

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 305**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2014 PCT/EP2014/062689**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14202584**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2014 E 14730544 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 3010901**

54 Título: **Pirazoles heteroaril sustituidos**

30 Prioridad:

21.06.2013 EP 13173298

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

01.02.2018

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)**

**Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**MENGEL, ANNE;
HITCHCOCK, MARION;
RICHTER, ANJA;
BÄRFACKER, LARS;
BRIEM, HANS;
SIEMEISTER, GERHARD;
BONE, WILHELM;
FERNÁNDEZ-MONTALVÁN, AMAURY, ERNESTO;
SCHRÖDER, JENS;
HOLTON, SIMON;
PREUSSE, CORNELIA y
MÖNNING, URSULA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 652 305 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

Pirazoles heteroaril sustituidos

Campo de aplicación de la invención

5 La invención se refiere a compuestos de indazol sustituidos con heteroarilo, un procedimiento para su producción y su uso.

Antecedentes de la invención

10 Una de las características más fundamentales de las células cancerosas es su capacidad de mantener una proliferación crónica mientras que, en tejidos normales, la entrada y la progresión a través del ciclo de división celular está muy estrechamente controlada para asegurar la homeostasia del número de células y el mantenimiento de la función del tejido normal. Se resaltó la pérdida del control de la proliferación como uno de los seis hitos del cáncer [Hanahan D y Weinberg RA, Cell 100, 57, 2000; Hanahan D y Weinberg RA, Cell 144, 646, 2011].

El ciclo de división de las células eucariotas (o ciclo celular) asegura la duplicación del genoma y su distribución a las células hijas pasando a través de una secuencia coordinada y regulada de eventos. El ciclo celular se dividió en cuatro fases sucesivas:

- 15 1. La fase G1 representa el tiempo antes de la replicación del ADN, en el que la célula crece y es sensible a estímulos externos.
 2. En la fase S, la célula replica su ADN y
 3. en la fase G2, se realizan los preparativos para iniciar la mitosis.
 20 4. En la mitosis (fase M), los cromosomas duplicados se separan soportados por un huso mitótico construido a partir de microtúbulos, y se completa la división celular en dos células hijas.

25 Para asegurar la extraordinaria alta fidelidad requerida para una distribución precisa de los cromosomas entre las células hijas, el paso a través del ciclo celular está estrictamente regulado y controlado. Las enzimas que son necesarias para la progresión a través del ciclo deben activarse en el momento correcto y también desactivarse de nuevo tan pronto como se pasa la fase correspondiente. Los puntos de control correspondientes ("checkpoints") detienen o retrasan la progresión a través del ciclo celular si se detecta daño del ADN, o la replicación del ADN o la creación del huso mitótico no se ha completado todavía. El checkpoint mitótico (conocido también como checkpoint del huso mitótico o checkpoint de la formación del huso mitótico) controla la unión precisa de los microtúbulos del huso mitótico a los cinetocoros (el sitio de unión de los microtúbulos) de los cromosomas duplicados. El checkpoint mitótico está activo siempre que estén presentes cinetocoros no unidos y genera una señal de espera para dar a las
 30 células en división un tiempo para asegurar que todos los cinetocoros estén unidos a un polo del huso, y para corregir los errores de unión. De esta manera, los checkpoints mitóticos evitan que una célula mitótica complete la división celular con cromosomas no unidos o erróneamente unidos [Su-ijkerbuijk SJ y Kops GJ, Biochem. Biophys. Acta 1786, 24, 2008; Musacchio A y Salmon ED, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 8, 379, 2007]. Una vez que todos los cinetocoros están unidos a los polos del huso mitótico de una manera bipolar correcta (anfitélica), el checkpoint se satisface y la célula entra en anafase y prosigue su mitosis.

35 El checkpoint mitótico se establece mediante una red compleja de numerosas proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (detención mitótica deficiente, MAD 1-3) y Bub (regeneración desinhibida por bencimidazol, Bub 1-3), cinasa Mps1, cdc20, así como otros componentes [revisado en Bolanos-Garcia VM y Blundell TL, Trends Biochem. Sci. 36, 141, 2010], muchos de estos se expresan en exceso en células (por ejemplo, células cancerosas) y tejidos en proliferación [Yuan B y col., Clin. Cancer Res. 12, 405, 2006]. La función principal de un checkpoint mitótico no satisfecho es mantener el complejo/ciclosoma promotor de la anafase (APC/C) en un estado inactivo. Tan pronto como se satisface el checkpoint, la ubiquitina-ligasa de APC/C se une a la ciclina B y la securina para su degradación proteolítica que conduce a la separación de los cromosomas y la salida de la mitosis.

45 Las mutaciones inactivas de la Ser/Thr cinasa Bub1 evitaban la progresión a través de la mitosis después del tratamiento de células de la levadura *S. cerevisiae* con fármacos desestabilizantes de los microtúbulos, lo que condujo a la identificación de Bub1 como una proteína checkpoint mitótica [Roberts BT y col., Mol. Cell Biol., 14, 8282, 1994]. Numerosas publicaciones recientes proporcionan evidencias de que Bub1 tiene múltiples papeles durante la mitosis que, se han revisado por Elowe [Elowe S, Mol. Cell. Biol. 31, 3085, 2011]. En particular, Bub1 es una de las primeras proteínas checkpoint mitóticas que se unen a los cinetocoros de los cromosomas duplicados y actúa probablemente como proteína de estructura para constituir el complejo checkpoint mitótico. Además, mediante fosforilación de la histona H2A, Bub1 localiza la proteína shugoshina de la región centromérica de los cromosomas para evitar la segregación prematura de los cromosomas emparejados [Kawashima y col. Science 327, 172, 2010]. Además, junto con una histona H3 fosforilada en Thr-3, la proteína shugosina funciona como un sitio de unión para el complejo de pasajeros cromosómicos que incluye las proteínas survivina, borealina, INCENP y Aurora B. El
 50 complejo de pasajeros cromosómicos se considera un sensor de tensión dentro del mecanismo de checkpoint mitótico, que disuelve las uniones microtúbulo-cinetocoro formadas erróneamente tales como las uniones sintéticas (ambos cinetocoros hermanos se unen a un polo del huso mitótico) o merotéticas (un cinetocoro se une a dos polos del huso mitótico) [Watanabe Y, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 75, 419, 2010]. Datos recientes sugieren que

la fosforilación de la histona H2A en Thr 121 por la cinasa Bub1 es suficiente para localizar la cinasa Aurora B y satisfacer el checkpoint de corrección de errores de la unión [Ricke y col. J. Cell Biol. 199, 931-949, 2012].

5 La función incompleta del chekpoint mitótico se ha vinculado con aneuploidía y tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, Cancer Res. 67, 10103, 2007; King RW, Biochim Biophys Acta 1786, 4, 2008]. Por el contrario, se ha reconocido que la inhibición completa del checkpoint mitótico da como resultado una grave segregación incorrecta de los cromosomas y la inducción de muerte celular y apoptosis en células tumorales [Kops GJ y col., Nature Rev. Cancer 5, 773, 2005; Schmidt M y Medema RH, Cell Cycle 5, 159, 2006; Schmidt M y Bastians H, Drug Res. Updates 10, 162, 2007]. Por lo tanto, la derogación del checkpoint mitótico a través de la inhibición farmacológica de los componentes del checkpoint mitótico, tal como la cinasa Bub1, representa un nuevo enfoque para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo tumores sólidos tales como carcinomas, sarcomas, leucemias y neoplasias linfoides u otros trastornos, asociados con la proliferación celular descontrolada.

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la cinasa Bub1.

15 Los fármacos antimitóticos establecidos tales como los alcaloides de la vinca, taxanos o epotilonas, activan el checkpoint mitótico, induciendo la detención mitótica ya sea estabilizando o desestabilizando la dinámica de los microtúbulos. Esta detención evita la separación de los cromosomas duplicados para formar las dos células hijas. La detención prolongada de la mitosis fuerza a la célula salir de la mitosis sin citocinesis (deslizamiento o adaptación mitótica) o a la catástrofe mitótica que conduce a muerte celular [Rieder CL y Maiato H, Dev. Cell 7, 637, 2004]. Por el contrario, los inhibidores de Bub1 evitan el establecimiento y/o la funcionalidad del checkpoint mitótico, lo que finalmente da como resultado una grave segregación incorrecta de los cromosomas, la inducción de la apoptosis y la muerte celular.

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de Bub1 deben tener valor terapéutico para el tratamiento de los trastornos proliferativos asociados con la potenciación de los procesos celulares proliferativos descontrolados tales como, por ejemplo, cáncer, inflamación, artritis, enfermedades víricas, enfermedades cardiovasculares, o enfermedades fúngicas en animales de sangre caliente tales como el hombre.

25 Los documentos WO 2013/050438, WO 2013/092512, WO 2013/167698 desvelan bencilindazoles sustituidos, bencilpirazoles sustituidos y bencilcicloalquilpirazoles sustituidos, respectivamente, que son inhibidores de la cinasa Bub1.

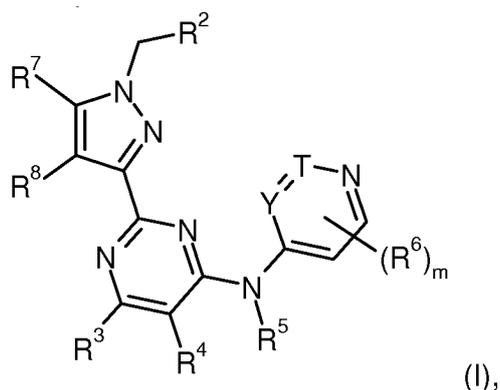
30 Los documentos WO2012/003405, WO2013/101830, WO2014/047111, WO2014/047325 desvelan derivados de pirazol sustituidos que están estructuralmente relacionados con los compuestos de la presente invención. Sin embargo, dichos compuestos son estimuladores de sGC, es decir, actúan sobre una diana/tienen un modo de acción diferente y se utilizan para un fin completamente diferente, concretamente para la prevención, gestión y tratamiento de trastornos tales como la hipertensión pulmonar, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, inflamación, trombosis, fibrosis e insuficiencia renal, cirrosis hepática, disfunción eréctil y otros trastornos cardiovasculares.

35 Debido al hecho de que especialmente, la enfermedad de cáncer que se expresa por procesos celulares proliferativos descontrolados en tejidos de diferentes órganos del cuerpo humano o animal no se considera todavía que sea una enfermedad controlada a pesar de que ya existen suficientes tratamientos farmacológicos, existe una fuerte necesidad de proporcionar nuevos fármacos terapéuticamente útiles adicionales, que inhiban preferentemente nuevas dianas y proporcionen nuevas opciones terapéuticas (por ejemplo, fármacos con propiedades farmacológicas mejoradas).

Descripción de la invención

Por lo tanto, los inhibidores de Bub1 representan compuestos valiosos que deben complementar las opciones terapéuticas, ya sea como agentes únicos o en combinación con otros fármacos.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que

T es CH, CR¹⁷ o N,

Y es CH, CR¹⁷ o N,

5 por lo que uno o ambos de T e Y representan CH o CR¹⁷,

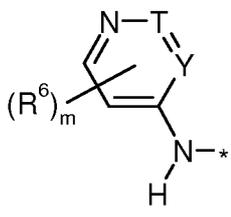
R² es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido de manera independiente una o más veces con hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alquino 2-6C, haloalquilo 1-6C, hidroxialquilo 1-6C, alcoxi 1-6C, haloalcoxi 1-6C, NR^{9R10}, -C(O)OR¹³, -C(O)-(alquilo 1-6C), -C(O)NR^{11R12}, -cicloalquilo 3-6C, -S(O)₂NH-(cicloalquilo 3-6C) o -S(O)₂NR^{9R10},

10 R³ es

(a) hidrógeno,

(b) NR^{9R10} o

(c)



15 en la que el * es el punto de unión;

R⁴ es

(a) hidrógeno,

(b) hidroxilo,

(c) alcoxi 1-6C opcionalmente sustituido con

20 (c1) 1 o 2 grupos hidroxilo,

(c2) NR^{9R10},

(c3) -S-R¹⁴,

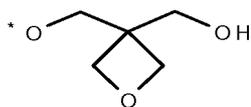
(c4) -S(O)-R¹⁴,

(c5) -S(O)₂-R¹⁴,

25 (c6) -S(=O)(=NR¹⁵)R¹⁴,

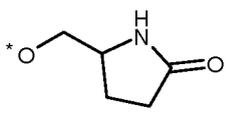
(c7) -S(O)₂NR^{9R10},

(d)



30 en la que * es el punto de unión,

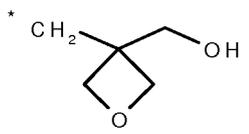
(e)



en la que * es el punto de unión,
(f) ciano o
(g) $-S(O)_2-$ (alquilo 1-4C),

5 R5 es

(a) hidrógeno,
(b) hidroxialquilo 2-6C,
(c)



10 en la que * es el punto de unión,

(d) $-C(O)-$ (alquilo 1-6C),
(e) $-C(O)-$ (alquilen 1-6C)-O-(alquilo 1-6C) o
(f) $-C(O)-$ (alquilen 1-6C)-O-(alquilen 1-6C)-O-(alquilo 1-6C),

15 R^6 es independientemente entre sí halógeno, ciano, $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)OR^{13}$ o $C(O)NHOH$,
 R^7 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alcoxi 1-6C, haloalcoxi 1-6C, -cicloalquilo 3-6C,
 $C(O)NR^{11}R^{12}$ o NR^9R^{10} ,

R^8 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alcoxi 1-6C, haloalcoxi 1-6C, cicloalquilo 3-6C o
 NR^9R^{10} ,

m es 0, 1, 2 o 3,

20 R^9, R^{10} son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo 1-6C,

R^{11}, R^{12} son cada uno independientemente entre sí hidrógeno, alquilo 1-6C, hidroxialquilo 2-6C o (alquil 1-4C)-
 $S(O)_2-$ (alquilo 1-4C),

R^{13} es hidrógeno o alquilo 1-6C,

25 R^{14} es un grupo seleccionado entre alquilo 1-6C, cicloalquilo 3-6C, fenilo o bencilo, en el que dicho grupo está
opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados
entre el grupo de hidroxilo, halógeno o NR^9R^{10} ,

R^{15} es hidrógeno, ciano o $C(O)R^{16}$,

R^{16} es alquilo 1-6C o haloalquilo 1-6C,

R^{17} es independientemente entre sí halógeno, ciano, $C(O)NR^{11}R^{12}$ o $C(O)OR^{13}$,

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) tal como se han definido en el presente documento,
en la que

35 T es CH, CR^{17} o N,

Y es CH, CR^{17} o N, por lo que uno o ambos de T e Y representan CH o CR^{17} ,

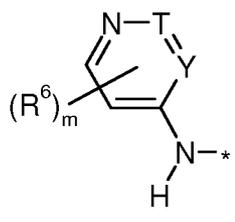
R^2 es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido de manera independiente una o más veces con hidroxilo,
halógeno, ciano, alquilo 1-3C, alqueno 2-3C, alquino 2-3C, haloalquilo 1-3C, hidroxialquilo 1-3C, alcoxi 1-
3C, haloalcoxi 1-3C, NR^9R^{10} , $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)-$ (alquilo 1-3C), $-C(O)NR^{11}R^{12}$, cicloalquilo 3-6C, $-S(O)_2NH-$
(cicloalquilo 3-6C) o $-S(O)_2NR^9R^{10}$,

40 R3 es

(a) hidrógeno,

(b) NR^9R^{10} o

(c)



- R4 en la que el * es el punto de unión;
es
- 5 (a) hidrógeno,
(b) hidroxilo,
(c) alcoxi 1-4C opcionalmente sustituido con
- 10 (c1) 1 o 2 grupos hidroxilo,
(c2) NR⁹R¹⁰,
(c3) -S-R¹⁴,
(c4) -S(O)-R¹⁴,
(c5) -S(O)₂-R¹⁴,
(c6) -S(=O)(=NR¹⁵)R¹⁴,
(c7) -S(O)₂NR⁹R¹⁰,
- 15 (f) ciano o
(g) -S(O)₂-(alquilo 1-4C),
- R⁵ es hidrógeno,
R⁶ es independientemente entre sí halógeno, ciano, C(O)NR¹¹R¹² o C(O)OR¹³,
R⁷ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo 1-3C, alqueno 2-3C, alcoxi 1-3C, haloalcoxi 1-3C, cicloalquilo 3-6C,
20 R⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo 1-3C, alqueno 2-3C, alcoxi 1-3C, haloalcoxi 1-3C, cicloalquilo 3-6C o
NR⁹R¹⁰,
m es 0, 1, 2 o 3,
R⁹, R¹⁰ son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo 1-3C,
R¹¹, R¹² son cada uno independientemente entre sí hidrógeno, alquilo 1-3C o hidroxialquilo 2-3C,
25 R¹³ es hidrógeno o alquilo 1-3C,
R¹⁴ es un grupo seleccionado entre metilo o ciclopropilo,
R¹⁵ es hidrógeno, ciano o C(O)R¹⁶,
R¹⁶ es metilo o trifluorometilo,
R¹⁷ es independientemente entre sí halógeno, ciano, C(O)NR¹¹R¹² o C(O)OR¹³,
- 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) tal como se han definido en el presente documento, en la que
- 35 T es CH o CR¹⁷,
Y es CH o CR¹⁷,
R² es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido de manera independiente una o más veces con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo 1-3C,
R³ es hidrógeno,
R⁴ es
- 40 (a) hidrógeno,
(b) hidroxilo,
(c) alcoxi 1-4C opcionalmente sustituido con
- 45 (c1) hidroxilo,
(c3) -S-R¹⁴,
(c4) -S(O)-R¹⁴,
(c5) -S(O)₂-R¹⁴,
(c6) -S(=O)(=NR¹⁵)R¹⁴,
- (f) ciano o
(g) -S(O)₂-(alquilo 1-4C),

- 5 R⁵ es hidrógeno,
 R⁶ es halógeno, ciano, C(O)NR¹¹R¹² o C(O)OR¹³,
 R⁷ es alquilo 1-3C o cicloalquilo 3-6C,
 R⁸ es alquilo 1-3C,
 m es 0 o 1,
 R¹¹, R¹² son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo 1-3C,
 R¹³ es hidrógeno o alquilo 1-3C,
 R¹⁴ es un grupo seleccionado entre metilo o ciclopropilo,
 R¹⁵ es hidrógeno,
 10 R¹⁷ es independientemente entre sí halógeno, ciano, C(O)NR¹¹R¹² o C(O)OR¹³,

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) tal como se han definido en el presente documento, en la que

- 15 T es CH,
 Y es CH,
 R² es heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con cloro o metilo,
 R³ es hidrógeno,
 20 R⁴ es metoxi,
 R⁵ es hidrógeno,
 R⁶ es C(O)NR¹¹R¹² o C(O)OR¹³,
 R⁷ es ciclopropilo,
 R⁸ es metilo,
 25 m es 0 o 1,
 R¹¹, R¹² son hidrógeno,
 R¹³ es hidrógeno o etilo,

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

- 30 En un aspecto más de la invención los compuestos de fórmula (I) tal como se han descrito anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en:

- 2-{1-[(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]-5-ciclopropil-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-
 amina,
 35 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
 il)amino]nicotinamida,
 ácido 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
 il)amino]nicotínico,
 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
 il)amino]nicotinato,
 40 4-[(2-{5-ciclopropil-4-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
 il)amino]piridina-3-carboxilato de etilo y
 4-[(2-{5-ciclopropil-4-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
 il)amino]piridina-3-carboxamida,
 45 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 más de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-{1-[(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]-5-ciclopropil-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-
 amina,
 50 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
 il)amino]nicotinamida,
 ácido 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
 il)amino]nicotínico y
 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
 il)amino]nicotinato,
 55 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 más de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-{1-[(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]-5-ciclopropil-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-

amina,

4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-il)amino]nicotinamida,

5 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) en los que,

T es CH,

Y es CH,

10 R² es heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con halógeno o alquilo 1-6C,

R³ es hidrógeno,

R⁴ es alcoxi 1-6C,

R⁵ es hidrógeno,

15 R⁶ es C(O)NR¹¹R¹² o C(O)OR¹³,

R⁷ es cicloalquilo 3-6C,

R⁸ es alquilo 1-6C,

m es 0 o 1,

R¹¹, R¹² son hidrógeno,

R¹³ es hidrógeno o alquilo 1-6C,

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.

Un aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I) tal como se describen en los ejemplos, según se caracterizan por sus nombres en el título, de acuerdo con la reivindicación 5 y sus estructuras, así como las subcombinaciones de todos los residuos desvelados específicamente en los compuestos de los ejemplos.

25 Otro aspecto de la presente invención son los intermedios usados para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) y el uso de dichos intermedios para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) o un *N*-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho *N*-óxido, tautómero o estereoisómero.

30 Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R² es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido de manera independiente una o más veces con hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alquino 2-6C, haloalquilo 1-6C, hidroxialquilo 1-6C, alcoxi 1-6C, haloalcoxi 1-6C, NR⁹R¹⁰, -C(O)OR¹³, -C(O)-(alquilo 1-6C), -C(O)NR¹¹R¹², cicloalquilo 3-6C, -S(O)₂NH-(cicloalquilo 3-6C) o -S(O)₂NR⁹R¹⁰.

35 Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R² es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido de manera independiente una o más veces con hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alquino 2-6C, haloalquilo 1-6C, hidroxialquilo 1-6C, alcoxi 1-6C, haloalcoxi 1-6C, NR⁹R¹⁰, -C(O)OR¹³, -C(O)-(alquilo 1-6C), -C(O)NR¹¹R¹², -cicloalquilo 3-6C.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R² es heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con -S(O)₂NH-(cicloalquilo 3-6C) o -S(O)₂NR⁹R¹⁰.

40 Otro aspecto más de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R² es heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con alquilo 1-3C o halógeno, especialmente metilo o cloro.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R² es heteroarilo en el que dicho heteroarilo es 1*H*-pirazol-5-ilo o 1,2-oxazol-4-ilo.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R² es heteroarilo en el que dicho heteroarilo es 1*H*-pirazol-5-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo o 1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

45 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R² es heteroarilo en el que dicho heteroarilo es 1*H*-pirazol-5-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo o 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, el cual está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con alquilo 1-3C o halógeno, especialmente metilo o cloro.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R² es un heterociclo aromático de 5 miembros monocíclico.

50 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R² es un heterociclo aromático de 5 miembros monocíclico que está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con alquilo 1-3C o halógeno, especialmente metilo o cloro.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en el que R² es oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en el que R^2 es oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, el cual está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con alquilo 1-3C o halógeno, especialmente metilo o cloro.

5 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en el que R^2 es oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en el que R^2 es oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, el cual está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con alquilo 1-3C o halógeno, especialmente metilo o cloro.

10 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^4 es alcoxi 1-3C, especialmente metoxi.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^4 es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi 1-4C.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^5 es hidrógeno.

15 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^6 es halógeno, ciano, $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)OR^{13}$ o $C(O)NHOH$.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^6 es $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)OR^{13}$.

20 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^7 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alcoxi 1-6C, haloalcoxi 1-6C, cicloalquilo 3-6C, $C(O)NR^{11}R^{12}$ o NR^9R^{10} .

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^7 es hidrógeno, alquilo 1-6C, -cicloalquilo 3-6C.

25 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^7 -cicloalquilo 3-6C, especialmente ciclopropilo.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en los que R^8 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alcoxi 1-6C, haloalcoxi 1-6C, -cicloalquilo 3-6C o NR^9R^{10} .

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^8 es hidrógeno, alquilo 1-6C, -cicloalquilo 3-6C.

30 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^8 es alquilo 1-6C, especialmente metilo.

Otro aspecto más de la invención son los compuestos de fórmula (I), en los que m es 0.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en los que m es 0 o 1.

35 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en los que R^9/R^{10} son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo 1-6C, especialmente hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^{11} , R^{12} son cada uno independientemente entre sí hidrógeno, alquilo 1-6C, hidroxialquilo 2-6C o (alquil 1-4C)- $S(O)_2$ -(alquilo 1-4C).

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^{11} , R^{12} son hidrógeno.

40 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R^{13} es hidrógeno o alquilo 1-6C.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), en la que R¹³ es hidrógeno o alquilo 1-3C, especialmente hidrógeno o etilo.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), que están presentes en la forma de sus sales.

- 5 Otra realización de la invención son los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones tal como se desvelan en la sección Reivindicaciones en la cual las definiciones se limitan de acuerdo con las definiciones preferentes o más preferentes tal como se desvela a continuación o los residuos específicamente desvelados de los compuestos ejemplificados y las subcombinaciones de los mismos.

Definiciones

- 10 Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos tal como se indica en el presente documento, pueden sustituirse, a menos que se indique otra cosa, una o más veces, cada uno independientemente en cualquier combinación posible. Cuando se produce cualquier variación más de una vez en cualquier sustituyente, cada definición es independiente. Por ejemplo, cuando R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, T e/o Y se produce más de una vez en cualquier compuesto de fórmula (I) cada definición de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, T e Y es independiente.

A menos que se defina de otro modo en las reivindicaciones y en la descripción, los constituyentes definidos a continuación pueden sustituirse opcionalmente, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

- 20 hidroxi, halógeno, ciano, alquilo 1-6C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-6C, -NR⁹R¹⁰, ciano, (=O), -C(O)NR¹¹R¹², -C(O)OR¹³. Un constituyente alquilo sustituido de manera múltiple por halógeno incluye también un resto alquilo completamente halogenado tal como por ejemplo CF₃.

- 25 Si un constituyente se compone de más de una parte, por ejemplo -O-(alquil 1-6C)-(cicloalquilo 3-7C), la posición de un posible sustituyente puede estar en cualquiera de estas partes en cualquier posición adecuada. Un guion al principio del constituyente marca el punto de unión al resto de la molécula. Si se sustituyera un anillo, el sustituyente podría estar en cualquier posición adecuada del anillo, incluso en un átomo de nitrógeno del anillo si es adecuado.

El término "que comprende" cuando se usa en la memoria descriptiva incluye "que consiste en".

Si en la divulgación se hace referencia a "como se ha mencionado anteriormente" o "mencionado anteriormente" se refiere a cualquiera de las divulgaciones realizadas en la presente memoria descriptiva en cualquiera de las páginas anteriores.

- 30 "Adecuado" dentro del sentido de la invención significa químicamente posible de realizar por los procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

- 35 "Alquilo 1-6C" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos metilo, etilo, n propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, preferentemente 1-4 átomos de carbono (alquilo 1-4C), más preferentemente 1-3 átomos de carbono (alquilo 1-3C). Otros constituyentes alquilo mencionados en el presente documento que tienen otro número de átomos de carbono se definirán tal como se ha mencionado anteriormente teniendo en cuenta la diferente longitud de su cadena. Aquellas partes de constituyentes que contienen una cadena alquilo como un resto de unión entre otras dos partes del constituyente el cual habitualmente se denomina un resto "alquileo", se define en línea con la definición de alquilo anterior, incluyendo la longitud preferida de la cadena, por ejemplo, metileno, etileno, n-propileno, iso-propileno, n-butileno, isobutileno, *terc*-butileno.

"Alquenilo 2-6C" es un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos el but-2-enilo, but-3-enilo (homoalilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo) y los radicales etenilo (vinilo).

- 45 "Alquinilo 2-6" es un radical alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquinilo 2-3C"). Son ejemplos el etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metil-prop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metil-pent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o radicales 3,3-dimetil-but-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

"Halógeno" dentro del significado de la presente invención es yodo, bromo, cloro o flúor, preferentemente "halógeno" dentro del significado de la presente invención es cloro o flúor.

"Haloalquilo 1-6C" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el que al menos un hidrógeno se sustituye con un átomo de halógeno. Son ejemplos clorometilo o 2-bromoetilo. Para un

- grupo alquilo C1-C4 parcial o completamente fluorado, se consideran los siguientes grupos parcial o completamente fluorados, por ejemplo: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo y pentafluoroetilo, de los que se prefieren difluorometilo, trifluorometilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Se considera que todos los grupos alquilo 1-6C parcial o completamente fluorados están incluidos en el término haloalquilo 1-6C.
- "Hidroalquilo 1-6C" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo hidroxilo. Son ejemplos hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxio-2-metil-propilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 1-hidroxio-2-metil-propilo.
- "Alcoxi 1-6C" representa radicales, que junto con el átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos que deben mencionarse son los radicales hexoxi, pentoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi, se prefieren metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi. En el caso de que el grupo alcoxi pueda sustituirse, aquellos sustituyentes como se definen (c1) - (c7) pueden estar situados en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que sea químicamente adecuado.
- "Haloalcoxi 1-6C" representa radicales, que junto con el átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en los que al menos un hidrógeno se sustituye por un átomo de halógeno. Son ejemplos -O-CFH₂, -O-CF₂H, -O-CF₃, -O-CH₂-CFH₂, -O-CH₂-CF₂H, -O-CH₂-CF₃. Se prefieren -O-CF₂H, -O-CF₃, -O-CH₂-CF₃.
- "Cicloalquilo 3-6C" representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferentemente ciclopropilo.
- El término "heteroarilo" representa un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros monocíclico o un resto aromático bicíclico condensado que comprende, sin estar restringido a ellos, los radicales heteroarilo de 5 miembros furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 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 heteroarilo de 6 miembros piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo así como los sistemas de anillo fusionados tales como, por ejemplo, ftalidil-, tioftalidil-, indolil-, isoindolil-, dihidroindolil-, dihidroisoindolil-, indazolil-, benzotiazolil-, benzofuranil-, benzoimidazolil-, benzoxazinonil-, quinolinil-, isoquinolinil-, quinazolinil-, quinoxalinil-, cinnolinil-, ftalazinil-, 1,7- o 1,8-naftiridinil-, cumarinil-, isocumarinil-, indolizil-, isobenzofuranil-, azaindolil-, azaisoindolil-, furanopiridil-, furanopirimidinil-, furanopirazinil-, furanopiridazinil-, el sistema de anillo fusionado preferido es indazolilo. Los radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros preferidos son furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. Los radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros más preferidos son furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo.
- En general y a menos que se mencione de otro modo, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, para algún ejemplo no restrictivo ilustrativo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.
- Los grupos heteroarílicos, heteroarilénicos o heterocíclicos mencionados en el presente documento pueden sustituirse por sus sustituyentes dados o por grupos moleculares parentales, a menos que se indique otra cosa, en cualquier posición posible, tal como, por ejemplo, en cualquier anillo de carbono o anillo de nitrógeno sustituible. De manera análoga se entiende que es posible unir cualquier grupo heteroarilo o heterocíclico al resto de la molécula a través de cualquier átomo adecuado si es químicamente adecuado. A menos que se indique otra cosa, cualquier heteroátomo de un anillo heteroarílico o heteroarilénico con valencias no completas mencionado en el presente documento se supone que tiene el átomo o átomos de hidrógeno para completar las valencias. A menos que se indique otra cosa, los anillos que contienen átomos de nitrógeno del anillo tipo amino o imino cuaternizables (-N=) pueden preferentemente no cuaternizarse sobre estos átomos de nitrógeno del anillo tipo amino o imino por los sustituyentes mencionados o grupos moleculares emparentados.
- Los grupos -NR⁹R¹⁰ incluyen, por ejemplo, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, N(H)CH₂CH₃ y N(CH₃)CH₂CH₃. En el caso de -NR⁹R¹⁰, cuando R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N, el término "anillo heterocíclico" se ha definido anteriormente.
- El grupo C(O)NR¹¹R¹² 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. Si R¹¹ o R¹² no son hidrógeno, pueden sustituirse por hidroxilo. En el caso de -NR⁹R¹⁰, cuando R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4-6 miembros, el término "anillo heterocíclico" se ha definido anteriormente y puede usarse de forma análoga para C(O)NR¹¹R¹².
- El grupo C(O)OR¹³ incluye por ejemplo C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, C(O)OC₃H₇, C(O)OCH(CH₃)₂, C(O)OC₄H₉.

En el contexto de las propiedades de los compuestos de la presente invención el término "perfil farmacocinético" significa un parámetro único o una combinación de los mismos incluyendo permeabilidad, biodisponibilidad, exposición y parámetros farmacodinámicos tales como duración o magnitud del efecto farmacológico, como se mide en un experimento adecuado. Los compuestos con perfiles farmacocinéticos mejorados pueden, por ejemplo, usarse en dosis menores para conseguir el mismo efecto, pueden conseguir una mayor duración de la acción o pueden conseguir una combinación de ambos efectos.

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

Un aspecto de la invención son las sales de los compuestos de acuerdo con la invención que incluyen todas las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables habitualmente usados en farmacia. Otro aspecto de la invención son las sales con ácidos di- y tricarbónicos.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen, entre otras, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales del 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.

Los ejemplos de sales con bases incluyen, entre otras, litio, sodio, potasio, calcio, sales de aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, sales opcionalmente derivadas de NH_3 o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de C tales como por ejemplo etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, *N*-metilpiperindina y sales de guanidio.

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

En el presente texto, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de intermedios y de ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como una forma de sal con la base o ácido correspondiente, la composición estequiométrica exacta de dicha forma de sal, según se obtiene mediante el procedimiento de preparación y/o purificación respectivo, es, en la mayoría de los casos, desconocida.

A menos que se especifique lo contrario, los sufijos de nombres químicos o fórmulas estructurales tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal sódica" o "x HCl", "x CF_3COOH ", "x Na^+ ", por ejemplo, no deben interpretarse como una especificación estequiométrica, sino únicamente como una forma de sal.

Esto se aplica de manera análoga a casos en los que los intermedios sintéticos o compuestos de ejemplo o sales de los mismos se han obtenido, mediante los procedimientos de preparación y/o purificación descritos, en forma de solvatos, tales como hidratos con una composición estequiométrica desconocida (si se define).

De acuerdo con los expertos en la técnica los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención así como sus sales pueden contener, por ejemplo cuando se aísla en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por lo tanto se incluyen dentro del alcance de la invención todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con esta invención.

El término "combinación" en la presente invención se usa como es conocido por los expertos en la materia y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o kit de piezas.

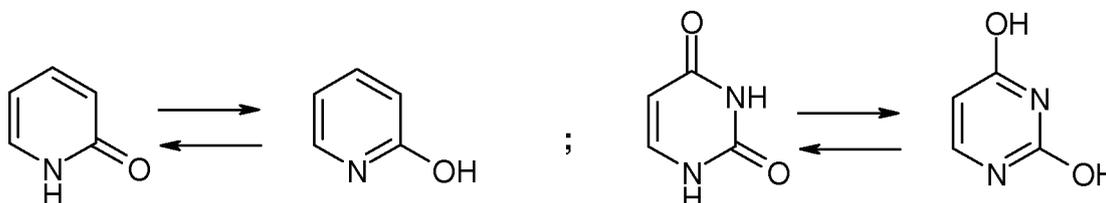
Una "combinación fija" en la presente invención se usa como es conocido por los expertos en la materia y se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una única entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en una mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin ser una mezcla.

Una combinación no fija o "kit de partes" en la presente invención se usa como es conocido por los expertos en la materia y se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio 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 el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes pueden administrarse por separado, de manera

secuencial, de manera simultánea, de manera concurrente o escalonados de manera cronológica. Cualquiera de dichas combinaciones de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención con un agente anticanceroso como se define a continuación es una realización de la invención.

El término "agentes anticancerígenos quimioterapéuticos", incluye pero sin limitación 1311-chTNT, abiraterona, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoin, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, copanlisib, crisantaspa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbeopetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftotox, denosumab, desloratadina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, ecuzimab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitiostano, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatina, 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 tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuporelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatina, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanil, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, roniciclib, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timafalsina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina. Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Los tautómeros, algunas veces denominados tautómeros de desplazamiento de protón, son dos o más compuestos que están relacionados por la migración de un átomo de hidrógeno acompañada por el intercambio de uno o más enlaces simples y uno o más dobles enlaces adyacentes. Los compuestos de la presente invención pueden existir en una o más formas tautoméricas.

Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto de pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros o un resto de triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, un tautómero 2H o un tautómero 4H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H. Otros ejemplos de dichos compuestos son las hidroxipiridinas e hidroxipirimidinas que pueden existir como formas tautoméricas:



Otra realización de la invención incluye todos los posibles tautómeros de los compuestos de la presente invención en forma de tautómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Los compuestos de la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en diferentes formas estereoisómeras. Estas formas incluyen isómeros configuracionales u opcionalmente isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereoisómeros incluyendo aquellos de atropisómeros). La presente invención incluye por tanto enantiómeros, diastereoisómeros así como sus mezclas. A partir de aquellas mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, se puede aislar formas estereoisómeras puras con procedimientos conocidos en la técnica, preferentemente, procedimientos de cromatografía, especialmente cromatografía líquida a alta presión (HPLC) utilizando una fase acquiral o quiral. La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionadas anteriormente de forma independiente a la relación, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos y sales de acuerdo con la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfos) que se encuentran comprendidas en el ámbito de la invención.

Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas posibles, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos individuales o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

Además, se encuentran cubiertos por la invención los derivados de los compuestos de fórmula (I) y sus sales que se convierten en un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales en un sistema biológico (bioprecusores o profármacos). Dicho sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, particularmente un sujeto humano. El bioprecursor, por ejemplo, se convierte en el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales mediante procesos metabólicos.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número de masa diferente del número de masa normal o predominantemente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I , respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, en las que se incorporan uno o más isótopos radioactivos, tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Tritiado y carbono-14, es decir, ^{14}C , son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos, tales como deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por una persona experta en la materia, tales como procedimientos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos a continuación en el presente documento usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

Actualmente se ha descubierto, y esto constituye la base de la presente invención, que los mencionados compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha descubierto sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente la cinasa Bub1 y se pueden usar, por tanto, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias inadecuadas, o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o las respuestas inflamatorias celulares inadecuadas están mediadas por la cinasa Bub1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

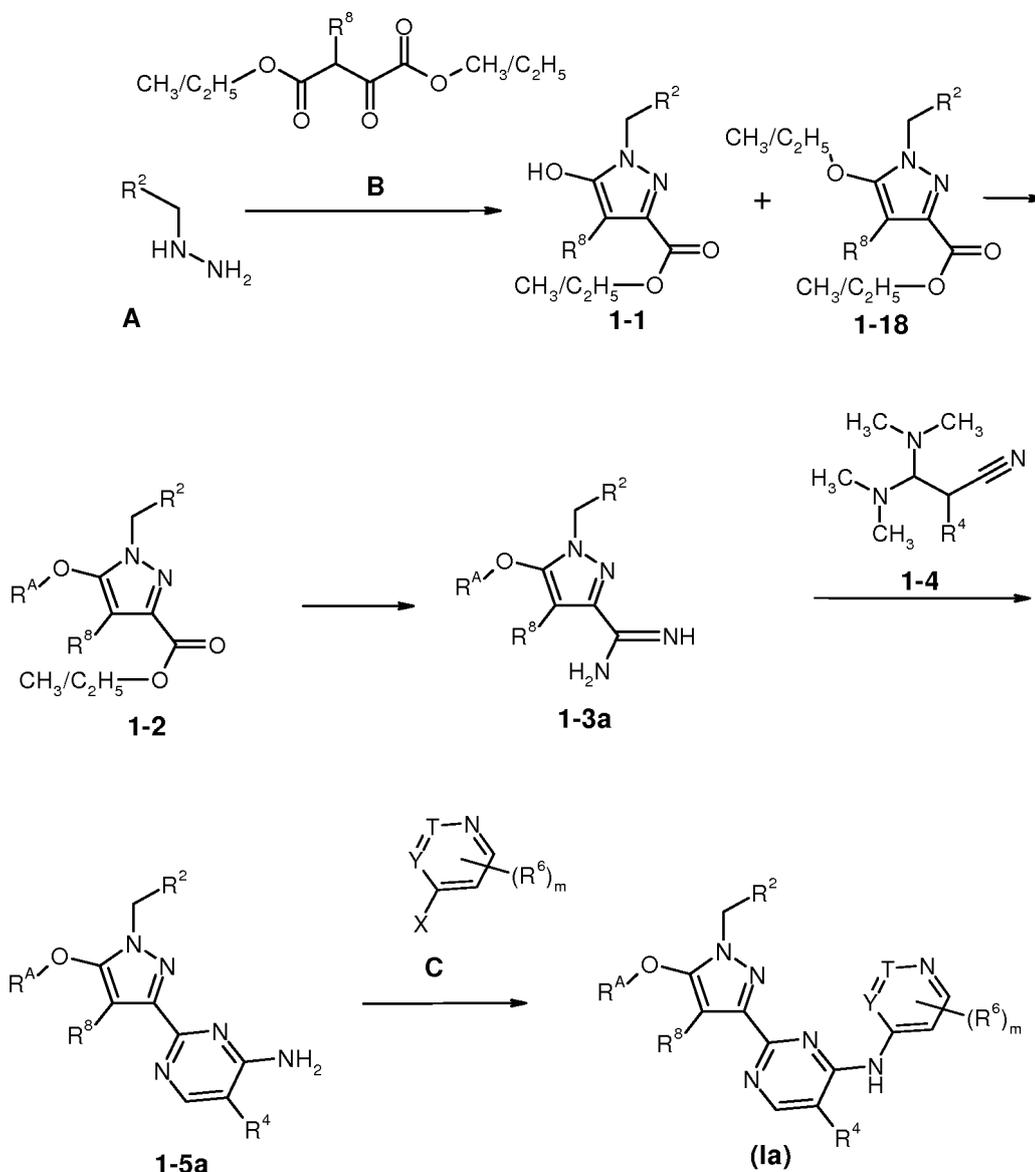
Los intermedios utilizados para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) que se describen en el presente documento, así como su uso para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento, son un aspecto adicional de la presente invención. Los compuestos intermedios preferidos constituyen los Ejemplos de compuestos intermedios que se desvelan a continuación.

Procedimientos generales

Los compuestos de acuerdo con la invención puede prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas 1 a 17. Los esquemas y procedimientos descritos a continuación ilustran las rutas sintéticas de los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no pretenden ser limitantes. Es obvio para los expertos en la materia que el orden de las transformaciones tal como se ha ejemplificado en los Esquemas puede modificarse de diversas maneras. Por lo tanto, el orden de las transformaciones ejemplificado en los Esquemas no pretende ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 puede lograrse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Una ruta para la preparación de los compuestos de fórmula general (Ia) se describe en el Esquema 1.

Esquema 1 (si R⁷ = Oalquilo)



5 **Esquema 1** Ruta para la preparación de los compuestos de fórmula general (Ia), en la que R², R⁴, R⁶, R⁸, T, Y y m tienen los significados que se han dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster del ácido borónico, tal como, por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacol éster del ácido borónico). R^A representa alquilo.

Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R², R⁴, R⁶ y R⁸ puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. Los compuestos A, B y C o están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la materia. En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Una hidrazina (A) sustituida de manera adecuada puede reaccionar con un oxalacetato (B) sustituido de manera adecuada en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético y dioxano, a temperaturas que varían de 0 °C al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 90 °C, para

formar intermedios 1-bencil-5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-carboxilato de fórmula general (1-1). Pueden aislarse éteres de metilo o etilo **1-18** como productos secundarios.

5 Los intermedios de fórmula general (1-1) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-2) mediante reacción con un agente alquilante adecuado, tal como, por ejemplo yodometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato potásico, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetona, a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.

10 Los intermedios de fórmula general (1-2) se tratan con el reactivo metilcloroaluminioamida preparado *in situ* mediante la adición de cloruro de amonio a trimetilaluminio disponible comercialmente, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 80 °C y se interrumpe con un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, para formar el intermedio deseado de fórmula general (1-3a).

15 Los intermedios de fórmula general (1-3a) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-5a) mediante reacción con un 3,3-bis-(dimetilamino)propanonitrilo sustituido de forma adecuada de fórmula general (1-4), tal como, por ejemplo 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piperidina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 3-metilbutan-1-ol, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 100 °C.

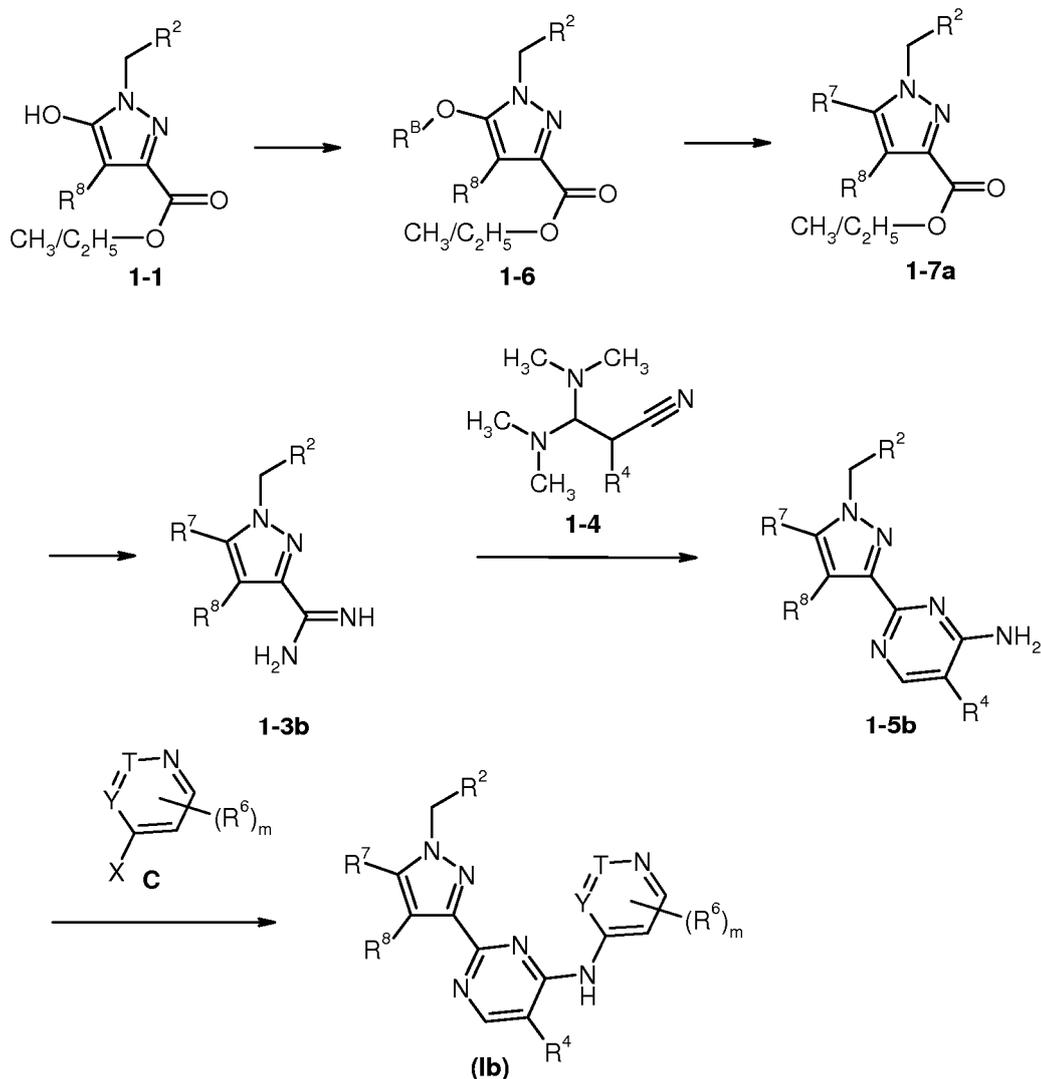
20 Los intermedios de fórmula general (1-5a) pueden reaccionar con una 4-halopiridina o una 6-halopirimidina adecuadas de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 2-metilpropan-2-olato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como, por ejemplo, (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenil-fosfano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 100 °C para formar compuestos de fórmula general (Ia). Como alternativa pueden utilizarse los siguientes catalizadores de paladio: dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos: -2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico, rac-BINAP, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, tetrafluoroborato de di-*terc*-butilmetilfosfonio, 2-(di-*terc*-butilfosfina)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-*terc*-butilfenil)-fosfito, tri-*o*-tolilfosfina, (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

25
30

35 Como alternativa los intermedios de fórmula general (1-5a) pueden reaccionar con un ácido borónico o un pinacol éster del ácido borónico adecuados de fórmula general (C), tal como, por ejemplo ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, un agente de activación adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada, tal como, por ejemplo, acetato de cobre (II), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, triclorometano, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente, la reacción se realiza a temperatura ambiente para formar compuestos de fórmula general (Ia).

40 Como alternativa los intermedios de fórmula general (1-5a) se pueden hacer reaccionar con una 4-halopiridina o una 6-halopirimidina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo, 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 90 °C para formar compuestos de fórmula general (Ia).

45

Esquema 2 (si R⁷ = alqueno o cicloalquilo)

Esquema 2 Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Ib), en la que R², R⁴, R⁶, R⁸, m, T e Y tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster del ácido borónico, tal como, por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacol éster del ácido borónico). OR^B representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, trifluorometilsulfonato.

Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R², R⁴, R⁶, y R⁸ puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. El compuesto C está disponible comercialmente o puede prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la materia. En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los intermedios de fórmula general (1-1) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-6) mediante reacción con un derivado de ácido sulfónico adecuado, tal como, por ejemplo, anhídrido trifílico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, piridina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula general (1-6) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-7a) mediante reacción con ácido borónico o pinacol éster del ácido borónico, tal como, por ejemplo ácido ciclopropilborónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato sódico y un catalizador de paladio adecuado, tal

como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 75 °C.

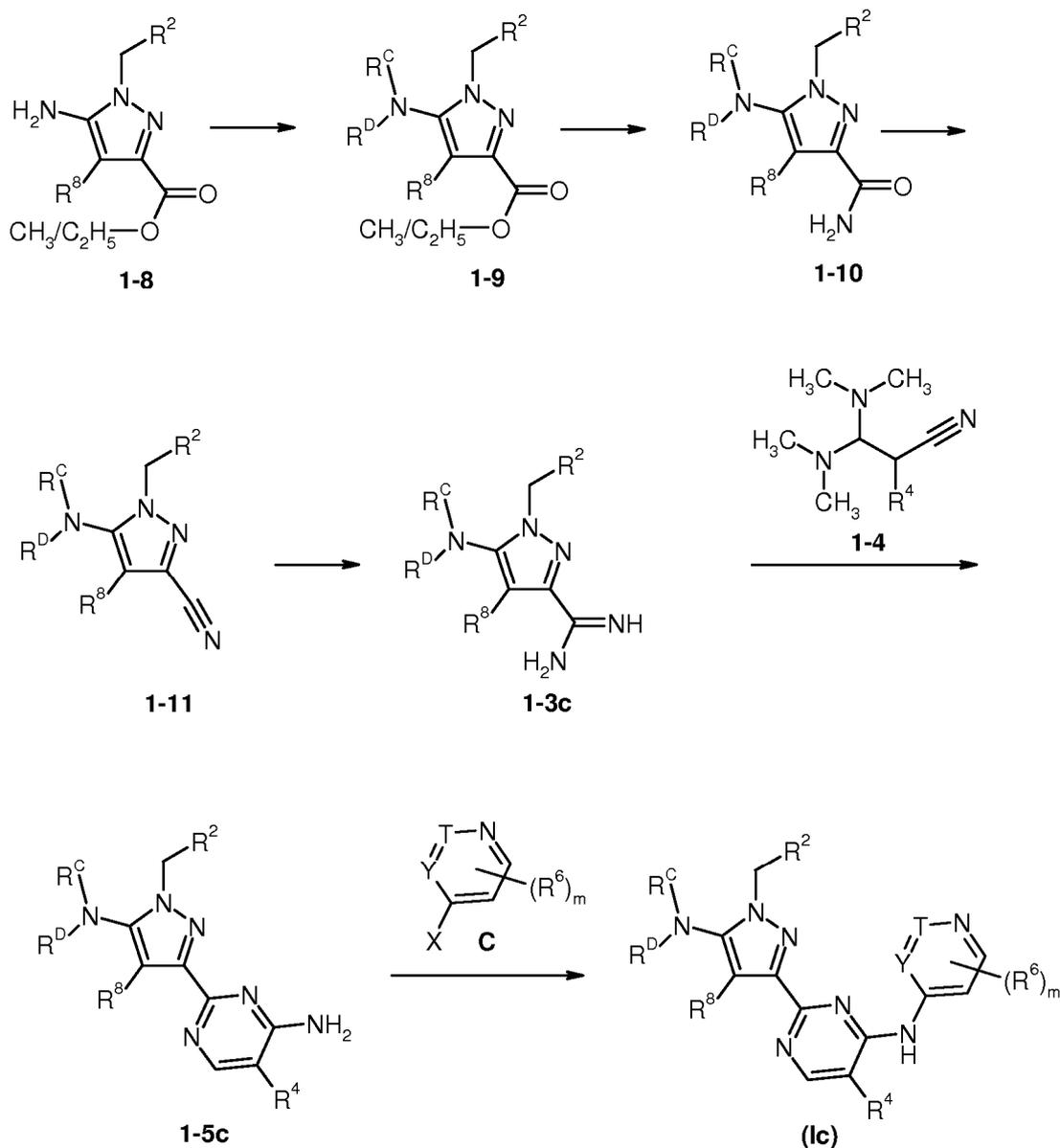
5 Los intermedios de fórmula general (1-7a) se tratan con el reactivo metilcloro-aluminioamida preparado *in situ* mediante la adición de cloruro de amonio a trimetilaluminio disponible comercialmente, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 80 °C y se interrumpe con un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, para formar el intermedio deseado de fórmula general (1-3b).

10 Los intermedios de fórmula general (1-3b) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-5b) mediante reacción con un 3,3-bis-(dimetilamino)propanonitrilo sustituido adecuadamente de fórmula general (1-4), tal como, por ejemplo 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piperidina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 3-metilbutan-1-ol, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 100 °C.

15 Los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina o una 6-halopirimidina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 2-metilpropan-2-olato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como, por ejemplo, (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenil-fosfano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-
20 dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 100 °C para formar compuestos de fórmula general (Ib). Como alternativa pueden utilizarse los siguientes catalizadores de paladio: dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos: -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, rac-
25 BINAP, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, tetrafluoroborato de di-*terc*-butilmetilfosfonio, 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-*terc*-butilfenil)fosfito, tri-*o*-tolilfosfina, (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-di-il)bis-(difenilfosfina).

30 Como alternativa los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con un ácido borónico o éster pinacol de ácido borónico de fórmula general (C), tal como, por ejemplo ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, un agente de activación adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada, tal como, por ejemplo, acetato de cobre (II), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, triclorometano, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente para formar compuestos de fórmula general (Ib).

35 Como alternativa los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina o una 6-halopirimidina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo, 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-
40 dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 90 °C para formar compuestos de fórmula general (Ib).

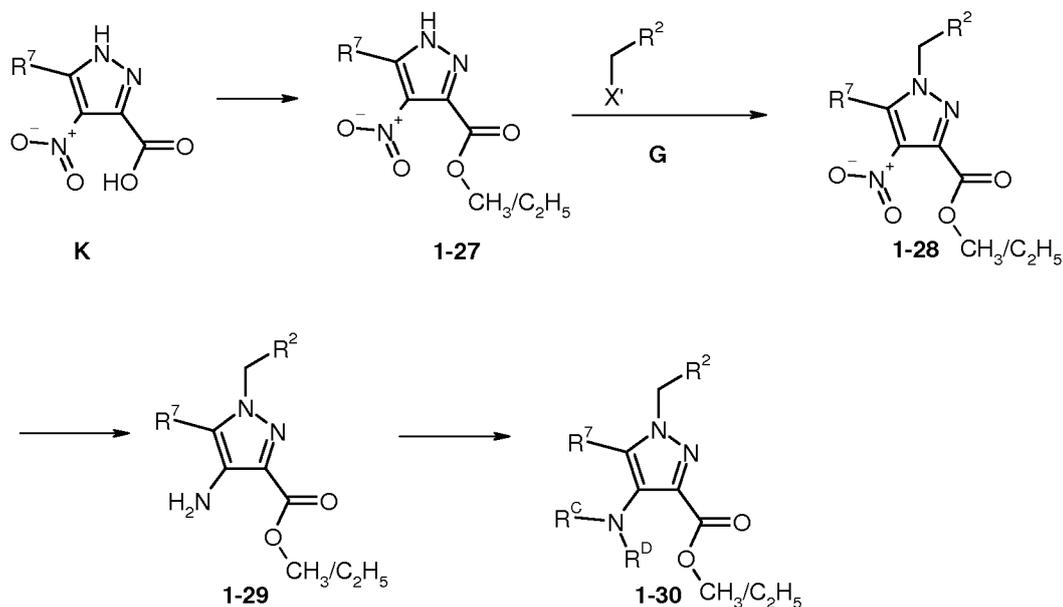
Esquema 3 (si $R^7 = N(\text{alquilo})_2$)

Esquema 3 Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Ic), en la que R^2 , R^4 , R^6 , R^8 , m , T e Y tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster del ácido borónico, tal como, por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacol éster del ácido borónico). R^C y R^D representan grupos alquilo, especialmente alquilo 1-4C en el que el resto alquilo puede ser igual o diferente.

Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^2 , R^4 , R^6 y R^8 puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. El compuesto C está disponible comercialmente o puede prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la materia. En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los intermedios (1-8) pueden prepararse siguiendo el procedimiento representado en *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11/6, 781-784.

- 5 Los intermedios de fórmula general (1-8) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-9) mediante reacción con un agente alquilante adecuado, tal como, por ejemplo, yodometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de litio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.
- 10 Los intermedios de fórmula general (1-9) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-10) mediante reacción con amoniaco, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 50 °C, a una presión de entre 1 y 10 bar, preferentemente la reacción se lleva a cabo en un recipiente sellado.
- 15 Los intermedios de fórmula general (1-10) se tratan con anhídrido triflico, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, piridina, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente, para formar el intermedio deseado de fórmula general (1-11).
- 20 Los intermedios de fórmula general (1-11) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-3c) mediante reacción con un alcoholato adecuado, tal como, por ejemplo metanolato sódico, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, el alcohol correspondiente, por ejemplo metanol, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente, y tratamiento posterior con una fuente adecuada de amonio, tal como, por ejemplo, cloruro de amonio en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 50 °C.
- 25 Los intermedios de fórmula general (1-3c) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-5c) mediante reacción con un 3,3-bis-(dimetilamino)propanonitrilo adecuado de fórmula general (1-4), tal como, por ejemplo 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piperidina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 3-metilbutan-1-ol, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 100 °C.
- 30 Los intermedios de fórmula general (1-5c) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina o una 6-halopirimidina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 2-metilpropan-2-olato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como, por ejemplo, (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenil-fosfano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 100 °C para formar compuestos de fórmula general (Ic). Como alternativa pueden utilizarse los siguientes catalizadores de paladio: dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos: -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, rac-BINAP, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfino)éter, tetrafluoroborato de di-*terc*-butilmetilfosfonio, 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-*terc*-butilfenil)fosfito, tri-*o*-tolilfosfina, (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina).
- 35
- 40 Como alternativa los intermedios de fórmula general (1-5c) pueden hacerse reaccionar con un ácido borónico o pinacol éster del ácido borónico de fórmula general (C), tal como, por ejemplo ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, un agente de activación adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada, tal como, por ejemplo, acetato de cobre (II), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, triclorometano, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente para formar compuestos de fórmula general (Ic).
- 45
- 50 Como alternativa los intermedios de fórmula general (1-5c) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina o una 6-halopirimidina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo, 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 90 °C para formar compuestos de fórmula general (Ic).
- 55 Los intermedios de fórmula general (1-29) en la que R⁸ es NR^CR^D pueden sintetizarse a partir de compuestos (K) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 3a.

Esquema 3a (si $R^8 = N(\text{alquilo})_2$)

Esquema 3a Ruta para la preparación de intermedios de fórmula general (1-30), en la que R^2 y R^7 tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato.

5 R^{C} y R^{D} representan grupos alquilo, especialmente alquilo 1-4C en el que los restos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^2 y R^7 puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

15 Los compuestos G y K están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la materia. En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Un pirazol sustituido de manera adecuada con función ácido carboxílico (K) puede esterificarse con un reactivo de metilación o etilación adecuado, tal como, por ejemplo, (trimetilsilil)diazometano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y metanol, a temperaturas que varían de 0 °C al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 0 °C, para formar intermedios de fórmula general (1-27).

20 Los intermedios de fórmula general (1-27) pueden hacerse reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula general (G), tal como, por ejemplo, un 5-(bromometil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente, para formar compuestos de fórmula general (1-28).

25 Los intermedios de fórmula general (1-28) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-29) mediante reacción con un agente de reducción adecuado, tal como, por ejemplo, níquel Raney e hidrato de hidrazina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.

30 Los intermedios de fórmula general (1-29) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-30) mediante reacción con un agente alquilante adecuado, tal como, por ejemplo, yodometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de litio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.

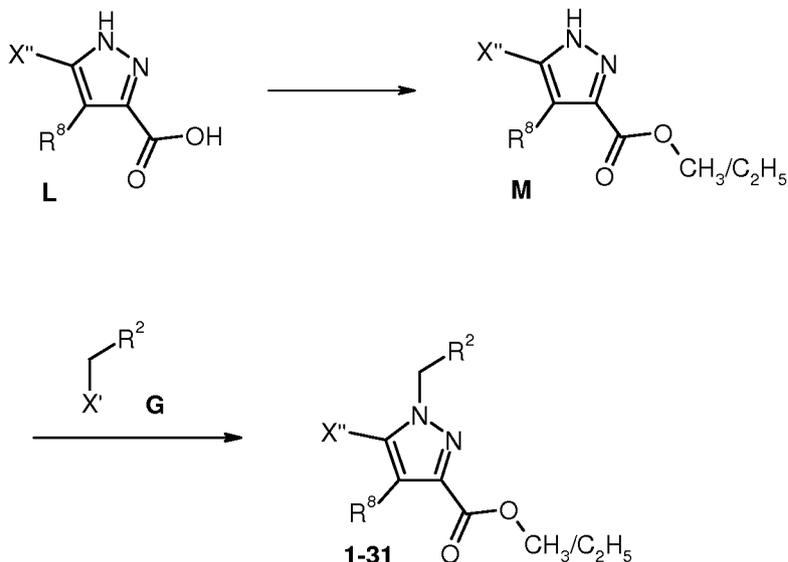
35 Como alternativa, los intermedios de fórmula general (1-29) pueden alquilarse por condiciones de aminación reductora a intermedios de fórmula general (1-30), tales como, por ejemplo, formaldehído, paladio sobre carbón e

hidrógeno, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula general (1-30) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (I) por los procedimientos representados en los Esquemas 1-3, 4 y 12.

5

Esquema 3b (si R⁷= halógeno)



Esquema 3b Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (1-31), en la que R² y R⁸ tienen el significado dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. R⁷ tiene el significado de hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, y X'' tiene el significado de flúor, cloro o bromo.

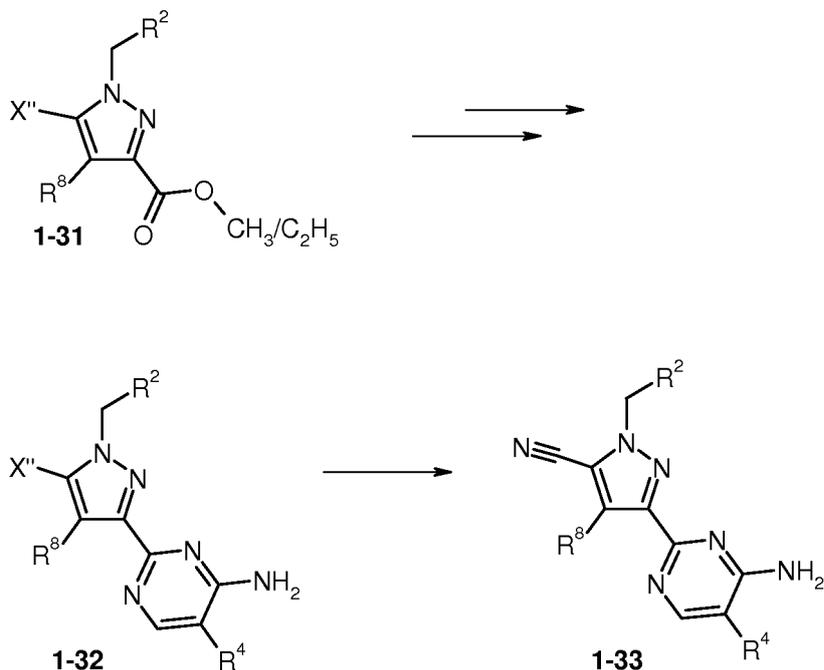
10 Los compuestos G están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la materia. En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. X' representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, un Cl, Br o I, o X representa un aril sulfonato tal como, por ejemplo, p-tolueno sulfonato, o un alquil sulfonato tal como, por ejemplo, metano sulfonato o trifluorometano sulfonato.

15 Los compuestos de fórmula L y M están disponibles en el mercado o se describen en las referencias (por ejemplo, CAS-Reg. n.º: 881668-70-8, 1378271-66-9, 1301742-22-2, 115964-19-7, 1301754-03-9, 1416371-96-4, 1328893-16-8, 1328893-17-9, 1392208-46-6, 13745-16-9, 1092791-47-3, 929554-40-5) o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la materia.

20 Los compuestos de fórmula L pueden esterificarse con un reactivo metilante o etilante, tal como, por ejemplo, (trimetilsilil)diazometano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y metanol, a temperaturas que varían de 0 °C al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 0 °C, para formar intermedios de fórmula general (M).

Los compuestos de fórmula general M pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-31) por el procedimiento representado en el Esquema 3a.

25 Los intermedios de fórmula general (1-31) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (I) por los procedimientos representados en los Esquemas 1-3, 4 y 12.

Esquema 3c (si R⁷ = ciano)

Esquema 3c Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (1-33), en la que R², R⁴ y R⁸ tienen el significado dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. X'' tiene el significado de flúor, cloro o bromo.

5 Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R², R⁴ y R⁸ puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos

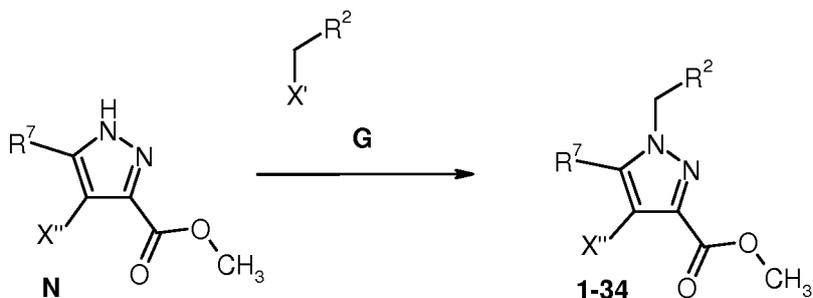
10 protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los intermedios de fórmula general (1-31) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (1-32) por los procedimientos representados en los Esquemas 1, 2, 4 y 12. Los intermedios de fórmula general (1-32), pueden

15 convertirse en intermedios de fórmula general (1-33) mediante reacción con un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo cianuro de cobre (I), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura entre ta y la temperatura de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 150 °C.

Los intermedios de fórmula general (1-32) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (I) por los procedimientos representados en los Esquemas 1-3, 4 y 12.

20

Esquema 3d (si R⁷ = hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, y R⁸ = halógeno)

Esquema 3d Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (1-34), en la que R² tiene el significado dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. R⁷ tiene el significado de hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, y X'' tiene el significado de flúor, cloro o bromo.

25

Los compuestos G están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos

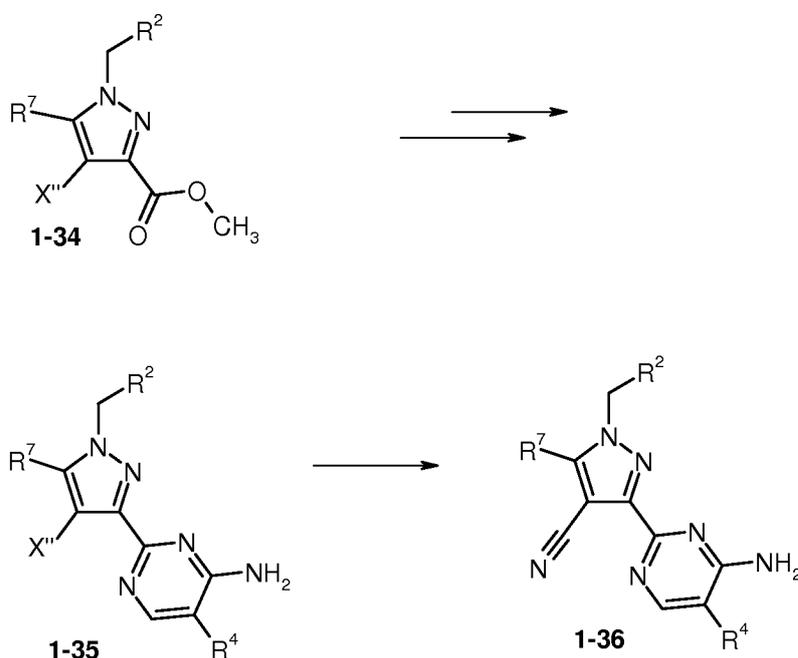
disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la materia. En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. X' representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, un Cl, Br o I, o X representa un aril sulfonato tal como, por ejemplo, p-tolueno sulfonato, o un alquil sulfonato tal como, por ejemplo, metano sulfonato o trifluorometano sulfonato.

- 5 Los compuestos de fórmula N están disponibles en el mercado o se describen en las referencias (por ejemplo, CAS-Reg. n.º: 1291177-21-3, 1281872-47-6, 1232838-31-1, 1005584-90-6, 681034-80-0) o puede prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la materia.

Los compuestos de fórmula N pueden convertirse en los intermedios de fórmula general (1-34) mediante los procedimientos representados en el Esquema 3a.

- 10 Los intermedios de fórmula general (1-34) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (I) por los procedimientos representados en los Esquemas 1-3, 4 y 12.

Esquema 3e (si R⁸ = ciano)



- 15 **Esquema 3e** Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (1-36), en la que R², R⁴, y R⁷ tienen el significado dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. X'' tiene el significado de flúor, cloro o bromo. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R¹, R⁴ y R⁷ puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

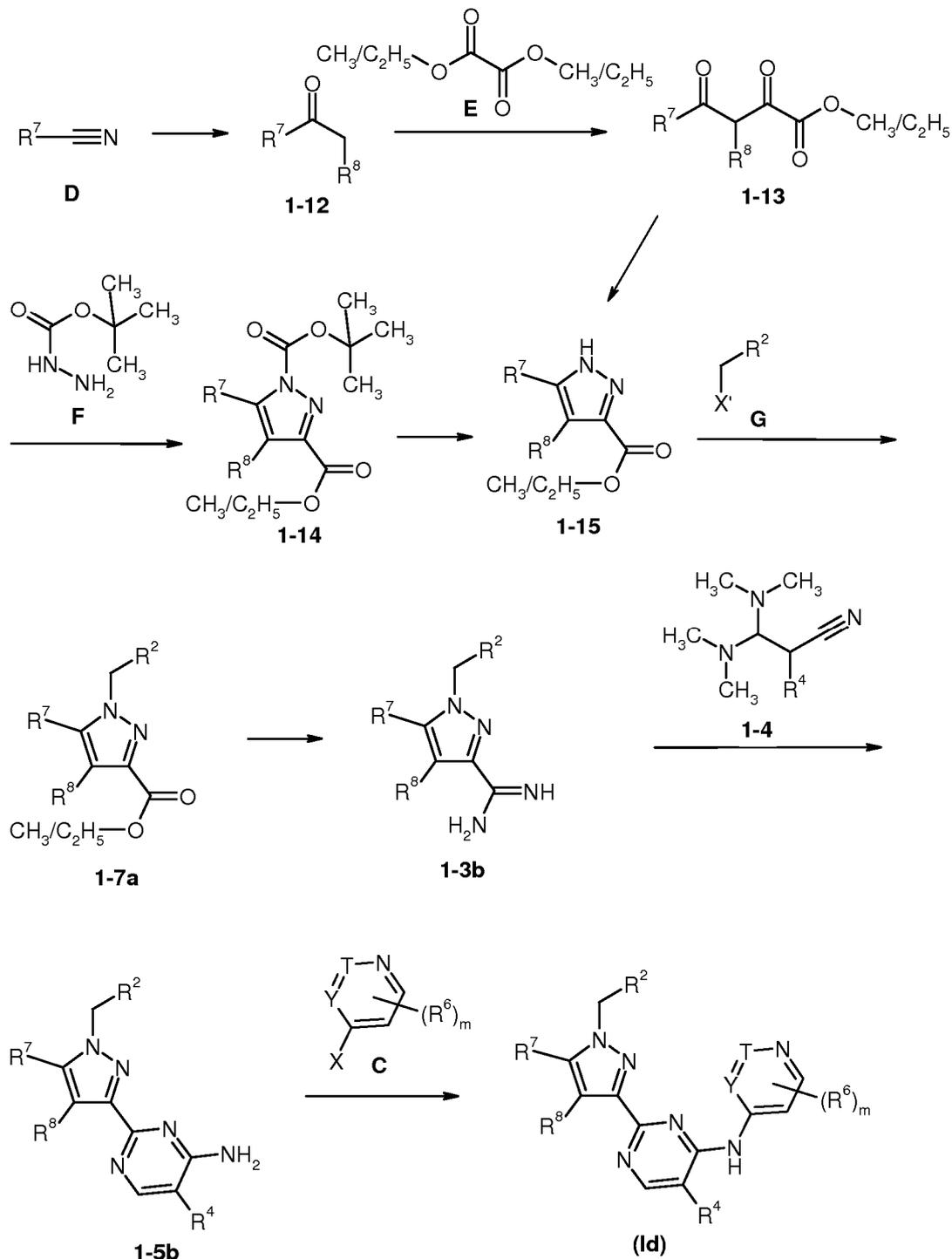
- 25 Los intermedios de fórmula general (1-34) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (1-35) por los procedimientos representados en los Esquemas 1, 2, 4 y 12.

Los intermedios de fórmula general (1-35), pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-36) mediante reacción con un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo cianuro de cobre (I), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 150 °C.

- 30 Los intermedios de fórmula general (1-36) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (I) por los procedimientos representados en los Esquemas 1-3, 4 y 12.

Los compuestos de fórmula general (Id) también pueden sintetizarse de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 4.

Esquema 4



Esquema 4 Ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (Id), en la que R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , m , T e Y tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster del ácido borónico, tal como, por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacol éster del ácido borónico). X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato, por ejemplo trifluorometilsulfonato o p-toluilsulfonato.

Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^2 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos

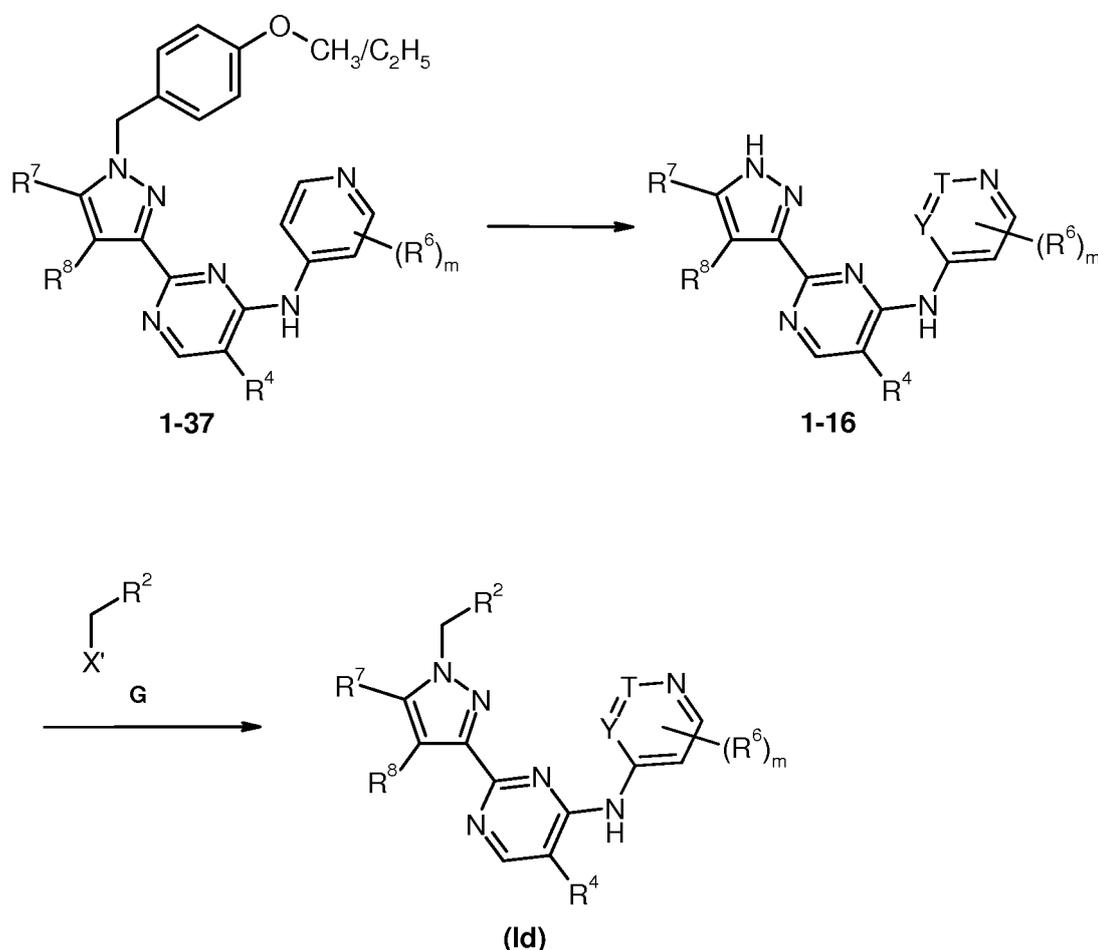
- protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos para los expertos en la técnica (véase por ejemplo T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos siguientes se describen ejemplos específicos. Los compuestos C, D, E, F y G están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la técnica tal como se describe a continuación.
- 5 Los intermedios de fórmula general D pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-12) mediante reacción con un compuesto organometálico adecuado, tal como, por ejemplo bromo(etil)magnesio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dietiléter, a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a reflujo.
- 10 Los intermedios de fórmula general (1-12) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-13) mediante reacción con un oxalato adecuado (E), tal como, por ejemplo oxalato de dietilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo bis-(trimetilsilil)litoamida, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dietiléter, a una temperatura entre -78 °C y la temperatura ambiente, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.
- 15 Los compuestos de fórmula general (1-13) se convierten en intermedios de fórmula general (1-14) por tratamiento con hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (F), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza en el punto de ebullición del disolvente respectivo.
- 20 Los compuestos de fórmula general (1-14) se convierten en intermedios de fórmula general (1-15) por reacción en condiciones ácidas, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, a una temperatura en el intervalo de 0 °C a la temperatura ambiente, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.
- 25 Como alternativa, los compuestos de fórmula general (1-13) pueden convertirse directamente en intermedios de fórmula general (1-15) por tratamiento con hidrazina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza en el punto de ebullición del disolvente respectivo.
- Los compuestos de fórmula general (1-15) pueden prepararse de manera alternativa a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos. En varios ejemplos estos ácidos así como los compuestos de fórmula general (1-15) están disponibles comercialmente.
- 30 Los intermedios de fórmula general (1-15) pueden hacerse reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula general (G), tal como, por ejemplo, un 5-(bromometil)-4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio en un intervalo de temperatura de 0 °C al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente, para formar compuestos de fórmula general (1-7a).
- 35 Los intermedios de fórmula general (1-7a) se tratan con el reactivo metilcloro-aluminioamida preparado *in situ* mediante la adición de cloruro de amonio a trimetilaluminio disponible comercialmente, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 80 °C y se interrumpe con un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, para formar el intermedio deseado de fórmula general (1-3b).
- 40 Los intermedios de fórmula general (1-3b) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-5b) mediante reacción con un 3,3-bis(dimetilamino)propanonitrilo sustituido adecuadamente de fórmula general (1-4), tal como, por ejemplo 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piperidina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 3-metilbutan-1-ol, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 100 °C.
- 45 Los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina o una 6-halopirimidina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 2-metilpropan-2-olato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como, por ejemplo, (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como, por ejemplo 1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenil-fosfano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 100 °C para formar compuestos de fórmula general (Id). Como alternativa pueden utilizarse los siguientes catalizadores de paladio: dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos: -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, rac-BINAP, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, tetrafluoroborato de di-*terc*-butilmetilfosfonio, 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-*terc*-butilfenil)-fosfito, tri-*o*-tolilfosfina, (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina).
- 50
- 55

5 Como alternativa los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con un ácido borónico o éster pinacol de ácido borónico de fórmula general (C), tal como, por ejemplo ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, un agente de activación adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada, tal como, por ejemplo, acetato de cobre (II), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, triclorometano, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente para formar compuestos de fórmula general (Id).

10 Como alternativa los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina o una 6-halopirimidina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo, 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 90 °C para formar compuestos de fórmula general (Ib).

15 Los compuestos de fórmula general (Id) pueden sintetizarse de manera alternativa a partir de los compuestos de fórmula general (1-37), mediante desbencilación y posterior alquilación de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 5.

Esquema 5



20 Esquema 5: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Id), en la que R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , m , T e Y tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^2 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los compuestos G están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la técnica tal como se describe a continuación en el Esquema 1 anterior.

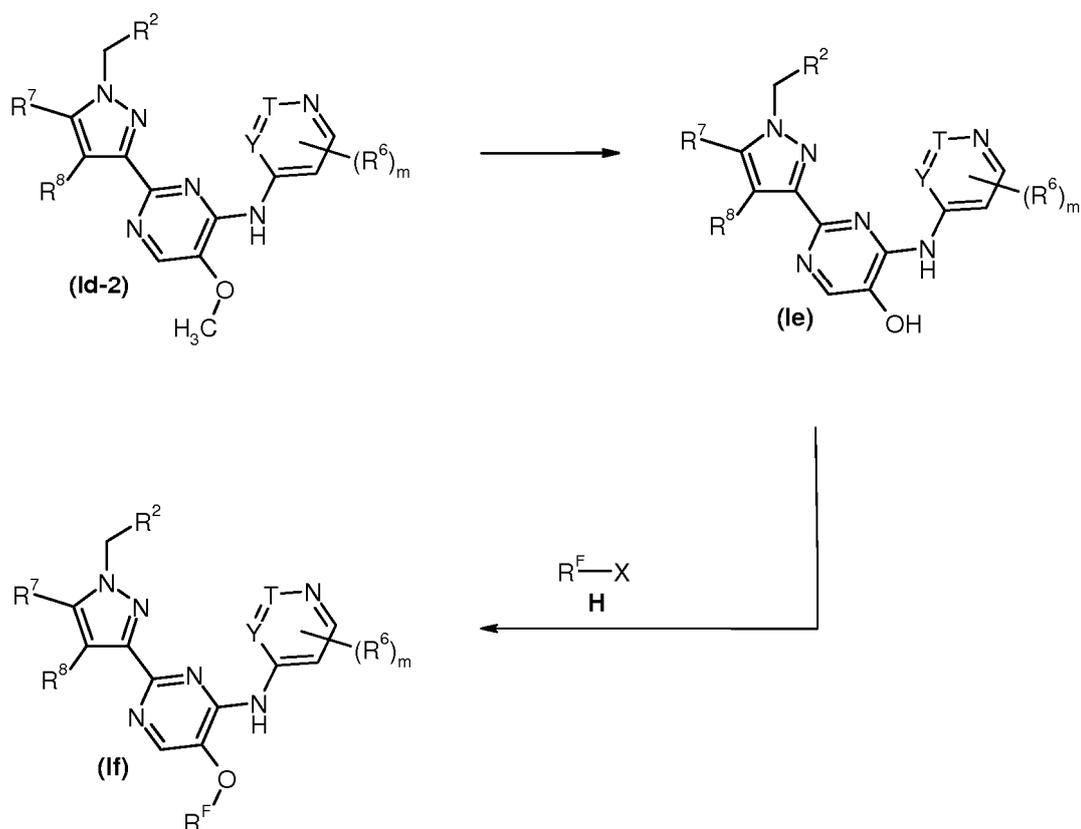
5 Los compuestos de fórmula general (1-37) pueden prepararse utilizando los procedimientos representados en el Esquema 4, cuando en la reacción de alquilación, que se representa en el Esquema 4, el compuesto de fórmula general (G) se reemplaza por un haluro de 4-alcoxibencilo. Esta secuencia de reacción procede, a través de los análogos *N*-bencilados correspondientes, de los compuestos de fórmula general 1-7a, 1-3b y 1-5b.

10 Los compuestos de fórmula general (1-37) se convierten en intermedios de fórmula general (1-16) por tratamiento con un sistema ácido adecuado, tal como, por ejemplo una mezcla de ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dicloroetano, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.

15 Los intermedios de fórmula general (1-16) pueden hacerse reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula general (G), tal como, por ejemplo, un 5-(bromometil)-4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente, para formar compuestos de fórmula general (Id).

20 Los compuestos de fórmula general (Ie) y (If) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (Id-2) que es un compuesto de fórmula (Ib) en la que R⁴ = metoxi, de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 6.

Esquema 6



25 **Esquema 6** Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (If) mediante desmetilación de los compuestos de fórmula general (Id-2) para formar compuestos de fórmula general (Ie) y posterior eterificación para formar compuestos de fórmula general (If), en la que R², R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, m, T e Y tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R², R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor

30

interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

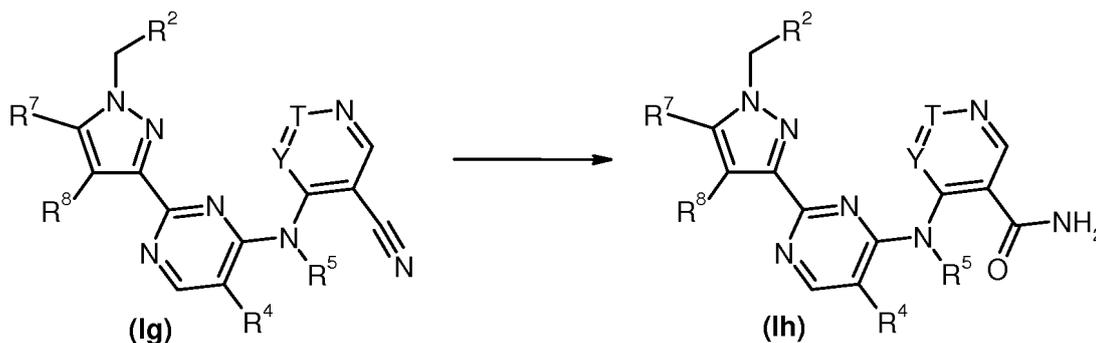
Los compuestos de fórmula general H están disponibles comercialmente, en la que X representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, un Cl, Br o I, o X representa un aril sulfonato tal como, por ejemplo, p-tolueno sulfonato, o un alquil sulfonato tal como, por ejemplo, metano sulfonato o trifluorometano sulfonato (grupo triflato). R^F representa alquilo (opcionalmente sustituido con OH, NR⁹R¹⁰, SR¹⁴, SO₂NR⁹R¹⁰).

Los compuestos de fórmula general (Id-2) se convierten en compuestos de fórmula general (Ie) por tratamiento con un agente desmetilante adecuado, tal como, por ejemplo, bencenotiol, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1-metil-pirrolidin-2-ona, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato potásico, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 190 °C.

Los compuestos de fórmula general (Ie) se hacen reaccionar después con un compuesto de general formula (H) como se ha mencionado anteriormente, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato potásico en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente, para formar compuestos de fórmula general (If).

Los compuestos de fórmula general (Ig) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Ih) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 7.

20 Esquema 7



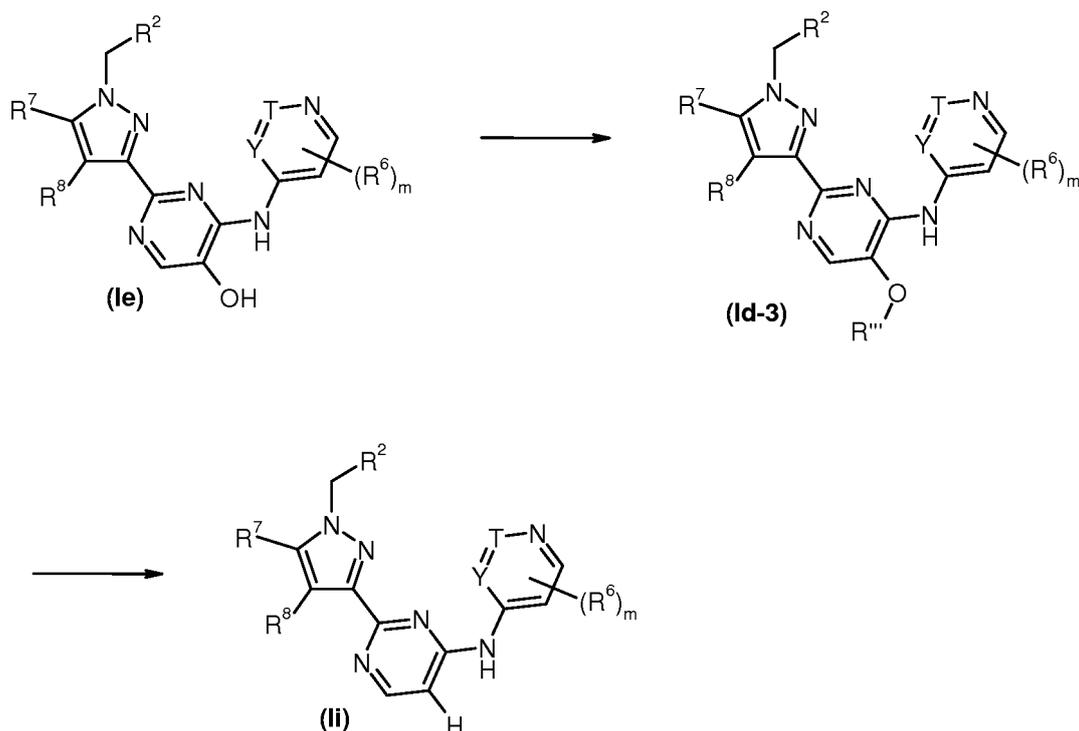
Esquema 7: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Ih), mediante compuestos de fórmula general (Ig) en la que R², R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, T e Y tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R², R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los intermedios de fórmula general (Ig), que pueden prepararse como se describe en los Esquemas 1, 2, 3 y 4 están parcialmente hidrolizados en condiciones ácidas, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, para formar el compuesto deseado de fórmula general (Ih).

Los compuestos de fórmula general (Ie) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Ii) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 8.

Esquema 8

Durante la etapa 2 de esta secuencia los restos podrían potencialmente sufrir una modificación, por ejemplo, reducción.



Esquema 8. Procedimiento de transformación de los compuestos de fórmula general (Ie) en compuestos de fórmula general (Ii), a través de un intermedio de fórmula general (Id-3), en la que R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , m , T e Y tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. $O-R'''$ representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo un grupo trifluorometil-sulfonato, nonafluorbutilsulfoniloxi.

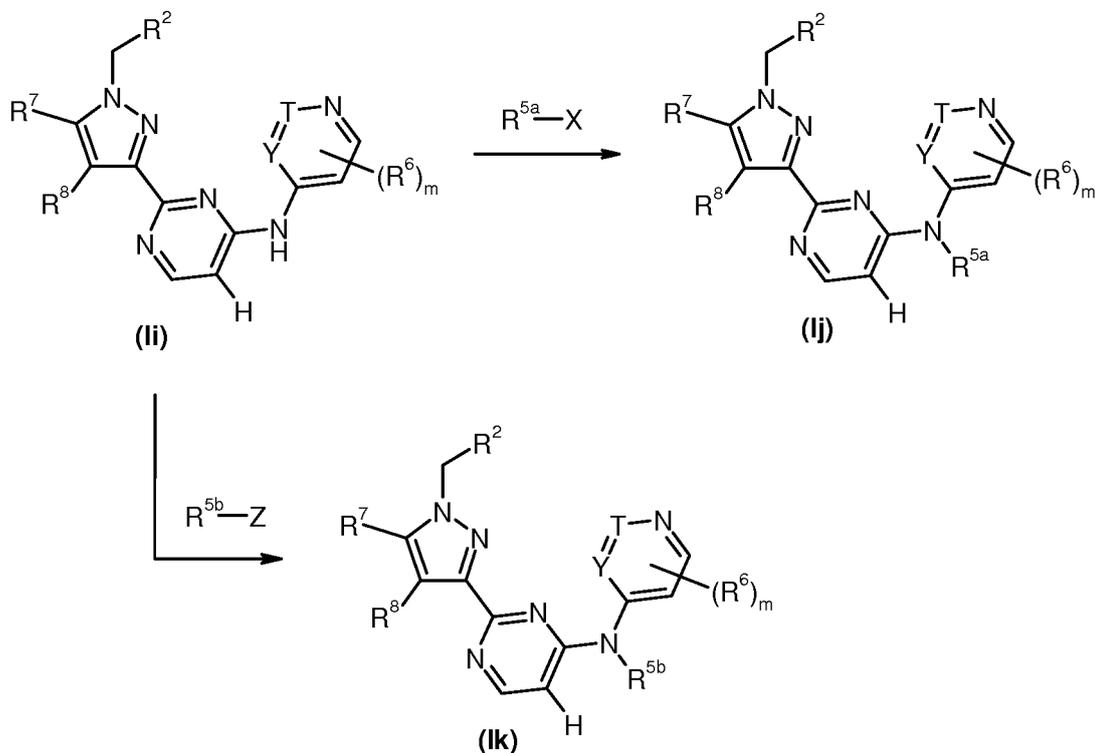
Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^2 , R^6 , R^7 o R^8 puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos para el experto en la técnica, (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos siguientes se describen ejemplos específicos.

Los compuestos de fórmula general (Ie) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (Id-3) mediante reacción con un derivado de ácido sulfónico adecuado, tal como, por ejemplo, anhídrido trifluorometanosulfónico o fluoruro 1,1,2,2,3,3,4,4,4- nonafluorobutano-1-sulfonilo, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, piridina, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula general (Id-3) pueden hacerse reaccionar con una fuente de hidruro adecuado, tal como, por ejemplo, trietilsilano, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de un catalizador de Pd adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (II) junto con un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, propano-1,3-diilbis(difenilfosfano) en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 60 °C, para formar compuestos de fórmula general (Ii).

Los compuestos de fórmula general (Ii) que es un compuesto de fórmula (Id) en la que R^4 = hidrógeno, pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Ij) e (Ik) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 9.

Esquema 9



Esquema 9. Procedimiento de transformación de los compuestos de fórmula general (II) en compuestos de fórmula general (Ij) y (Ik), en la que R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , m , T e Y tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. R^{5a} representa hidroalquilo 2-6C, y

X representa F, Cl, Br, I o un sulfonato, por ejemplo trifluorometilsulfonato o p-toluolsulfonato.

R^{5b} representa un resto acilo, tal como $-C(O)$ -(alquilo 1-6C), $-C(O)$ -(alquileo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C), $-C(O)$ -(alquileo 1-6C)-O-(alquileo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C), y Z representa un halógeno, hidróxido o $-OR^{5b}$.

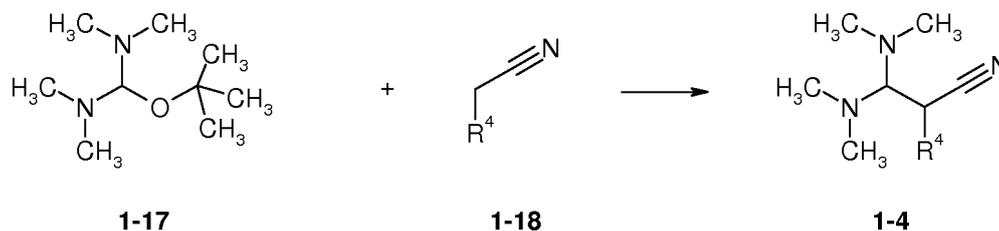
Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^2 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 o R^8 puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos siguientes se describen ejemplos específicos.

Los compuestos de fórmula general (II) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Ij) mediante reacción con un haloalquilo o 2-óxido de dioxatiolano adecuado, tal como, por ejemplo 2-óxido de 1,3,2-dioxatiolano, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetil formamida, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 60 °C.

Los compuestos de fórmula general (II) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Ik) mediante reacción con un derivado de ácido carbónico adecuado, tal como, por ejemplo, un halogenuro de ácido carboxílico por ejemplo, cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo *N,N*-dietilanoamina, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (1-17) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (1-4) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 10.

Esquema 10

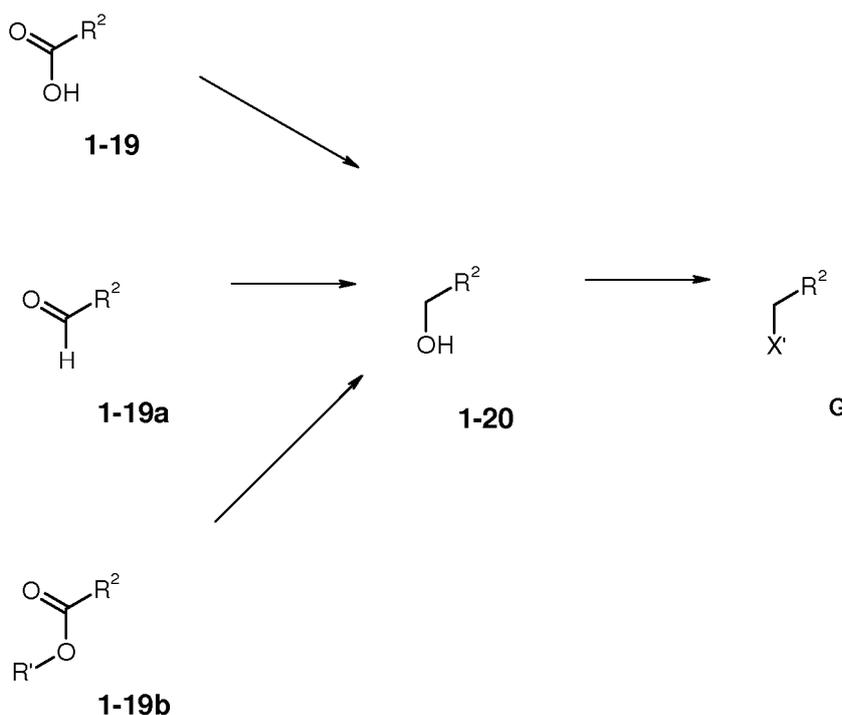


Esquema 10. Procedimiento para la transformación de los compuestos de fórmula general (1-17) en compuestos de fórmula general (1-4), en la que R^4 tiene el mismo significado que el dado para la fórmula general (I).

5 Los compuestos de fórmula general (1-17) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (1-4) mediante reacción con un cianoalquilo sustituido adecuado, tal como, por ejemplo metoxiacetonitrilo, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 80 °C.

10 Los compuestos de fórmula general (1-19), (1-19a) y (1-19b) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (G) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 11.

Esquema 11



15 *Esquema 11.* Procedimiento para la transformación de los compuestos de fórmula general (1-19), (1-19a) y (1-19b) en compuestos de fórmula general (G), en la que R^2 tiene el significado dado para la fórmula general (I). X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato, por ejemplo trifluorometilsulfonato o p-toluolsulfonato. R' representa un grupo alquilo.

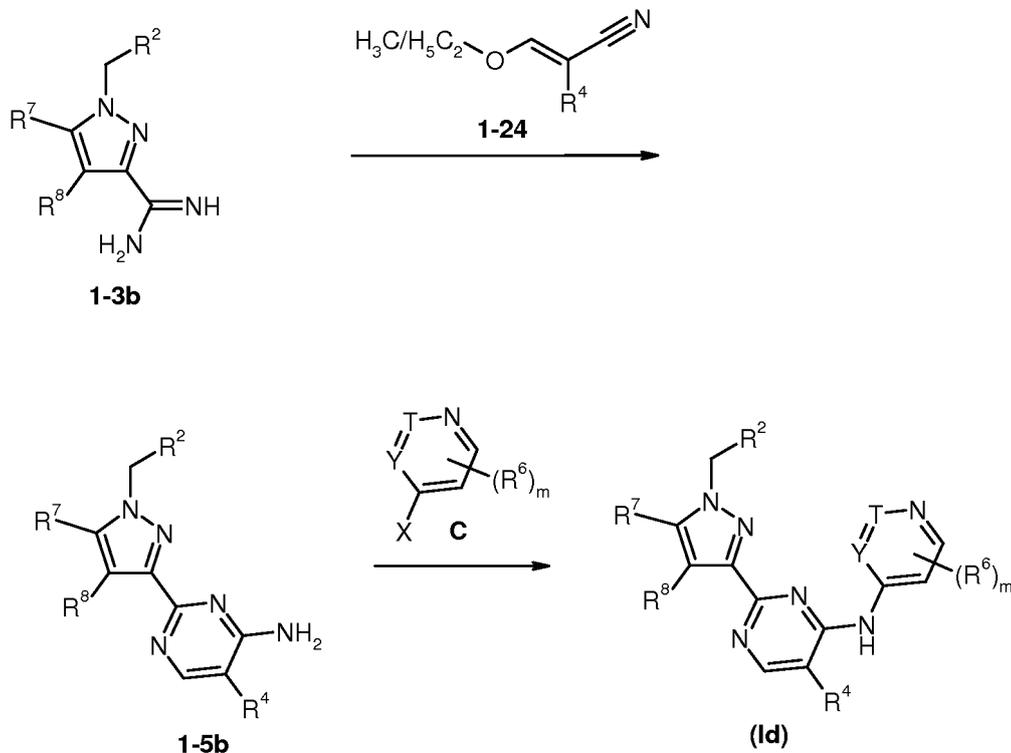
20 Los compuestos de fórmula general (1-19), (1-19a) y (1-19b) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (1-20) mediante reacción con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo borano, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en un intervalo de temperatura de -78 °C al punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (1-20) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (G) mediante reacción con un agente de halogenación o sulfonilación adecuado, tal como, por ejemplo, bromuro de hidrógeno, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético, en un intervalo de temperaturas de 0 °C al punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.

25 Los compuestos de fórmula general (1-3b) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Id) de acuerdo

con el procedimiento representado en el Esquema 12.

Esquema 12



Esquema 12 Ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (Id), en la que R², R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, m, T e Y tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. X representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster del ácido borónico, tal como, por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacol éster del ácido borónico).

Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R², R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos para los expertos en la técnica (véase por ejemplo T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, Wiley 1999). En los párrafos siguientes se describen ejemplos específicos. El compuesto C está disponible comercialmente o puede prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la técnica tal como se describe a continuación.

Los intermedios de fórmula general (1-3b) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (1-5b) mediante reacción con un 3-metoxiacrilonitrilo sustituido adecuado de fórmula general (1-24), tal como, por ejemplo (etoximetileno)malononitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo metanolato sódico, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 65 °C.

Los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina o una 6-halopirimidina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 2-metilpropan-2-olato de sodio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como, por ejemplo, (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenil-fosfano), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 100 °C para formar compuestos de fórmula general (Id). Como alternativa pueden utilizarse los siguientes catalizadores de paladio: dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenaetona)dipaladio (0) o los siguientes ligandos: -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, rac-BINAP, 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfino)éter, tetrafluoroborato di-*terc*-butilmetil-fosfonio, 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-*terc*-butilfenil)-fosfito,

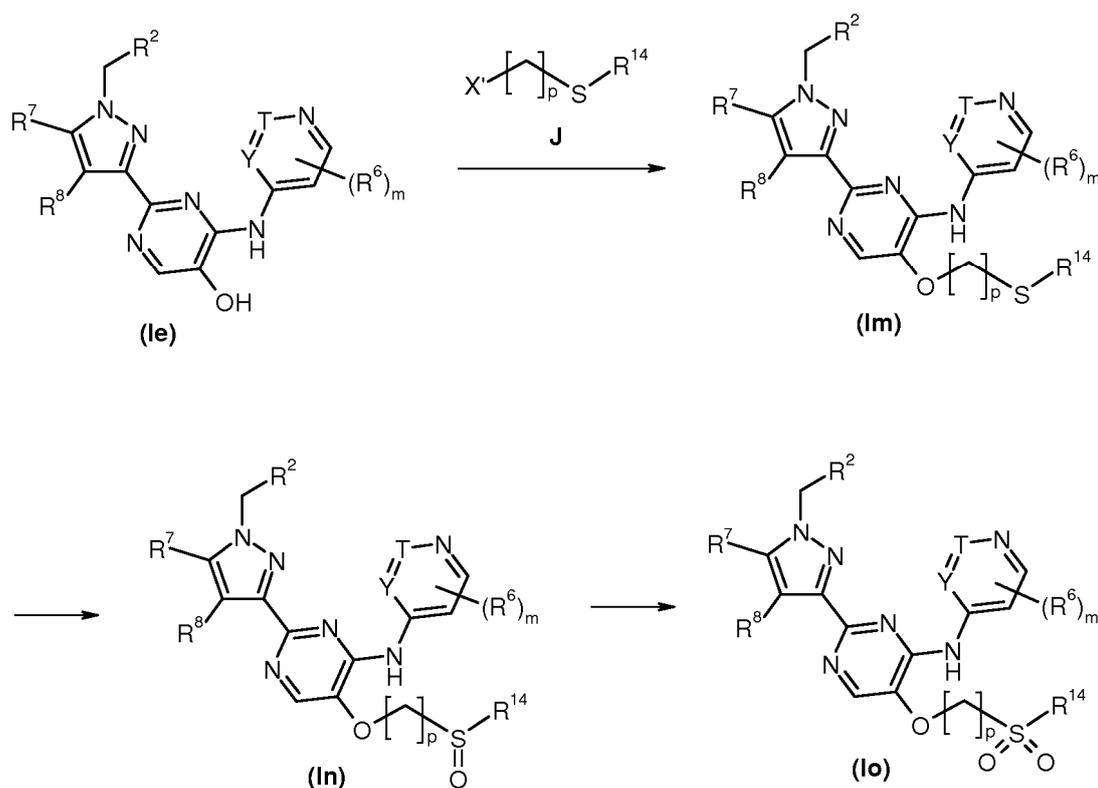
tri-*o*-tolilfosfina, (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

5 Como alternativa los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con un ácido borónico o éster pinacol de ácido borónico de fórmula general (C), tal como, por ejemplo ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, un agente de activación adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada, tal como, por ejemplo, acetato de cobre (II), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, triclorometano, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente para formar compuestos de fórmula general (Id).

10 Como alternativa los intermedios de fórmula general (1-5b) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina o una 6-halopirimidina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo, 4-fluoropiridina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 90 °C para formar compuestos de fórmula general (Id).

15 Los compuestos de fórmula general (Ie) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Im), (In) y (Io) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 13.

Esquema 13



20 **Esquema 13** Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (Im), (In) y (Io), en la que R², R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁴, m, T e Y tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), citada anteriormente. p representa un número entero de 1 a 6. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R², R⁶, R⁷ y R⁸ puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

30 Los compuestos de fórmula general (J) están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la materia. X' representa F, Cl, Br, I o un sulfonato.

Los compuestos de fórmula general (Ie) pueden hacerse reaccionar con un sulfuro de halo-alkil-alkilo de fórmula

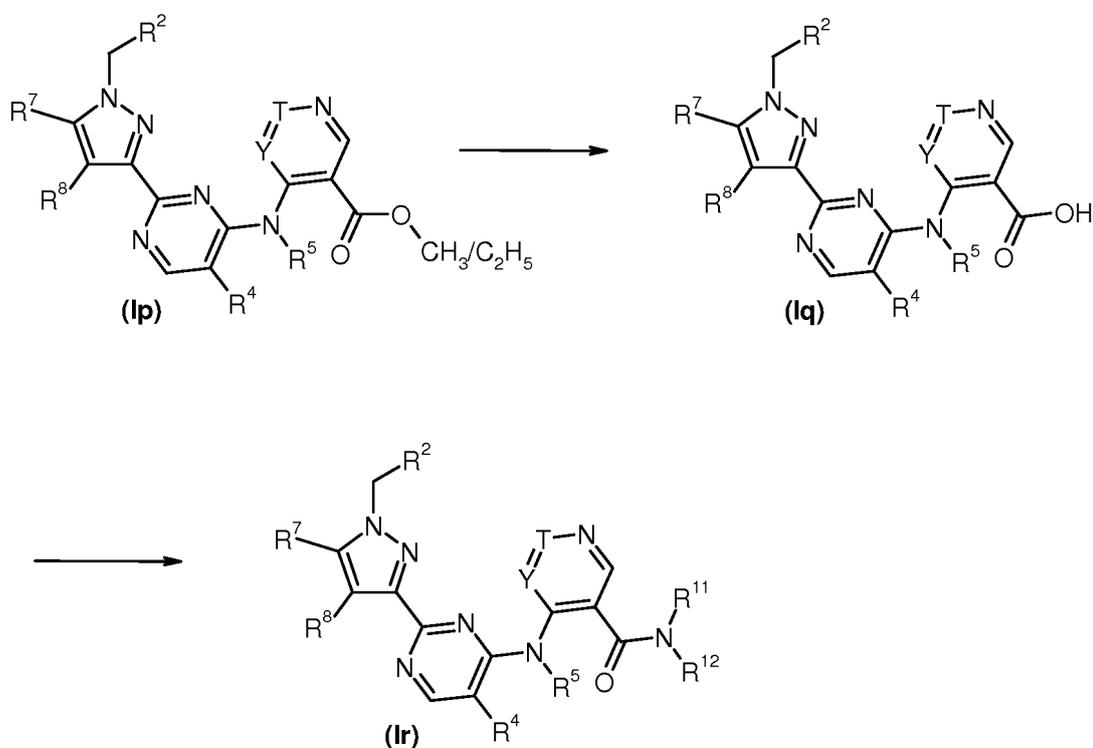
general (J), tal como, por ejemplo sulfuro de 3-cloropropilmetilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato potásico, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 60 °C para formar compuestos de fórmula general (1m).

- 5 Los compuestos de fórmula general (Im) se convierten en compuestos de fórmula general (In) por tratamiento con un agente de oxidación adecuado, tal como, por ejemplo ácido *meta*cloroperbenzoico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloroformo, en un intervalo de temperaturas de 0 °C al punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se realiza a 0 °C.

- 10 Los compuestos de fórmula general (In) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Io) por tratamiento con un agente de oxidación adecuado, tal como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno y el reactivo azodicarboxilato de dietilo, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en un intervalo de temperaturas de 0 °C al punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se realiza a 50 °C.

Los compuestos de fórmula general (Ip) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Iq) y (Ir) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 14.

15 **Esquema 14**



- 20 **Esquema 16** Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Iq) y (Ir), mediante los compuestos de fórmula general (Ip) en la que R², R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², T e Y tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R², R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R¹¹ y R¹² puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

- 25 Los intermedios de fórmula general (Ip) se convierten en la fórmula (Iq) por tratamiento con una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y metanol, en un intervalo de temperaturas de 0 °C al punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.

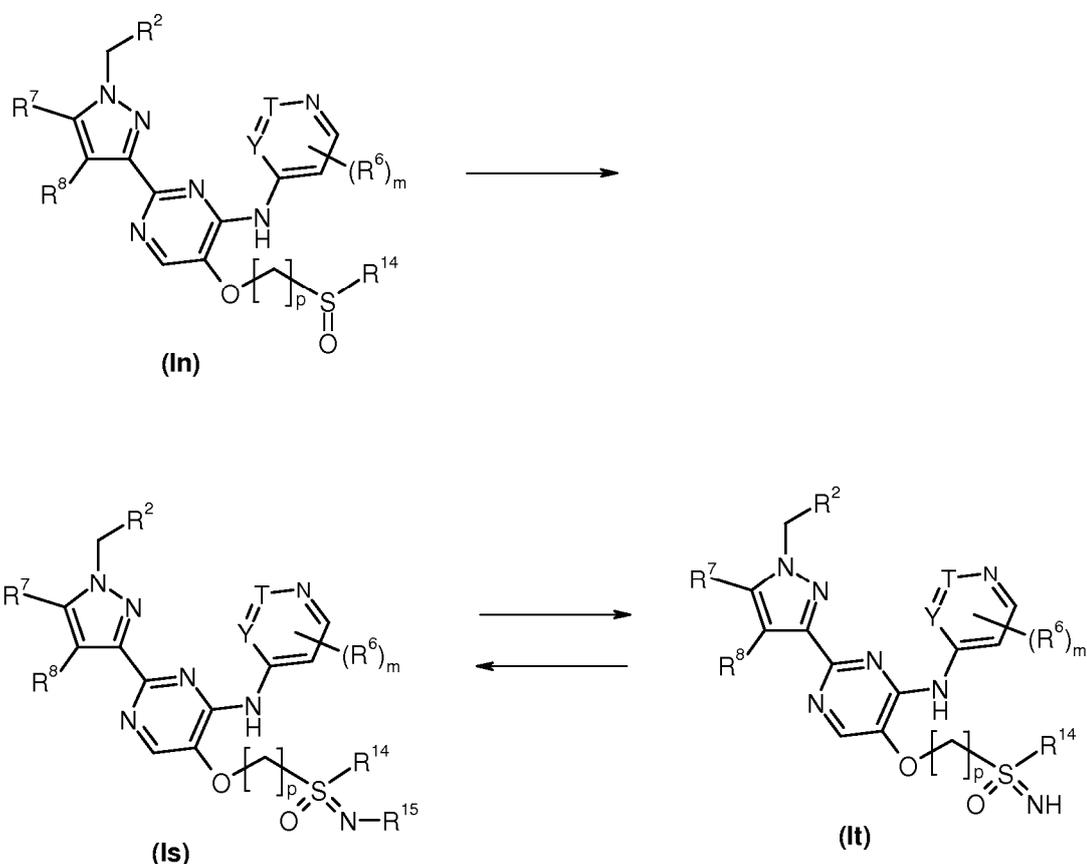
- 30 Los intermedios de fórmula general (Iq) se convierten en la fórmula (Ir) por tratamiento con amonio o una amina primaria o secundaria adecuados, tal como, por ejemplo, 2-aminoetilmetil sulfona, mediante la adición de una base adecuada, tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, con un agente de acoplamiento adecuado, tal como, por

ejemplo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperaturas de 0 °C al punto de ebullición del respectivo disolvente, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente.

- 5 Los compuestos que contienen sulfoximina pueden sintetizarse tanto por iminación de sulfuros (a) C. Bolm *et al*, Org. Lett. 2007, 9, 3809; b) C. Bolm y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 4888; c) J. M. Babcock, publicación de patente de Estados Unidos US2009/0023782) seguido de oxidación a *N*-cianosulfoximas y desprotección (a) C. Bolm *et al*, Org. Lett. 2007, 9, 3809; b) J. E. G. Kemp *et al*, Tet. Lett. 1979, 39, 3785; c) M. R. Loso *et al*, publicación de patente de Estados Unidos US2007/0203191; d) J. M. Babcock, patente de publicación de Estados Unidos US2009/0023782.) o mediante oxidación de sulfuros a sulfóxidos (véase, por ejemplo: (a) M. H. Ali *et al*, Synthesis 1997, 764; (b) M. C. Carreno, Chem. Rev. **1995**, 95, 1717; (c) I. Patel *et al*, Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6, 225; (d) N. Khair *et al*, Chem. Rev. 2003, 103, 3651) seguido de iminación del sulfóxido y desprotección (véase, por ejemplo: Bolm *et al*, Org. Lett. 2004, 6, 1305).

Los compuestos de fórmula general (es) y (It) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (In) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 15.

15 **Esquema 15**



- 20 *Esquema 15* Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Is) e (It), en la que R², R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, m, T e Y tienen el significado que se ha dado para la fórmula general (I), citada anteriormente, y p es un número entero de 1 a 6. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R², R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁵ puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

- 30 Los intermedios de fórmula general (In) pueden hacerse reaccionar a la sulfoximina protegida con una mezcla de reacción adecuada, tal como, por ejemplo 2,2,2-trifluoroacetamida, diacetato de yodobenceno y óxido de magnesio, con un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, dímero acetato de rodio(II), en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en un intervalo de temperaturas de 0 °C al punto de ebullición del respectivo

disolvente, preferentemente la reacción se realiza a temperatura ambiente para formar los compuestos protegidos. la desprotección puede realizarse en condiciones adecuadas, tal como, por ejemplo, en el caso de trifluoroacetato, una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato potásico, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, en un intervalo de temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente respectivo,

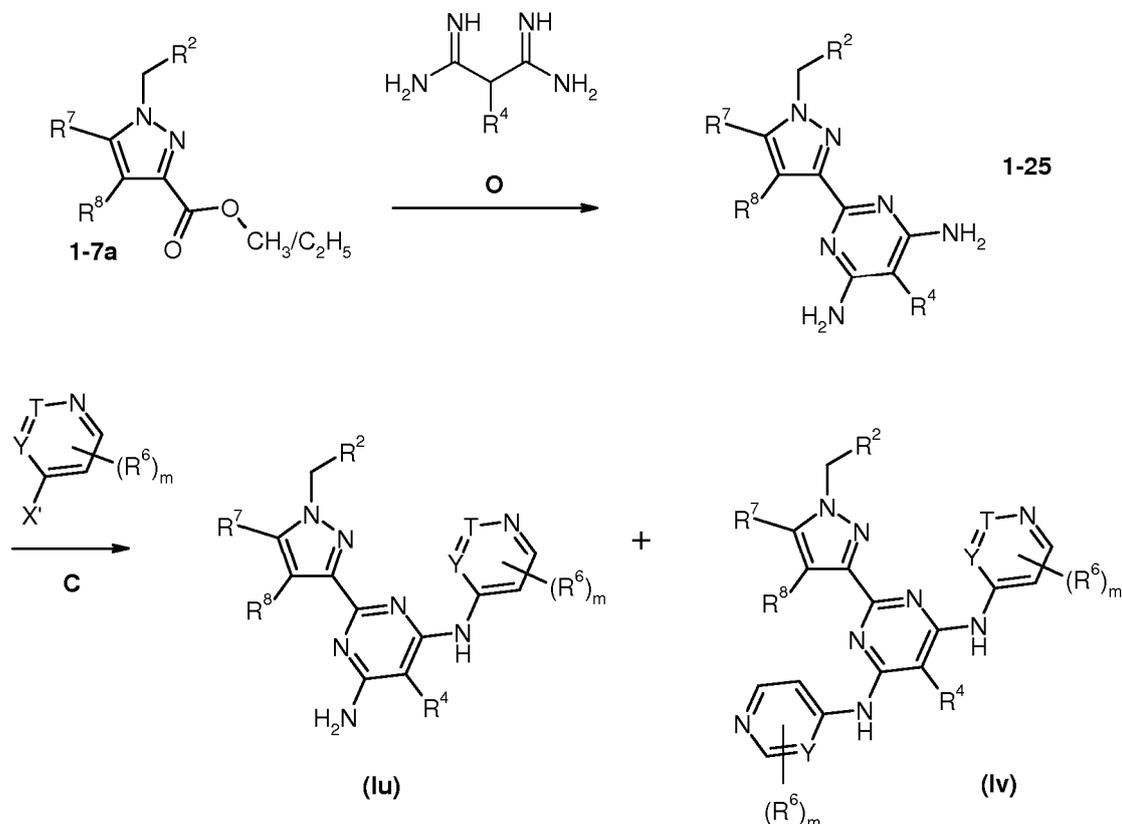
5 preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente para formar los compuestos de fórmula general (It). Las sulfoximinas de fórmula general (It) pueden *N*-funcionalizarse mediante diversos procedimientos para formar sulfoximinas de fórmula general (Is).

Para la preparación de sulfoximinas *N*-funcionalizadas, se conocen diversos procedimientos:

- 10 - Alquilación: véase, por ejemplo: a) U. Lucking *et al*, documento US 2007/0232632; b) C. R. Johnson, J. Org. Chem. 1993, 58, 1922; c) C. Bolm y col., Synthesis 2009, 10, 1601.
- Acilación: véase, por ejemplo: a) C. Bolm *et al*, Chem. Europ. J. 2004, 10, 2942; b) C. Bolm y col., Synthesis 2002, 7, 879; c) C. Bolm y col., Chem. Europ. J. 2001, 7, 1118.
- Arilación: véase, por ejemplo: a) C. Bolm *et al*, Tet. Lett. 1998, 39, 5731; b) C. Bolm y col., J. Org. Chem. 2000, 65, 169; c) C. Bolm y col., Synthesis 2000, 7, 911; d) C. Bolm y col., J. Org. Chem. 2005, 70, 2346; e) U. Lucking *et al*, documento WO2007/71455.
- 15 - Reacción con isocianatos: véase, por ejemplo: a) V. J. Bauer y col., J. Org. Chem. 1966, 31, 3440; b) C. R. Johnson y col., J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) S. Allenmark y col., Acta Chem. Scand. Ser. B 1983, 325; d) U. Lucking y col., documento US2007/0191393.
- Reacción con cloruros de sulfonilo: véase, por ejemplo: a) D. J. Cram y col., J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 7369; b) C. R. Johnson y col., J. Org. Chem. 1978, 43, 4136; c) A.C. Barnes, J. Med. Chem. 1979, 22, 418; d) D. Craig y col., Tet. 1995, 51, 6071; e) U. Lucking *et al*, documento US2007/191393.
- 20 - Reacción con cloroformatos: véase, por ejemplo: a) P. B. Kirby y col., documento DE2129678; b) D.J. Cram y col., J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2183; c) P. Stoss y col., Chem. Ber. 1978, 111, 1453; d) U. Lucking y col., documento WO2005/37800.

25 Los intermedios de fórmula general (1-7a), pueden convertirse en compuestos de fórmula general (Iu y Iv) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 16.

Esquema 16

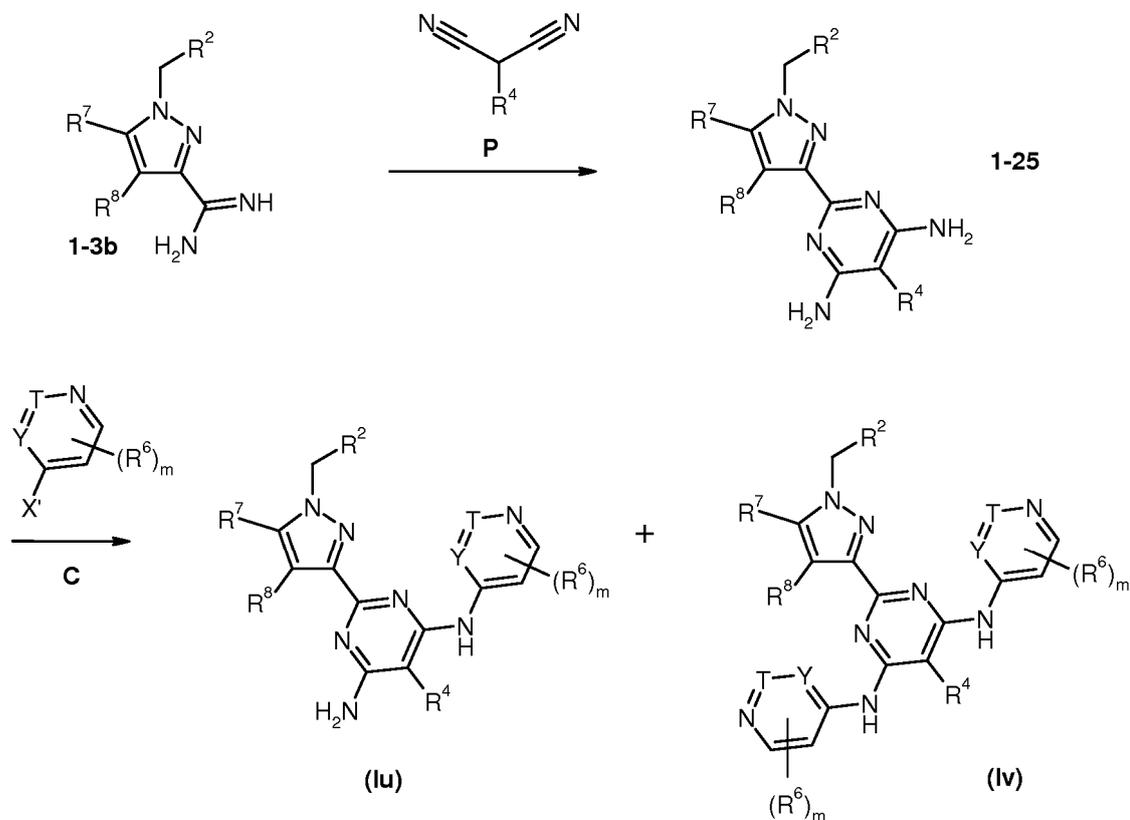


30 **Esquema 16** Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Iu) y (Iv), que son compuestos de fórmula general (I), en la que R², R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, T, Y y m tienen el mismo significado dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. R², R⁴, R⁶, R⁷, o R⁸ pueden conseguirse antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores,

- reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). Se describen ejemplos más específicos en los siguientes párrafos.
- 5 Los compuestos C y O están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la materia. En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. X' representa F, Cl, Br, I o un ácido borónico.
- 10 Un intermedio sustituido de manera adecuada (1-7a) puede hacerse reaccionar con una propanodiimidamida sustituida adecuada de fórmula general (O) en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, metilato de sodio a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a 150 °C, preferentemente la reacción se realiza en metanol hirviendo, para formar intermedios de fórmula general (1-25).
- 15 Los intermedios de fórmula general (1-25) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina o una 6-halopirimidina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina o 6-cloropirimidina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato potásico, un catalizador de paladio adecuado, tal como, por ejemplo, (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta- 1,4-dien-3-ona-paladio, un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano), puede añadirse. La reacción se realiza en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 100 °C para formar compuestos de fórmula general (Iu) y (Iv). Como alternativa, pueden utilizarse los siguientes catalizadores de paladio:
- 20
- 25 dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), opcionalmente con adición de los siguientes ligandos:
- 30 -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, rac-BINAP, 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfino)éter, tetrafluoroborato de di-*t*-butilmetilfosfonio, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-*t*-butilfenil)fosfito, tri-*o*-tolilfosfina o, favorablemente, (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis-(difenilfosfina).

Una ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (Iu) y (Iv), se describe en el Esquema 17.

Esquema 17



Esquema 17 Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (Iu) y (Iv), que son compuestos de fórmula general (I), en la que R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , T, Y y m tienen el mismo significado dado para la fórmula general (I), anteriormente citada. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , o R^8 pueden conseguirse antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los compuestos C y P están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, como es comprensible para un experto en la materia. En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. X' representa F, Cl, Br, I o un ácido borónico.

Los intermedios de fórmula general (1-3b) pueden hacerse reaccionar con propanodinitrilo sustituido adecuadamente de fórmula general (P), tal como, por ejemplo, metoxipropanodinitrilo en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 100 °C, para formar intermedios de fórmula general (1-25).

Los intermedios de fórmula general (1-13) pueden hacerse reaccionar con una 4-halopiridina o una 6-halopirimidina adecuada de fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina o 6-cloropirimidina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato potásico, un catalizador de paladio adecuado, tal como, por ejemplo, (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, 1'-binafteno-2,2'-diilbis(difenilfosfano), puede añadirse. La reacción se realiza en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se realiza a 100 °C para formar compuestos de fórmula general (Iu) y (Iv). Como alternativa, pueden utilizarse los siguientes catalizadores de paladio:

dímero de cloruro de aillpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), opcionalmente con adición de los siguientes ligandos:

-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, rac-BINAP, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-

difenilfosfinofenil)éter, tetrafluoroborato de di-t-butilmetilfosfonio, 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-t-butilfenil)fosfito, tri-o-tolilfosfina o, favorablemente, (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis-(difenilfosfina).

5 El experto en la técnica sabe que, si hay varios centros reactivos en un compuesto inicial o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos de manera temporal mediante grupos protectores para permitir que una reacción avance específicamente hacia el centro de reacción adecuado. Se encuentra una descripción detallada de la utilización de un gran número de grupos protectores probados, por ejemplo, en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan y purifican de una manera conocida *per se*, por ejemplo destilando el disolvente al vacío y recristalizando el residuo obtenido a partir de un disolvente adecuado o sometiéndolo a uno de los procedimientos de purificación habituales, tal como cromatografía en un material de soporte adecuado. Además, la HPLC preparativa de fase inversa de los 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 es suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o formiato por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, una sal de amonio por ejemplo. Las sales de este tipo pueden transformarse en su forma de base libre o de ácido libre, respectivamente, mediante diversos procedimientos conocidos por el experto en la técnica, o usarse como sales en los siguientes ensayos biológicos. Además, el procedimiento de secado durante el aislamiento de los compuestos de la presente invención puede no eliminar completamente las trazas de los codisolventes, tales como, especialmente, ácido fórmico o ácido trifluoroacético, para dar solvatos o complejos de inclusión. El experto en la técnica reconocerá qué solvatos o complejos de inclusión son aceptables para su uso en los siguientes ensayos biológicos. Debe apreciarse que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre, solvato, complejo de inclusión) de un compuesto de la presente invención tan aislado como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la que el compuesto puede aplicarse a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden obtenerse disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo una cetona, tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, 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 contiene el ácido o la base deseados, o al que se añade después el ácido o la base. El ácido o la base pueden emplearse en la preparación de la sal, dependiendo de si se refiere a un ácido o una base mono o polibásico y dependiendo de qué sal se desee, en una relación cuantitativa equimolar o una que difiere de la misma. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente de la sal o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas pueden convertirse en los compuestos libres los cuales, a su vez, pueden convertirse en sales. De este modo, las sales no aceptables farmacéuticamente, que pueden obtenerse, por ejemplo, como productos del procedimiento en la fabricación a escala industrial, pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos para el experto en la técnica. Los clorhidratos y el procedimiento utilizado en la sección de ejemplos se prefieren de manera especial.

40 Pueden obtenerse diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención por ejemplo, mediante síntesis asimétrica, utilizando compuestos de partida quirales en la síntesis y dividiendo las mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en la síntesis.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas pueden dividirse en enantiómeros puros y diastereoisómeros puros mediante procedimientos conocidos para el experto en la técnica. Preferentemente, las mezclas diastereoméricas se separan por cristalización, en particular cristalización fraccionada o cromatografía. Las mezclas enantioméricas pueden separarse, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente quiral auxiliar, volviendo a disolver los diastereómeros obtenidos y eliminando el agente quiral auxiliar. Como agentes quirales auxiliares pueden usarse, por ejemplo, ácidos quirales para separar bases enantioméricas tales como, por ejemplo, ácido mandélico y pueden usarse bases quirales para separar ácidos enantioméricos mediante la formación de sales diastereoméricas. Además, pueden formarse derivados diastereoméricos tales como ésteres diastereoméricos a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, utilizando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes quirales auxiliares. Además, pueden utilizarse complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar mezclas enantioméricas. Como alternativa, las mezclas enantioméricas pueden separarse utilizando columnas de separación quirales en cromatografía. Otro procedimiento adecuado para aislar enantiómeros es la separación enzimática.

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

Opcionalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sus sales u, opcionalmente, las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son habituales para el experto en la técnica.

Opcionalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sus *N*-óxidos. El *N*-óxido también puede introducirse mediante un intermedio. Los *N*-óxidos pueden prepararse tratando un precursor apropiado con un agente oxidante, tal como un ácido metacloroperbenzoico, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tal como de 0 °C a 40 °C, donde generalmente se prefiere la temperatura ambiente. Otros procedimientos correspondientes para formar *N*-óxidos son habituales para el experto en la técnica.

Utilidad comercial

Como se ha mencionado anteriormente, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben Bub1 de forma eficaz dando como resultado finalmente la muerte celular, por ejemplo, la apoptosis, y se pueden usar, por tanto, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias inadecuadas, o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o las respuestas inflamatorias celulares inadecuadas están mediadas por Bub1, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas y malignas, más específicamente tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o sus metástasis, especialmente tumores hematológicos, tumores sólidos y/o sus metástasis de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, cuello de útero, colon, ano, glándulas endocrinas (por ejemplo, tiroides y corteza adrenal), tumores endocrinos, endometrio, esófago, tumores gastrointestinales, células germinales, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, riñón, intestino delgado, tejido blando, estómago, piel, testículo, uretra, vagina y vulva, así como neoplasias malignas incluyendo los tumores primarios en dichos órganos y los tumores secundarios correspondientes en órganos distantes ("metástasis tumorales"). Los tumores hematológicos pueden ilustrarse, por ejemplo, por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, concretamente, enfermedad no de Hodgkins, leucemia mieloide crónica y aguda (LMC / LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de linfocitos T. Se incluyen también el síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, y cánceres de sitio primario desconocido así como neoplasias relacionadas con SIDA.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para el tratamiento de tumores de cuello de útero, mama, pulmón no microcítico, próstata, colon y melanoma, especialmente cáncer de cuello de útero, y/o sus metástasis, especialmente preferido para su tratamiento así como un procedimiento de tratamiento de tumores de cuello de útero, mama, pulmón no microcítico, próstata, colon y melanoma, especialmente cáncer de cuello de útero, y/o sus metástasis, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Un aspecto de la invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para el tratamiento del cáncer de cuello de útero así como un procedimiento de tratamiento del cáncer de cuello de útero que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la invención se refiere por tanto a un compuesto de fórmula general I o un *N*-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho *N*-óxido, tautómero o estereoisómero, particularmente una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos, tal como se describe y se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, especialmente para su uso en el tratamiento de una enfermedad.

Otro aspecto particular de la presente invención es, por tanto, el uso de un compuesto de fórmula general I, descrito anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para la profilaxis o tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o un trastorno sensible a la inducción de la muerte celular, por ejemplo, apoptosis.

El término "inadecuado" en el contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas", como se usa en el presente documento, se entiende que preferentemente significa una respuesta que es menor de, o mayor de lo normal, y que se asocia con, es responsable de, o da como resultado, la patología de dichas enfermedades.

Preferentemente, el uso es en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, especialmente el tratamiento, en el que las enfermedades son un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo. Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de tumores de cuello de útero, mama, pulmón no microcítico, próstata, colon y melanoma, especialmente cáncer de cuello de útero, y/o sus metástasis, especialmente preferido para su tratamiento. Un aspecto preferido es el uso de un compuesto de fórmula

(I) para la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer de cuello de útero especialmente preferido para su tratamiento.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento o un estereoisómero, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una de sus sales, particularmente una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una de sus mezclas, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en el que dicha enfermedad es un trastorno hiperproliferativo o un trastorno sensible a la inducción de la muerte celular, por ejemplo, la apoptosis. En una realización, la enfermedad es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo. En otra realización, la enfermedad es un tumor de cuello de útero, mama, pulmón no microcítico, próstata, colon y melanoma y/o sus metástasis. En un aspecto preferido, la enfermedad es un tumor de cuello de útero.

Procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos

La presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y las composiciones de la misma, para tratar trastornos hiperproliferativos de mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular y/o producir la muerte celular, por ejemplo, la apoptosis. El presente procedimiento comprende la administración a un mamífero que lo necesite, incluyendo un ser humano, de una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; etc. que es eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, soriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia benigna de la próstata (HBP), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, cerebro, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, de ojos, hígado, piel, de cabeza y cuello, tiroides, de paratiroides y sus metástasis a distancia. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a carcinoma del pulmón microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a glioma del tallo del cerebro y glioma hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y de testículo. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer de endometrio, de cuello uterino, de ovario, de vagina y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer de ano, colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, gástrico, de páncreas, rectal, de intestino delgado y de glándulas salivares.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cáncer de vejiga, de pene, riñón, de pelvis renal, uretra, uretral y cánceres renales papilares humano.

Los cánceres de ojo incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular.

Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de las células de Merkel y cáncer de piel sin melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer de laringe, de hipofaringe, de nasofaringe, de orofaringe, cáncer de labio y cavidad oral y cáncer de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y raioblastoma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.

Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La expresión "que trata" o "tratamiento" tal como se indica a lo largo del presente documento se usa de manera convencional, por ejemplo, para la administración o el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar la afección de, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Procedimientos de tratamiento de trastornos de cinasa

5 La presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados con actividad anómala de cinasa mitógena extracelular, que incluyen, aunque no de forma limitativa, ictus, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjertos, choque séptico o asma.

10 Las cantidades eficaces de compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar tales trastornos, incluyendo aquellas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en la sección de antecedentes anteriormente. Sin embargo, tales cánceres y otras enfermedades se pueden tratar con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

15 La frase "actividad de cinasa anómala" o "actividad de tirosina cinasa anómala", incluye cualquier expresión o actividad anómala de los genes que codifican la cinasa o de los polipéptidos que codifican. Los ejemplos de tal actividad anómala, incluyen, entre otras, la expresión en exceso de los genes o polipéptidos; la amplificación génica; mutaciones que producen actividad cinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones génicas, deleciones, sustituciones, adiciones, etc.

20 La presente invención también proporciona procedimientos para inhibir una actividad cinasa, especialmente de cinasa mitógena extracelular, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) de los mismos y formas diaestereoisómeras de los mismos. La actividad cinasa puede estar inhibida en células (por ejemplo, *in vitro*) o en las células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano que necesite tratamiento.

Procedimientos de tratamiento de trastornos angiogénicos

25 La presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con una angiogénesis excesiva y/o anómala.

30 La expresión inapropiada y ectópica de angiogénesis puede ser deletérea para un organismo. Una serie de afecciones patológicas se asocian con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana isquémica, y retinopatía de la prematuridad [Aiello y col. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer y col. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], degeneración macular relacionado con la edad [AMD, del inglés *age-related macular degeneration*; véase, Lopez y col. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855], glaucoma neovascular, soriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), restenosis, restenosis de la endoprótesis, restenosis del injerto vascular, etc. Además, el aumento del suministro de sangre asociado con el tejido canceroso y neoplásico, fomenta el crecimiento, lo que lleva a un agrandamiento rápido del tumor y a metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para células renegadas, fomentando la metástasis y la consecuente proliferación del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos de angiogénesis mencionados anteriormente, por ejemplo, inhibiendo y/o reduciendo la formación de vasos sanguíneos; mediante la inhibición, el bloqueo, la reducción, la disminución, etc. de la proliferación de células endoteliales u otros tipos implicados en la angiogénesis, así como provocando la muerte celular o apoptosis de tales tipos celulares.

Preferentemente, las enfermedades de dicho procedimiento son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o sus metástasis.

45 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y prevención, por ejemplo, profilaxis, especialmente en el tratamiento del crecimiento y las metástasis tumorales, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

50 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para los fines de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita un tratamiento para la afección o enfermedad particular.

Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están comprendidas de un vehículo o auxiliar farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, de la presente invención.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un auxiliar farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de una enfermedad mencionada anteriormente, especialmente para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

5 Un vehículo o auxiliar farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad eficaz del principio activo, de manera que cualquier efecto secundario atribuible al portador no vicia los efectos beneficiosos del principio activo. Los vehículos y auxiliares son cualquier tipo de aditivos que ayuda a que la composición sea adecuada para su administración.

10 Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferentemente aquella cantidad que produce un resultado o ejerce la influencia prevista en la afección concreta que se está tratando.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos o auxiliares farmacéuticamente eficaces bien conocidos en la materia que usan cualquiera de las formas eficaces de dosificación unitaria convencional, incluyendo las preparaciones de liberación inmediata, lenta y controlada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

15 Para administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, comprimidos bucodispersables, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones y pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólida pueden ser una cápsula convencional de tipo gelatina de envoltura dura o blanda que contiene auxiliares, por ejemplo, tensioactivos,
20 lubricantes y rellenos inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden comprimir con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la disgregación y disolución del comprimido tras la administración tales como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación del comprimido y a prevenir la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y punzones del comprimido, por ejemplo, talco, ácido esteárico, o magnesio, calcio o estearato de cinc, tintes, agentes colorantes, y agentes aromatizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria o aromatizante de cereza, destinados a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en
25 las formas de dosificación líquida oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, tanto con, como sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes otros materiales diversos como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas se pueden revestir con goma laca, azúcar o ambos.

35 Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el principio activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o agentes humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Pueden estar también presentes excipientes adicionales, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxitileno sorbitán.
45 Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo,
50 cera de abeja, parafina sólida o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente y un conservante, tal como
55 metilparabenos y propilparabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto en, preferentemente, un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido

estéril o una mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones azucaradas relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles tales como polietilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos ilustrativos de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de la presente invención son los de origen del petróleo, animal, vegetal, o de origen sintético, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, petrolato y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de ácidos grasos de metales alcalinos, amonio, y trietanolamina y detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfonatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietileno-oxipropileno) u óxido de etileno o copolímeros de óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de la presente invención contendrán típicamente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 25 % en peso del principio activo en solución. Los conservantes y los tampones también se pueden usar ventajosamente. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, del inglés hydrophile-lipophile balance) preferentemente desde aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación preferentemente oscila desde aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tiene el anterior HLB o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Los ejemplos ilustrativos de tensioactivos usado en formulaciones parenterales son la clase de los ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido etileno con una base hidrofóbica, formado por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables. Tales suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxoetileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etiloneoxacetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución estéril inyectable o una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico por vía parenteral. Los diluyentes o solventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa. Además, los aceites fijos estériles se emplean de manera convencional como disolventes o medios de suspensión. A tal fin, se puede emplear cualquier aceite suave, fijo incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también se puede administrar en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero es líquido a temperatura rectal y por tanto se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral incluyen microesferas poliméricas liposomales, y formulaciones de geles poliméricos que se conocen en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica para el paciente mediante un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y el uso de dispositivos de suministro mecánico para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocido en la materia. Las técnicas directas para la administración, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro implican normalmente la colocación de un catéter de suministro de fármaco en el sistema ventricular del paciente para puentear la barrera hematoencefálica. Uno de tales sistemas de suministro implantables, usados para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 5.011.472, presentada el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes convencionales de composición farmacéuticamente aceptables, referidos de manera general como vehículos o diluyentes, tal como se necesite o se desee. Se pueden utilizar los procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiada.

5 Tales ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora al presente documento a modo de referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que se pueden usar como apropiados para formular la composición para su vía de administración prevista incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

15 agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón activo);

20 propulsores de aerosol (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ y CCIF₃);

agentes de desplazamiento de aire -los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, nitrógeno y argón;

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propil parabeno, benzoato de sodio);

25 conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de benctonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutano, fenol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

30 materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a polímeros de bloque, gomas naturales y sintéticas, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes tamponadores (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y dihidrato de citrato de sodio);

35 agentes de vehículo (los ejemplos incluyen pero no se limitan a jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro sódico bacteriostática y agua bacteriostática para inyección);

agentes quelantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético);

colorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a FD&C Rojo N.º 3, FD&C Rojo N.º 20, FD&C Amarillo N.º 6, FD&C Azul N.º 2, D&C Verde N.º 5, D&C Naranja N.º 5, D&C Rojo N.º 8, caramelo y rojo de óxido férrico);

40 agentes clarificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

agentes encapsulantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a gelatina y acetato ftalato de celulosa),

45 aromatizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);

humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glicerol, propilenglicol y sorbitol); agentes levigantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite mineral y glicerona);

aceites (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

- bases de ungüentos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, ungüento hidrófilo, ungüento de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrofílico, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);
- 5 potenciadores de penetración (suministro transdérmico) (los ejemplos incluyen pero no se limitan a monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes monovalentes o polivalentes, alcoholes de grasas saturadas o insaturadas, ésteres de grasas saturadas o insaturadas, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados del fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas),
- plastificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol);
- 10 disolventes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua potable, agua para inyecciones, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- agentes de refuerzo (los ejemplos incluyen pero no se limitan a alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases de supositorios (los ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- 15 tensioactivos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitán);
- agentes de suspensión (los ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);
- 20 agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- antiadherentes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio y talco);
- 25 aglutinantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);
- diluyentes de comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);
- 30 agentes de recubrimiento de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca);
- excipientes de compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico);
- 35 disgregantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, gicolato sódico de almidón y almidón);
- fluidificante de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- lubricantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);
- 40 opacantes de comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de titanio);
- agentes de pulido de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de carnaúba y cera blanca);
- agentes espesantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);
- agentes de tonicidad (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dextrosa y cloruro sódico);
- 45 agentes de aumento de viscosidad (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y
- agentes humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a heptadecaetileno oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitol y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

Solución i.v. estéril: Se puede preparar una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención usando agua estéril inyectable, y se ajusta el pH si es necesario. La solución se diluye para la administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa estéril al 5 % y se administra como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos.

Polvo liofilizado para administración i.v.: Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300-3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina estéril inyectable o dextrosa al 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que posteriormente se diluye con solución salina o dextrosa al 5 % a 0,2-0,4 mg/ml y se administra bien con bolo de IV o mediante infusión de IV durante 15-60 minutos.

Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente solución o suspensión, para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de la presente invención
5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica
4 mg/ml de TWEEN 80
9 mg/ml de cloruro sódico
9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de cubierta dura: Se prepara un gran número de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de dos piezas de gelatina dura, cada una con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda: Se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El principio activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicamento miscible en agua.

Comprimidos: Se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación es 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción.

Cápsulas/comprimidos de liberación inmediata: Estas son formas sólidas de dosificación oral preparadas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para disolución inmediata y suministro del medicamento. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene ingredientes tales como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólidos o comprimidos oblongos mediante técnicas de liofilización y extracción en estado sólido. Los compuestos del fármaco se pueden comprimir con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

Dosis y administración

Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, se puede determinar fácilmente la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de principio activo a administrarse en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar de manera amplia de acuerdo con tales consideraciones como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período del tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado y la naturaleza y la importancia de la afección tratada.

La cantidad total de principio activo a administrar variará generalmente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Las pautas de dosificación clínicamente útiles variarán desde una dosificación de una a tres veces al día a una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" en el que un paciente no se medica con un fármaco durante un determinado período de tiempo, puede ser beneficioso para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de principio activo y se puede administrar una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosificación diaria media para la administración mediante inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de las técnicas de infusión serán preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg del peso corporal total.

5 El régimen de dosificación rectal diario medio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario medio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario medio será preferentemente de 0,1 a 200 mg administrado entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario medio será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

10 Por supuesto, el régimen de dosificación específico inicial y continuo para cada paciente variará dependiendo de la naturaleza y gravedad de la afección según lo determinado por el médico de asistencia, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable o composición del mismo se puede determinar por los expertos en la materia usando pruebas de tratamiento convencionales.

Tratamientos combinados

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno u otros agentes farmacéuticos más donde la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. Los agentes farmacéuticos combinados pueden ser otros agentes que tengan efectos antiproliferativos tales como para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o sus metástasis y/o agentes para el tratamiento de efectos secundarios indeseados. La presente invención se refiere también a tales combinaciones.

20 Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, aquellos compuestos reconocidos para usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman (Novena edición), editor Molinoff y col., publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorporan al presente documento por referencia, especialmente, agentes anticancerígenos (quimioterapéuticos) como se ha definido anteriormente. La combinación puede ser una combinación no fija o una combinación de dosis fija como pueda ser el caso.

25 Los procedimientos para probar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por los expertos en la materia.

Los experimentos de prueba de ejemplo descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

30 Como se apreciará por los expertos en la técnica, la invención no está limitada a las realizaciones concretas descritas en el presente documento, pero cubre todas las modificaciones de dichas realizaciones que se encuentran comprendidas en el espíritu y el ámbito de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

35 Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle, sin restringirla. Se pueden preparar compuestos adicionales de acuerdo con la invención, de los que no se describe explícitamente la preparación, de una manera análoga.

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

40 El término "de acuerdo con" en la sección experimental se utiliza en el sentido que se utilizará el procedimiento mencionado "de forma análoga a".

Parte experimental

La siguiente tabla enumera las abreviaturas utilizadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos y Ejemplos intermedios en la medida en que no se explican en el cuerpo del texto.

Abreviatura	Significado
br	ancho
Cl	ionización química
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DAD	detector de matriz de diodos
DCM	diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

(continuación)

Abreviatura	Significado
ELSD	Detector de dispersión de luz por evaporación
equiv.	equivalente
ESI	ionización por electronebulización (ES)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC-MS	cromatografía líquida con espectrometría de masas
m	multiplete
EM	espectrometría de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm. Los desplazamientos químicos se corrigieron ajustando la señal DMSO a 2,50 ppm utilizando a menos que se indique otra cosa.
PDA	fotomatriz de diodos
PoraPak™;	una columna de HPLC disponible en Waters
c	cuadruplete
t.a. o ta	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención (como se mide con HPLC o UPLC) en minutos
s	singlete
SM	material de partida
SQD	detector cuadrupolar simple
t	triplete
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento

Otras abreviaturas tienen sus significados habituales *per se* para el experto en la técnica. Los diversos aspectos de la invención descritos en la presente solicitud se ilustran en los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la presente invención de ninguna manera.

5 Descripciónes experimentales específicas

Las formas de pico de la RMN en las siguientes descripciones experimentales específicas se indican tal como aparecen en el espectro, no se han considerado posibles efectos de orden superior. Las reacciones que emplean irradiación por microondas pueden llevarse a cabo con un horno microondas Biotage Initiator@ opcionalmente equipado con una unidad robótica. Los tiempos de reacción indicados que emplean calentamiento de microondas están destinados a entenderse como tiempos de reacción fijos después de alcanzar la temperatura de reacción indicada. Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de los compuestos orgánicos se conoce bien por el experto en la materia y puede haber diversas maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria ninguna purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden retirarse utilizando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante cromatografía, particularmente cromatografía en columna ultrarrápida, usando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice preenvasados, *por ejemplo* de Separtis tal como gel de sílice Isolute® Flash o gel de sílice Isolute® Flash NH₂ junto con un autopurificador Isolera® (Biotage) y eluyentes tales como gradientes de, por ejemplo, hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa usando por ejemplo un autopurificador Waters equipado con detector de matriz de diodos y/o un espectrómetro de masas de ionización por electronebulización junto con una columna de fase inversa preenvasada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amonio acuoso. En algunos casos, los procedimientos de purificación tal como se han descrito anteriormente cuyos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en la forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o formiato por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, una sal de amonio por ejemplo. Una sal de este tipo puede transformarse en su forma tanto de base libre como de ácido libre, respectivamente, mediante diversos procedimientos conocidos por el experto en la técnica, o usarse como sales en los siguientes ensayos biológicos. Debe apreciarse que la forma específica (*por ejemplo* sal, base libre, etc) de un compuesto de la presente invención tan aislada como se ha descrito en el presente documento no es necesariamente la única forma en la que el compuesto puede aplicarse a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

Los rendimientos de porcentaje indicados en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se

usó en la cantidad molar más baja. Las soluciones y líquidos sensibles al aire y la humedad se transfirieron mediante una jeringa o cánula, y se introdujeron en recipientes de reacción a través de un septo de caucho. Se usaron disolventes y reactivos de calidad comercial sin purificación adicional. La expresión "concentrado al vacío" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a una presión mínima de aproximadamente 2 kPa (15 mmHg). Todas las temperaturas se indican sin corregir en grados Celsius (°C).

Para que la presente invención pueda comprenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son únicamente para fines de ilustración y no deben interpretarse como limitantes del ámbito de la invención de ninguna manera. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

10 Condiciones de LC-MS analítica

Los datos de la LC-MS proporcionados en las siguientes descripciones experimentales específicas se refieren (a menos que se indique otra cosa) a las siguientes condiciones:

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Director de disolventes binario, Director/Organizador de muestras, Director de columna, PDA, ELSD, SQD 3001 o ZQ4000
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm
Disolvente:	A1 = agua + 0,1 % vol. de ácido fórmico (99 %) A2 = agua + 0,2 % vol. amoniaco (32 %)
	B1 = acetonitrilo
Gradiente:	de 0-1,6 min de B al 1-99 %, de 1,6-2,0 min de B al 99 %
Flujo:	0,8 ml/min
Temperatura:	60 °C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	Intervalo de exploración DAD 210-400 nm -> Tabla de picos
	ELSD
Procedimientos:	EM IEN+, ESI- Switch -> varios rangos de exploración (Encabezado del informe) Procedimiento 1: A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_100_1000.flp Procedimiento 2: A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000.flp Procedimiento 3: A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_2000.flp Procedimiento 4: A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000_BasicReport.flp Procedimiento 5: A2 + B1 = C:\MassLynx\NH ₃ _Mass_100_1000.flp Procedimiento 6: A2 + B1 = C:\MassLynx\NH ₃ _Mass_160_1000_BasicReport.flp

Condiciones de HPLC preparativa

"Purificación por HPLC preparativa" en las siguientes descripciones experimentales específicas siguientes se refiere (a menos que se indique otra cosa) a las siguientes condiciones:

Condiciones analíticas (condiciones pre- y postanalíticas: Procedimiento B):

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Director de disolventes binario, Director/Organizador de muestras, Director de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity BEH C18 1.7 50x2,1 mm
Disolvente:	A = agua + 0,1 % vol. de ácido fórmico (99 %)
	B = acetonitrilo
Gradiente:	de 0-1,6 min de B al 1-99 %, de 1,6-2,0 min de B al 99 %
Flujo:	0,8 ml/min
Temperatura:	60 °C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	intervalo de exploración DAD 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD
Procedimientos:	Pureza_pre.flp Pureza_post.flp

Preparación:

Sistema:	Waters Autopurificationsystem: Bomba 2545, Director de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18, 5 µm, 100 x 30 mm
Disolvente:	A = agua + 0,1 % vol. de ácido fórmico (99 %)
	B = acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min de B al 1 %, de 1-8 min de B al 1-99 %, de 8-10 min de B al 99 %
Flujo:	50 ml/min
Temperatura:	TR
Solución:	máx. 250 mg / 2,5 ml sulfóxido de dimetilo o DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	intervalo de exploración DAD 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

Condiciones de HPLC quiral

Si no se especifica de otro modo, los datos de HPLC quiral dados en las descripciones experimentales específicas se refieren a las siguientes condiciones:

5 **Condiciones analíticas:**

Sistema:	Dionex: Bomba 680, ASI 100, Waters: Detector UV 2487
Columna:	Chiralpak IC, 5 µm, 150 x 4,6 mm
Disolvente:	hexano / etanol 80:20 + dietilamina al 0,1 %
Flujo:	1,0 ml/min
Temperatura:	25 °C
Solución:	1,0 mg/ml de etanol/metanol 1:1
Inyección:	5,0 µl
Detección:	UV 280 nm

Preparación:

Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep, DLA, MWD, Prep FC, ESA: Corona
Columna:	Chiralpak IC, 5 µm, 250 x 30 mm
Disolvente:	hexano / etanol 80:20 + dietilamina al 0,1 %
Flujo:	40 ml/min
Temperatura:	TR
Solución:	660 mg / 5,6 ml de etanol
Inyección:	8 x 0,7 ml
Detección:	UV 280 nm

Condiciones de cromatografía en columna ultrarrápida

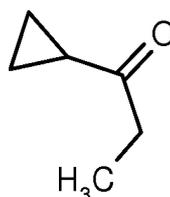
10 "Purificación por cromatografía en columna (ultrarrápida)" tal como se indica en las siguientes descripciones experimentales específicas se refiere al uso de un sistema de purificación Biotage Isolera. Para las especificaciones técnicas véase "Biotage product catalogue" en www.biotage.com.

Determinación de las condiciones de rotación óptica

Las rotaciones ópticas se midieron en sulfóxido de dimetilo a una longitud de onda de 589 nm, 20 °C, concentración 1,0000 g/100 ml, tiempo de integración 10 s, espesor de la película 100,00 mm.

Ejemplos15 **Intermedios sintéticos****Intermedio 1-1-1**

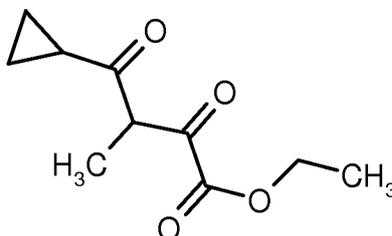
Preparación de 1-ciclopropilpropan-1-ona



- 198 ml de una solución de bromuro de etilmagnesio 3 M en éter dietílico (596 mmol, 1,0 equiv.) se enfriaron a 0 °C y 44,2 ml de ciclopropanocarbonitrilo disueltos en 80 ml de éter dietílico seco se añadieron gota a gota. La mezcla se agitó a reflujo durante 6 horas. Se hidrolizó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se agitó durante 24 horas a ta. La suspensión resultante se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío (a una temperatura de baño de 40 °C y 600 mbar). La destilación al vacío del producto en bruto proporcionó 36,9 g (376 mmol, 63 %) del compuesto diana analíticamente puro.
- ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,73 - 0,84 (m, 4H), 0,91 (t, 3H), 1,91 - 2,02 (m, 1H), 2,52 (c, 2H).

Intermedio 1-2-1

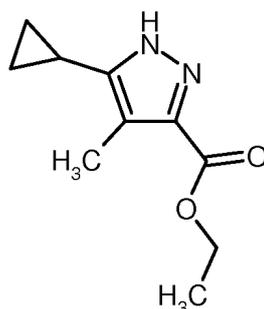
- 10 Preparación de 4-ciclopropil-3-metil-2,4-dioxobutanoato de etilo



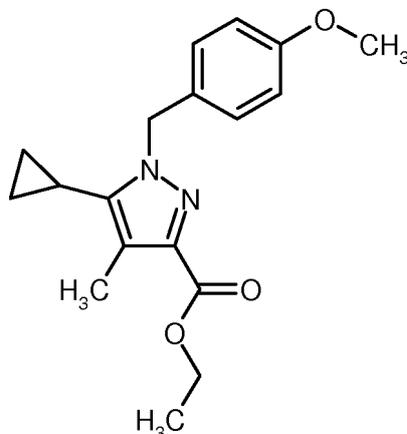
- Se añadieron 165 ml de una solución 1 M de amida de bis(trimetilsilil)lito en THF (166 mmol, 1,10 equiv.) a 500 ml de éter dietílico y se enfriaron hasta - 78 °C. Se disolvieron 14,8 g de 1-ciclopropilpropan-1-ona **1-1-1** (150 mmol, 1,0 equiv.) en 100 ml de éter dietílico y se añadieron gota a gota a - 78 °C. La mezcla se agitó durante una hora a - 78 °C y después se añadieron 24,5 ml de oxalato dietilo (180 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 24 horas a ta. Se añadieron 500 ml de solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M y la mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre un filtro de sílica y se concentró al vacío para proporcionar 27,2 g (137 mmol, 91 %) del compuesto diana en forma de producto en bruto. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Intermedio 1-3-1

- Preparación de 5-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



- A 10,0 g de 4-ciclopropil-3-metil-2,4-dioxobutanoato de etilo **1-2-1** (51 mmol, 1,0 equiv.) en 100 ml de etanol se le añadieron 3,16 g de hidrato de hidrazina (80 %, 50,4 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de éter dietílico y se añadieron 50 ml de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico. Después de agitar durante 2 horas a ta el producto se retiró por filtración y se secó a 40 °C al vacío para proporcionar 7,40 g (32 mmol, 63 %) del compuesto diana analíticamente puro. El clorhidrato se suspendió en diclorometano y se añadió solución de hidrogenocarbonato sódico. La suspensión se agitó durante 30 min, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío.
- ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,62 - 0,72 (m, 2H), 0,81 - 0,87 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 1,69 - 1,83 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 4,21 (c, 2H)

Intermedio 1-4-1Preparación de 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo

5 7,75 g de 5-ciclopropil-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo 1-3-1 (40 mmol, 1,0 equiv.) en 97 ml de THF se enfriaron a 0 °C y se añadieron 1,91 g de hidruro sódico (60 %, 48 mmol, 1,2 equiv.) en porciones pequeñas. La suspensión resultante se agitó durante 5 min. Se añadieron lentamente 8,83 g de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (44 mmol, 1,1 equiv., disponible en el comercio). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y el THF se evaporó al vacío. El residuo acuoso se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío.

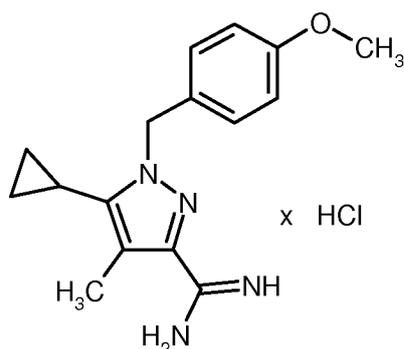
10 El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 8,32 g (22 mmol, 56 %) del compuesto diana 85 % puro.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,53 - 0,59 (m, 2H), 0,86 - 0,97 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,39 - 1,57 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,80 - 6,91 (m, 2H), 7,04 - 7,08 (m, 2H).

15 El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento a partir del material de partida indicado (SM = material de partida):

1-4-2 SM=1-3-1 y CAS 19788-37-5		5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,59 - 0,68 (m, 2H), 0,92 - 1,03 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 1,53 - 1,60 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 5,20 (s, 2H).
1-4-3 SM=1-3-1 y CAS 944059-14-7 con 0,1 equiv. de tassuimio suimiodide y 3,0 equiv. de carbonato de cesio, agitado a ta durante una noche		5-ciclopropil-4-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo	¹ H-RMN (300MHz, cloroformo-d): δ [ppm] = 0,73 (m, 2 H) 1,08 (m, 2 H) 1,40 (t, 3 H) 1,65 (m, 1H) 2,30 (s, 3H) 2,53 (s, 3H) 4,41 (c, 2H) 5,68 (s, 2H).

Intermedio 1-5-1Preparación de clorhidrato de 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboximidamida 1:1



Se suspendieron 3,65 g de cloruro de amonio (68,3 mmol, 7,0 equiv.) en 10 ml de tolueno seco en atmósfera de argón y se enfrió en un baño a 0 °C de temperatura. Se añadieron gota a gota 34,1 ml de una solución de trimetilaluminio 2 M en heptano (68,3 mmol, 7,0 equiv.). La mezcla se agitó a ta hasta la desaparición de los gases. Se disolvieron 3,07 g de 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo 1-4-1 (9,76 mmol, 1,0 equiv.) en 22 ml de tolueno seco y se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó durante 24 horas en un baño a 80 °C de temperatura. La mezcla se enfrió con un baño de hielo a una temperatura de baño de 0 °C, Se añadieron 19,8 ml de metanol y se agitó durante una hora a ta. La suspensión resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para dar 1,78 g (5,22 mmol, 53 %) del producto en bruto puro al 94 % que se usó sin purificación adicional.

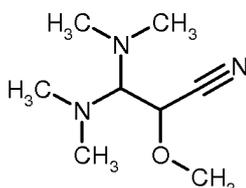
¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,55 - 0,59 (m, 2H), 0,95 - 0,99 (m, 2H), 1,48 - 1,58 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,83 - 6,90 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 8,61 - 9,12 (m, 3H).

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento a partir del material de partida indicado (SM = material de partida):

1-5-2 SM = 1-4-2		Clorhidrato de 5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1H-pirazol-3-carboximidamida 1:1	¹ H-RMN (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,55 - 0,67 (m, 2H), 0,91 - 1,03 (m, 2H), 1,46 - 1,64 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,03 (s a., 4H).
1-5-3 SM = 1-4-3		Clorhidrato de 5-ciclopropil-4-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1H-pirazol-3-carboximidamida (1:1)	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,65 - 0,72 (m, 2H), 0,97 - 1,06 (m, 2H), 1,67 - 1,78 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 8,32 (s, 2H).

15 Intermedio 1-6-1

Preparación de 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo

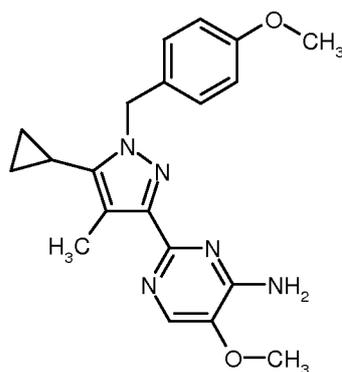


Se agitaron 360 g de 1-*terc*-butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametilmetanodiamina (reactivo de Brederick) (2068 mmol, 1 equiv.) y 150 g de metoxiacetonitrilo (2068 mmol, 1,0 equiv.) durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por destilación al vacío (0,9 mbar; pe 60 - 65 °C) para producir 117 g (683 mmol, 33 %) del compuesto diana analíticamente puro en forma de un líquido de color amarillento.

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 2,23 (s, 6H), 2,29 (s, 6H), 3,23 (d, 1H), 3,36 - 3,41 (s, 3H), 4,73 (d, 1H).

Intermedio 1-7-1

Preparación de 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina



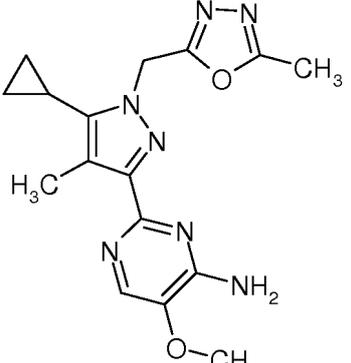
10 Se suspendieron 5,41 g de clorhidrato de 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboximidamida 1:1, 1-5-1, (16,9 mmol, 1,0 equiv.) en 60 ml de 3-metil-1 butanol seco. Se añadieron 0,33 ml de piperidina (3,3 mmol, 0,2 equiv.) y 4,04 g de 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo 1-6-1 (23,6 mmol, 1,4 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 24 horas a temperatura de baño de 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 1,03 g (2,7 mmol, 16 %) del compuesto diana 96 % puro.

15 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 0,53 - 0,58 (m, 2H), 0,86 - 0,93 (m, 2H), 1,39 - 1,56 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,63 (s a, 2H), 6,80 - 6,91 (m, 2H), 7,03 - 7,08 (m, 2H), 7,83 (s, 1H).

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento a partir del material de partida indicado (MP = material de partida):

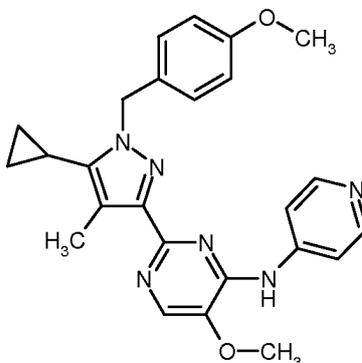
<p>1-7-2 SM = 1-5-2, 1-6-1</p>		<p>2-[5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina</p> <p>¹H-RMN (300MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,52 - 0,71 (m, 2H), 0,87 - 1,03 (m, 2H), 1,44 - 1,63 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,60 (s a., 2H), 7,83 (s, 1H).</p>
------------------------------------	--	--

(continuación)

<p>1-7-3 SM = 1-5-3, 1-6-1</p>		<p>2-[5-ciclopropil-4-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina</p>	<p>LC-MS (condiciones básicas): tiempo de retención : 0,84 min MS ES⁺: 342,2 [M+H]⁺</p>
------------------------------------	---	--	---

Intermedio 1-8-1

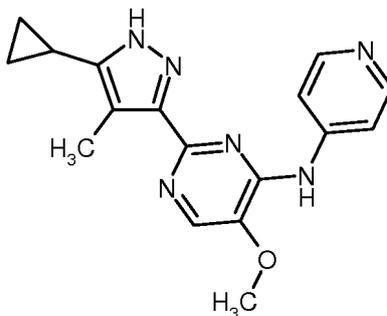
Preparación de 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



- 5 Se suspendieron 1,03 g de 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina **1-7-1** (2,82 mmol, 1,0 equiv.) en 11 ml de DMF seco. Se añadieron 603 mg clorhidrato de 4-bromopiridina (3,1 mmol, 1,1 equiv.), 2,76 g de carbonato de cesio (8,46 mmol, 3,0 equiv.), 63 mg de acetato de paladio (II) (0,282 mmol, 0,1 equiv.) y 245 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,42 mmol, 0,15 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro de silicona, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para dar 930 mg (1,9 mmol, 69 %) del compuesto diana 93 % puro.
- 10 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,55 - 0,65 (m, 2H), 0,92 - 0,98 (m, 2H), 1,47 - 1,63 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,79 - 6,93 (m, 2H), 7,17 - 7,22 (m, 2H), 8,01 - 8,12 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,29 - 8,38 (m, 2H), 9,27 (s, 1H).
- 15

Intermedio 1-9-1

Preparación de 2-(5-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



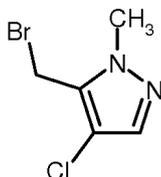
- 20 Se disolvieron 880 mg de 2-[5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina **1-8-1** (2,0 mmol, 1,0 equiv.) en 7,8 ml de 1,2-dicloroetano seco. Se añadieron 4,6 ml de ácido trifluoroacético (60 mmol, 30 equiv.) y 1,8 ml de ácido trifluorometanosulfónico (20 mmol, 10 equiv.) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 h. Se añadió lentamente solución de hidróxido sódico 2 M a 0 °C. El sólido se

retiró por filtración, se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 637 mg (1,96 mmol, 98 %) del compuesto diana 99 % puro.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ[ppm]= 0,60 - 0,91 (m, 4H), 1,69 - 1,90 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,96 (s a., 2H), 8,23 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 9,29 (s, 1H), 12,54 (s a., 1H).

5 Intermedio 1-10-1

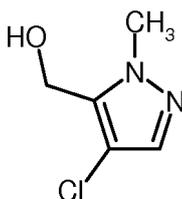
Preparación de 5-(bromometil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol



10 Se disolvieron 190 mg de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol **1-11-1** (1,3 mmol, 1,0 equiv.) en 12,5 ml de diclorometano. Se añadieron 473 mg de tetrabromometano (1,43 mmol, 1,1 equiv.) y 850 mg de trifetilfosfina unida a poliestireno (3,24 mmol, 1,6 mmol/g, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El polímero se retiró por filtración, se lavó con metanol y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Intermedio 1-11-1

Preparación de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol

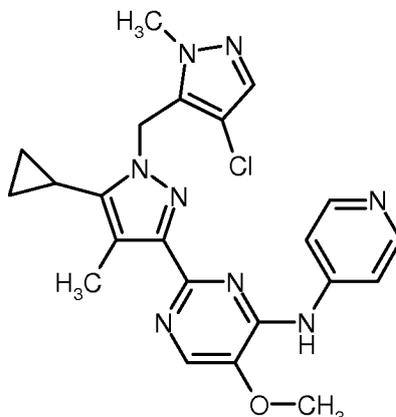


15 Se añadieron 667 mg de borohidruro sódico (17,6 mmol, 3,0 equiv.) en 30 ml de THF. Se añadieron 850 mg de 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (CAS: 902837-61-0, 5,9 mmol, 1,0 equiv.) disueltos en 30 ml de THF a la mezcla de reacción seguidos de 4,8 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se vertió en agua helada. La mezcla se acidificó a pH 2 mediante la adición de ácido sulfúrico. La capa acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

20 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ[ppm]= 3,79 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,29 (s a., 1H), 7,42 (s, 1H).

Compuestos de ejemplo

25 **Ejemplo 2-1-1** Preparación de 2-{1-[(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-il}-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina

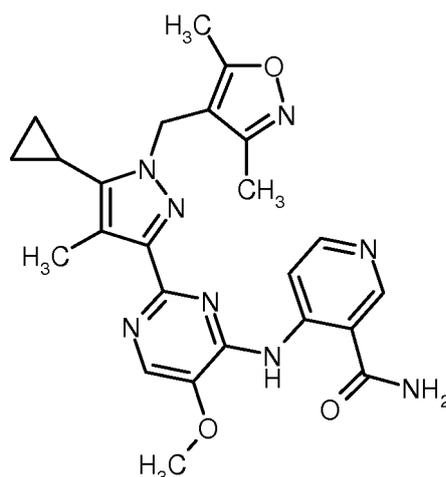


30 Se enfriaron 50 mg g de 2-(5-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina **1-9-1** (0,16 mmol, 1,0 equiv.) en 0,4 ml de THF a 0 °C y se 7,4 mg de hidruro sódico (60 %, 0,19 mmol, 1,2 equiv.). La suspensión resultante se agitó durante 5 min. Se añadieron 36 mg de 5-(bromometil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol **1-10-1** (0,17 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y el

THF se evaporó al vacío. El residuo acuoso se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 3 mg (0,01 mmol, 4 %) del compuesto diana puro al 98 %.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,68 - 0,79 (m, 2H), 1,01 - 1,13 (m, 2H), 1,67 - 1,82 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,33 - 8,38 (m, 2H), 9,23 (s, 1H).

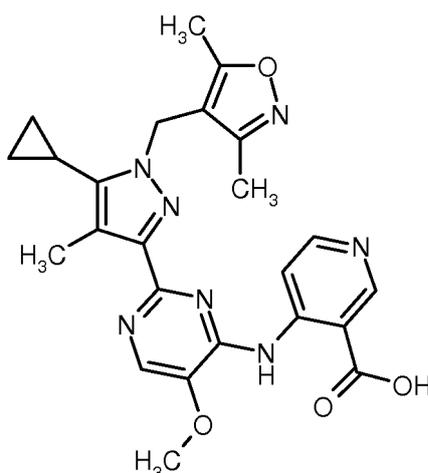
Ejemplo 2-2-1 Preparación de 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1H-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-il)amino]nicotinamida



10 A una solución de 24,5 mg de ácido 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1H-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-il)amino]nicotínico **2-3-1** (0,05 mmol, 1,0 equiv.) en 631 µl de DMF se le añadieron 55 µl de una solución de amoníaco metanólico 7 N (0,39 mmol, 7,5 equiv.), 56,7 mg de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfonio (56,7 µmol, 1,1 equiv.) y 36 µl de *N,N*-diisopropiletilamina (206 µmol, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de gas inerte durante una noche y después se vertió en agua. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se secó para dar 17,7 mg de la amida deseada **2-2-1** (65 %).

15 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,74 (d, 2 H), 0,99 - 1,16 (m, 2 H), 1,72 (d, 1H), 2,28 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H), 5,24 (s, 2 H), 7,84 (s a., 1H), 8,31 (s, 1H), 8,43 (s a., 1H), 8,50 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,19 (d, 1H), 12,11 (s, 1H).

20 **Ejemplo 2-3-1** Preparación del ácido 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1H-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-il)amino]nicotínico

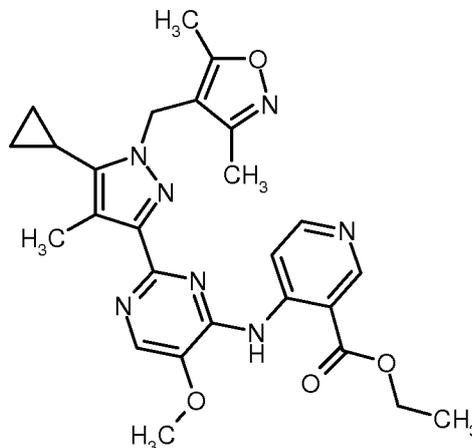


25 A una solución de 34,2 mg de 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1H-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-il)amino]nicotinato (**2-4-1**, 0,07 mmol, 1,0 equiv.) en THF/metanol (709 µl/85 µl) se le añadieron 175 µl de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (0,35 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH de la mezcla se ajustó a 2 mediante adición de una solución de ácido cítrico al 10 %. El precipitado se recogió por filtración y se secó para producir 24,5 mg (73 %) del ácido deseado **2-3-1** como producto puro (mediante LC/MS).

LC-MS:

Tiempo de retención: 0,72 min.
MS ES⁺: 476,3 [M+H]⁺

Ejemplo 2-4-1 Preparación de 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-il)amino]nicotinato de etilo



5
10
15
2-[(5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metoxipirimidin-4-amina (130,0 mg, 0,37 mmol, 1,0 equiv., **1-7-2**), clorhidrato del éster de etilo del ácido 4-cloronicotínico (89,6 mg, 0,40 mmol, 1,1 equiv.), carbonato de cesio (359 mg, 1,10 mmol, 3,0 equiv.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (31,8 mg, 0,06 mmol, 0,15 equiv.) y acetato de paladio (II) (8,2 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) se suspendieron en 1,4-dioxano (4,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C en atmósfera de gas inerte durante una noche. Se añadieron las mismas cantidades de carbonato de cesio, acetato de paladio (II) y Xantphos de nuevo, y la mezcla se agitó durante una noche a 105 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se filtró y el residuo se lavó con DCM/isopropanol 8:2. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto. Después de la purificación por HPLC se obtuvo el éster de etilo 2-4-1 deseado (34,2 mg, 19 %).

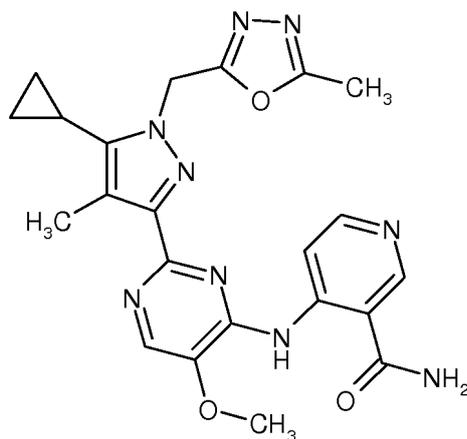
¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ[ppm]=0,70 - 0,77 (m, 2 H), 1,03 - 1,11 (m, 2 H), 1,38 (t, 3 H), 1,66 - 1,78 (m, 1H), 2,28 (s, 3 H), 2,32 - 2,33 (m, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 4,42 (d, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 8,39 (s, 1H), 8,54 - 8,66 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,25 - 9,31 (m, 1H), 11,13 - 11,30 (m, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

<p>2-4-2</p> <p>SM = 1-7-3</p>		<p>4-[(2-{5-ciclopropil-4-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1<i>H</i>-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-il)amino]piridina-3-carboxilato de etilo</p>	<p>¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,64 - 0,79 (m, 2H), 0,94 - 1,07 (m, 2H), 1,36 (t, 3H), 1,61 - 1,81 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,41 (c, 2H), 5,72 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 11,10 - 11,24 (m, 1H).</p>
--------------------------------	--	--	--

20 **Ejemplo 2-5-1**

Preparación de 4-[(2-{5-ciclopropil-4-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil]-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-il)amino]piridina-3-carboxamida



Se disolvieron 52 mg de 4-[(2-{5-ciclopropil-4-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1*H*-pirazol-3-il)-5-metoxipirimidin-4-il)amino]piridina-3-carboxilato de etilo 2-4-2 (0,11 mmol, 1,0 equiv.) en 6,1 ml de una solución de amoniaco metanólico 7 N (42 mmol, 400 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de gas inerte durante 3,5 h a 130 °C en un horno microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se cristalizó en metanol para proporcionar el compuesto diana con un 92 % de pureza: 18,5 mg 0,04 mmol, 35 %.

¹H-RMN (300MHz, metanol-d₄): δ [ppm]= 0,77 - 0,86 (m, 2H), 1,07 - 1,17 (m, 2H), 1,79 (t, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,06 - 4,14 (m, 3H), 5,77 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,16 (d, 1H).

Investigaciones biológicas

Los siguientes ensayos pueden utilizarse para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Los ejemplos se ensayaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos se comunicaron bien como valores promedio o como valores medianos, en los que

- el valor promedio, también referido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces ensayado, y
- el valor mediano representa el número medio del grupo de valores cuando se ordenan en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en los datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en los datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio calculados utilizando los conjuntos de datos obtenidos de los ensayos de uno o más lotes sintéticos.

Ensayo biológico 1.0:

Ensayo de la cinasa Bub1

Se cuantificaron las actividades inhibitoras de Bub1 de los compuestos descritos en la presente invención utilizando un ensayo de transferencia de la energía de fluorescencia resuelto en el tiempo (TR-FRET) de la cinasa que mide la fosforilación del péptido sintético Biotina-Ahx-VLLPKKSFAEPG (extremo C en forma de amida), adquirido, por ejemplo, de Biosyntan (Berlín, Alemania) mediante el dominio catalítico (recombinante) de Bub 1 humana (aminoácidos 704-1085) expresado en células de insecto Hi5 con una etiqueta His6 en el extremo N y purificado mediante cromatografía de afinidad -(Ni-NTA) y exclusión por tamaño.

En un ensayo típico se probaron 11 concentraciones diferentes de cada compuesto (0,1 nM, 0,33 nM, 1,1 nM, 3,8 nM, 13 nM, 44 nM, 0,15 μM, 0,51 μM, 1,7 μM, 5,9 μM y 20 μM) por duplicado en la misma placa de microvaloración. Para este fin, se prepararon previamente soluciones del compuesto concentradas 100 veces (en DMSO) mediante dilución en serie (1:3.4) de soluciones madre 2 mM en una placa fuente de microvaloración de 384 pocillos de volumen bajo transparente (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), de las cuales se transfirieron 50 nl de compuestos a una placa de ensayo de microvaloración de volumen bajo de color negro procedente del mismo suministrador. Posteriormente, 2 μl de Bub1 (la concentración final de Bub1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima a fin de estar comprendido en el intervalo lineal dinámico del ensayo: normalmente -se utilizaron 200 ng/ml) en una solución acuosa de tampón de ensayo [50 mM Tris/HCl pH 7,5, 10 mM cloruro de magnesio (MgCl₂), cloruro de potasio 200 mM (KCl), ditiotreitól 1,0 mM (DTT), ortovanadato de sodio 0,1 mM, glicerol al 1%, (v/v), albúmina de suero bovino al 0,01% (p/v) (BSA), Triton X-100 al 0,005% (v/v) (Sigma), se añadió 1x de una mezcla de inhibidor de la proteasa exento de EDTA completo (Roche)] a los compuestos en la placa de ensayo y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir el preequilibrio de los posibles complejos inhibidores de enzimas antes del comienzo de la reacción de la cinasa, que se inició mediante la adición de 3 μl de solución

concentrada 1,67 veces (en tampón de ensayo) de trifosfato de adenosina (ATP, concentración final 10 μM) y sustrato peptídico (concentración final 1 μM). La mezcla resultante (5 μl de volumen final) se incubó a 22°C durante 60 min, y la reacción se detuvo mediante la adición de 5 μl de una solución acuosa de EDTA (EDTA 50 mM, en HEPES 100 mM pH 7,5 y albúmina de suero bovino al 0,2% (p/v)) que contenía también los reactivos de detección TR-FRET (0,2 μM de estreptavidina-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y un anticuerpo dirigido contra la fosfoserina 1 nM [Merck Millipore, n.º de catálogo 35-001] y anticuerpo marcado con LANCE EU-W1024 0,4 nM dirigido contra IgG de ratón [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077, se puede usar de forma alternativa un anticuerpo marcado con terbio-criptato dirigido contra IgG de ratón de Cisbio Bioassays]). La mezcla de reacción detenida se incubó adicionalmente 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre los péptidos y los reactivos de detección. Posteriormente, se evaluó la cantidad de producto mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del complejo de anticuerpo quelado con Eu que reconoce el resto de fosfoserina de la estreptavidina-XL665 unido al resto biotina del péptido. Para este fin, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 330 -350 nm se midieron usando un lector de placas TR-FRET, por ejemplo un Rubystar o Pherastar (ambos de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer) y la relación de las emisiones (665 nm/622 nm) se tomó como un indicador de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron utilizando dos conjuntos de (normalmente 32-) pocillos de control para una inhibición de Bub1 alta- (= reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % = Inhibición mínima) y baja- (= todos los componentes de ensayo sin enzima = 100 % = Inhibición máxima). Se calcularon los valores de la CI_{50} ajustando los datos de inhibición normalizados a una ecuación logística de 4 parámetros (Mínimo, Máximo, CI_{50} , Hill; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/CI_{50})^{\text{Hill}})$).

Ensayo biológico 2.0:

Ensayo de proliferación:

Las células tumorales cultivadas (solicitadas a la ATCC) se sembraron a una densidad de 3000 células/pocillo en una placa de multivaloración de 96 pocillos en 200 μl de medio de crecimiento suplementado con suero de feto de ternera al 10 %. Después de 24 horas, las células de una placa (placa de punto cero) se tiñeron con cristal violeta (véase a continuación), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó con medio de cultivo reciente (200 μl) al que se le añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 μM , así como en el intervalo de 0,001-10 μM ; la concentración final del disolvente dimetil sulfóxido fue del 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en la presencia de sustancias de ensayo. Se determinó la proliferación celular tiñendo las células con cristal violeta: las células se fijaron añadiendo 20 μl /punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 % durante 15 minutos a temperatura ambiente. Tras tres ciclos de lavado de las células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron mediante adición de 100 μl /punto de medición de una solución de cristal violeta al 0,1 % (pH 3,0). Tras tres ciclos de lavado de las células teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió mediante adición de 100 μl /punto de medición de una solución de ácido acético al 10 %. Se determinó la absorción mediante fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio del número de células, en porcentaje, se calculó mediante normalización de los valores medidos a los valores de absorción de la placa de punto cero (= 0 %) y la absorción de las células sin tratar (0 μM) (= 100 %). Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

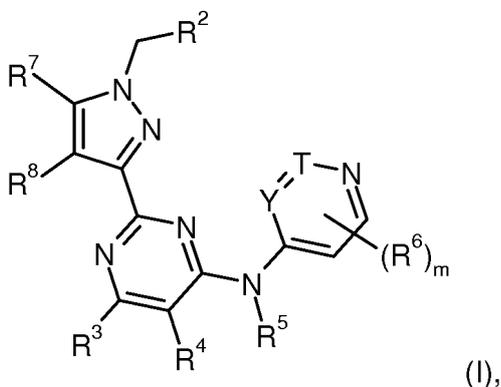
Tab.1. Se han evaluado los compuestos en la línea de células HeLa de cáncer de cuello de útero humano para demostrar la actividad antiproliferativa.

La siguiente tabla proporciona los datos para los ejemplos de la presente invención de los ensayos biológicos 1 y 2:

Ejemplo n.º	Ensayo biológico 1: Mediana de CI_{50} [mol/l] del ensayo de la cinasa Bub1	Ensayo biológico 2: Mediana de CI_{50} [mol/l] del ensayo de proliferación (línea de células HeLa)
2-1-1	9,0E-9	nd
2-2-1	1,6E-8	>1,0E-5
2-3-1	nd	nd
2-4-1	nd	nd
2-4-2	2,1E-6	nd
2-5-1	6,8E-7	>1,0E-5

REIVINDICACIONES

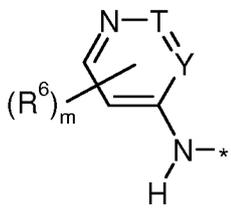
1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 T es CH, CR¹⁷ o N,
 Y es CH, CR¹⁷ o N,
 por lo que uno o ambos de T e Y representan CH o CR¹⁷,
 R² es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido de manera independiente una o más veces con hidroxilo,
 10 halógeno, ciano, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alquino 2-6C, haloalquilo 1-6C, hidroxialquilo 1-6C, alcoxi 1-6C,
 haloalcoxi 1-6C, -NR⁹R¹⁰, -C(O)OR¹³, -C(O)-(alquilo 1-6C), -C(O)NR¹¹R¹², cicloalquilo 3-6C, -S(O)₂NH-
 (cicloalquilo 3-6C) o -S(O)₂NR⁹R¹⁰,
 R³ es

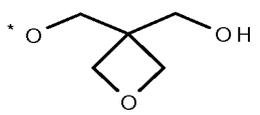
- 15 (a) hidrógeno,
 (b) NR⁹R¹⁰ o
 (c)



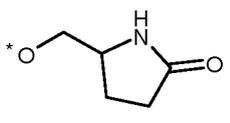
en la que el * es el punto de unión;
 R⁴ es

- 20 (a) hidrógeno,
 (b) hidroxilo,
 (c) alcoxi 1-6C opcionalmente sustituido con
- 25 (c1) 1 o 2 grupos hidroxilo,
 (c2) -NR⁹R¹⁰,
 (c3) -S-R¹⁴,
 (c4) -S(O)-R¹⁴,
 (c5) -S(O)₂-R¹⁴,
 (c6) -S(=O)(=NR¹⁵)R¹⁴,
 (c7) -S(O)₂NR⁹R¹⁰,

(d)



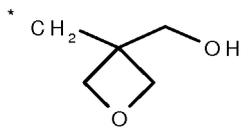
- 30 en la que * es el punto de unión,
 (e)



en la que * es el punto de unión,
 (f) ciano o
 (g) $-S(O)_2$ -(alquilo 1-4C),

5 R^5 es

(a) hidrógeno,
 (b) hidroxialquilo 2-6C,
 (c)



10 en la que * es el punto de unión,
 (d) $-C(O)$ -(alquilo 1-6C),
 (e) $-C(O)$ -(alquilen 1-6C)-O-(alquilo 1-6C) o
 (f) $-C(O)$ -(alquilen 1-6C)-O-(alquilen 1-6C)-O-(alquilo 1-6C),

15 R^6 es independientemente entre sí halógeno, ciano, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)OR^{13}$ o $-C(O)NHOH$,
 R^7 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alcoxi 1-6C, haloalcoxi 1-6C, cicloalquilo 3-6C, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ o $-NR^9R^{10}$,
 R^8 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alcoxi 1-6C, haloalcoxi 1-6C, cicloalquilo 3-6C o $-NR^9R^{10}$,

m es 0, 1, 2 o 3,

20 R^9 , R^{10} son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo 1-6C,
 R^{11} , R^{12} son cada uno independientemente entre sí hidrógeno, alquilo 1-6C, hidroxialquilo 2-6C o (alquil 1-4C)- $S(O)_2$ -(alquilo 1-4C),
 R^{13} es hidrógeno o alquilo 1-6C,

25 R^{14} es un grupo seleccionado entre alquilo 1-6C, cicloalquilo 3-6C, fenilo o bencilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, halógeno o $-NR^9R^{10}$,

R^{15} es hidrógeno, ciano o $-C(O)R^{16}$,

R^{16} es alquilo 1-6C o haloalquilo 1-6C,

R^{17} es independientemente entre sí halógeno, ciano, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ o $-C(O)OR^{13}$,

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.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

T es CH, CR^{17} o N,

Y es CH, CR^{17} o N,

35 por lo que uno o ambos de T e Y representan CH o CR^{17} ,

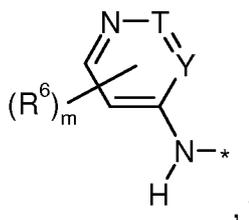
R^2 es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido de manera independiente una o más veces con hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo 1-3C, alqueno 2-3C, alquino 2-3C, haloalquilo 1-3C, hidroxialquilo 1-3C, alcoxi 1-3C, haloalcoxi 1-3C, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)$ -(alquilo 1-3C), $-C(O)NR^{11}R^{12}$, cicloalquilo 3-6C, $-S(O)_2NH$ (cicloalquilo 3-6C) o $-S(O)_2NR^9R^{10}$,

40 R^3 es

(a) hidrógeno,

(b) $-NR^9R^{10}$ o

(c)



en la que el * es el punto de unión;

R⁴ es

- 5 (a) hidrógeno,
(b) hidroxilo,
(c) alcoxi 1-4C opcionalmente sustituido con

- 10 (c1) 1 o 2 grupos hidroxilo,
(c2) -NR⁹R¹⁰,
(c3) -S-R¹⁴,
(c4) -S(O)-R¹⁴,
(c5) -S(O)₂-R¹⁴,
(c6) -S(=O)(=NR¹⁵)R¹⁴,
(c7) -S(O)₂NR⁹R¹⁰,

- 15 (f) ciano o
(g) -S(O)₂-(alquilo 1-4C),

R⁵ es hidrógeno,

R⁶ es independientemente entre sí halógeno, ciano, -C(O)NR¹¹R¹² o -C(O)OR¹³,

R⁷ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo 1-3C, alquenoilo 2-3C, alcoxi 1-3C, haloalcoxi 1-3C, cicloalquilo 3-6C, -C(O)NR¹¹R¹² o -NR⁹R¹⁰,

20 R⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo 1-3C, alquenoilo 2-3C, alcoxi 1-3C, haloalcoxi 1-3C, cicloalquilo 3-6C o -NR⁹R¹⁰,

m es 0, 1, 2 o 3,

R⁹, R¹⁰ son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo 1-3C,

25 R¹¹, R¹² son cada uno independientemente entre sí hidrógeno, alquilo 1-3C o hidroxialquilo 2-3C,

R¹³ es hidrógeno o alquilo 1-3C,

R¹⁴ es un grupo seleccionado entre metilo o ciclopropilo,

R¹⁵ es hidrógeno, ciano o -C(O)R¹⁶,

R¹⁶ es metilo o trifluorometilo,

R¹⁷ es independientemente entre sí halógeno, ciano, -C(O)NR¹¹R¹² o -C(O)OR¹³,

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.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que

T es CH o CR¹⁷,

Y es CH o CR¹⁷,

35 R² es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido de manera independiente una o más veces con hidroxilo, halógeno, ciano o alquilo 1-3C,

R³ es hidrógeno,

R⁴ es

- 40 (a) hidrógeno,
(b) hidroxilo,
(c) alcoxi 1-4C opcionalmente sustituido con

- 45 (c1) hidroxilo,
(c3) -S-R¹⁴,
(c4) -S(O)-R¹⁴,
(c5) -S(O)₂-R¹⁴,
(c6) -S(=O)(=NR¹⁵)R¹⁴,

- (f) ciano o
(g) -S(O)₂-(alquilo 1-4C),

- R⁵ es hidrógeno,
R⁶ es halógeno, ciano, -C(O)NR¹¹R¹² o -C(O)OR¹³,
R⁷ es alquilo 1-3C o cicloalquilo 3-6C,
R⁸ es alquilo 1-3C, m es 0 o 1,
5 R¹¹, R¹² son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo 1-3C,
R¹³ es hidrógeno o alquilo 1-3C,
R¹⁴ es un grupo seleccionado entre metilo o ciclopropilo,
R¹⁵ es hidrógeno,
R¹⁷ es independientemente entre sí halógeno, ciano, -C(O)NR¹¹R¹² o -C(O)OR¹³,
- 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.
4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que
- 15 T es CH,
Y es CH,
R² es heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con cloro o metilo,
R³ es hidrógeno,
R⁴ es metoxi,
R⁵ es hidrógeno,
20 R⁶ es -C(O)NR¹¹R¹² o -C(O)OR¹³,
R⁷ es ciclopropilo,
R⁸ es metilo, m es 0 o 1,
R¹¹, R¹² son hidrógeno,
R¹³ es hidrógeno o etilo,
- 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.
5. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 30 2-[1-[(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]-5-ciclopropil-4-metil-1*H*-pirazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-
amina,
4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
il)amino]nicotinamida,
ácido 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
il)amino]nicotínico,
35 4-[(2-{5-ciclopropil-1-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-4-metil-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
il)amino]nicotinato,
4-[(2-{5-ciclopropil-4-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
il)amino]piridina-3-carboxilato de etilo y
4-[(2-{5-ciclopropil-4-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1*H*-pirazol-3-il}-5-metoxipirimidin-4-
40 il)amino]piridina-3-carboxamida,
- o un *N*-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho *N*-óxido, tautómero o estereoisómero.
6. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.
- 45 7. El compuesto de fórmula general (I) para el uso de la reivindicación 6, en el que la enfermedad es un trastorno hiperproliferativo y/o un trastorno sensible a la inducción de la muerte celular.
8. El compuesto de fórmula general (I) para el uso de la reivindicación 7, en el que la enfermedad hiperproliferativa y/o el trastorno sensible a la inducción de la muerte celular es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo.
- 50 9. El compuesto de fórmula general (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad hiperproliferativa es cáncer de cuello de útero.
10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con al menos un vehículo o auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- 55 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

12. Una combinación que comprende uno o más primeros principios activos seleccionados entre un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más segundos principios activos seleccionados entre agentes anticancerígenos quimioterapéuticos y agentes anticancerígenos específicas de diana.