbámico en 15 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano se agitaron toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se trató con bicarbonato de sodio saturado. Tras extraer con diclorometano (tres veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (sulfato de sodio). El disolvente se evaporó, y el residuo (189 mg) se purificó mediante HPLC produciendo 50 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, dDMSO): δ□ 9,48 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,15 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,90 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,28-7,45 (m, 10H), 2,25-2,42 (m, 2H), 2,09-2,22 (m, 2H), 1,91-2,07 (m, 1 H), 1,58-1,70 (m, 1 H).

- 30 Los siguientes ejemplos se han preparado de manera análoga según el ejemplo 7, haciendo reaccionar 10-bromo-2-cloro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol, Ejemplo Intermedio Int-1-3, con los ácidos borónicos apropiados, seguido de reacción del intermedio resultante con éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutil}carbámico, escisión del grupo protector y purificación subsiguiente.

Ejemplo	Estructura/ Nombre	¹ H RMN	UPLC-MS
7-1	 <p>Hemiformiato de 1-[4-(3-fenil-10-<i>p</i>-tolilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-2-il)fenil]ciclobutilamina</p>	(400 MHz, dDMSO): δ^L 9,40 (s, 1H), 8,23 (s, 0,5H), 7,74-7,88 (m, 3H), 7,67 (dd, 1H), 7,29-7,48 (m, 11H), 7,28 (d, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,02-2,17 (m, 2H), 1,89-2,02 (m, 1H), 1,53-1,79 (m, 1H).	RT = 1,25 min; <i>m/z</i> = 464 (ES+, M-NH ₂)
7-2	 <p>Formiato de 1-[4-[10-(4-fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-2-il]fenil]-ciclobutilamina</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,44 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91-8,01 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,29-7,45 (m, 11H), 7,28 (d, 1H), 2,26-2,41 (m, 2H), 2,08-2,19 (m, 2H), 1,90-2,08 (m, 1H), 1,57-1,70 (m, 1H).	RT = 1,19 min; <i>m/z</i> = 468 (ES+, M-NH ₂)
7-3	 <p>Formiato de alcohol 4-[2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-10-il]-bencílico</p>	(400 MHz, dDMSO): δ^L 9,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,21-7,45 (m, 10H), 4,59 (s, 2H), 2,28-2,42 (m, 2H), 2,07-2,22 (m, 2H), 1,90-2,07 (m, 1H), 1,58-1,72 (m, 1H).	RT = 1,11 min; <i>m/z</i> = 480 (ES+, M-NH ₂)

Ejemplo 8:

3-[2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il]-benzonitrilo

- 5 Etapa 1: Éster *tert*-butilico del ácido (1-[4-[7-(3-cianofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil]-ciclobutil)carbámico
- 80 mg (0,14 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]-ciclobutil}carbámico (Ejemplo Intermedio Int-2-1), 41,3 mg (0,28 mmoles) de ácido (3-cianofenil)borónico, 11,5 mg (0,014 mmoles) de bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II) y 44,6 mg (0,42 mmoles) de carbonato de sodio en 1,5 ml de dioxano y 0,2 ml de agua se calentaron en un microondas durante 30' a 105°C. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua/cloruro de amonio saturado/diclorometano y se agitó vigorosamente durante 30'. La fase orgánica se separó, se lavó dos veces con salmuera y se secó (sulfato de sodio). Tras la filtración y evaporación del disolvente, el residuo bruto (172 mg) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: 3-[2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il]-benzonitrilo

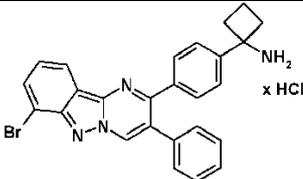
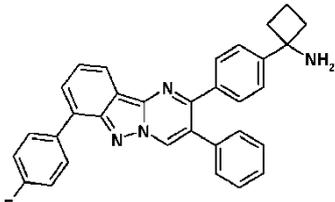
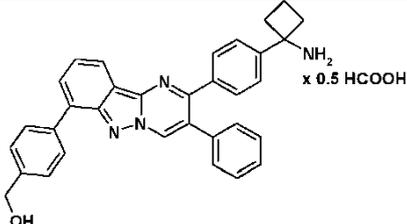
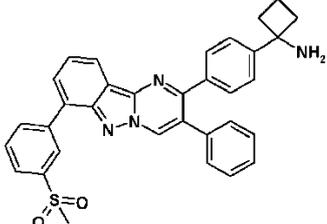
172 mg (0,21 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido (1-[4-[9-(3-cianofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-

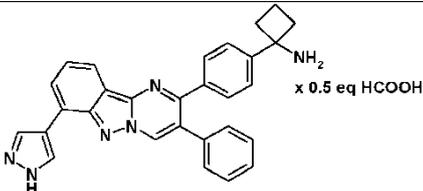
5 il]fenil)ciclobutil)carbámico en 12 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano se agitaron toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se trató con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Tras extraer con diclorometano (tres veces), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se filtraron. El disolvente se eliminó, y el residuo bruto (117 mg) se purificó mediante HPLC, produciendo 23 mg del compuesto del título.

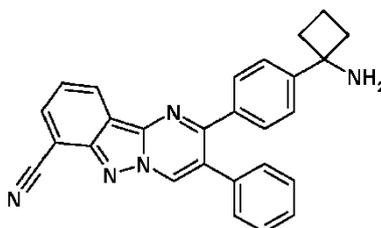
UPLC-MS: RT = 1,28 min; m/z = 475 (ES+, M-NH₂)

¹H-RMN (300 MHz, dDMSO): δ 9,58 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,30-7,48 (m, 10H), 2,28-2,43 (m, 2H), 1,89-2,18 (m, 3H), 1,54-1,70 (m, 1H).

10 Los siguientes ejemplos se han preparado de manera análoga según el ejemplo 8, haciendo reaccionar éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]ciclobutil}-carbámico (Ejemplo Intermedio Int-2-1) con los ácidos borónicos apropiados, seguido de escisión del grupo protector y purificación resp. En el caso del ejemplo 8,1, mediante escisión del grupo protector y purificación directas.

Ejemplo	Estructura/ Nombre	¹ H RMN	UPLC-MS
8-1	 <p>Hidrocloruro de 1-[4-(7-bromo-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-2-il)fenil]ciclobutilamina</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,62 (s, 1H), 8,65-8,92 (m, a, 3H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45-7,59 (m, 4H), 7,33-7,45 (m, 5H), 7,22 (dd, 1H), 2,48-2,65 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 4H), 2,05-2,29 (m, 1H), 1,65-1,88 (m, 1H).	RT = 1,12 min; m/z = 469/ 471 (ES+, M+1)
8-2	 <p>1-[4-[7-(4-Fluorofenil)-3-fenil-pirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-2-il]fenil]-ciclobutilamina</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 9,52 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,14-8,23 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,30-7,48 (m, 12H), 2,31-2,43 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 2H), 1,92-2,08 (m, 1H), 1,58-1,72 (m, 1H).	RT = 1,30 min; m/z = 468 (ES+, M-NH ₂)
8-3	 <p>Formiato de alcohol 4-[2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-7-il]bencilico</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,50 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,22 (s, 0,5H), 8,11 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,28-7,51 (m, 12H), 4,58 (s, 2H), 2,30-2,46 (m, 2H), 2,06-2,20 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 1H), 1,58-1,72 (m, 1H).	RT = 1,07 min; m/z = 480 (ES+, M-NH ₂)
8-4	 <p>1-[4-[7-(3-Mesilfenil)-3-fenil-pirimido[1,2-<i>b</i>]indazol-2-il]fenil]ciclobutilamina</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,50 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,95 (dd, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,28-7,50 (m, 10H), 2,45 (s, 3H, completamente oscurecido por la señal del disolvente), 2,23-2,42 (m, 2H), 1,89-2,12 (m, 3H), 1,52-1,70 (m, 1H).	RT = 1,08 min; m/z = 528 (ES+, M-NH ₂)

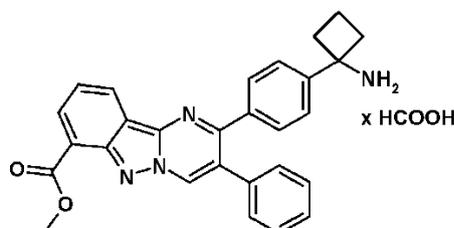
Ejemplo	Estructura/ Nombre	¹ H RMN	UPLC-MS
8-5	 <p>1-{4-[3-Fenil-7-(1H-pirazol-4-il)-pirimido[1,2-b]indazol-2-il]fenil}-ciclobutilamina</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,49 (s, 1H), 8,45-8,68 (muy a, 2H), 8,28 (s, 0,5 eq. HCOOH), 8,12 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,30-7,50 (m, 9H), 7,33 (dd, 1H), 2,28-2,45 (m, 2H), 2,04-2,20 (m, 2H), 1,89-2,04 (m, 1H), 1,55-1,73 (m, 1H).	RT = 0,90 min; m/z = 440 (ES+, M-NH ₂)

Ejemplo 9:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-7-carbonitrilo

- 5 150 mg (0,26 mmoles) de éster *terc*-butilico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-2-il)fenil]-ciclobutil}carbámico (Ejemplo Intermedio Int-2-1), 1,7 mg (0,026 mmoles) de cinc, 21,6 mg (0,026 mmoles) de bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II) y 61,8 mg (0,53 mmoles) de cianuro de cinc en 2,2 ml de *N,N*-dimetilacetamida (desgasificada) se agitaron en el microondas durante cuatro horas a 110°C. Tras la adición de otro equivalente de cianuro de cinc y una punta de espátula de cinc y bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II), la
- 10 agitación se continuó durante tres horas a 110°C. A pesar de una reacción sin terminar, la mezcla se trató. Tras la adición de acetato de etilo, la fase orgánica se lavó dos veces con agua y con cloruro de amonio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el disolvente se eliminó. Se obtuvieron 274 mg de éster *terc*-butilico del ácido {1-[4-(7-ciano-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-2-il)-fenil]ciclobutil}carbámico, que se usaron sin purificación en la etapa siguiente (escisión del grupo protector).
- 15 Para ese fin, el residuo bruto se agitó con 13,4 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se trató con bicarbonato de sodio saturado. Tras extraer con diclorometano (tres veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se filtraron. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC, produciendo 28,9 mg del compuesto del título.
- 20 UPLC-MS: RT = 1,06 min; m/z = 399 (ES+, M-NH₂)

¹H-RMN (400 MHz, dDMSO): δ 9,63 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,30-7,48 (m, 10H), 2,25-2,39 (m, 2H), 2,20 (a, NH₂), 1,89-2,10 (m, 3H), 1,53-1,69 (m, 1 H).

Ejemplo 10:

- 25 Formiato del éster metílico del ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-7-carboxílico
- 130 mg (0,23 mmoles) de éster *terc*-butilico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-2-il)fenil]-ciclobutil}carbámico (Ejemplo Intermedio Int-2-1), 0,028 ml de (0,68 mmoles) de metanol, 60,3 mg (0,23 mmoles) de molibdeno hexacarbonilo, 6,6 mg (0,023 mmoles) de tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina, 104,2 mg (0,69 mmoles) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, y 17,3 mg (0,023 mmoles) de trans-bis-(acetato)-bis-[*o*-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) en 3 ml de dimetilacetamida (desgasificada) se agitaron en el microondas durante 30

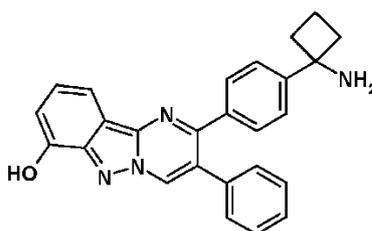
min. a 105°C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y la fase orgánica se lavó con agua y con cloruro de amonio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Tras eliminar el disolvente, se obtuvieron 203 mg de éster metílico del ácido 2-[4-(*tert*-butoxicarbonilaminociclobutil)-fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-carboxílico.

- 5 Este residuo bruto (203 mg) se agitó con 15 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se trató con bicarbonato de sodio saturado. Tras extraer con diclorometano (tres veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se filtraron. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC, produciendo 42,7 mg del compuesto del título.

UPLC-MS: RT = 0,97 min; m/z = 449 (ES+, M+1)

- 10 ¹H-RMN (300 MHz, dDMSO): δ 9,59 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,22-7,52 (m, 10H), 3,93 (s, 3H), 2,32-2,50 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,15-2,32 (m, 2H), 1,92-2,12 (m, 1H), 1,59-1,79 (m, 1H).

Ejemplo 11:



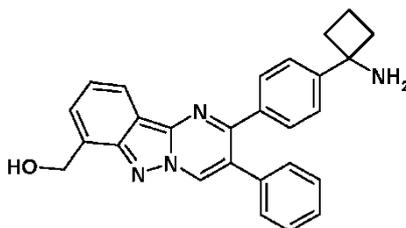
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-ol

- 15 200 mg (0,35 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]-ciclobutil}carbámico (Ejemplo Intermedio Int-2-1), 98 mg (0,39 mmoles) de bis-(pinacolato)diboro, 103,4 mg (1,05 mmoles) de acetato de potasio, 28,7 mg (0,035 mmoles) de bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II) en dos ml de tetrahidrofurano desgasificado se calentaron en un vial de microondas durante tres horas a 80°C (bloque de calentamiento). Debido a que la reacción estaba sin terminar, se añadió más catalizador, y el calentamiento se continuó durante cuatro horas a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el disolvente se eliminó. Se obtuvieron 86 mg de éster *tert*-butílico del ácido 1-{4-[3-fenil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutil}carbámico. Se disolvieron 86 mg de éster *tert*-butílico del ácido 1-{4-[3-fenil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutil}carbámico bruto en una mezcla de tetrahidrofurano (3,9 ml), ácido acético (1,3 ml) y agua (1,3 ml). Tras la adición de 0,14 ml de peróxido de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y con acetato de etilo, y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la filtración y evaporación del disolvente, se obtuvieron 68,4 mg de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(7-hidroxi-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]ciclobutil}carbámico bruto.
- 20
- 25
- 30 Este residuo bruto se agitó con 2,3 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se trató con bicarbonato de sodio saturado. Tras extraer con diclorometano (tres veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se filtraron. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC, produciendo 12,6 mg del compuesto del título.

UPLC-MS: RT = 0,82 min; m/z = 390 (ES+, M-NH₂) Método C

- 35 ¹H-RMN (300 MHz, dDMSO): δ 9,35 (s, 1H), 8,83 (muy a, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,20-7,52 (m, 9H), 7,09 (dd, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 2,28-2,45 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 1,89-2,20 (m, 3H), 1,52-1,74 (m, 1 H).

Ejemplo 12:

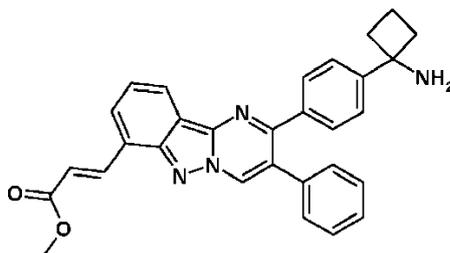


- 40 {2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}-metanol

135,7 mg (0,247 mmoles) de éster metílico del ácido 2-[4-(*tert*-butoxicarbonilaminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-carboxílico, descrito en el ejemplo 10, se disolvieron en 5 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 18,8 mg (0,5 mmoles) de hidruro de litio y aluminio a -78°C, la mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas. Tras la adición de otro equivalente de hidruro de litio y aluminio, la agitación se continuó durante tres horas a °C. La agitación se continuó adicionalmente toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron otros cuatro equivalentes de hidruro de litio y aluminio, y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. 96 mg de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(7-hidroximetil-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]-ciclobutil}carbámico se agitaron toda la noche en 6 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano. El disolvente se evaporó, y el residuo se trató con bicarbonato de sodio saturado. Tras extraer con diclorometano (tres veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se filtraron. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC, produciendo 2,3 mg del compuesto del título.

UPLC-MS: RT = 0,85 min; m/z = 404 (ES+, M-NH₂)

Ejemplo 13:



15 Éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}-acrílico

Etapa 1: Éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-*tert*-butoxicarbonilaminociclobutil)fenil]-3-fenil-pirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}acrílico

200 mg (0,351 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]-ciclobutil}carbámico (Ejemplo Intermedio Int-2-1), 60,5 mg (0,7 mmoles) de éster metílico del ácido acrílico, 18,2 mg (0,06 mmoles) de tri-2-tolilfosfano y 7,9 mg (0,035 mmoles) de acetato de paladio(II) se proporcionaron en 2,47 ml de acetonitrilo desgasificado. Tras la adición de 40,5 mg (0,4 mmoles) de trietilamina, la mezcla de reacción se agitó en el microondas durante una hora a 110°C. Debido a que la reacción estaba sin terminar, se añadieron éster metílico del ácido acrílico (30 mg) y catalizador (4 mg) adicionales, y la agitación se continuó durante dos horas a 110°C. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua (10 ml), cloruro de amonio saturado (60 ml) y diclorometano (150 ml). Tras agitación vigorosa, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (sulfato de sodio). Tras eliminar el disolvente, el producto bruto (275 mg, > 100%) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

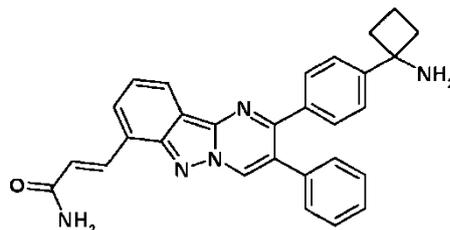
UPLC-MS: RT = 1,70 min; m/z = 575 (ES+, M+1)

Etapa 2: Éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}acrílico

30 275 mg del éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-*tert*-butoxicarbonilaminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}acrílico bruto se agitaron en 15 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se agitó con bicarbonato de sodio saturado durante una hora a temperatura ambiente. Tras la adición de diclorometano, la agitación se continuó durante otra hora. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo una vez más con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y con salmuera, se secaron y se filtraron. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC 35,7 mg (15,7%) del compuesto del título.

UPLC-MS: RT = 1,12 min; m/z = 458 (ES+, M-NH₂)

(300 MHz, CD₃OD): δ_□ 9,32 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,30-7,49 (m, 8H), 3,82 (s, 3H), 2,48-2,63 (m, 2H), 2,19-2,38 (m, 2H), 1,98-2,18 (m, 1H), 1,69-1,89 (m, 1H).

Ejemplo 14:

(E)-3-[2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il]-acrilamida

Etapa 1: (E)-3-[2-(4-{1-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenil-pirimido[1,2-*b*]indazol-7-il]acrilamida

5 200 mg (0,351 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]-ciclobutil}carbámico (Ejemplo Intermedio Int-2-1), 49,9 mg (0,7 mmoles) de acrilamida, 18,2 mg (0,06 mmoles) de tri-2-tolilfosfano y 7,9 mg (0,035 mmoles) de acetato de paladio(II) se trataron en 2,47 ml de acetonitrilo desgasificado como se describe en ejemplo 13 (etapa 1). Tras el tratamiento, se obtuvieron 281 mg (> 100%) del producto bruto, y se usaron en la etapa siguiente sin purificación adicional.

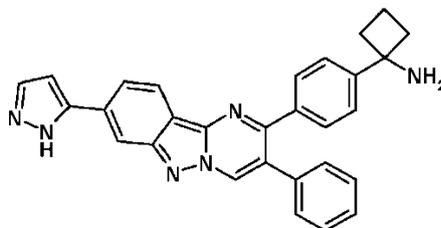
10 UPLC-MS: RT = 1,42 min; m/z = 560 (ES+, M+1)

Etapa 2: (E)-3-[2-(4-(1-Aminociclobutil)fenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il]acrilamida

15 281 mg de la (E)-3-[2-(4-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenil-pirimido[1,2-*b*]indazol-7-il]acrilamida bruta se agitaron en 15,9 ml de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano durante 18 horas a temperatura ambiente como se describe en ejemplo 13 (etapa 2). Tras el tratamiento habitual y la purificación mediante HPLC, se obtuvieron 28,5 mg (12,4%) del compuesto del título.

UPLC-MS: RT = 0,82 min; m/z = 460 (ES+, M+1)

(300 MHz, CD₃OD): δ 9,22 (s, 1H), 8,33 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,51 (d, 2H), 7,23-7,48 (m, 10H), 2,45-2,63 (m, 2H), 2,19-2,32 (m, 2H), 1,98-2,18 (m, 1 H), 1,69-1,84 (m, 1 H).

Ejemplo 15-0

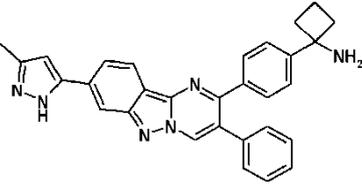
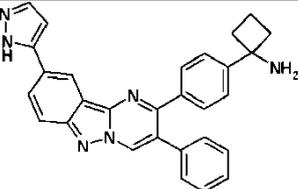
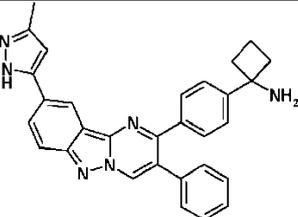
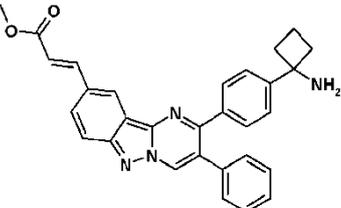
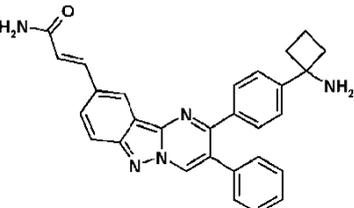
20 1-[4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-5-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil]-ciclobutilamina

25 206,7 mg de éster *tert*-butílico del ácido 5-[2-(4-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il]pirazol-1-carboxílico bruto, Ejemplo Intermedio Int-3-0, se disolvieron en 15 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en metanol y se administró a una columna PoraPak Rxn CX. La columna se lavó con 100 ml de metanol, y el producto se eluyó con metanol/amoniaco. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante HPLC, produciendo 32,8 mg del compuesto del título.

UPLC-MS: RT = 0,91 min; m/z = 440 (ES+, M-NH₂)

30 ¹H-RMN (300 MHz, dDMSO): δ 13,00 (a, 1 H), 9,40 (1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,21 (1 H), 7,72- 7,92 (muy a, 2H), 7,25-7,48 (m, 9H), 6,92 (1 H), 2,20-2,40 (m, 2H), 1,89-2,10 (m, 3H), 1,53-1,68 (m, 1H).

Los siguientes ejemplos se habían preparado de manera análoga según el ejemplo 15-0, escindiendo el grupo protector en los Ejemplos Intermedios correspondientes y purificación subsiguiente.

Ejemplo	Estructura/ Nombre	¹ H RMN	UPLC-MS resp. MS
15-1	 <p>1-{4-[8-(3-Metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-2-il]fenil}-ciclobutilamina</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 12,69 (a, 1H), 9,40 (1H), 8,26 (d, 1H), 8,12 (1H), 7,79 (muy a, 1H), 7,25-7,50 (m, 9H), 6,65 (1H), 2,19-2,42 (m, 5H), 1,89-2,12 (m, 3H), 1,53-1,70 (m, 1H).	RT = 0,96 min; m/z = 454 (ES+, M-NH ₂)
15-2	 <p>1-{4-[3-Fenil-9-(1H-pirazol-5-il)-pirimido[1,2-b]indazol-2-il]fenil}-ciclobutilamina</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,42 (1H), 8,62 (1H), 8,23 (1H), 8,18 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,72 (1H), 7,29-7,52 (m, 9H), 6,89 (1H), 2,29-2,48 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,10-2,29 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 1H), 1,58-1,78 (m, 1H).	RT = 1,32 min; m/z = 457 (ES+, M+1)
15-3	 <p>1-{4-[9-(3-Metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-2-il]fenil}-ciclobutilamina</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 12,55 (a, 1H), 9,41 (1H), 8,58 (a, 1H), 8,11 (muy a, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,21-7,48 (m, 9H), 6,59 (1H), 2,09-2,42 (m, 5H), 1,88-2,12 (m, 3H), 1,51-1,70 (m, 1H).	RT = 1,35 min; m/z = 471 (ES+, M+1)
15-4	 <p>éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-9-il}acrílico</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,47 (s, 1H), 8,58 (1H), 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,20-7,48 (m, 9H), 6,68 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,25-2,42 (m, 2H), 1,88-2,18 (m, 3H), 1,53-1,73 (m, 1H).	RT = 1,09 min; m/z = 458 (ES+, M-NH ₂)
15-5	 <p>(E)-3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-9-il}-acrilamida</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 9,48 (s, 1H), 8,40 (1H), 7,78-7,91 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,28-7,52 (m, 10H), 7,08 (1H), 6,68 (d, 1H), 2,22-2,40 (m, 2H), 2,15 (muy a, 2H); 1,86-2,12 (m, 3H), 1,52-1,70 (m, 1H).	RT = 0,89 min; m/z = 460 (ES+, M+1)

Investigaciones biológicas

Los siguientes ensayos se pueden usar para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos según la presente

invención.

Ensayo biológico 1,0: ensayo de cinasa Akt1

La actividad inhibidora de Akt1 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET de Akt1 como se describe en los siguientes párrafos.

5 La Akt1 de longitud completa de cinasa recombinante humana marcada con His expresada en células de insecto se adquirió de Invitrogen (parte número PV 3599). Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó la péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSTFAEPG (término C en forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

10 Para el ensayo, 50 nl de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO se pipetearon en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una disolución de Akt1 en tampón de ensayo [TRIS/HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditiotreitól 1 mM, Tritón X-100 al 0,02% (v/v) (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se inició mediante adición de 3 µl de una disolución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,67 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22°C. La concentración de Akt1 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se eligió apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estuvieron en el intervalo de aproximadamente 0,05 ng/µl (conc final, en el volumen de ensayo de 5 µl).

20 La reacción se detuvo mediante adición de 5 µl de una disolución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina 200 nM -XL665 [Cisbio] y anticuerpo anti-fosfo-Serina 1,5 nM [Millipore, nº de cat. 35-001] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE Eu-W1024 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una disolución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM /NaOH pH 7,5).

25 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Con posterioridad, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medición de la transferencia de energía de resonancia desde el anti-IgG de ratón-quelato de Eu a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero nada de enzima =100 % de inhibición). Normalmente, el compuesto de ensayo se ensayó en la misma placa de microtitulación a 10 diferentes concentraciones en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las disoluciones patrón concentradas 100 veces por diluciones 1:3 en serie) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático interno.

Ensayo biológico 2,0: ensayo de la cinasa Akt2

La actividad inhibidora de Akt2 de compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET de Akt2 como se describe en los siguientes párrafos.

40 Akt2 de longitud completa de cinasa recombinante humana marcada con His expresada en células de insecto y activada por PDK1 se adquirió de Invitrogen (parte número PV 3975). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó la péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSTFAEPG (término C en forma de amida), que se puede adquirir por ejemplo de la compañía Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

45 Para el ensayo, 50 nl de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO se pipetearon en una placa de microtitulación de 384 pocillos de volumen bajo negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una disolución de Akt2 en tampón de ensayo [TRIS/HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditiotreitól 1 mM, Tritón X-100 al 0,02% (v/v) (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se empezó mediante adición de 3 µl de una disolución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,67 µM => la conc. final, en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22°C. La concentración de Akt2 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se eligió apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estuvieron en el intervalo de aproximadamente 0,2 ng/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl).

55 La reacción se detuvo mediante adición de 5 µl de una disolución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina 1,5 nM [Millipore, nº de cat. 35-001] y

ES 2 549 443 T3

anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE Eu-W1024 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una disolución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,1% (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5).

5 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Con posterioridad, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el anti-IgG de ratón-quelato de Eu a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes pero nada de enzima = 100 % de inhibición). Normalmente el compuesto de ensayo se ensayó en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 1 nM (20 μ M, 6,7 μ M, 2,2 μ M, 0,74 μ M, 0,25 μ M, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las disoluciones patrón concentradas 100 veces por diluciones 1:3 de serie) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático interno.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en el ensayo de cinasa Akt1 o Akt2: valor de IC₅₀ de la mediana < 5 μ M, más preferiblemente, valor de IC₅₀ de la mediana < 0,5 μ M, incluso más preferiblemente, valor de IC₅₀ de la mediana \leq 0,1 μ M.

La siguiente Tabla I da datos para los Ejemplos de la presente invención.

Ejemplo	IC ₅₀ Akt1, μ M
1	0,093
2	0,528
3	2,630
4	0,140
4,1	0,059
4,2	0,229
4,3	0,087
4,4	0,043
4,5	0,035
4,6	0,458
4,7	0,025
4,8	0,111
4,9	0,016
4,10	0,021
4,11	0,017
4,12	0,014
4,13	0,023
5	0,110
5,1	0,120
5,2	0,130
6	0,067
6,1	0,041

ES 2 549 443 T3

Ejemplo	IC ₅₀ Akt1, μ M
6,2	0,097
6,3	0,016
6,4	0,018
6,5	0,031
6,6	0,010
6,7	0,019
7	0,320
8	10
8,1	0,170
8,2	5,6
8,3	0,720
8,4	17
8,5	0,160
9	0,049
10	0,740
11	0,100
14	0,580
15,0	0,015
15,1	0,010
15,2	0,010
15,3	0,006
15,4	0,010
15,5	0,030

Ensayos celulares 3,0: ensayos de p-AKT1/2/3-S473, -T308 y p-4E-BP1-T70

5 El mecanismo molecular de acción se investigó en una serie de experimentos para evaluar la inhibición de la ruta de PI3K-AKT-mTOR en estirpes celulares sensibles tales como la estirpe celular de tumor de mama KPL4 (independiente de PIK3CAH1047R, HER2O/E y hormonas). Los fosfo-sustratos del eje de PI3K-AKT-mTOR se usaron como las lecturas para reflejar la inhibición de la ruta. Se sembraron células a 60-80% de confluencia por pocillo en placas de cultivo celular de 96 pocillos. Después de incubar durante toda la noche a 37°C, CO₂ al 5%, las células se trataron con compuestos y vehículo a 37°C durante 2 horas. Después, las células se lisaron en 150 μ l de tampón de lisis, y los niveles de fosfo-AKT a T308 y S473 y p-4E-BP1 en los sitios T70 se determinaron con los correspondientes kits de ensayo AlfaScreen® SureFire® (Perkin Elmer: kit de ensayo 4E-BP1 n° de cat TRG4E2S10K; Akt 1/2/3 p-Ser 473 #TGRA4S500 y Akt 1/2/3 p-Thr 308 #TGRA3S500, así como el kit de detección de IgG #6760617M) como se describe en los manuales. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente.

15 Como alternativa, pAKT-S473 se midió usando el "Akt Dúplex" del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, n° de cat. N41100B-1) siguiendo las instrucciones del fabricante. Cada ensayo usó 20 μ g de extracto de proteína, y midió el contenido total de AKT y p-AKT de manera simultánea en un pocillo. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente. Los valores para P-AKT se expresan como porcentaje del nivel de P-AKT comparado con el contenido de AKT total de los extractos.

Ensayo biológico 4,0: Ensayos de proliferación de células tumorales

Los compuestos se ensayaron en un ensayo a base de células que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la proliferación de células tumorales tras una exposición a fármacos de 72 horas. La viabilidad celular se determinó usando CellTiter-Glow® (CTG, Promega, nº de cat. G7571/2/3). El Ensayo de Viabilidad Celular Luminescente CellTiter-Glo® es un método homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo. La detección se basa en el uso de la reacción de la luciferasa para medir la cantidad de ATP de las células viables. La cantidad de ATP en las células se correlaciona con la viabilidad celular. En minutos después de una pérdida de integridad de la membrana, las células pierden la capacidad para sintetizar ATP, y las ATPasas endógenas destruyen todo ATP restante; de este modo, los niveles de ATP caen precipitadamente.

- 5 Las células se colocaron en placas a 3000-5000 células/pocillo (dependiendo de las estirpes celulares) en 90 µl de medio de cultivo en MTPs (Corning; #3603, placa negra, fondo liso claro). Para cada estirpe celular ensayada, las células se colocaron en una placa separada para la determinación de fluorescencia en los instantes de tiempo $t = 0$ horas y $t = 72$ horas. Después de la incubación durante toda la noche a 37°C, los valores de quimioluminiscencia para las muestras a $t = 0$ se determinaron tras añadir 10 µl de medio y 100 µl de disolución de CTG según el protocolo del fabricante. Las placas para los instantes de tiempo $t = 72$ horas se trataron con compuestos diluidos en medio de crecimiento a concentración final de diez veces añadida en 10 µl a la placa de cultivo celular. Las células se incubaron entonces durante 72 horas a 37°C. Se determinaron los valores de quimioluminiscencia para las muestras a $t = 72$ horas. Para el análisis de los datos, de forma breve, se usaron los datos de placas de 24 h para reflejar la inhibición del crecimiento del 100% ("Ci"), y control de DMSO para crecimiento no inhibido ("CO"), y se analizó usando el paquete informático de MTS para IC₅₀ y coeficiente de Hill. Los experimentos se controlaron usando un compuesto de referencia como patrón.

Ejemplo 5,0 –farmacocinética de rata in vivo

- 25 Para experimentos de farmacocinética in vivo, se administraron compuestos de ensayo a ratas Wistar macho por vía intravenosa a dosis de 0,3 a 1 mg, e intragástrica a dosis de 0,6 a 10 mg/kg, formulados como disoluciones usando solubilizantes tales como PEG400 en cantidades bien toleradas.

- 30 Para la farmacocinética después de la administración intravenosa, los compuestos de ensayo se administraron como bolo i.v., y se tomaron muestras de sangre a 2 min, 8 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Dependiendo de la vida media esperada, se tomaron muestras adicionales en instantes de tiempo posteriores (por ejemplo, 48 h, 72 h). Para la farmacocinética después de administración intragástrica, los compuestos de ensayo se administraron intragástricamente a ratas en ayunas, y se tomaron muestras de sangre a 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Dependiendo de la vida media esperada, se tomaron muestras adicionales en instantes de tiempo posteriores (por ejemplo, 48 h, 72 h). Se recogió sangre en tubos de heparina con litio (Monovetten®, Sarstedt) y se centrifugaron durante 15 min a 3000 rpm. Se tomó una alícuota de 100 µl del sobrenadante (plasma) y se precipitó por adición de 400 µl de acetonitrilo frío y se congeló a -20°C toda la noche. Las muestras se descongelaron subsiguientemente y se centrifugaron a 3000 rpm, 4°C durante 20 minutos. Se tomaron alícuotas de los sobrenadantes para ensayo analítico usando un sistema de HPLC Agilent 1200 con detección de LCMS/MS. Los parámetros de PK se calcularon mediante análisis no compartimentado usando un programa informático de cálculo de PK.

- 40 Parámetros de PK procedentes de perfiles de concentración-tiempo después de i.v.: CLplasma: Eliminación de plasma total de compuesto de ensayo (en L/kg/h); CLsangre: eliminación de sangre total del compuesto de ensayo: $CL_{plasma} \cdot C_p/C_b$ (en L/kg/h) siendo C_p/C_b la relación de concentraciones en plasma y sangre. Parámetros de PK calculados a partir de los perfiles de concentración - tiempo después de i.g.: C_{máx}: Concentración máxima en plasma (en mg/l); C_{máxnorm}: C_{máx} dividido entre la dosis administrada (en kg/l); T_{máx}: instante de tiempo en el que se observó C_{máx} (en h). Parámetros calculados a partir de los dos perfiles de concentración-tiempo i.v. e i.g.: AUC_{norm}: Área bajo la curva de concentración-tiempo de $t=0$ h al infinito (extrapolado) dividido entre la dosis administrada (en kg*h/l); AUC(0-último)_{norm}: Área bajo la curva de concentración-tiempo de $t=0$ h al instante de tiempo último para el que se pudieron medir las concentraciones plasmáticas dividido entre la dosis administrada (en kg*h/l); t_{1/2}: semivida terminal (en h); F: biodisponibilidad oral: AUC_{norm} después de administración intragástrica dividida entre AUC_{norm} después de administración intravenosa (en %).

- 50 El experto en la técnica conocerá los métodos para demostrar la eficacia *in vivo* de compuestos contra el cáncer. A título ilustrativo, el siguiente ejemplo describe métodos de cuantificación de la eficacia *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de ratón. El experto podrá aplicar tales principios para derivar modelos de material tumoral alternativo.

Ejemplo 6,0 Estudio de mecanismo de acción de xenoinjerto in vivo

- 55 Para demostrar qué compuestos actúan en los tumores mediante el modo de acción anticipado, se investigó la fosforilación de la proteína AKT en tumores de próstata PC3 tratados una vez con 50 mg/kg de compuesto.

En este sentido, se realizaron xenoinjertos de tumores de próstata humanos PC3 en ratones atímicos. Se cultivaron células de tumores PC3 de acuerdo con protocolos ATCC en medios recomendados que contenían FCS al 10%, y

5 se cosecharon para trasplante en un estado subconfluente (70%). Se implantaron por vía subcutánea 3×10^6 células tumorales suspendidas en Matrigel al 50% en la región inguinal de ratones macho. Se dejó que los tumores crecieran hasta el tamaño predeterminado de 60-80 mm². Cuando los tumores tuvieron aproximadamente el tamaño, los animales distribuyeron al azar en grupos de tratamiento y de control (tamaño de los grupos: 9 animales), y se inició el tratamiento. Los animales se trataron una vez con 50 mg/kg de compuesto o vehículo por administración oral (p.o.) llevada a cabo vía un tubo gástrico. El tratamiento de cada animal estuvo basado en peso corporal individual. A las 2, 5 y 24 horas después del tratamiento, se sacrificaron 3 animales de cada uno, y se cortaron los tumores PC3. Las muestras de tumores de aproximadamente 5x5x5 mm se lisaron en hielo en tampón de lisis MSD en presencia de inhibidores de proteasa y fosfatasa usando Tissue Lyzer (Qiagen, Alemania). Los niveles de p-AKT S473 en los extractos de tejido tumoral se analizaron en un ensayo a base de ELISA. Este ensayo estaba basado en el "Akt Duplex" del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, n° de cat. N41100B-1) siguiendo las instrucciones del fabricante. Cada ensayo usó 20 µg de extracto de proteína, y se midió el contenido de AKT y p-AKT total de manera simultánea en un pocillo. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente.

15 Los valores para P-AKT se expresan como porcentaje del nivel de P-AKT comparado con el contenido de AKT total de los extractos. Los tumores tratados con vehículo se analizaron para determinar el nivel basal de P-AKT en este modelo, y se usaron como un control de normalización para determinar el % de P-AKT con respecto a niveles de vehículo.

Ejempl 6,1 Estudio de la eficacia de xenoinjerto in vivo

20 Para determinar la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de los compuestos, se puede observar el crecimiento tumoral de los tumores de próstata PC3 xenoinjertados en ratones atímicos. Los ratones se trataron con vehículo o compuestos.

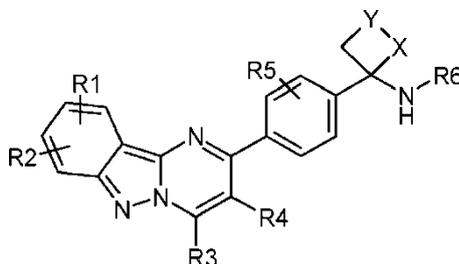
25 En este sentido, se establecieron xenoinjertos PC3 como se describió anteriormente. Se dejó que los tumores crecieran al tamaño predeterminado de 25 - 35 mm². Cuando los tumores tuvieron aproximadamente el tamaño, los animales distribuyeron aleatoriamente al azar en grupos de tratamiento y de control (tamaño de los grupos: 8 animales) y se inició el tratamiento. El tratamiento de cada animal estuvo basado en el peso corporal individual, y la administración oral (p.o.) se llevó a cabo vía un tubo gástrico. Los volúmenes de aplicación oral fueron 10 ml/kg para los ratones. Los ratones se trataron una vez al día con 50 mg/kg de los compuestos.

30 La respuesta tumoral se evaluó por determinación del área del tumor (producto del diámetro más largo y su perpendicular) usando un calibre. El peso corporal del animal se vigiló como una medida para la toxicidad relacionada con el tratamiento. La medición del área del tumor y del peso corporal se llevó a cabo 2-3 veces a la semana. El análisis estadístico se evaluó usando el programa informático SigmaStat. Se realizó un análisis de la varianza de una vía, y las diferencias con el control se compararon mediante un procedimiento de comparación por parejas (método de Dunn). Se calcularon las relaciones T/C (Tratamiento/Control) con los pesos finales del tumor al final del estudio.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

- 5 R1 hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, COO(alquilo de C1-6), COOH, alquilo de C1-6,
que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, (alqueno de C2-6)
que está opcionalmente sustituido con COO(alquilo de C1-6) o (CO)NR7R8, arilo,
en el que el anillo arílico está opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente con un grupo
seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C1-6, -SO2-(alquilo de C1-6), -SO2-NR7R8, alquilo de
10 C1-6, (alqueno de C1-6)OH, COO(alquilo de C1-6), COOH, (CO)NR7R8, heteroarilo,
en el que el anillo heteroarílico está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, hidroxilo, COO(alquilo de
C1-6),
- R2 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, OCF₃, NO₂,
- R3 es hidrógeno, NH(cicloalquilo de C3-7), NH(alquilo de C1-6),
- 15 R4 es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo de C1-6, halógeno, ciano,
- R5 es hidrógeno, halógeno,
- X es -CH₂-,
- Y es -CH₂-, -CH(OH)-,
- R6 es hidrógeno, COO(alquilo de C1-6),
- 20 R7, R8 pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo de C1-6 (opcionalmente sustituido
independientemente una o más veces con un grupo seleccionado de halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquil
C1-6-amino), alcoxi de C1-6, o cicloalquilo de C3-7, o,
en el caso de -NR7R8, R7 y R8, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo
heterocíclico de C3-6,
- 25 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero
o estereoisómero.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1,

en el que

- R1 es halógeno, ciano, hidroxilo, COOH, COO(alquilo de C1-4), (alquilo de C1-4),
30 que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, (alqueno de C2-4)
que está opcionalmente sustituido con COO(alquilo de C1-4) o (CO)NR7R8, fenilo,
en el que el anillo fenílico está opcionalmente sustituido una o dos veces independientemente con un grupo
seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C1-4, (alquilo de C1-4)-SO₂, alquilo de C1-4,
hidroxilo(alquilo de C1-4), COO(alquilo de C1-4), (CO)NR7R8, heteroarilo,

en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, hidroxilo o COO(alquilo de C1-4),

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno, NH(cicloalquilo de C3-6), NH(alquilo de C1-4),

5 R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

X es -CH₂-,

Y es -CH₂-, -CH(OH)-,

R6 es hidrógeno, COO(alquilo de C1-4),

10 R7, R8 pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo de C1-4 (opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con un grupo seleccionado de halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquil C1-4-amino), alcoxi de C1-4, o cicloalquilo de C3-7, o,

en el caso de -NR₇R₈, R7 y R8, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden también formar un anillo heterocíclico de C3-6,

15 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1,

en el que

20 R1 F, Br, ciano, hidroxilo, COOCH₃, CH₂OH, -C₂H₂-COOCH₃, -C₂H₂-CONH₂, -CH=CH-(CO)-OCH₃, -CH=CH-(CO)-NH₂, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-5-ilo, 3-piridilo,

en el que el grupo pirazol y piridinilo están opcionalmente sustituidos con metilo, hidroxilo o COOCH₃, fenilo,

en el que el anillo fenílico está sustituido una o dos veces independientemente con

un grupo seleccionado de F, ciano, hidroxilo, metoxilo, SO₂CH₃, SO₂NH₂, metilo, CH₂OH, COOCH₃, CONH₂,

R2 hidrógeno,

25 R3 hidrógeno, NH(ciclopropilo), NHCH₃,

R4 fenilo,

R5 hidrógeno,

X es -CH₂-,

Y es -CH₂-,

30 R6 hidrógeno, COOC(CH₃)₃,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

4. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que se seleccionan del grupo que consiste en

1-[4-(9-Fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]ciclobutilamina

35 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-*N*-ciclopropil-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-4-amina

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-*N*-metil-9-fluoro-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-4-amina

3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenil-pirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}benzonitrilo

1-[4-[8-(4-Mesilfenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil]ciclobutilamina

1-[4-[8-(4-Fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil]ciclobutilamina

40 Hidrocloruro de 1-[4-(8-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil]ciclobutilamina

- Alcohol 5-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}-2-fluorobencílico
- Formiato de 5-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}-2-fluorofenol
- 1-{4-[8-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina
- Formiato de 1-{4-[8-(3-mesilfenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina
- 5 Éster metílico del ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-carboxílico
- 3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}benzamida
- 4-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}benzamida
- 1-{4-[3-Fenil-8-(1*H*-pirazol-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina
- 5-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}piridin-2-ol
- 10 Éster metílico del ácido 5-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-8-il}piridin-2-carboxílico
- 1-{4-[9-(4-Fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutilamina
- 1-{4-(3-Fenil-9-*p*-tolilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil}ciclobutilamina
- Éster metílico del ácido 3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}benzoico
- 3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}benzonitrilo
- 15 1-{4-(9-Bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil}ciclobutilamina
- Formiato de 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}benzonitrilo
- Formiato del alcohol 3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}bencílico
- Formiato del alcohol 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}bencílico
- Formiato de 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}bencenosulfonamida
- 20 Alcohol 5-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}-2-fluorobencílico
- 1-{4-[3-Fenil-9-(1*H*-pirazol-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}-ciclobutilamina
- Formiato de 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-10-il}benzonitrilo
- Hemiformiato de 1-{4-(3-fenil-10-*p*-tolilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil}ciclobutilamina
- Formiato de 1-{4-[10-(4-Fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina
- 25 Formiato del alcohol 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-10-il}bencílico
- 3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}benzonitrilo
- Hidrocioruro de 1-{4-(7-bromo-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il)fenil}ciclobutilamina
- 1-{4-[7-(4-Fluorofenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina
- Formiato del alcohol 4-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}bencílico
- 30 1-{4-[7-(3-Mesilfenil)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina
- Hemiformiato de 1-{4-[3-Fenil-7-(1*H*-pirazol-4-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina
- 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-carbonitrilo
- Formiato del éster metílico del ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-carboxílico
- 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-ol
- 35 {2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}metanol
- Éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}acrílico

(E)-3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-7-il}acrilamida

1-{4-[3-Fenil-8-(1*H*-pirazol-5-il)-pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina

1-{4-[8-(3-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina

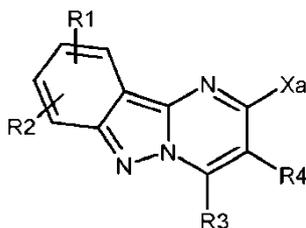
1-{4-[3-Fenil-9-(1*H*-pirazol-5-il)pirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]-fenil}ciclobutilamina

5 1-{4-[9-(3-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-2-il]fenil}ciclobutilamina

Éster metílico del ácido (E)-3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}acrílico

(E)-3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilpirimido[1,2-*b*]indazol-9-il}acrilamida.

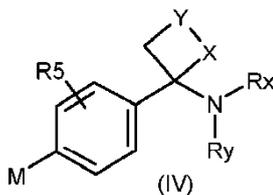
5. Procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

10

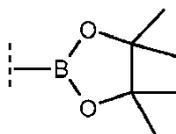
en la que R1, R2, R3 y R4 tienen los significados como se definen en la reivindicación 1, y Xa es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula general (IV)



(IV)

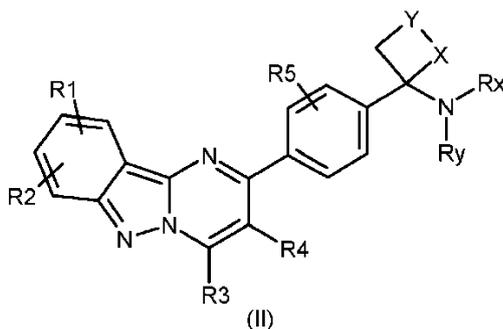
en la que R5, X e Y tienen los significados como se definen en la reivindicación 1,

15 M es -B(OH)₂, -Sn(alquilo de C1-4)₃, -ZnCl, -ZnBr, -ZnI, o,



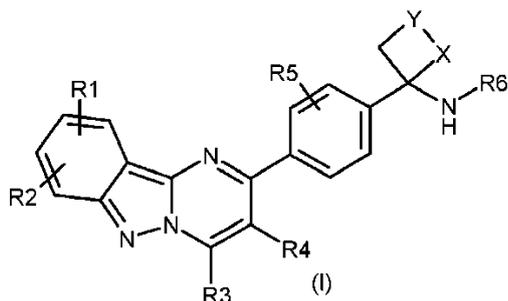
Rx es R6 o un grupo protector

Ry es hidrógeno o un grupo protector, o Rx y Ry forman juntos un grupo protector cíclico, formando un compuesto de fórmula general (II)

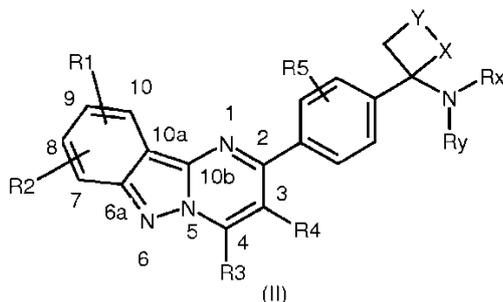


(II)

que subsiguientemente se desprotege opcionalmente para formar un compuesto de fórmula general (I)



6. Intermedios de fórmula (II)



5 en la que

R1 es bromo en la posición 7, 8 o 9 del sistema anular tricíclico, y R2 es hidrógeno y R3, R4, R5, X, Y, Rx y Ry tienen el significado como se define en la reivindicación 1, y Rx es R6 o un grupo -CO(OtBu)

Ry es hidrógeno o Rx y Ry, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un ftalamida,

y

10 R6 es hidrógeno, COO(alquilo de C1-6).

7. Intermedios según la reivindicación 6, seleccionados del grupo que consiste en

Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(9-bromo-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-2-il)fenil]ciclobutil}-carbámico,

Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-bromo-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-2-il)fenil]ciclobutil}-carbámico,

Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(8-bromo-3-fenilpirimido[1,2-b]indazol-2-il)fenil]ciclobutil}-carbámico.

15 8. Un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.

9. Un compuesto de fórmula general (I) para uso según la reivindicación 8, por el que las enfermedades son neoplasia benigna o maligna.

20 10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición según la reivindicación 10, para el tratamiento de neoplasia benigna o maligna.

12. Una combinación que comprende uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer y agentes contra el cáncer específicos de la diana.

25 13. Kit que comprende un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1.