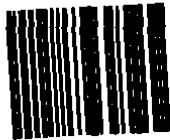


PETITORIO


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA



01 38467

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 01039467 00000000
 Fecha (RPD): 2001-05-17 16:53:45
 Trámite : 002 PATENTES y REGISTRO/ 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **KNOLL GMBH**
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de Alemania.
 Dirección: Knollstrasse 50, Ludwigshafen,
 Alemania.

Teléfono: 548 09 70
 E-mail: clientes@camyp.com
 Fax: 249 40 70

Domicilio: Ludwigshafen, Alemania

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **Emilio FERRERO**
 Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11
 E-mail: caveller@caveller.com
 Fax: 217 92 11
 Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438,019 TP 31,929

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: 1- Kevin J. DOYLE
 Pennyfoot Street, Nottingham NG1 1GF
 Inglaterra.
 2- Paul RAFFERTY
 722 Charlestown Drive, Westborough,
 Massachusetts 01581, Estados Unidos de
 América
 3- Robert W. STEELE
 Pennyfoot Street Nottingham NG1 1GF
 Inglaterra.
 4- David J. WILKINS
 Pennyfoot Street, Nottingham NG1 1GF,
 Inglaterra
 5- Lee D. ARNOLD
 216 Ruggles Street, Westborough,
 Massachusetts 01281, Estados Unidos
 6- Michael HOCKLEY
 Pennyfoot street, Nottingham NG1 1GF,
 Inglaterra.
 7- Anna M. ERICSSON
 4133 Arbor Drive, Sherewsbury,
 Massachusetts 01545, Estados Unidos.
 8- Nobuhiko IWASAKI
 1-1 Inokuchi 87, Katsuyama fukui,
 1-2 911-8555, Japón.
 9- Nobuo OGAWA
 1-1 Inokuchi 87, Katsuyama Fukui,
 911-8555, Japón.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

5

TITULO (54)

DERIVADOS DE PIRAZOL TRICICLICOS

6

Clasificación Internacional (51)

7

PrioridadSI ☒ NO ☐**(33) País de Origen**

US.

(32) Fecha

17 de mayo de 2000

(31) Número de Solicitud

09/573.366

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los6 meses ☐12 meses ☐18 meses ☒Otro ☐

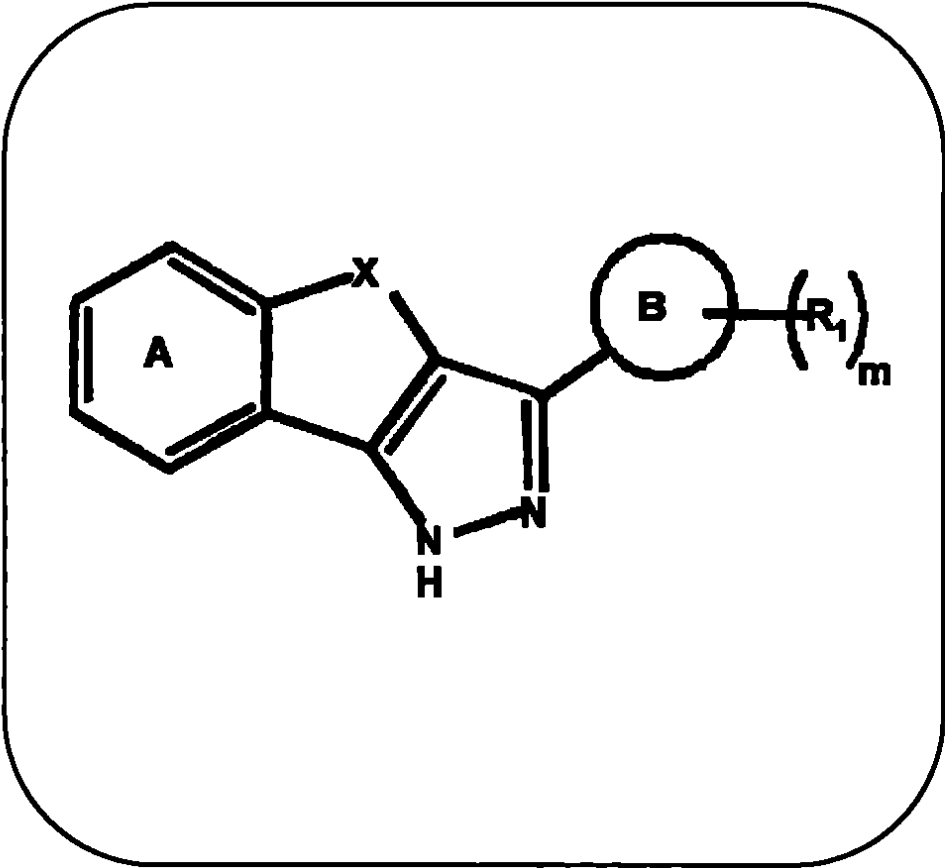
9

Comprobante de pago No. 01- 10.069 por \$ 356.640.00 Fecha 19 de febrero de 2001-
Comprobante de pago No. 01- 11.751 por \$ 100.000.00 Fecha 26 de febrero de 2001

10

ANEXOS

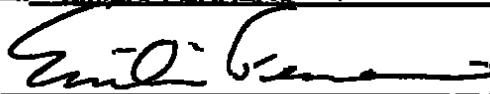
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12.



P5N

12

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

CAR/arc.-

DERIVADOS PIRAZOL TRICÍCLICOS

TÉCNICA ANTERIOR A LA INVENCION

Hay por lo menos 400 enzimas identificadas como proteína quinasa. Estas enzimas catalizan la fosforilación de sustratos de proteína objetivo. La fosforilación es normalmente una reacción de transferencia de un grupo de fosfato ATP al sustrato de la proteína. La estructura específica en el sustrato objetivo al cual el fosfato se transfiere es una tirosina, serina o residuo de treonina. Debido a que éstos residuos de aminoácido son estructuras objetivo para la transferencia fosforilo, estas enzimas de proteína quinasa son denominadas normalmente quinasas tirosina o quinasas serina/treonina.

Las reacciones de fosforilación, y reacciones de neutralización de fosfatasa, en la tirosina, serina y residuos de treonina están comprendidas en innumerables procesos celulares que inducen respuestas a diversas señales intracelulares (típicamente medidas a través de receptores celulares), regulación de funciones celulares, y activación o desactivación de procesos celulares. Una cascada de proteínas quinasa participa a menudo en la transducción de señal intracelular y es necesaria para la realización de estos procesos celulares. Debido a su ubicuidad en estos procesos, las proteínas quinasas pueden encontrarse como una parte de

íntegra de membrana de plasma o como enzimas citoplásmica o localizada en el núcleo, a menudo como componentes de complejos de enzima. En muchos casos, estas proteínas quinasas son un elemento esencial de enzima y complejos de proteína estructurales que determinan donde y cuando ocurre un proceso celular dentro de una célula.

Proteínas Quinasas Tirosina: La proteína quinasa tirosina (PTK) es una enzima que cataliza la fosforilación de residuos de tirosina específicos en proteínas celulares. Esta modificación posterior a la translacional de estas proteínas del sustrato, a menudo las enzimas mismas, actúan como interruptor molecular que regula la proliferación de la célula, la activación o diferenciación (para revisión, ver Schlessinger y Ulrich, 1992, "Neuron" 9:383-391). La actividad PTK aberrante o excesiva se ha observado en muchos estados de enfermedad que incluyen desordenes proliferativos benignos y malignos así como enfermedades que son el resultado de la activación impropia del sistema inmune (por ejemplo, desorden autoinmune), rechazo al injerto de otra especie, y enfermedad injerto vs. anfitrión. Además, el receptor específico de célula endotelial PTK tal como KDR y Tie-2 que interviene en los procesos angiogénicos, y está comprendido en el soporte de la progresión de cánceres y otras enfermedades que involucran vascularization impropia (por ej., retinopatía diabética, neovascularización coroidal debido a

degeneración, psoriasis macular relacionada con la edad, artritis, retinopatía de premadurez, hemangioma infantil).

Las tirosina quinasas pueden ser del tipo receptor (que posee dominios extracelular, transmembrana e intracelular) o el tipo no receptor (siendo completamente intracelular).

Receptor Tirosina Quinasas (RTK). Los RTK comprenden a una familia grande de receptores de transmembrana con diversas actividades biológicas. Hasta el presente, por lo menos se han identificado diecinueve (19) subfamilies de RTK distintos. El la familia receptor tirosina quinasa (RTK) incluye receptores que son cruciales para el crecimiento y diferenciación de una variedad de tipos de célula (Yarden y Ullrich, "Ann. Rev. Biochem." 57:433-478, 1988, Ullrich y Schlessinger, "Cell" 61:243-254, 1990). La función intrínseca de RTK se activa al enlazar el ligando, cuyos resultados en fosforilación del receptor y m+ultiple sustrato celular, y seguidamente en una variedad de respuestas celulares (Ullrich & Schlessinger, 1990, Cell 61:203-212). Así, la señal de transducción por intermedio de receptor tirosina quinasa es comenzada por interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), típicamente seguido por dimerization del receptor, estímulo de actividad de proteína quinasa tirosina intrínseca y transfosforilación del receptor. Los sitios de enlace son creados por consiguiente para las moléculas de señal de

NC

transducción intracelular y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplásmica que facilita la respuesta celular adecuada. (por ejemplo, división de la célula, diferenciación, efectos metabólicos, cambios en el microambiente extracelular) ver Schlessinger y Ullrich, 1992, "Neuron" 9:1-20.

Las proteínas con SH2 (src homología -2) o dominios enlace fosfotirosina (PTB) activan receptores tirosina quinasa y sus sustratos con alta afinidad para propagar señales en la célula. Los dos dominios reconocen fosfotirosina. (Fanti y col., 1992, "Cell" 69 413-423; Songyang y col., 1994, "Mol. Cell. Biol." 14:2777-2785; Songyang y col., 1993, "Cell" 72:767-778; y Koch y col., 1991, "Science" 252:668-678; Shoelson, "Curr. Opin. Chem. Biol." (1997), 1(2), 227-234; Cowburn, "Curr. Opin. Struct. Biol." (1997), 7(6), 835-838). Varias proteínas de sustrato intracelular que se asocian con receptor tirosina quinasas (RTK) se han identificado. Estos pueden ser divididos en dos grupos principales: (1) sustratos que poseen un dominio catalizador; y (2) sustratos que carecen de semejante dominio pero sirven como adaptadores y se asocian con moléculas catalíticamente activas (Songyang y col., 1993, "Cell" 72:767-778). La especificidad de las interacciones entre receptores o proteínas y dominios SH2 o PTB de sus sustratos es determinada por los residuos aminoácido que rodean inmediatamente la tirosina fosforilada. Por ejemplo,

las diferencias en afinidades de aglomeración entre dominios SH2 y las secuencias del aminoácido que rodean los residuos de fosfotirosina en particular los receptores en correlación con las diferencias observadas en sus perfiles de fosforilación del sustrato (Songyang y col., 1993, "Cell" 72:767-778). Las observaciones sugieren que la función de cada receptor tirosina quinasa no sólo está determinada por su modelo de expresión y disponibilidad de ligando sino también por el conjunto de trayectos de transducción de señales avanzadas que son activadas por un receptor particular así como la sincronización y la duración de esos estímulos. Así, la fosforilación provee una etapa de regulación importante que determina la selectividad de trayectos de señalización requerido por receptores de factor de crecimiento específicos, así como los receptores de factor de diferenciación.

Varios receptores de tirosina quinasas, y factores de crecimiento que los ligan, han sido sugeridos por jugar un papel en angiogénesis, aunque algunos pueden promover angiogénesis indirectamente (Mustouen y Alitalo, "J. Cell. Biol." 129:895-898, 1995). Un de tales receptores tirosina quinasa, conocido como "quinasa de hígado fetal" (FLK-1), es un miembro del tipo subclase III de RTK. Una designación alternativa para FLK-1 humano es "receptor que contiene dominio inserción quinasa" (KDR) (Terman y col., "Oncogene" 6:1677-83, 1991). Otra

designación alternativa para FLK-1/KDR es "receptor de factor de crecimiento vascular de célula endotelial" (VEGFR-2) dado que liga VEGF con alta afinidad. La versión murino de FLK-1/VEGFR-2 también se ha llamado NYK (Oelrichs y col., "Oncogene", 8(1): 11-15, 1993). Se han aislado ADN codificando ratón, rata y FLK-1 humano, y el nucleótido y secuencias de aminoácido codificadas fueron informadas (Matthews y col., "Proc. Natl. Acad. Sci." EE.UU.. 88:9026-30, 1991; Terman y col., 1991, supra; y Terman y col. "Biochem. Biophys. Res. Comm." 187:1579-86, 1992; Sarzani y col., supra; y Millauer y col., "Cell" 72:835-846, 1993). Numerosos estudios tales como los informados en Millauer y col., supra, sugieren que VEGF y FLK-1/KDR/ VEGFR-2 son un par receptor - ligando que juegan un papel importante en la proliferación de células de vasculares de endotelio, y formación crecimiento de vasos de sangre, vasculogénesis a término y angiogénesis, respectivamente.

Otro tipo de subclase III de RTK designado "tirosina quinasa-1 similar a fms" (Flt-1) está relacionada a FLK-1/KDR (DeVries y col. "Science" 255:989-991, 1992. Shibuya y col., "Oncogene" 5:519-524, 1990). Una designación alternativa para Flt-1 es "receptor 1 de factor de crecimiento de célula endotelial vascular" (VEGFR-1). Hasta hoy, los miembros de los FLK-1/KDR/VEQFR-2 y Flt-1/VEGFR-1 se han encontrado subfamilies expresadas principalmente en células endoteliales. Estos

miembros de la subclase son estimulados específicamente por miembros de la familia de ligandos de factor de crecimiento de célula endotelial vascular (VEGF) (Klagsburn y D'Amore, "Cytokine & Growth Factor Reviews" 7:259-270, 1996). El factor de crecimiento de célula endotelial vascular (VEGF) se enlaza a: flt-1 con afinidad más alta que a FLK-1/KDR y es mitogénica hacia las células endoteliales vasculares (Terman y col., 1992, supra; Mustonen y col. supra; DeVries y col., supra). se cree que el Flt-1 es esencial para la organización endotelial durante el desarrollo vascular. La expresión de Flt-1 está asociada con el desarrollo temprano vascular en embriones de ratón, y con neovascularización durante la curación de herida (Mustonen y Alitalo, supra). La expresión de Flt-1 en órganos del adulto como el glomérulo del riñón hace pensar en una función adicional para este receptor que no está relacionada al crecimiento de célula (Mustonen y Alitalo, supra).

Según se estableció precedentemente, la reciente evidencia sugiere que el VEGF juega un papel en el estímulo de angiogénesis normal y patológica (Jakeman y col., "Endocrinology" 133: 848-859. 1993; Kolch y col., "Breast Cancer Research and Treatment" 36: 139-155, 1995; Ferrara y col., "Endocrine Review" 18(1); 4-25, 1997,; Ferrara y col., "Regulation of Angiogenesis" (ed. L. D. Goldberg y E.M. Rosen), 209-232, 1997). Además, el VEGF se ha visto implicado en el

control y aumento de permeabilidad vascular (Connolly, y col., "J. Biol. Chem." 264: 2001 7-20024, 1989; Brown y col., "Regulation of Angiogenesis" (ed. L.D. Goldberg y E.M. Rosen), 233-269, 1997).

Las formas diferentes de VEGF que se provienen de alternativas de empalme de ARNm se han sido informado, inclusive las cuatro especies descritas por Ferrara y col. ("J. Cell Biochem." 47:211-218, 1991). Ambas secretadas y predominantemente especies asociadas a célula de VEGF han sido identificadas por Ferrara y col. supra, y la proteína es conocida para existir en la forma de disulfuro se enlaza a dímeros.

Se han identificado varios homólogos relacionados a VEGF recientemente. Sin embargo, sus papeles en procesos fisiológicos normal y de la enfermedad no se han elucidado todavía. Además, los miembros de la familia VEGF son a menudo expresados conjuntamente con VEGF en un número de tejidos y es, en general, capaz de formar heterodímeros con VEGF. Esta propiedad altera la especificidad del receptor y los efectos biológicos de los heterodímeros probablemente y complica adicionalmente la elucidación de su funcionamiento específico según lo ilustrado a continuación (Korpelainen y Alitalo, "Curr. Opin. Cell Biol.", 159-164, 1998 y referencias citadas en el mismo).

El factor de crecimiento de placenta (PIGF) posee una

secuencia de aminoácido que exhibe homología significativa a la secuencia de VEGF (Park y col., "J. Biol. Chem." 269:25646-54, 1994; Maglione y col. "Oncogene" 8:925-31, 1993). Como con VEGF, las diferentes especies de PlGF provienen de alternativa de empalme de ARNm, y la proteína existe en forma dimérica (Park y col., supra). Los PlGF-1 y PlGF-2 se enlazan a Flt-1 con alta afinidad, y PlGF-2 también se enlaza con avidez a la neuropilin-1 (Migdal y col., "J. Biol. Chem." 273 (35): 22272-22278), pero ninguno se enlaza a FLK-1/KDR (Park y col., supra). Se ha informado que PlGF potencia tanto la permeabilidad vascular como el efecto mitogénico de VEGF en células endoteliales cuando VEGF está presente en bajas concentraciones (supuestamente debido a la formación de heterodímero) (Park y col., supra).

El VEGF-B se produce como dos isoformas (residuos 167 y 185) que también parece enlazar a Flt-1/VEGFR-1. Puede jugar un papel en la regulación de degradación de matriz extracelular, adherencia a la célula, y migración a través de la modulación fuera de actividad de expresión de uroquinasa tipo activador de plasminógeno e inhibidor de activador de plasminógeno 1 (Pepper y col., "Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A." (1998), 95(20): 11709-11714).

El VEGF-C era originalmente clonado como un ligando para VEGFR-3/Flt-4 que es principalmente expresado por células

endoteliales linfáticas. En su forma totalmente procesada, VEGF-C también puede enlazar KDR/VEGFR-2 y estimular la proliferación y migración de célula endotelial "in vitro" y angiogénesis en modelos en ser vivo (Lymboussaki y col., "Am. J. Pathol." (1998), 153(2): 395-403, Winzenbichler y col., "Am. J. Pathol." (1998), 153(2), 381-394). La sobreexpresión transgénica de VEGF-C causa proliferación y agrandamiento de solamente de vasos linfáticos, mientras los vasos sanguíneos no son afectados. De manera diferente del VEGF, la expresión de VEGF-C no es inducida por hipoxia (Ristimaki y col., "J. Biol. Chem." (1998), 273(14), 8413-8418).

El VEGF-D recientemente descubierto es estructuralmente muy similar al VEGF-C. Se informa el VEGF-D se enlaza y activa por lo menos dos VEGFR, VEGFR-3/Flt-4 y KDR/VEGFR-2. Era originalmente clonado como un mitógeno inducible de c-fos por fibroblastos y se expresa de forma prominente en las células mesenquimales del pulmón y piel (Achen y col., "Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A." (1998), 95(2), 548-553 y referencias en el mismo).

En cuanto a VEGF, se ha reivindicado que VEGF-C y VEGF-D inducen aumento en la permeabilidad vascular en ser vivo en un ensayo de Miles cuando se inyectó en el tejido cutáneo (PCT/US97/14696; WO98/07832, Witzenbichler y col., supra). El papel fisiológico y la importancia de estos ligandos en la modulación

de la hiperpermeabilidad vascular y las respuestas de tejidos endoteliales en donde éstos se expresan permanecen inciertas.

Basado en los descubrimientos emergentes de otros homólogos de VEGF y VEGFR y los precedentes para ligando y heterodimerización del receptor, las acciones de tales homólogos VEGF pueden involucrar la formación de heterodímeros de ligando VEGF, y/o heterodimerización de receptores, o aglomerando a un VEGFR aún no descubiertos (Witzenbichler y col., supra). También, los recientes informes hacen pensar que neuropilin-1 (Migdal y col., supra) o VEGFR-3/Flt-4 (Witzenbichler y col., supra), o distintos receptores de KDR/VEGFR-2 pueden ser involucrados en la inducción de permeabilidad vascular (Stacker, S.A., Vitali, A., Domagala, T., Nice, E., y Wilks, A.F., "Angiogenesis and Cancer" Conferencia, "Amer. Assoc. Cancer Res.," Ene. 1998, Orlando, FL; Williams, "Diabetology", 40: S118-120 (1997)). Hasta ahora, ninguna evidencia directa del papel esencial de KDR en la hiperpermeabilidad vascular mediante VEGF ha sido descripta.

Los no receptores quinasas tirosina. Los que no son receptores de quinasas tirosina representan una colección de enzimas celulares que carecen de secuencias extracelulares y transmembrana. En la actualidad, más de veinticuatro tirosina no receptores individuales quinasas, que comprenden once (11) subfamilias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak,

Ack y LIMK) se ha identificado. En la actualidad, la subfamilia Src de no receptores quinasas tirosina comprende del número más grande de PTK e incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr Yrk. La subfamilia de enzimas Src se ha relacionado con oncogénesis. Una discusión más detallada de quinasas tirosina no receptor se provee en Bolen, 1993, "Oncogene" 8:2025-2031 que se incorpora a la presente por referencia.

Muchas de las quinasas tirosina, sean un RTK o quinase tirosina no receptor, se han encontrado que se encuentran involucradas en trayectos de señalización celulares involucrados en numerosas condiciones patógenas, inclusive el cáncer, psoriasis, y otros desórdenes hiperproliferativos o respuestas hiperinmunes.

El desarrollo de compuestos para modular PTK. En vista de las conjeturas de la importancia de control de PTK, la regulación y modulación de proliferación de célula, las enfermedades y desórdenes asociados con proliferación de la célula anormal, se han realizado muchos esfuerzos para identificar el receptor y "inhibidores" no receptores de tirosina quinasa usando una variedad de enfoques, incluso el uso de ligandos mutantes (Solicitud Estadounidense No. 4.966.849), receptores solubles y anticuerpos (Solicitud No. WO 94/10202; Kendall & Thomas, 1994, "Proc. Natl. Acad. Sci." 90:10705-09, Kim y col., 1993, "Nature" 362:84 1-844), ligandos

ARN (Jellinek, y col., "Biochemistry" 33:10450-56; Takano, y col., 1993, "Mol. Bio. Cell" 4:358A; Kinsella, y col. 1992, "Exp. Cell Res." 199:56-62; Wright, y col., 1992, "J. Celular Phys." 152:448-57) e inhibidores de quinasa tirosina (WO 94/03427; WO 92/21660; WO 91/15495; WO 94/14808; la patente Estadounidense No. 5,330,992; Mariani, y col., 1994, "Proc. Am. Assoc. Cancer Res." 35:2268).

Más recientemente, se han hecho esfuerzos para identificar moléculas pequeñas que actúan como inhibidores de quinasa tirosina. Por ejemplo, bis monocíclico, bicíclico o compuestos aril heterocíclico (PCT WO 92/20642) y derivados vinileno-azaindol (PCT WO 94/14808) se ha descrito generalmente como inhibidores de quinasa tirosina. Los compuestos estirilo (Patente Estadounidense No. 5.217.999), el compuesto piridil estirilo-sustituido (Patente Estadounidense No. 5.302.606), ciertos derivados quinazolina (Solicitud EP No. 0 566 266 A1; "Expert. Opin. Ther. Pat." (1998), 8(4). 475-478), selenoindoles y selenidos (PCT WO 94/03427), compuestos polihidroxílicos tricíclicos (PCT WO 92/2 1660) y los compuestos de ácidos bencilfosfónicos (PCT WO 91/1 5495) se ha descrito como compuestos para uso como inhibidores de quinasa tirosina para el uso en tratamiento de cáncer. Las anilinoquinolinas (PCT WO97/34876) y compuestos derivados de quinazolina (PCT WO97/22596; PCT WO97/42 187) se ha descrito como inhibidores de

angiogénesis y permeabilidad vascular.

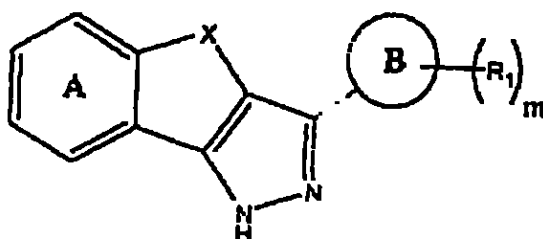
Además, se han realizado esfuerzos para identificar moléculas pequeñas que actúan como inhibidores de quinasa serina/treonina. Por ejemplo, los compuestos bis(indolilmaleimida) se ha descrito como inhibidores particulares de isoformas quinasa serina/treonina PKC cuya función de trasnducción señalada está asociada con la permeabilidad vasculares alterada y enfermedades relacionadas con VEGF (PCT WO97/40830; PCT WO97/40831).

La identificación de pequeños compuestos eficaces que inhiban específicamente la señal de transduction por modulación de la actividad de quinasas tirosina y serina/treonina receptoras y no receptoras para regular y modular la proliferación celular anormal o impropia, la diferenciación, o el metabolismo por consiguiente es deseable. En particular, la identificación de métodos y compuestos que específicamente inhiban la función de una quinasa tirosina que son esenciales para los procesos angiogénicos o la formación de hiperpermeabilidad vascular que conduce al edema, ascitis, efusiones, exudados, y extravasación macromolecular y deposición de la matriz así cuando también los desórdenes asociados serían beneficiosos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención provee un método para inhibir la

actividad de quinasas de quinasas tirosina y quinasas serina/treonina que comprende la administración de un compuesto representado por la fórmula (I):



las mezclas racémicas, las mezclas racémico-diastereoméricas, tautómeros e isómeros ópticos de compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables y las prodrogas de los mismos, en donde:

m es un entero de 1 a 10;

X representa a) un grupo opcionalmente sustituido de la fórmula $-(CH_2)_n-$ en donde n es 1, 2 ó 3, b) carbonilo, c) oxígeno, d) un grupo de la fórmula $-C=NOR_{10}$, en donde R_{10} es un grupo alquilo C_{1-4} , e) un grupo de la fórmula NR_{11} en donde R_{11} es -H, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido, o f) un grupo de fórmula $S(O)_p$ en donde p es de valor 0, 1 ó 2,;

B representa un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un piridilo, un tienilo, un furilo o un pirrolilo;

R_1 es -H; un halo; hidroxilo; nitro; ciano; hidroxiamidino;

aminometilo; formamidometilo; un alqueniloxilo opcionalmente sustituido; un alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido; un alquinilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido; o un grupo representado por la fórmula -Y-W;

Y no está o es un alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -O-, -S- ó -C(O)-;

W es -H, hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁₋₆, o -NR₂R₃;

con la condición que cuando el B es fenilo y R₁ es -Y-W y W es -NR₂R₃, R₂ y R₃ son cada uno, independientemente, a) -H; b) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido, con la condición que el sustituyente no es -NR₆R₇; c) un cicloalquilo opcionalmente sustituido; d) un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; e) un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos; f) un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; g) un heteroarilo sustituido o un heteroaralquilo sustituido, con la condición que el heteroarilo o heteroaralquilo se sustituye con -NR₉(CH₂)₁₋₆OR₄, -NR₉(CH₂)₁₋₆CO₂R₄, -NR₉(CH₂)₁₋₆NR₄R₅, o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

cuando el B es fenilo y R₁ es -Y-W y W es -NR₂R₃, R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno a cual éstos están unidos, puede representar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cuando el B no es fenilo, R₂ y R₃ son cada uno,

independientemente, -H, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-NH(CH_2)_{1-6}NR_4R_5$, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 junto con el átomo de nitrógeno a cual los mismo están unidos representa un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 , R_5 y R_6 son en cada caso, independientemente, -H o un alquilo C_{1-6} ; y

el anillo A se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un halo; b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de el hidroxilo, halo, y NR_6R_7 ; c) un grupo alcóxido C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, halo, $-NR_6R_7$, un fenilo opcionalmente sustituido, y $-NR_{17}C(O)R_{18}$, con la condición que los sustituyentes no están unidos al carbono a que se une el oxígeno del grupo alcóxido; d) un fenóxido opcionalmente sustituido; e)

hidroxilo; f) un grupo de la fórmula $-C(O)R_{12}$ en donde R_{12} es un hidroxilo, un alcoxilo C_{1-6} o $-NR_{13}R_{14}$; g) un grupo de la fórmula $NR_{17}R_{18}$; h) un grupo de la fórmula $-NR_{17}C(O)R_{19}$; i) nitro; j) aralquilo opcionalmente sustituido; k) ciano; y l) un grupo alquenilo C_{2-4} o un grupo alquinilo C_{2-4} cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxilo C_{1-6} y un halo;

R_6 y R_7 son cada uno, independientemente, -H, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituidos, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R_6 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetrooarilo opcionalmente sustituido;

R_{13} y R_{14} son cada uno, independientemente, -H, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituidos, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente

sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R_{13} y R_{14} junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R_{17} y R_{18} son cada uno, independientemente, seleccionado del grupo que consiste de -H, un grupo alquilo C_{1-2} , un grupo cicloalquilo C_{3-12} , y fenilo; y

R_{19} es -H, un grupo alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituidos, un fenilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido.

cuenta que B es un arilo, piridilo, tienilo, furilo o pirrolilo, entonces el anillo A es sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo C_{1-6} alquil el cual es sustituido con $-NR_6'R_7'$ un alcoxi C_{1-6} el cual es sustituido con un grupo de fórmula $-NR_{17}C(O)R_{19}$, o un fenilo opcionalmente sustituido, y un grupo de fórmula:



R_0' y R_7 son cada uno independientes-H un cicloalquilo opcionalmente sustituido un arilo opcionalmente sustituido un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituidoun cicloalquilalquilo opcionalmente

substituido, un aralquilo opcionalmente substituido y un heteroaralquilo opcionalmente substituido o un heterocicloalquilalquilo teniendo en cuenta que al menos uno de R_9' o R_7' no es H y que

R_{13}' y R_{14}' son cada uno independientes de H, un cicloalquilo opcionalmente substituido, un naftilo opcionalmente substituido, un heteroarilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilo opcionalmente substituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente substituido, un aralquilo opcionalmente substituido, un heteroaralquilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente substituido teniendo en cuenta que R_{13}' o R_{14}' no es H.

Ciertos compuestos de fórmula I son conocidos en la literatura técnica. Los compuestos de fórmula I en los cuales X representa metileno, etileno, trimetileno, vinileno, metileno substituido se describe en las patentes Estadounidenses Nos. 3.932.430, 3.843.665 y 3.848.666. Se describen compuestos en donde X representa carbonilo en JP 60130521. Compuestos en donde X representa O, anillo A no es substituido y B es fenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-tienilo, 3-tienilo y 2-pirrolilo se describen en "J. Het. Chem." 1984, 21 (4) 937-943, "J. Org. Chem." 1972, 37 (15) 2402 y "J. Het. Chem." 1971, 855-859. Un compuesto en donde X representa S y anillo A está sin substituir

y B es 2,4-diclorofenilo se descubre en "Monatsh Chem." 1974, 105, 869. Un compuesto de fórmula I en donde X representa SO₂, el anillo A es sin sustituir y el B es fenilo se describe en "Liebigs Ann. Chem." 1974, 1248.

W097/15308 describe 3-(4-metilfenil)indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona oxima puede usarse para tratar las condiciones deficitarias del hueso. El 3-(3,4-dimetoxifenil)-indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona oxima está comercialmente disponible.

Ciertos pirazoles fusionados de fórmula I están comercialmente disponibles pero ninguna actividad farmacológica se ha descubierto para estos compuestos. Los compuestos que son comercialmente disponibles son los siguientes: 3-(2-tienil)indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona y 3-fenil-1H-benzofuro[3,2-c]-pirazol.

Preferentemente, la quinasa proteínica que se inhibe por el método de la invención es una quinasa tirosina. Las quinasa tirosina pueden ser una quinasa tirosina receptora o una quinasa tirosina no receptora. Las quinasas tirosina inhibidas por el método de la invención pueden ser seleccionadas de KDR, flt-1, TIE-2, Lek, Src, fyn o yes.

En otra modalidad de realización, la presente invención provee un método que afecta la angiogénesis en un mamífero. El método comprende administrar al mamífero un compuesto

representado por la fórmula (I).

En otra modalidad de realización, la presente invención provee un método de inhibir la progresión de un estado de enfermedad en un mamífero. El método comprende administrar al mamífero un compuesto representado por la fórmula (I). Los estados de enfermedad que pueden inhibirse por el método son cáncer, artritis, arterioesclerosis, psoriasis, hemangioma, angiogénesis de miocardio, vascularización colateral coronaria y cerebral, angiogénesis del miembro isquémico, enfermedad corneal, rubeosis, glaucoma neovascular, degeneración macular, retinopatía de prematuro, curación de herida, úlceras, enfermedades relacionadas con *Helicobacter*, fracturas, endometriosis, retinopatía de diabético, fiebre por rasguño de gato, e hiperplasia de tiroides, quemaduras, trauma, enfermedad crónica del pulmón; golpe, pólipos, quistes, sinovitis, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema pulmonar y cerebral, queloide, fibrosis, cirrosis, síndrome de túnel carpiano, sepsis, síndrome de dolor respiratorio de adulto, disfunción de órgano múltiple, ascitis y las efusiones asociadas a tumor y edema.

En otra modalidad de realización, la presente invención provee un método para inhibir la hiperpermeabilidad o producción de edema en un mamífero. El método involucra administrar al mamífero un compuesto representado por la fórmula (I).

En otra modalidad de realización, la presente invención comprende inhibir la fertilidad o inducir los efectos abortivos en un mamífero. El método comprende administrar un compuesto representado por la fórmula (I), con la condición que cuando R_1 es -H, un alquilo C_{1-6} sin sustituir, un alcoxilo C_{1-6} sin sustituir, un halógeno, o trifluorometilo, el anillo A se sustituye con por lo menos un sustituyente que no es un halo, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Otra modalidad de realización de la invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de quinasa tirosina y quinasas serina/treonina. Los compuestos pueden representarse por la fórmula (I), con la condición que cuando R_1 es -H, un grupo alquilo C_{1-6} sin sustituir, un grupo alcoxilo C_{1-6} sin sustituir, un halógeno, o trifluorometilo, el anillo A sustituido con por lo menos un sustituyente que no es un halo, un alquilo C_{1-6} o un alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Tal como se usa en la presente, los grupos alquilo incluyen los hidrocarburos de cadena lineal o ramificada C_{1-6} los cuales están completamente saturados. Preferentemente, los grupos alquilo tienen la forma de 1-6 átomos de carbono.

Los grupos cicloalquilo, tal como se usan en la presente, incluyen hidrocarburos C_{3-6} que son completamente saturados.

Un cicloalquilalquilo, tal como se usa en la presente, es

un cicloalquilo que se enlaza a un compuesto de grupo alquilo que posee desde aproximadamente uno a seis átomos de carbono.

Un grupo arilo, tal como se usa en la presente, incluye los sistemas en anillo carbocíclico aromático tal como el fenilo y naftilo.

El grupo heteroarilo, tal como se usa en la presente, incluye los sistemas en anillo heteroarilo (por ejemplo, tienilo, piridilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, indazolilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, u oxadiazolilo) y los sistemas en anillo heteroarilo en los cuales el anillo carbocíclico aromático, el anillo carbocíclico no aromático o el anillo de heteroarilo se fusiona a uno o más distintos anillos heteroarilo (por ej., benzo(b)tienilo, benzimidazol, benoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, indolilo, indolizininilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, imidazopiridinilo, purinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo) y sus N-óxidos.

Un grupo aralquilo, tal como el usado en la presente, es un arilo que se une a un compuesto por un grupo alquilo que tiene desde uno hasta aproximadamente seis átomos de carbono.

Un grupo heteroaralquilo, tal como el utilizado en la

presente, es un heterarilo que se enlaza a un compuesto por un grupo alquilo que tiene desde uno hasta aproximadamente seis átomos de carbono.

Un grupo heterocicloalquilo, tal como el utilizado en la presente, es un sistema de anillo no aromático a que posee desde 3 hasta 9 átomos e incluye por lo menos un heteroátomo, tal como el nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen piperazinilo, piperidinilo, homopiperazinilo; quinuclidinilo, azetidino, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo y 9-azabicyclo[3.3.1]nonilo.

El "heterocicloalquilalquilo", tal como el utilizado en la presente, es un heterocicloalquilo que se enlaza a un compuesto por medio de un grupo alquilo que tiene desde uno hasta aproximadamente seis átomos de carbono.

El término "heterociclo", tal como el utilizado en la presente, se refiere a los grupos de heteroarilo y grupos del heterocicloalquilo.

El término "opcionalmente sustituido", a menos que se defina de otra manera en la presente, indica sustituido por uno o más de los siguientes a) halo; b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, y $-NR_6R_7$; c) un grupo alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con

uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halo, $-NR_6R_7$, un fenilo opcionalmente sustituido, y $-NR_{17}C(O)R_{19}$, con la condición que los sustituyentes no se enlazan al carbono que se enlaza al oxígeno del grupo alcoxilo; d) un fenoxilo opcionalmente sustituidos; e) hidroxilo; f) un grupo de la fórmula $-C(O)R_{12}$ en donde R_{12} es un hidroxilo, un alcoxilo C_{1-6} o $-NR_{13}R_{14}$; g) un grupo de la fórmula $-NR_{17}R_{18}$; h) un grupo de la fórmula $-NR_{17}C(O)R_{19}$; i) nitro; j) aralquilo opcionalmente sustituido; k) ciano; y l) un grupo alquenoilo C_{2-4} o un grupo alquinilo C_{2-4} cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxilo C_{1-6} y un halo.

Preferentemente, el término "opcionalmente sustituido" tal como se usa en la presente indica sustituido por uno o más de los siguientes:

a) halo,

b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: hidroxilo, halo o un grupo amino de fórmula NR_hR_j en donde R_h y R_j son iguales a los definidos precedentemente, c) un grupo alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes: hidroxilo, $COOH$, un grupo amino de fórmula NR_hR_j , o una amida de la fórmula $CONR_hR_j$, en donde R_h y R_j son iguales a los definidos precedentemente con

la condición que éstos grupos no están enlazado al carbono que se enlaza al oxígeno del grupo alcoxilo; o halo

d) fenoxilo opcionalmente sustituido,

e) hidroxilo,

f) un grupo de fórmula COR_a o SO_2R_a en donde R_a es hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxilo (C_1-C_6) o R_a representa un grupo de fórmula NR_bR_c ;

donde R_b y R_c independientemente representan hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-12} , un grupo cicloalquilo C_{3-12} , fenil(C_0-C_6)alquilo o heterociclíl-(C_0-C_6)alquilo (heterociclílo es tetrahydrofuranilo, furanilo, 1,3-benzodioxol, piridinilo, o tiofenilo) en donde el grupo alquilo, grupo cicloalquilo, fenilo o heterociclíl(C_0-C_6)alquilo son opcionalmente sustituidos por uno o más de los siguientes: hidroxilo, (C_1-C_6)-hidroxilo, halo, nitro, alquilo (C_1-C_6), alcoxilo (C_1-C_6), -O-alquil (C_1-C_6)-hidroxilo un grupo cicloalquilo de C_{3-12} o un el grupo amino de fórmula NR_hR_j ;

donde R_h y R_j representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquil (C_3-C_6)-alquil (C_0-C_6) alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6), cicloalqueno (C_3-C_6)-alquilo (C_0-C_6), hidroxi(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, alcoxi(C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), mono- o di-alquilamino(C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), morfolinil- alquilo (C_1-C_6), pirrolidinil-alquilo (C_1-C_6), piridinilo,

fenilalquilo (C_0-C_6) en donde la porción del fenilo es opcionalmente sustituida por uno o más fracciones seleccionadas del grupo que consiste en halo, hidroxilo, nitro, amino, mono- o di-alquilamino (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) y alcoxilo (C_1-C_6); o R_A y R_J junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representa un anillo heterocíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros, el cual contiene opcionalmente uno o mas heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N y es opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_1-C_6 o un heterociclo, ó R_b y R, se enlazan entre sí junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan para formar un anillo de 4-, 5-, 6- ó 7-miembros opcionalmente sustituido en donde dicho anillo opcionalmente contiene uno o mas heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de O, N y S, y dicho anillo se sustituye opcionalmente por alquilo (C_1-C_6), piridinilo, fenil(C_0-C_6)alquilo, fenil(C_1-C_6)alquenilo, en donde la porción fenilo es opcionalmente sustituida, uno o más fracciones seleccionadas del grupo que consiste de Br, Cl, F, I, hidroxilo, nitro, amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino, alquilo (C_1-C_6) y alcoxilo (C_1-C_6);

g) un grupo de fórmula NR_dR_e en donde R_d y R_e se seleccionan independientemente del hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-12} , un grupo cicloalquilo C_{3-12} , $S(O)_2$ -fenilo, fenilo, un

heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_6), en donde el heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros, que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S y N, ó R_d y R_e cada uno es independientemente un grupo de fórmula COR_f

en donde R_f representa hidrógeno, NR_bR_c , alcoxilo (C_1-C_6), amino-alcoxi (C_1-C_6)-alcoxilo (C_1-C_6), mono-alquil (C_1-C_6)-amino-alcoxi (C_1-C_6)-alcoxilo (C_1-C_6), N,N-di-alquil (C_1-C_6)-amino-alcoxi (C_1-C_6)-alcoxilo (C_1-C_6), un grupo alquilo C_{1-12} , un grupo cicloalquilo C_{3-12} , un grupo fenil C_{1-6} alquilo o fenilo en donde en cada caso el alcoxilo, el grupo alquilo, el grupo cicloalquilo y el fenilo se sustituyen opcionalmente por uno o más de los siguientes: halo, hidroxilo, nitro, alquilo, (C_1-C_6) alcoxilo (C_1-C_6), di-alquil (C_1-C_6)-amino-alcoxilo (C_1-C_6), pirrolidina con el que se sustituye opcionalmente un alquilo (C_1-C_6), o un grupo amino de fórmula NR_hR_j en donde R_h es R_j son iguales a los definidos anteriormente,

h) un grupo de fórmula $O(CH_2)_m R_g$ en donde m es 2, 3, 4 ó 5 y R_g representa hidroxilo o un grupo de fórmula NR_dR_e en donde R_d y R_e son iguales a los definidos anteriormente; o R_g representa un grupo de la fórmula COR_a en donde R_a es igual al definido anteriormente y m es 1, 2, 3, 4 ó 5,

i) nitro,

j) fenil C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido,

- k) fenilo C_{1-6} alcoxilo opcionalmente sustituido,
- l) ciano,
- m) un grupo alqueniloxilo C_{3-6} ,
- n) un grupo piridiloxilo o piridiltio en donde el anillo de piridina se sustituye opcionalmente por uno o más de lo siguiente: trifluorometilo o nitro,
 - o) hidroxiamidino,
 - p) aminometilo,
 - q) formamidometilo,
 - r) un grupo alquiltio C_{1-6}
 - s) fenilo
 - t) un grupo alquenilo de C_{2-4} o un grupo alquinilo de C_{2-4} cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por fenilo que se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes: un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxilo C_{1-6} o halo,
 - u) CHO,
 - v) dihidroxiborano
 - w) tetrazolilo.

En una modalidad de realización, cuando el B es un piridilo opcionalmente sustituido el anillo piridina puede estar en la forma de su N-óxido.

Cuando NR_6R_7 ó $NR_{13}R_{14}$ representan un anillo heterocicloalquilo saturado, el anillo es preferentemente morfolino, perhidrotiazinilo, piperidino, pirrolidinilo,

piperazinilo ó 4-metilpiperazinilo.

El término "grupo opcionalmente sustituido de la fórmula $-(CH_2)_n-$ " indica, por ejemplo, un grupo de la fórmula $-(CH_2)_n-$ el cual se sustituye por uno o más de los siguientes: hidroxilo o un grupo alquilo C_{1-4} en donde el grupo alquilo se sustituye opcionalmente además por un grupo de fórmula NR_2OR_{21} en donde R_{20} y R_{21} representan independientemente H o un grupo alquilo C_{1-6} .

Se entenderá que cualquier grupo mencionado en la presente que contenga una cadena de tres o más átomos en el cual la cadena puede ser lineal o ramificada. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede comprender propilo incluye el n-propilo e isopropilo, y butilo que incluye el n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo. El término grupo cicloalquilo C_{3-12} incluye grupos conectados por adamantilo por ejemplo. El término "halo" como se usa en la presente significa fluoro, cloro, bromo e iodo.

Los compuestos de fórmula I pueden existir como sales con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye estas sales. Los ejemplos de tales sales incluyen los hidroccloruros, hidrobromuros, sulfatos, metansulfonatos, nitratos, maleates, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos [por ej. (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas que incluyen las mezclas racémicas de los mismos], los succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales

pueden ser preparadas por métodos conocidos por los expertos en el arte.

Ciertos compuestos de fórmula I los cuales poseen sustituyentes ácidos pueden existir como sales con bases farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye tal las sales. El ejemplo de tales sales incluye sales de sodio, sal potasio, sal lisina y las sales de arginina. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en el arte.

Ciertos compuestos de fórmula I y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina y la presente invención incluye cada forma de cristal y mezclas de las mismas.

Ciertos compuestos de fórmula I y sus sales también pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y las mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales, y existen en diferentes formas ópticamente activas. Cuando el compuesto de fórmula I contiene un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye ambos enantiómeros y mezclas de enantiómeros. Los enantiómeros pueden resolverse por los métodos conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo por la formación de sales diastereoisoméricas que por ejemplo, puede separarse por cristalización; formación de derivados de

diastereoisoméricos o por ejemplo, complejos que pueden separarse por cristalización, cromatografía gas-líquido o líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo la esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo en un soporte quiral por ejemplo sílice con un ligando quiral limitado o en la presencia de un solvente quiral. Se apreciará que donde el enantiómero deseado es convertido en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descriptos precedentemente, una etapa adicional se exige para liberar la forma enantiomérica deseado. Alternativamente, los enantiómeros específicos pueden ser sintetizados por síntesis asimétrica que usa los reactivos ópticamente activos, los substratos, catalizadores o solventes, o convirtiendo un enantiómero en otro por la transformación asimétrica.

Cuando un compuesto de fórmula I contenga más de un centro quiral puede existir en forma diastereoisomérica. Los pares diastereoisoméricos pueden separarse por métodos conocidos para los expertos en el arte, por ejemplo cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales dentro de cada par pueden separarse como se ha descrito anteriormente. La presente invención incluye cada diastereoisómero de compuestos de fórmula I y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de fórmula I pueden existir en formas tautoméricas diferentes o como isómeros geométricos diferentes, y la presente invención incluye cada tautómero y/o isómero geométrico de compuestos de fórmula I y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de fórmula I pueden existir en formas de conformación estables diferentes las cuales pueden ser separables. La asimetría torsional debido a la rotación restringida sobre un enlace simple asimétrico, por ejemplo debido a un impedimento estérico o tensión del anillo, puede permitir la separación de conformeros diferentes. La presente invención incluye cada isómero conformacional de los compuestos de fórmula I y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de fórmula I pueden existir en forma zwitteriónica y la presente invención incluye cada forma zwitteriónica de estos compuestos de fórmula I y mezclas de las mismas.

Los compuestos de esta invención son útiles como inhibidores de quinasas serina/treonina y tirosina. En particular, los compuestos de esta invención son útiles como los inhibidores de quinasas tirosina que es importante en las enfermedades hiperproliferativas, sobre todo en el proceso de angiogénesis. Debido a que estos compuestos son antiangiogénicos, los mismos son sustancias importantes para inhibir la progresión de estados de enfermedad en donde la

angiogénesis es un componente importante.

Las definiciones preferidas de sustituyentes se indican ahora.

X es preferentemente -S-, -CH₂-, -CO-, -SO-, -SO₂-, ó -C(CH₃)₂-.

Preferentemente, X es -S- ó -CH₂-.

Preferentemente el B representa fenilo, naftilo, tienilo, piridilo, furilo, ó pirrolilo. Más preferentemente, B es fenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo.

R₁ puede seleccionarse del grupo que consiste de alcoxilo opcionalmente sustituido (particularmente metoxi, 3-morfolinopropoxilo, 2-morfolinoetoxilo, 3-carboxipropoxilo, carboximetoxilo, 2-carboxietoxilo, 2-carbamoiletotoxilo, carbamoilmetoxilo, 3-carbamoilpropoxilo, 2-piperidinoetoxilo, 2-(piperazin-1-il)etoxilo, 2-(pirrolidín-1-il)etoxilo, 2-dimetilaminoetoxilo, 2-(perhidro-tiazin-4-il)etoxilo, 3-piperidinopropoxilo, 3-(piperazin-1-il)propoxilo, 3-(pirrolidín-1-il)propoxilo, 3-dimetilaminopropoxilo, 3-(perhidrotiazin-4-il)propoxi), alquilo inferior (particularmente metilo), halo (particularmente flúor y cloro), arilo (particularmente fenilo), hidroxilo, ariloxilo (particularmente fenoxilo), arilalcoxilo (particularmente benciloxilo), di-alquilamino inferior (particularmente dimetilamino), polihalo-alquilo inferior, polihalo-alcoxilo

inferior (particularmente difluorometoxilo), nitro, ciano, alquiltio inferior (particularmente metiltio), carboxilo, alcoxicarbonilo inferior (particularmente metoxicarbonilo), amido (particularmente acetamido y benzamido) y opcionalmente carbamoilo sustituido (particularmente carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo) y un piridiloxilo o grupo piridiltio cuyo anillo piridina se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguiente: trifluorometilo o nitro.

B y R₁ unidos entre sí pueden seleccionarse del grupo que consiste de 4-piridilo, 2-fonnamidometil-4-piridilo, 2-aminometil-4-piridilo, 2-(hidroxiamidino)-4-piridilo, 2-carbamoil-4-piridilo, 4-piridil-N-óxido, 2-cloro-4-piridilo, 2-ciano-4-piridilo, 5-metil-2-furilo, 5-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)fur-2-ilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-(3-morfolino-propoxi) fenilo, 4-(2-morfolinoetoxi) fenilo, 4-(3-carboxipropoxi) fenilo, 4-carboximetoxifenilo, 4-(3-carbamoilpropoxi) fenilo, 4-carbamoilmetoxifenilo, 3-(3-morfolinopropoxi) fenilo, 3-(2-morfolinoetoxi) fenilo, 3-(3-carboxi-propoxi) fenilo, 4-carboximetoxifenilo, 3-(3-carbamoilpropoxi) fenilo, 3-carbamoilmetoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-metoxifenilo, 4-hidroxi-3-

metoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 3-nitrofenilo,
 4-nitrofenilo, 3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenilo, 4-metilfenilo,
 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo,
 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-5-nitrofenilo, 4-fluoro-2-
 clorofenilo, 4-metiltiofenilo, 4-bifenililo, 3-fenoxifenilo,
 4-fenoxifenilo, 4-benciloxifenilo, 4-dirnetilaminofenilo,
 4dietilaminofenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 4-carbamoilfenilo,
 4-cianofenilo, 4-N-metilcarbamoilfenilo, 4-N-
 fenilcarbamoilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-benzamidofenilo,
 4-carboxifenilo, 4-[N-(2-dietilaminoetil)carbamoil]fenilo,
 4-(prop-1-eniloxi)fenilo, 3-(2-hidroxiatoxi)fenilo,
 3-(N-(2-dietil aminoetil)-carbamoilmetoxi)fenilo,
 3-[3-(N-(2-dietilaminoetil)carbamoil)propoxi]fenilo,
 4-(N-(2-dietilaminoetil)carbamoilmetoxi)fenilo, 4-[3-(N-(2-
 dietilaminoetil)-carbamoil)propoxi]fenilo, 2-furilo,
 5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-furilo, 3-bromo-2-tienilo,
 5-metoxi-2-furilo, 5-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-2-furilo,
 3-N-(2-morfolinoetil)carbamoilmetoxi)fenilo, 3-[3-(N-(2-
 morfolinoetil)carbamoil)-propoxifenil], 4-(N-(2-morfolinoetil)-
 carbamoilmetoxi)fenilo, 4-(morfolinoacetamido)fenilo y
 4-[3-(N-(2-morfolinoetil)carbamoil)-propoxi]fenilo.

En una modalidad de realización preferida, R_1 es $-CH_2NR_2R_3$ en donde R_2 y R_3 , unidos entre sí con el nitrógeno al cual éstos están unidos, son un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido

o R_1 es $-\text{CH}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ en donde R_2 es $-\text{H}$ y R_3 es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o R_1 es $-\text{CH}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ en donde R_2 es $-\text{H}$ y R_3 es un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido. Preferentemente, el heterocicloalquilo o la porción de heterocicloalquilo del heterocicloalquilalquilo se selecciona del grupo que consiste de piperizina, piperidina, homopiperazina, quinuclidina, azetidina, tetrahidrooxazina, tiomorfolina, tetrahidropirol, tiazolidine, 8-azabicyclo[3.2.1]octano y 9-azabicyclo[3.3.1]nonano. Los sustituyentes preferido para un heterocicloalquilo o porción de heterocicloalquilo de un heterocicloalquilalquilo es a) un alquilo inferior que es opcionalmente sustituido con $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{OR}_4$, heterocicloalquilo, o $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}_4$; b) hidroxilo; c) $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}_4$; d) $-\text{NR}_4\text{R}_5$, en donde R_4 y R_5 es cada uno, independientemente, opcionalmente sustituido con $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{OR}_4$, heterocicloalquilo o $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}_4$; e) heterocicloalquilo que se sustituye opcionalmente con un alquilo inferior, fenilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que se sustituye opcionalmente por un alquilo inferior; f) OR_4 , en donde, R_4 se sustituye opcionalmente con un $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{OR}_4$, heterocicloalquilo, o $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}_4$; g) $-\text{COR}_4$, en donde R_4 se sustituye opcionalmente con $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{OR}_4$, heterocicloalquilo, o $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}_4$; h) $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})_2\text{R}_5$; e i) $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, en donde R_5 se sustituye opcionalmente con $-\text{OR}_4$, $-\text{NR}_4\text{R}_5$, un heterocicloalquilo que se sustituye opcionalmente con un alquilo

inferior.

En otra modalidad de realización preferido, R_1 es $-\text{CH}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ en donde R_2 es $-\text{H}$ y R_3 es un heteroarilo o R_1 es $-\text{CH}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ en donde R_2 es $-\text{H}$ y R_3 es un heteroaralquilo, en donde el heteroarilo o la porción heteroarilo del heteroaralquilo se sustituye con $a\text{-NR}_9(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OR}_4$, $a\text{-NR}_9(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CO}_2\text{R}_4$, $a\text{-NR}_9(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}_4\text{R}_5$, o un heterocicloalquilo que se sustituye opcionalmente con un grupo alquilo inferior. Preferentemente, el heteroarilo o la porción heteroarilo del heteroaralquilo se selecciona del grupo que consiste de piridilo, imidazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, indolizininilo, inidazopiridinilo y benzo(b)tienilo. En una modalidad de realización, el heteroarilo es piridinilo. El piridinilo es preferentemente sustituido con 2-(N,N-dimetilamino)etilamino.

En una modalidad de realización, el anillo A puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo (particularmente flúor), alcoxilo inferior opcionalmente sustituido (particularmente metoxilo, 3-morfolinopropoxilo, 2-morfolinoetoxilo, 3-carboxipropoxilo, carboximetoxilo, 2-carboxietoxilo, 2-carbamoiletotoxilo,

3-carbamoilpropoxilo, 2-piperidinoetoxilo, 2-(piperazin-1-il)etoxilo, 2-(pirrolidin-1-il)etoxilo, 2-dimetilaminoetoxilo, 2-(perhidrotiazin-1-il)etoxilo, 3-piperidinopropoxilo, 3-(piperazin-1-il)propoxilo, 3-(pirrolidin-1-il)propoxilo, 3-dimetiliminopropoxilo, 3-(perhidrotiazin-4-il)propoxi), carbamoilmetoxilo, hidroxipropiloxilo, hidroxietoxilo, (3-morfolino)propoxilo y 2-morfolino)etoxi), amido (particularmente acetamido y benzamido), carbamoilo opcionalmente sustituido (particularmente carbamoilo, N-metil-carbamoilo y N-fenilcarbamoilo), carboxilo, nitro y amino.

En otra modalidad de realización, el anillo A se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de 6,7-dimetoxilo, 6,7,8-trimetoxilo, 6-fluoro, 6acetamido, 7-metoxilo, 6-carbamoilo, 6-(N-metil-carbamoil), 6-(N-fenilcarbamoil), (3-morfolino)propoxilo y 2-morfolino)-etoxilo.

En una modalidad de realización preferida, el anillo A se sustituye con $-CH_2NR_6R_7$ en donde R_6 y R_7 , unidos entre sí con el nitrógeno al cual éstos están unidos, es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo A se sustituye con $-CH_2NR_6R_7$ en donde R_6 es -H y R_7 es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo A se sustituye con $-CH_2NR_6R_7$ en donde R_6 es -H y R_7 es un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.

Preferentemente, heterocicloalquilo o porción heterocicloalquilo del heterocicloalquilalquilo es piperizina, piperidina, homopiperazina, quinuclidina, azetidina, tetrahidrooxazina, tiomorfolina, pirrolidina, tiazolidina, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo y 9-azabicyclo[3.3.1]nonano. Los sustituyentes preferidos para un heterocicloalquilo o porción heterocicloalquilo del heterocicloalquilalquilo es a) un alquilo inferior con que se sustituye opcionalmente con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; b) hidroxilo; c) $-C(O)_2R_4$; d) $-NR_4R_5$, en donde R_4 y R_5 es cada uno, independientemente, opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo o $-C(O)_2R_4$; e) heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior, fenilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido por un alquilo inferior; f) $-OR_4$, en donde R_4 se sustituye opcionalmente con un $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; g) $-COR_4$, en donde R_4 se sustituye opcionalmente con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; h) $-NR_4C(O)_2R_5$, e i) $-NR_4C(O)R_5$, en donde, R_5 se sustituye opcionalmente con $-OR_4$, $-NR_4R_5$, un heterocicloalquilo que es substituye opcionalmente con un alquilo inferior.

En otra modalidad de realización preferida, el anillo A se sustituye con $-CH_2NR_6R_7$, en donde R_6 es $-H$ y R_7 es un heteroarilo opcionalmente sustituido o anillo A se sustituye con $-CH_2NR_6R_7$.

en donde R_6 es -H y R_7 es un heteroaralquilo opcionalmente sustituido. Preferentemente, piridilo, imidazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, indolizínilo, imidazopiridinilo y benzo(b)tienilo. Los sustituyentes preferidos para heteroarilo o las porciones heteroarilo del heteroaralquilo es a) un alquilo inferior que se sustituye opcionalmente con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; b) hidroxilo; c) $C(O)_2R_4$; d) $-NR_4R_5$, en donde R_4 y R_5 son cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo o $-C(O)_2R_4$; e) heterocicloalquilo con que se sustituye opcionalmente un alquilo inferior, fenilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que se sustituyen opcionalmente con un alquilo inferior; f) $-OR_4$, en donde R_4 se sustituye opcionalmente con un $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; g) $-COR_4$, en donde R_4 se sustituye opcionalmente con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; h) $-NR_4C(O)_2R_5$; e i) $-NR_4C(O)R_5$, en donde R_5 es opcionalmente sustituido con $-OR_4$, $-NR_4R_5$, un heterocicloalquilo que se sustituye opcionalmente, con un alquilo inferior.

Los compuestos específicos de la presente invención incluyen:

3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
 3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol,
 3-fenil-1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol,
 3-(2-tienil)-1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol,
 4-óxido 3-fenil-1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol,
 4,4-dióxido 3-fenil-1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol,
 3-(2-tienil)-1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol,
 3-fenilindeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona oxima,
 3-(3,4-dimetoxifenil)indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona oxima,
 3-(4-metilfenil)indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona oxima,
 3-(2-tienil)indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona,
 3-fenil-1H-benzofuro[3,2-c]pirazol,
 1,4-dihidro-3-fenilpirazolo[4,3-b]indol,
 1,4-dihidro-4-metil-3-fenilpirazolo[4,3-b]indol,
 4,4-dimetil-3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
 ácido 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoico,
 metil 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoato,
 4'-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)acetanilida,
 4'-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-3-
 morfolinopropionanilida,
 4'-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)morfolinoacetanilida,
 4'-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzanilida,
 N-(3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)acetamida,
 3-morfolino-N-(3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-

il) propionamida,
N-(3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)benzanilida,
4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
N-metil-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzanilida,
N-(2-dietilaminoetil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
N-(2-morfolinoetil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol,
3-[3-(2-morfolinoetoxi)fenil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-ol,
6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
3-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
ácido 3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxiacético,
etil 3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxiacetato,
3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxiacetamida,
N-(2-dietilaininoetil)-3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxiacetamida,
N-(2-morfolinoetil)-3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxiacetamida,
ácido 4-{3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxi}butírico,

etil 4-{3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il) fenoxi}butirato,
 4-{3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il) fenoxi}butiramida,
 N-(2-dietilaminoetil)-4-{3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il) fenoxi}butiramida,
 N-(2-morfolinoetil)-4-{3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il) fenoxi}-butiramida,
 3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-carboxamida,
 N-metil-3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-carboxamida,
 N-(2-morfolinoetil)-3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-carboxamida,
 3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-carboxanilida;
 N-(3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)acetamida,
 3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-ilamina,
 3-(4-nitrofenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)anilina,
 1-òxido 4-(4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)piridina,
 3-(2-cloro-4-piridil)-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol,
 4-(4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)-2-piridincarbonitrilo,
 4-(4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)-2-piridincarboxamida oxima,
 4-(4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)-2-piridinecarboxamida,
 cloruro de {[4-(4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)-2-piridil]metil}amonio,

N-{[4-(4, 5-dihidro-1 H-benzo[g]-indazol-3-il)-2-piridil]metil}formamida,
 2-[3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxi]etanol,
 2-morfolinoetil 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoato,
 3-(3-nitrofenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
 3-(4-tiometoxifenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
 3-(2-naftil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
 3-(4-difluorometoxifenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
 3-(4-acetamidofenil)-4,5-dihidro-2H-benz[g]indazol,
 3-(4-bromo-2-tienil)-4,5-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
 3-(4-benciloxifenil)-4,5-dihidro-2H-benz[g]indazol,
 6,7-dimetoxi-3-(3-fenoxifenil)-1,4-dihidroindeno-[1,2-c]pirazol,
 3-[4-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
 6,7,8-trimetoxi-3-(2,3,4-trimetoxifenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-hidroximetil)fenol,
 2-metoxi-5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol,
 2-cloro-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol,
 2-metoxi-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol,
 3-cloro-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol,
 2-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxi]acetamida,
 4'-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)dietilamino-

acetanilida,

4- (1H- [1]benzotieno [3,2-c]pirazol-3-il)benzamida,

3- (4-aminofenil) -1H- [1]benzotieno [3,2-c]pirazol,

3- (4-metoxifenil) -1H-benzotieno [3,2-c]pirazol,

3- (4-hidroxifenil) -1H- [1]benzotieno [3,2-c]pirazol,

N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il)benzamida,

N- (2-morfolinoetil) -4- (1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-

il)benzamida,

4- (1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)benzonitrilo,

7-metoxi-3- (4-metilsulfonilfenil) -4,5-dihidro-2H-benz [g] indazol,

4-metil-3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-4-ol,

N- [2- (N,N-dietilamino) etil] -4- (1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-

3-il)benzamida,

N- [2- (N,N-dimetilamino) etil] -4- (1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-

3-il)benzamida,

N- [2- (N,N-dipropilamino) etil] -4- (1,4-dihidroindeno [1,2-

c]pirazol-3-il)benzamida,

N- [2- (N,N-di-isopropilamino) etil] -4- (1,4-dihidroindeno [1,2-

c]pirazol-3-il)benzamida,

N- [3- (N,N-dietilamino) propil] -4- (1,4-dihidroindeno [1,2-

c]pirazol-3-il)benzamida,

N- [3- (N,N-dimetilamino) propil] -4- (1,4-dihidroindeno [1,2-

c]pirazol-3-il)benzamida,

N- [3- (N,N-dipropilamino) propil] -4- (1,4-dihidroindeno [1,2-

c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[3-(N,N-di-isopropilamino)propil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(2-Piperidinoetil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(2-Piperidinopropil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(2-Morfolinoetil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(2-Morfolinopropil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[2-(Piperazin-1-il)etil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[3-(Piperazin-1-il)propil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[2-(Pirrolidin-1-il)etil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[3-(Pirrolidin-1-il)propil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[3-(4-Metilpiperazin-1-il)propil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[2-(Tiomorfolin-1-il)etil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-

25

c]pirazol-3-il)benzamida,
N-[3-(Tiomorfolin-1-il)propil]-4-(1,4-dihidroirideno[1,2-
c]pirazol-3-il)benzamida,
N-[2-(Homopiperazin-1-il)etil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-
c]pirazol-3-il)benzamida,
N-[3-(Homopiperazin-1-il)propil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-
c]pirazol-3-il)benzamida,
N-[2-(Perhidroazepin-1-il)etil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-
c]pirazol-3-il)benzamida,
N-[3-(Perhidroazepin-1-il)propil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-
c]pirazol-3-il)benzamida,
N-Isopropil-4-(1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
N-But-2-il-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
N-metil-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
N-etil-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
N-Pentil-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
N-(2-Bromoetil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-
il)benzamida,
N-(3,3,3-trifluoroprop-1-il-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-
c]pirazol-3-il)benzamida,
N-(Ciclopropilmetil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-
il)benzamida,
N-Ciclopentil-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
N-(Ciclohexilmetil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-

il)benzamida,
 N-(2-Clorociclopentil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[3-(N,N-dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[3-(2-Metilpiperidin-1-il)propil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(3-Metilbut-2-il)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[2-(Pirrolidin-1-il)etil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[3-(N,N-Dimetilamino)prop-2-il]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(2-Hexil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-terc-Butil-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[7-(N,N-Dimetilamino)heptil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(2-Metilbut-2-il)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(2-Pentil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-sec-butyl-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(3,3-Dimetilbutil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(2,2,3,3,3-Pentafluoropropil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-

c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(2,5-Dicloropentil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(2,2-Difluoroetil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(2-Cloroetil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[2-(N,N-dimetilamino)propil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-(3-Morfolinopropil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 N-[3-(Pirrolidin-1-il)propil]-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
 4'-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)piperidinoacetanilida,
 4'-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-4-metilpiperazin-1-ilacetanilida,
 4'-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-4-metilhomopiperazin-1-ilacetanilida,
 4'-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)piperazin-1-ilacetanilida,
 4'-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)homopiperazin-1-ilacetanilida,
 4'-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)dipropilaminoacetanilida,

4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)dimetilaminoacetanilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)fluoroacetanilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -3,5-difluorobencilanilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -4-fluorobencilanilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -2-fluorobencilanilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -3-fluorobencilanilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -2,4-difluorobencilanilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -2,5-difluorobencilanilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -2,3-difluorobencilanilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -4-nitrobencilanilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -3-nitrobencilanilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -3,3,3-trifluoropropananilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)isobutananilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)isopentananilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -2-metilbutananilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -2-metilpentananilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -2-etilbutananilida,
4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)neopentilanilida,

4' - (1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il) -4,4-
dimetilpentananilida,

4' - (1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)ciclohexananilida,

4' - (1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)trifluoroacetanilida,

4' - (1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-
il)pentafluoropropananilida,

Fluoro-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-
il)acetamida,

3,5-Difluoro-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-
il)bencilamida,

4-Fluoro-N- (3-Fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-
il)bencilamida,

2-Fluoro-N- (3-Fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-
il)bencilamida,

3-Fluoro-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-
il)bencilamida,

2,4-Difluoro-N- (3-Fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-
il)bencilamida,

2,3-Difluoro-N- (3-Fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-
il)bencilamida,

2,5-Difluoro-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-
il)bencilamida,

4-Nitro-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-
il)bencilamida,

3-Nitro-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) bencilamida,

3,3,3-Trifluoro-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) propanamida,

N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) isobutanamida,

N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) isopentanamida,

2-metil-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) butanamida,

2-metil-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) pentanamida,

2-etil-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) butanamida,

N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) neopentanamida,

4,4-dimetil-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) pentanamida,

N- (3-Fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) ciclohexancarboxamida,

Trifluoro-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) acetamida,

Pentafluoro-N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) propanamida,

4' - (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) acetanilida,

2-Hidroxi-N- (2-morfolinoetil) -5- (1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) benzamida,

2-Hidroxi-N- (2-morfolinopropil) -4- (1,4-dihidroindeno [1,2-
c]pirazol-3-il)benzamida,

2-Hidroxi-N- [2- (pirrolidin-1-il) etil] -5- (1,4-dihidroindeno [1,2-
c]pirazol-3-il)benzamida,

2-Hidroxi-N- [3- (pirrolidin-1-il) propil] -5- (1,4-
dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,

N- [2- (N,N-Dietilamino) etil] -5- (1,4-dihidroindeno [1,2-
c]pirazol-3-il) -2-hidroxibenzamida,

N- [3- (N,N-Dietilamino) propil] -5- (1,4-dihidroindeno [1,2-
c]pirazol-3-il) -2-hidroxibenzamida,

2-Hidroxi-N- [2- (N,N-dimetilamino) etil] -5- (1,4-
dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,

2-Hidroxi-N- [3- (N,N-dimetilamino) propil] -5- (1,4-
dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,

2-Hidroxi-N- [2- (N,N-dipropilamino) etil] -5- (1,4-dihidroindeno
[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,

2-Hidroxi-N- [2- (N,N-di-isopropilarnino) etil] -5- (1,4-
dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,

2-Hidroxi-N- [3- (N,N-dipropilamino) propil] -5- (1,4-
dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,

2-Hidroxi-N- [3- (N,N-di-isopropilamino) propil] -5- (1,4-
dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,

2-Hidroxi-N- (2-piperidinoetil) -5- (1,4-dihidroindeno [1,2-
c]pirazol-3-il)benzamida,

- 2-Hidroxi-N- (2-piperidinopropil) -5- (1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
- 2-Hidroxi-N- [2- (piperazin-1-il) etil] -5- (1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
- 2-Hidroxi-N- [3- (piperazin-1-il) propil] -5- (1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
- 2-Hidroxi-N- [2- (4-metilpiperazin-1-il) etil] -5- (1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
- 2-Hidroxi-N- [3- (4-metilpiperazin-1-il) propil] -5- (1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
- 2-Hidroxi-N- [2- (tiomorfolin-1-il) etil] -5- (1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
- 2-Hidroxi-N- [3- (tiomorfolin-1-il) propil] -5- (1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
- 2-Hidroxi-N- [2- (Homopiperazin-1-il) etil] -5- (1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
- 2-Hidroxi-N- [3- (Homopiperazin-1-il) propil] -5- (1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
- 2-Hidroxi-N- [2- (Perhidroazepin-1-il) etil] -5- (1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
- 2-Hidroxi-N- [3- (Perhidroazepin-1-il) propil] -5- (1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,
- 4- (1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il) -N- (2-morfilinoetil) anilina,

- 4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-(2-morfilinopropil) anilina,
- 4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-(2-piperidinoetil) anilina,
- 4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-(2-piperidinopropil) anilina,
- 4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-[2-(tiomorfilin-1-il)etil] anilina,
- 4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-[2-(tiomorfilin-1-il)propil] anilina,
- 4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-[2-(piperazin-1-il)etil] anilina,
- 4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-[2-(piperazin-1-il)propil] anilina,
- 4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] anilina,
- 4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)propil] anilina
- N-[2-(N,N-Dietilamino)etil]-4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il) anilina,
- N-[3-(N,N-Dietilamino)propil]-4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il) anilina,
- 4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-[2-(N,N-dipropilamino)etil] anilina,

81
60

4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-[3-(N,N-dipropilamino)propil]anilina,

4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]anilina,

4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-[3-(N,N-dimetilamino)propil]anilina

Metil 4-(6-Acetamido-1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoato,

N-(3-Metoxipropil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida,

4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-N-(4-Nitrofenil)benzamida,

N-(3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)morfolinoacetamida,

N-(3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)morfolinoacetamida,

N-(3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)piperidinoacetamida,

N-(3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)tiomorfolinoacetamida,

N-(3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-4-metilpiperazin-1-ilacetamida,

N-(3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)piperazin-1-ilacetamida,

N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il)pirrolidin-1-ilacetamida,
2- (N,N-Dietilamino) -N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) acetamida,
N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) -2- (dimetilamino) acetamida,
N- (3-fenil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-6-il) -2- (dipropilamino) acetamida,
4- (6-amino-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) -N- [2- (N,N-dietilamino) etil] -benzamida,
3- [3- (2-Morfolinoetoxi) fenil] -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol,
3- [3- (2-Morfolinoetoxi) fenil] -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol,
3- [3- (3-Morfolinopropoxi) fenil] -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol,
3- [3- (2-Piperidinoetoxi) fenil] -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol,
3- [3- (3-Piperidinopropoxi) fenil] -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol,
3- {3- [2- (Piperazin-1-il) etoxi] fenil} -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol,
3- {3- [3- (Piperazin-1-il) propoxi] fenil} -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol,
3- {3- [2- (4-Metilpiperazin-1-il) etoxi] fenil} -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol,
3- {3- [3- (4-Metilpiperazin-1-il) propoxi] fenil} -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol,

3-{3-[2-(Homopiperazin-1-il)etoxi]fenil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,

3-{3-[3-(Homopiperazin-1-il)propoxi]fenil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,

3-{3-[2-(4-Metilhompiperazin-1-il)etoxi]fenil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,

3-{3-[3-(4-Metilhompiperazin-1-il)propoxi]fenil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,

3-{3-[2-(N,N-Dietilamino)etoxi]fenil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,

3-{3-[3-(N,N-Dietilamino)propoxi]fenil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,

3-{3-[2-(N,N-Dimetilamino)etoxi]fenil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,

3-{3-[3-(N,N-Dimetilamino)propoxi]fenil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,

3-{3-[2-(N,N-Dipropilamino)etoxi]fenil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol, y

3-{3-[3-(N,N-Dipropilamino)propoxi]fenil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Dihidroxi 4-(4H-indeno-[1,2-c]-pirazol-3-il)fenilborano

4-(1H-[1]Benzotieno[3,2-c]pirazol-3-il)benzaldehído

Trihidrocloruro de 4-(1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol-3-il)-N-[3-(imidazol-1-il)propil]bencilamina,

Metil 4-(4-oxo-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoato,
 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida oxima,
 Trihidrocloruro de 3-{4-[(2-dietilaminoetil)aminometil]fenil}-
 1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazole
 N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-
 il)fenil]bencenesulfonamida
 Dihidrocloruro de N-(2-Morfolinoetil)-4'-dihidroindeno[1,2-
 c]pirazol-3-ilanilina
 N-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-2-morfolinoacetamida
 Trihidrocloruro de N-(2-Morfolinoetil)-3-fenil-1,4-
 dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-ilamina
 4'-(1-acetil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)acetanilida
 3-[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol
 3-[2-(2H-1,2,3,4-Tetraazol-5-il)-4-piridil]-4,5-dihidro-2H-
 benzo[g]indazol
 3-(4-Isoiyanatofenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol,
 2-(Dietilamino)etil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-
 il)fenil]carbamato
 2-Morfolinoetil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-
 il)fenil]carbamato
 3-(Dibencilamino)propil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-
 3-il)fenil]carbamato
 2-[Etil(2-hidroxietil)amino]etil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-
 c]pirazol-3-il)fenil]carbamato

- 2-[[2-(Dimetilamino)etil](metil)amino]etil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato,
- 1-Metil-2-propoxietil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato
- 2-(1-Metiltetrahidro-1H-2-pirrolil)etil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato
- 2-[2-(Dimetilamino)etoxi]etil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato
- 2-(Dietilamino)-1-metiletal N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato
- N-[2-(Dietilamino)etil]-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea
- N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(2-morfolinoetil)urea,
- N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-1-piperidinecarboxamida
- N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[2-(dimetilamino)-1-metiletal]urea
- N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-tetrahidro-2-furanilmetilurea
- N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(2-furilmetil)urea
- N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea

66
65

N-Ciclobutil-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(2-piperidinoetil)urea

N-Bencil-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea

N-[4-(Dietilamino)butil]-N'-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[2-(2-tienil)etil]urea

N-[3-(Dietilamino)propil]-N'-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea

N-[4-(1,4-Dibydroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[(1-etiltetrahidro-1H-2-pirrolil)metil]urea

N-(2,5-Difluorobenzil)-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]urea

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[2-hidroxil-(hidroximetil)etil]urea

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(2,3-dihidroxipropil)urea

N1-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-4-(2-piridil)-1-piperazincarboxamida

N'-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilurea

- N1- [4- (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) fenil] -1-
azetancarboxamida
- N1- [4- (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) fenil] -4- (4-
fluorofenil) -1-piperazincarboxamida
- N-Bencil-N- [4- (1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) fenil] -N-
metilurea
- N' - [4- (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) fenil] -N-etil-N-
(2-hidroxietil) urea
- N1- [4- (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) fenil] -4- (2-
metoxifenil) -piperazincarboxamida
- N' - [4- (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) fenil] -N- [2-
(dimetilamino) etil] N-metilurea
- N1- [4- (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) fenil] -4-
metil-1-piperazincarboxamida
- N1- [4- (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) fenil] -4- (4-
hidroxifenil) -1-piperazincarboxamida
- N1- [4- (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) fenil] -4- [(E) -3-
fenil-2-propenil] -1-piperazincarboxamida
- N1- [4- (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) fenil] -4-fenil-
1-piperazincarboxamida
- N- [4- (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) fenil] -N,N-di (2-
metoxietil) urea
- N- [4- (1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il) fenil] -N- (2,3-
dihidroxiopropil) -N-metilurea

N,N-di[2-(Dietilamino)etil]-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N'-(2-piridilmetil)urea

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N'-(3-piridilmetil)urea

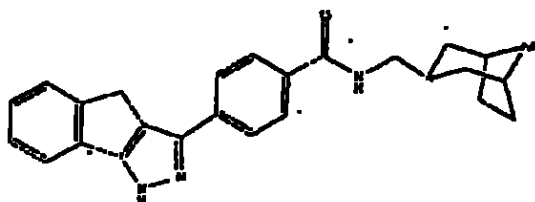
N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N'-(4-piridilmetil)urea

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N'-(2-hidroxietil)urea

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N'-[7-(dimetilamino)heptil]urea

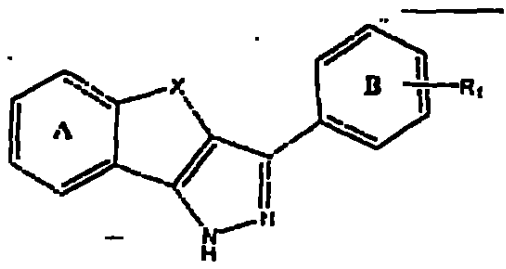
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y tautómeros de los mismos.

Otro compuesto específico de la presente invención se representa por la siguiente fórmula estructural:



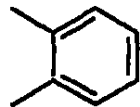
Los compuestos específicos adicionales de fórmula I son representados por las fórmulas que se ilustran en las Tablas a continuación. Las sales farmacéuticamente aceptables y

tautómeros de éstos compuestos también están incluidos en la presente invención.



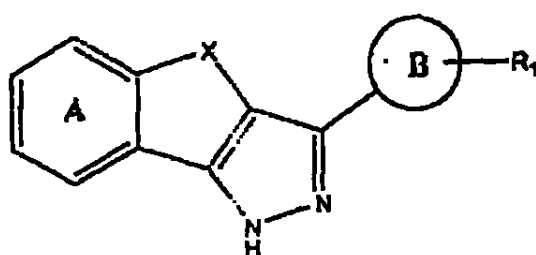
$X = (CH_2)_n$

TABLA 1

Sustituyente en anillo A	n	R ₁
H	1	2-S-  5-NO ₂
H	1	3-NO ₂
6,7-(OMe) ₂	1	3-OPh
H	1	4-SMe
H	1	4-O-  -CF ₃
H	1	3-OH,4-OMe
H	1	4-OH,3-OMe
H	1	2-OH
6,7-(OMe) ₂	1	4-NMe ₂
H	1	3,4- 
6,7,8-(OMe) ₃	1	2,3,4-(OMe) ₃
H	1	4-OCHF ₂
H	1	4-OH, 3,5-(But) ₂
H	2	4-NHAc
H	2	4-OCH ₂ CH=CH ₂
H	2	4-NEt ₂
H	2	4-NO ₂

77
20

Sustituyente en anillo A	n	R ₁
H	2	4-OCH ₂ Ph
H	2	4-CN
H	2	2-Cl, 5-NO ₂

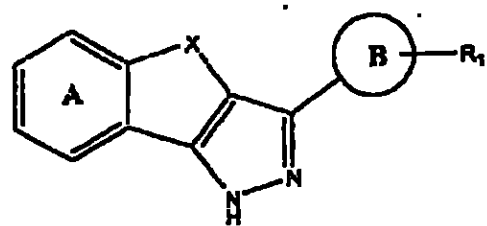


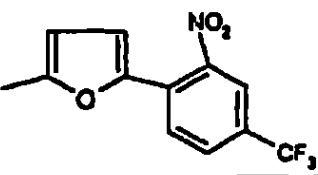
X = (CH₂)_n

TABLA 2

Sustituyentes en anillo A	n	B con R ₁
6-AcNH	1	
H	1	
H	1	
7-OMe	2	
H	2	

72
71



Sustituyentes en anillo A	X	B con R ₁
H	C = O	

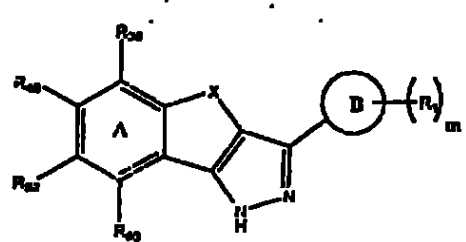


TABLA 4

B con R ₁	X	Sustituyentes en anillo A
4-(Ph)FENILO	CH ₁	H
4-(OPh)FENILO	CH ₂	H
4-(SO ₂ Me)FENILO	(CH ₂) ₂	R ₄₀ = MeO
3-(CO ₂ H),4-(OH)FENILO	CH ₂	H
3-(NO ₂),4-(OH)FENILO	CH ₂	H
3-(OCH ₂ CONH ₂)FENILO	CH ₂	H
4-(OCH ₂ Ph)FENILO	CH ₂	R ₄₀ , R ₄₁ = (MeO) ₂
4-(OCH ₂ Ph)FENILO	CH ₂	R ₄₀ = MeO
4-(OH)FENILO	CH ₂	R ₄₀ , R ₄₁ = (MeO) ₂
3-(CONH(CH ₂) ₂ MOR),4-(OH)FENILO	CH ₁	H
3-(CONH(CH ₂) ₂ NEt ₂),4-(OH)FENILO	CH ₁	H
4-(Br)FENILO	CH ₁	H

4-(OH)FENILO	CH ₂	R ₄₀ = MeO
4-(CONH(CH ₂) ₃ NEt ₃) FENILO	CH ₂	H
4-(CONH(CH ₂) ₃ OMe) FENILO	CH ₂	H
4-(CONH(4-NO ₂ Ph)) FENILO	CH ₂	H
4-(OH)FENILO	CH ₂	R ₃₀ = MeO
4-(CONH(CH ₂) ₃ NEt ₃) FENILO	CH ₂	R ₄₂ = NH ₂
4-(Br)FENILO	S	H
4-(OH)FENILO	CH ₂	R ₃₀ = O(CH ₂) ₂ OMe
4-(SO ₂ NH(CH ₂) ₃ MOR) FENILO	CH ₂	H
4-(SO ₂ NH(CH ₂) ₃ OMe) FENILO	CH ₂	H
3-(CH ₂ NMe ₂),4-(OH) FENILO	CH ₂	H
4-(OH)FENILO	CH ₂	R ₃₀ = O(CH ₂) ₂ MOR
4-(SO ₂ NH(CH ₂) ₃ NEt ₃) FENILO	CH ₂	H
4-(OCH ₂ CONH ₂) FENILO	CH ₂	R ₃₀ = O(CH ₂) ₂ OMe
4-(OH)FENILO	CH ₂	R ₄₀ = (OH), R ₃₀ = O(CH ₂) ₂ OMe
4-(OH)FENILO	CH ₂	R ₄₀ = O(CH ₂) ₂ OMe
4-(CONH(CH ₂) ₃ NHEt) FENILO	CH ₂	H
4-(CONHCH ₂ -2-PYRR)FENILO	CH ₂	H
4-(OCH ₂ CONH ₂)FENILO	CH ₂	R ₁₀ = OH
4-(OCH ₂ CO ₂ H)FENILO	CH ₂	H

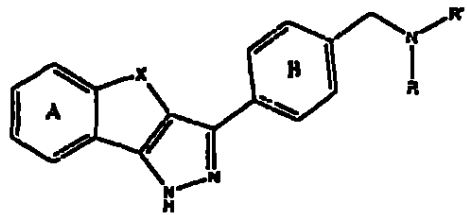


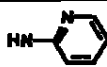
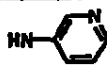
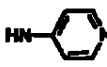
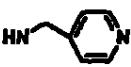
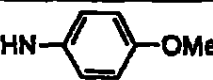
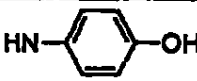
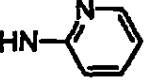
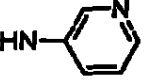
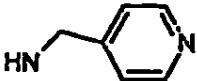
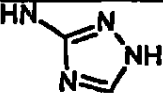
TABLA 5

X	NRR'
CH ₂	NH n-C ₁₂ H ₂₅

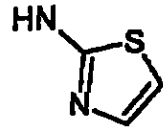
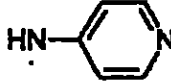
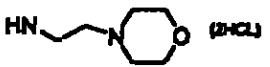
74

CH ₂	<chem>NCOC</chem>
CH ₂	<chem>NC=C</chem>
CH ₂	<chem>NC#C</chem>
CH ₂	<chem>NC1CCCCC1</chem>
CH ₂	<chem>NCN1CCCCC1</chem>
CH ₂	<chem>NCN1CCCCC1</chem>
CH ₂	<chem>NC1=NC=NC=N1</chem>
CH ₂	<chem>NC1=NC=CC=C1</chem>
CH ₂	<chem>NC1=NC=CC=C1</chem>
CH ₂	<chem>NC1=NC=CC=C1</chem>
O	<chem>NCOC</chem>
O	<chem>NC1CCCCC1</chem>
O	<chem>NC1=NC=CC=C1</chem>
O	<chem>NC1=NC=CC=C1</chem>
O	<chem>NC1=NC=CC=C1</chem>
O	<chem>NC1=NC=CC=C1</chem>
O	<chem>NC1=NC=CC=C1</chem>
O	<chem>NC1=NC=CC=C1</chem>
O	<chem>NC1=NC=CC=C1</chem>
S	<chem>NC1CCCCC1</chem>

25/10

S	
S	
S	
S	
S	
CH2	NH iso-Pr
CH2	NH cyc-P
CH2	NH n-Hex
CH2	
CH2	
CH2	
CH2	
CH2	
CH2	
CH2	
CH2	
CH2	
CH2	

76
75

CH ₂	
O	
O	
O	
O	

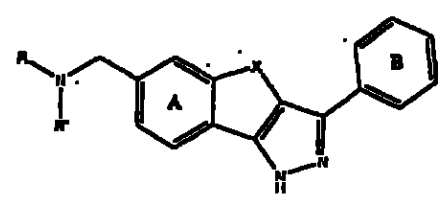
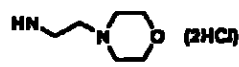
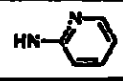
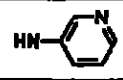
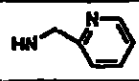


TABLA 6

X	NRR'
Cl ₂	
CH ₂	
CH ₂	
CH ₂	
CH ₂	
CH ₂	

77/8

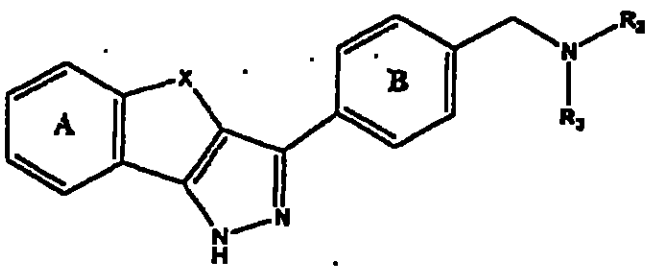
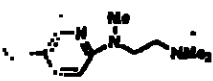
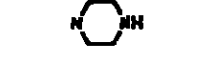
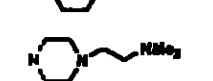
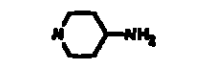
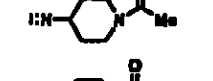
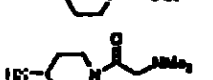
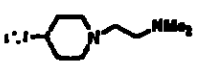
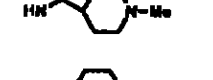
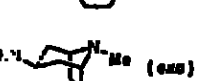
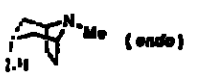
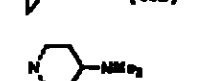
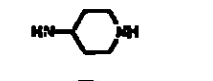
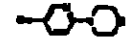
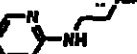
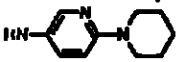
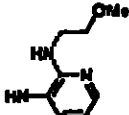


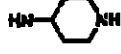
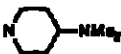
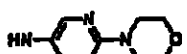
TABLA 7

Número	X	NR ₂ R ₃
1	CH ₂	
2	CH ₂	
3	CH ₂	
4	CH ₂	
5	CH ₂	
6	CH ₂	
7	CH ₂	
8	CH ₂	
9	CH ₂	
10	CH ₂	
11	CH ₂	
12	CH ₂	

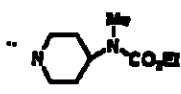
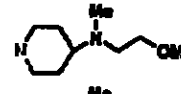
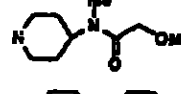
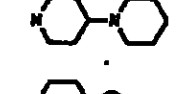
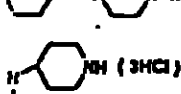
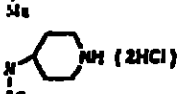
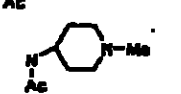
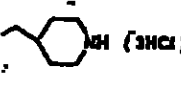
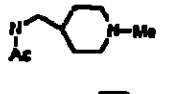
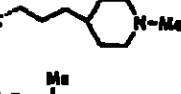
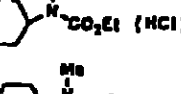
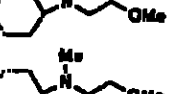
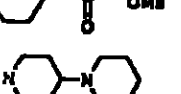
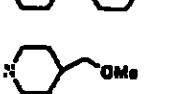
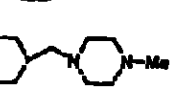
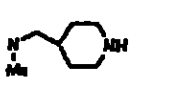
13	CH ₂	
14	CH ₂	
15	S	
16	S	
17	S	
18	S	
19	S	
20	S	
21	S	
22	S	
23	S	
24	S	
25	S	
26	S	
27	S	
28	S	
29	S	
30	S	
31	S	
32	S	

33	S	
34	S	
35	S	
36	S	
37	S	
38	S	
39	CH ₂	
40	CH ₂	
41	CH ₂	
42	CH ₂	
43	CH ₂	
44	CH ₂	
45	CH ₂	
46	CH ₂	NMe ₂ (2HCl)
47	CH ₂	
48	CH ₂	
49	S	
50	S	
51	S	

52	S	
53	S	
54	S	
55	S	NMe ₂
56	S	
57	S	
58	CO	
59	CH ₂	NH ₂
60	CH ₂	
61	CH ₂	
62	CH ₂	
63	CH ₂	
64	CH ₂	
65	CH ₂	
66	CH ₂	
67	CH ₂	
68	CH ₂	
69	CH ₂	
70	CH ₂	

71	CH ₂	
72	S	
73	S	
74	S	
75	S	
76	S	
77	S	
78	S	
79	CMe ₂	NMe ₂
80	CMe ₂	
81	SO ₂	
82	SO ₂	
83	S	
84	CH ₂	
85	S	
86	S	
87	S	
88	S	
89	S	
90	S	
91	S	

83
82

92	CH ₂	
93	CH ₂	
94	CH ₂	
95	CH ₂	
96	CH ₂	
97	CH ₂	
98	CH ₂	
99	CH ₂	
100	CH ₂	
101	CH ₂	
102	CH ₂	
103	CH ₂	
104	CH ₂	
105	S	
106	S	
107	S	
108	S	
109	S	
110	S	
111	S	

87
83

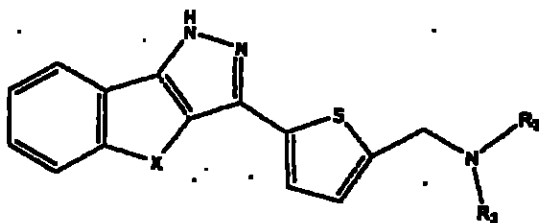
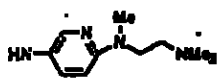
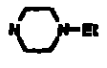
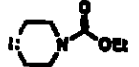
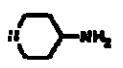
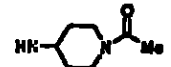
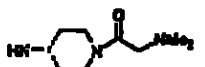
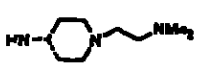
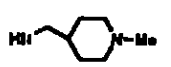
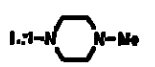
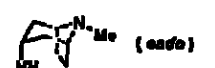
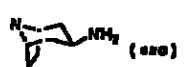
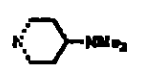
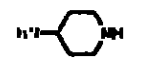
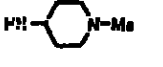
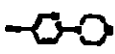
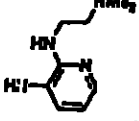
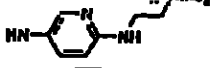
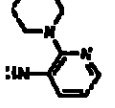
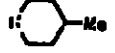
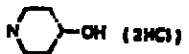
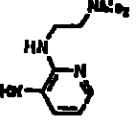
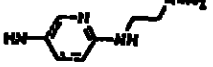
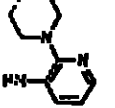
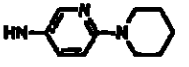
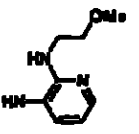


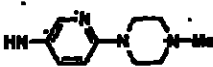
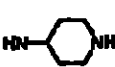
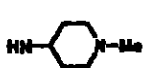
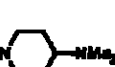
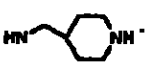
TABLA 8

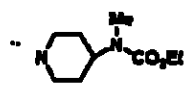
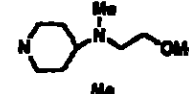
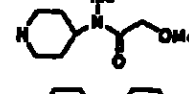
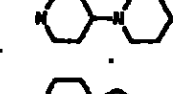
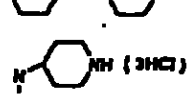
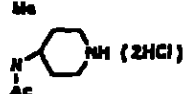
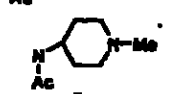
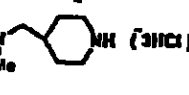
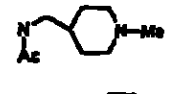
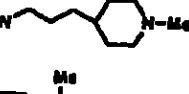
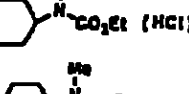
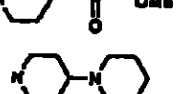
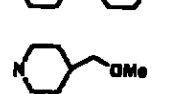
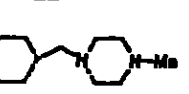
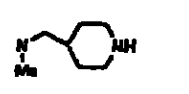
Número	X	NR ₂ R ₃
1	CH ₂	
2	CH ₂	
3	CH ₂	NMe ₂
4	CH ₂	
5	CH ₂	
6	S	
7	S	NMe ₂
8	S	
9	S	
10	S	
11	S	

13	CH ₂	
14	CH ₂	
15	S	
16	S	
17	S	
18	S	
19	S	
20	S	
21	S	
22	S	
23	S	
24	S	
25	S	
26	S	
27	S	
28	S	
29	S	
30	S	
31	S	
32	S	

33	S	
34	S	
35	S	
36	S	
37	S	
38	S	
39	CH ₂	
40	CH ₂	
41	CH ₂	
42	CH ₂	
43	CH ₂	
44	CH ₂	
45	CH ₂	
46	CH ₂	NMe ₂ (2HCl)
47	CH ₂	 (2HCl)
48	CH ₂	 (3HCl)
49	S	
50	S	
51	S	

52	S	
53	S	
54	S	
55	S	NMe ₂
56	S	
57	S	
58	CO	
59	CH ₂	NH ₂
60	CH ₂	
61	CH ₂	
62	CH ₂	
63	CH ₂	
64	CH ₂	
65	CH ₂	
66	CH ₂	
67	CH ₂	
68	CH ₂	
69	CH ₂	
70	CH ₂	

71	CH ₂	
72	S	
73	S	
74	S	
75	S	
76	S	
77	S	
78	S	
79	CMe ₂	NMe ₂
80	CMe ₂	
81	SO ₂	
82	SO ₂	
83	S	
84	CH ₂	
85	S	
86	S	
87	S	
88	S	
89	S	
90	S	
91	S	

92	CH ₂	
93	CH ₂	
94	CH ₂	
95	CH ₂	
96	CH ₂	
97	CH ₂	
98	CH ₂	
99	CH ₂	
100	CH ₂	
101	CH ₂	
102	CH ₂	
103	CH ₂	
104	CH ₂	
105	S	
106	S	
107	S	
108	S	
109	S	
110	S	
111	S	

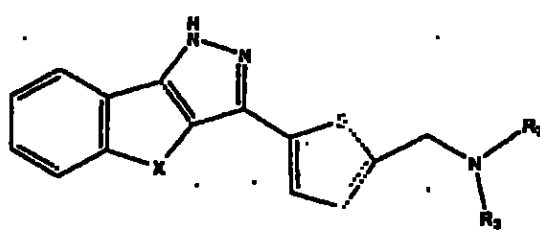


TABLA 8

Número	X	NR ₂ R ₃
1	CH ₂	
2	CH ₂	
3	CH ₂	NMe ₂
4	CH ₂	
5	CH ₂	
6	S	
7	S	NMe ₂
8	S	
9	S	
10	S	
11	S	

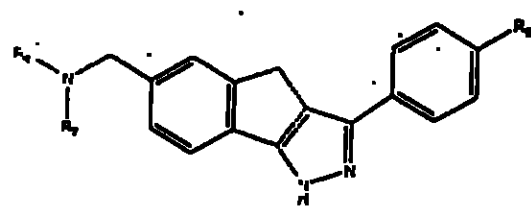


TABLA 9

Número	R ₅	NR ₆ R ₇
1	H	
2	H	
3	H	
4	H	
5	H	
6	H	
7	H	
8	H	
9	H	
10	H	
11	F	
12	F	
13	F	
14	H	
15	H	

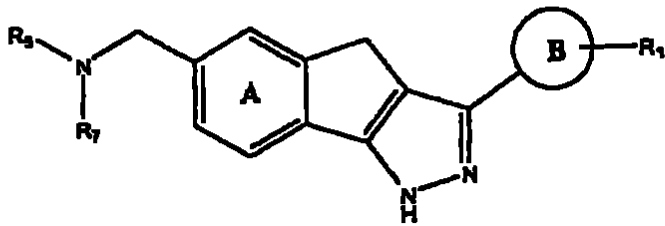


TABLA 10

Número	B con R ₁	NR ₇ R ₈
1	Ph	
2	Ph	
3	Ph	
4	Ph	
5	Ph	
6	Ph	
7	Ph	
8	4-MeO-Ph	
9	4-MeO-Ph	
10	3-F-Ph	
11	3-F-Ph	
12	3-F-Ph	
13	Et	
14	Et	
15	cyc-Pr	

16	cyc-Pr	
17	cyc-Pr	

Nota: Ph es fenilo; cyc-Pr es ciclopropilo; Et es etilo y Me metilo.

La presente invención además incluye el uso de estos compuestos en las composiciones farmacéuticas con una cantidad farmacéuticamente eficaz de los compuestos descritos precedentemente y un protador farmacéuticamente aceptable o vehículo. Estas composiciones farmacéuticas pueden ser administradas a los individuos para aminorar o detener el proceso de angiogénesis en las enfermedades provocadas por angiogénesis, o para tratar edema, efusiones, exudados, o ascitis y otras condiciones asociadas con hiperpermeabilidad vascular.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de esta invención tienen las propiedades antiangiogénicas. Estas propiedades antiangiogénicas son por lo menos en parte debidas a la inhibición de quinasas tirosina proteinicas esenciales para los procesos angiogénicos. Por esta razón, estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra tales estados de enfermedad como artritis, arterioesclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis del miocardio, infarto y las colaterales coronarias y cerebrales, angiogénesis del miembro isquémico, curación de herida, úlcera péptica relacionada a enfermedades de Helicobacter, fracturas,

fiebre por rasguño de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como las asociadas con la retinopatía diabética, retinopatía de prematuro, o la degeneración del macular relacionada con la edad. Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra tumores sólidos, ascitis maligno, cánceres hematopoiéticos y desordenes hiperproliferativos como hiperplasia tiroidea (sobre todo la enfermedad de Grave), y quistes (como hipervascularidad de estrorna ovárico característico de síndrome ovárico poliquístico (el síndrome de Stein-Leventhal)) debido a que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vaso sanguíneo para el crecimiento y/o metástasis.

Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra quemaduras, enfermedad pulmonar crónica, golpes, pólipos, anafilaxis, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárico, edema cerebral asociado a tumor de cerebro, relación vertical elevada, trauma o hipoxia inducida por edema cerebral o pulmonar, edema ocular y macular, ascitis, y otras enfermedades en las cuales la hiperpermeabilidad vascular, efusiones, exudados, extravasación de proteína, o el edema se presentan como una manifestación de la enfermedad. Los compuestos también serán útiles para el tratamiento de los desórdenes en donde la extravasación de la proteína conduce a la deposición de fibrina y la matriz extracelular, promoviendo la proliferación del estroma (por

ejemplo la fibrosis, la cirrosis y el síndrome de túnel carpiano).

El VEGF es único respecto a que es el único de los factores de crecimiento angiogénico conocido por contribuir a la hiperpermeabilidad vascular y la formación de edema. De hecho, la hiperpermeabilidad vascular y el edema que están asociados con la expresión o administración de muchos otros factores de crecimiento parecen estar relacionados a través de la producción de VEGF. Las citocinas inflamatorias estimulan la producción de VEGF. La hipoxia produce un marcado incremento en la regulación de VEGF en numerosos tejidos, de situaciones que involucran el infarto, oclusión, isquemia, anemia, o el deterioro circulatorio que invoca típicamente respuestas relacionadas a VEGF/VPF. La hiperpermeabilidad vascular, el edema asociado, el intercambio transendotelial alterado y la extravasación macromolecular, que se acompaña a menudo por diapedesis, puede producir deposición de matriz excesiva, la proliferación estromal aberrante, fibrosis, etc. Consiguientemente, la hiperpermeabilidad relacionada a VEGF puede contribuir significativamente a los desórdenes con estos rasgos etiológicos.

Se cree que que los desórdenes enumerados precedentemente se relacionan a una magnitud significativa de actividad quinasa tirosina proteínica que comprende KDR/VEGFR-2 y/o quinasas tirosina Flt-1/VEGFR-1. Inhibiendo la actividad de éstas

quinasas tirosina, se inhiben la progresión de los desórdenes enumerados porque el componente angiogénico o de hiperpermeabilidad vascular del estado de enfermedad se abrevia severamente. La acción de los compuestos de esta invención, por su selectividad específica para quinasas tirosina, produce una minimización de accidentes producidos por medicamento que habrían de ocurrir si se usan los inhibidores de quinasa tirosina menos selectivos.

Los compuestos de esta invención tienen actividad inhibitoria contra quinasas proteínicas. Es decir, estos compuestos modulan la señal de transducción por la quinasas proteínica. Los compuestos de esta invención inhiben quinasas proteínicas de serina/treonina y clases de quinasa tirosina. En el particular, estos compuestos inhiben la actividad del quinasas tirosina KDR/FLK-1/VEGFR-2 selectivamente. Ciertos compuestos de esta invención también inhiben la actividad de quinasas tirosina adicionales tales como quinasas de Flt1/VEGFR-1, subfamilia Src- tales como Lek, Src, fyn, yes, etc. Adicionalmente, algunos compuestos de esta invención inhiben quinasas de serina/treonina significativamente tales como las CDK que juega un papel esencial en la progresión del ciclo de célula. La potencia y especificidad de los compuestos genéricos de esta invención respecto a una quinasa proteínica particular puede alterarse a menudo y puede perfeccionarse por las variaciones en la naturaleza, número y disposición de

sustituyentes (es decir, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆) y las restricciones conformacionales. Además, los metabolitos de ciertos compuestos también pueden poseer una actividad inhibitoria de quinasa proteínica significativa.

Los compuestos de esta invención, cuando administran a los individuos que poseen la necesidad de tales compuestos, inhiben la hiperpermeabilidad vascular y la formación de edema en éstos individuos. Estos compuestos, se cree que actúan inhibiendo la actividad de quinasa tirosina KDR que está relacionada en el proceso de hiperpermeabilidad vascular y formación del edema. Las quinasa tirosina KDR también pueden estar denominadas quinasa tirosina FLK-1, quinasa tirosina NYK, o quinasa tirosina VEGFR-2. La quinasa tirosina KDR es activada cuando el factor de crecimiento celular vascular endotelial (VEGF) u otro ligando activador (como VEGF-C, VEGF-D o proteína VIH Tat) que se enlaza a un receptor de quinasa tirosina KDR que queda en la superficie de las células endoteliales vasculares. Luego de tal activación quinasa tirosina KDR, ocurre la hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos y los fluidos se mueven desde la circulación sanguínea atravesando de las paredes del vaso sanguíneo en los espacios intersticiales, formando una área de edema en consecuencia. La diapedesis acompaña también a menudo esta respuesta. Similarmente, la hiperpermeabilidad vascular excesiva pueden romper el intercambio molecular normal por el endotelio en los tejidos críticos y órganos (por ej., pulmón y riñón),

causando por eso la extravasación macromolecular y deposición. Siguiendo a esta respuesta aguda a estímulo KDR que se cree que facilita el proceso angiogénico subsiguiente, el estímulo de quinasa tirosina KDR prolongado produce la proliferación y quimiotaxis de las células vasculares endoteliales y la formación de nuevos vasos. Inhibiendo la actividad de quinasa tirosina KDR, o por bloquear la producción del ligando activador, bloqueando el ligando activador que enlaza al receptor de quinasa tirosina KDR, previniendo dimerización del receptor y transfosforilación, inhibiendo la actividad de la enzima de quinasa tirosina KDR (inhibiendo la función de fosforilación de la enzima) o por algún otro mecanismo que interrumpa su señalización corriente abajo (D. Mukhopedhyay y col., "Cancer. Res" 58:1278-1284 (1998) y referencias en el mismo), hiperpermeabilidad, así como extravasación asociada, la formación del edema subsiguiente y la deposición de la matriz, y respuestas angiogénicas, pueden inhibirse y pueden minimizarse.

Un grupo de compuestos preferidos de esta invención tiene la propiedad de inhibir la actividad de quinasa tirosina KDR sin inhibir la actividad de quinasa tirosina Flt-1 significativamente (la quinasa tirosina Flt-1 también es llamada quinasa tirosina VEGFR-1). Ambas quinasa tirosina KDR y quinasa tirosina Flt-1 son activadas por enlazar VEGF a los receptores quinasa tirosina KDR y a los receptores quinasa tirosina Flt-1,

respectivamente. Debido a que la actividad de quinasa tirosina Flt-1 puede incidir en los eventos importantes en el mantenimiento endotelial y la función vascular, una inhibición de esta actividad de la enzima puede conducir a efectos tóxico o adversos. Como un efecto menor, tal inhibición es innecesaria para bloquear las respuestas angiogénicas, la inducción de hiperpermeabilidad vascular y la formación de edema, de modo tal que es para malgastar y no es de ningún valor al individuo. Ciertos compuestos preferidos de esta invención son únicos porque los mismos inhiben la actividad de un receptor de quinasa tirosina VEGF (KDR) que es activado por activación de ligandos pero no inhibe otros receptores de quinasas tirosina, tal como Flt-1 que también es activado por cierta activación de ligandos. Los compuestos preferidos de esta invención son, por consiguiente, selectivos en su actividad inhibitoria de quinasa tirosina.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de úlceras bacterianas, funginas, úlceras de Mooren y colitis ulcerativa.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de condiciones en donde la angiogénesis no deseada, edema, o deposición estromal ocurre en las infecciones virales como el Herpes simplex, Herpes Zoster, SIDA, sarcoma de Kaposi, las infecciones de protozoario, y toxoplasmosis, endometriosis, síndrome de hiperestimulación ovárico, lupus

sistémico, sarcoidosis, sinovitis, enfermedad de Crohn, anemia de glóbulos falciformes, enfermedad de Lyme, pemfigoide, enfermedad de Paget, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad Osler-Weber-Rendu, inflamación crónica, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma, artritis reumatoidea y osteoartritis, y edema siguiente a trauma, radiación, o golpe.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de las condiciones oculares como el edema ocular y macular, la enfermedad ocular neovascular, scleritis, la queratotomía radial, uveítis, vitritis, miopía, cavidades ópticas, desprendimiento retinal crónico, las complicaciones posterior a láser, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Eales además de retinopatía y degeneración macular.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de condiciones cardiovasculares tales como la arterioesclerosis, restenosis, oclusión vascular y la enfermedad obstructiva de carótida.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de las indicaciones relacionadas con cáncer tales como los tumores sólidos, sarcomas (sobre todo sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rabdomiosarcomas, neuroblastoma, las malignidades hematopoiéticas, incluso el leucemia y linfoma, tumor pleural inducido o pericardial, las efusiones, y ascitis maligna.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de condiciones diabéticas tales como glaucoma, retinopatía diabética y microangiopatía.

Se cree que los desórdenes enumerados precedentemente están relacionados en una magnitud significativa por la actividad quinasa tirosina proteínica que comprende los receptores de VEGF (por ejemplo KDR y Flt-1). Por inhibición de la actividad de éstos receptores de quinasas tirosina, se inhiben la progresión de los desórdenes enumerados, porque el componente angiogénico del estado de enfermedad es severamente abreviado. La acción de los compuestos de esta invención, por su selectividad específica a quinasas tirosina, produce una minimización de accidentes producidos por un medicamento que ocurrirían si se usaran inhibidores de quinasa de tirosina menos selectivos.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de fórmula I como los definidos inicialmente anteriormente (incluso las condiciones) para el uso como medicamentos, particularmente como inhibidores de la actividad de quinasa proteínica por ejemplo la actividad de quinasa tirosina, la actividad de quinasa serina y la actividad de quinasa treonina. Aún en otro aspecto, la presente invención provee el uso de los compuestos de fórmula I como los definidos inicialmente precedentemente (incluso las condiciones) en la fabricación de un medicamento para el uso en la inhibición de actividad de

~~102~~
101

quinasa proteínica.

En esta invención, son aplicables las siguientes definiciones:

Las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a esas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de las bases libres y se obtienen por la reacción con los ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o los ácidos orgánicos tales como el ácido sulfónico, ácido carboxílico, o ácidos fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluenesulfónico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tartárico y lo similar.

Formulaciones farmacéuticas

Pueden administrarse los compuestos de esta invención a un paciente humano de manera única o en composiciones farmacéuticas donde estos son mezclados con vehículo(s) o excipiente(s) conveniente(s) en dosis para tratar o mejorar hiperpermeabilidad vascular, edema y desordenes asociados. También pueden administrarse mezclas de estos compuestos al paciente como una mezcla simple o en composiciones farmacéuticas formuladas convenientemente. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere además a la cantidad del compuesto o compuestos suficiente para producir la prevención o atenuación de neovascularización inapropiada, progresión de desórdenes hiperproliferativos,

edema, hiperpermeabilidad asociada a VEGF y/o hipotensión relacionada a VEGF. Las técnicas para formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud pueden ser encontradas en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Vías de Administración

Las vías de administración convenientes pueden, por ejemplo, incluir oral, gotas para ojos, administración rectal, transmucosa, tópica, o intestinal; suministro parenteral, incluyendo intramuscular, hipodérmica, inyecciones intramedulares, así como intratecal, intraventricular, directa intravenosa, intraperitoneal, intranasal, o inyección intraocular.

Alternativamente, se puede administrar el compuesto en una modalidad local en lugar de una manera sistémica por ejemplo, vía inyección del compuesto directamente en un sitio edematoso, a menudo en una formulación de depósito o liberación prolongada.

Además, se puede administrar la droga en una disposición de suministro de droga dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de célula endotelial.

Composición/Formulación

Pueden fabricarse las composiciones farmacéuticas de la presente invención de una manera que es conocida por sí misma,

104
103

por ej., por medio de mezcla convencional, disolución, granulación, realización de grageas, levigación, emulsionado, encapsulando, procedimientos de nodulizado o liofilización.

Las composiciones farmacéuticas para el uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada es dependiente de la vía de administración elegida.

Para la inyección, los agentes de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente en soluciones amortiguadoras fisiológicamente compatibles como solución de Hanks, solución de Ringer, o solución amortiguadora salina fisiológica. Para la administración transmucosa, los penetrantes adecuados para la barrera a ser penetrada se usan en la fórmula. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

Para la administración oral, los compuestos pueden ser formulados rápidamente combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten formular los compuestos de invención como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, soluciones espesas, suspensiones y lo similar, para la ingestión oral por un paciente a ser tratado. Las preparaciones farmacéuticas para el uso oral se pueden obtener

combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante, y procesando la mezcla en gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o preparaciones de sorbitol; celulosa como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón del trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metil, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, puede agregarse agentes de desintegración, tales como polivinil pirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal de los mismos tal como alginato de sodio.

Se proveen capas convenientes a los núcleos de gragea. Para este propósito, pueden usarse soluciones de azúcar concentrada que puede contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel del carbopol, polietilen glicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos convenientes o mezclas de solventes. Pueden ser agregadas las tinturas o pigmentos a las tabletas o capas de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de extracción por empuje realizadas de gelatina, así como las cápsulas blandas, selladas realizadas de

gelatina y un plastificador, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de extracción por empuje pueden contener una mezcla de ingredientes activos con relleno como lactosa, aglomerantes tales como almidón, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas los compuestos activos pueden disolverse o pueden suspenderse en líquidos convenientes. tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilen glicol líquido. Además, pueden agregarse estabilizadores. Todas las fórmulas para administración oral deben estar en dosificaciones convenientes para tal administración.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o píldoras formuladas de manera convencional.

Para la administración por inhalación, los compuestos para el uso según la presente invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de rocío de aerosol desde un envase presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor conveniente, por ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono, u otro gas conveniente. En el caso de aerosol presurizado la unidad de dosificación puede ser determinada proveyendo una válvula para suministrar una cantidad de dosis. Las cápsulas y cartuchos de gelatina son por ej. para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla

de polvo del compuesto y una base de polvo conveniente tal como lactosa o almidón.

Los compuestos pueden ser formulados para administración parenteral por inyección, por ej. inyección de bolo o infusión continua. Las fórmulas para inyección pueden presentarse en forma de dosificación de unidad, por ej., en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con agregado de conservantes. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes de dispersión.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen las soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones de inyección aceitosa apropiadas. Los solventes lipofílicos convenientes o vehículos incluyen aceites grasos como aceite de sésamo, o ésteres de ácido graso sintéticos, como oleate de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores convenientes o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo conveniente, por ej., agua estéril libre de pirógeno, antes del uso.

Los compuestos también pueden ser formulados en composiciones rectales tal como supositorios o enemas de retención, por ej., conteniendo bases de supositorio convencional tales como manteca de cacao u otro glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos pueden estar también formulados como una preparación de depósito. Tales fórmulas de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo hipodérmicamente o intramuscularmente o por inyección intramuscular). Por ejemplo, de esta manera los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos convenientes (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o derivados solubles de intercambio, por ejemplo, como una sal soluble de intercambio.

Un ejemplo de un portador farmacéutico para los compuestos hidrófobos de la invención es un sistema de cosolvente que comprende bencil alcohol, un agente tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. El sistema de cosolvente puede ser sistema cosolvente VPD. El sistema VPD es una solución de 3% p/v de bencil alcohol, 8% p/v de agente tensioactivo no polar polisorbato 80, y 65% p/v de polietilen glicol 300, hasta un volumen total en etanol

absoluto. El sistema de cosolvente VPD (VPD:5W) consiste en VPD diluido 1:1 con un 5% de dextrosa en solución de agua. Este sistema de cosolvente disuelve compuestos hidrófobos bien, y el mismo produce baja toxicidad en administración sistémica. Naturalmente, pueden variarse las proporciones de un sistema de cosolvente considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes de cosolvente puede variarse; por ejemplo, otro agente tensioactivo no polar de baja toxicidad puede usarse en lugar de polisorbato 80, el tamaño de la fracción de polietilen glicol pueden variarse; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar el polietilen glicol, por ej. polivinil pirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir la dextrosa.

Alternativamente, pueden emplearse otras disposiciones de suministro para compuestos hidrófobos farmacéuticos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro o vehículos para drogas hidrófobas. Ciertos solventes orgánicos también pueden emplearse tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente a costa de mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos pueden suministrarse tópicamente y usando una disposición de liberación prolongada, como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos, conteniendo al agente terapéutico. Los diversos materiales de liberación prolongada han sido establecido y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación prolongada

pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas semanas a más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse estrategias adicionales para estabilización.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes sólidos o de fase de gel convenientes. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen pero no están limitados al carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidón, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros como polietilen glicol.

Muchos de los compuestos de la molécula orgánicos de la invención pueden proveerse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles pueden realizarse con muchos ácidos, que incluyen pero no limitados a clorhídrico, sulfúrico, maleico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos u otros solventes protónicos en comparación con las formas de base libre correspondientes.

Dosificación eficaz

Las composiciones farmacéuticas convenientes para el uso en la presente invención incluyen composiciones en donde los ingredientes activos se encuentran en una cantidad eficaz como

para lograr su propósito determinado. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad eficaz que previene el desarrollo o alivia los síntomas existente del sujeto que se está tratando. La determinación de cantidad eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

Para cualquier compuesto usado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente de los ensayos celulares. Por ejemplo, una dosis puede ser formulada en modelos celulares y animales para lograr un rango de concentración circulantes que incluye los IC_{50} , como se determinó en ensayos celulares (es decir, la concentración del compound de prueba que logra una inhibición medio del máximo de una actividad de proteína quinasa dada). En algunos casos es apropiado determinar el IC_{50} , "in vitro o celular en la presencia de 3 a 5% albúmina de suero dado que semejante determinación se aproxima a los efectos de aglomeración de proteína de plasma en el compuesto. Tal información puede usarse con más precisión para determinar dosis útiles en humanos. Adicionalmente, los compuestos mas preferidos eficazmente para la administración sistémica inhiben la señalización de proteína quinasa en células intactas en los niveles mas seguros que pueden lograrse en plasma.

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad del compuesto que resulta en la mejora de los síntomas en un paciente. La toxicidad y eficacia de las terapéuticas de tales

111
JHC

compuestos puede ser determinada por procedimientos farmacéuticos normales en cultivos de célula o animales experimentales. por ej., al determinar la dosis máxima tolerada, (MTD) y los ED₅₀ (dosis eficaz para 50% de respuesta máxima). La proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como proporción entre MTD y ED₅₀. Los compuestos que exhiben índices terapéuticos elevados son los que se prefiere. Los datos que se obtuvieron de estos ensayos de cultivo de célula y estudios en animales pueden ser usados formulando un rango de dosificación para el uso en humanos. La dosificación de tales compuestos queda preferentemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluye el ED₅₀ con pequeña o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango que depende de la forma de la dosificación utilizada y la vía de administración utilizada. La fórmula exacta, la vía de administración y dosificación puede ser escogida por el médico individual en vista de la condición del paciente. (Ver por ej. Fingl y col., 1975, "The Pharmacological Base of Therapeutics", Cap. 1 pág. 1). En tratamiento de crisis, puede requerirse la administración de un bolo agudo o una infusión que se acerca al MTD para obtener una respuesta rápida.

La cantidad de dosis y el intervalo puede ajustarse para proveer niveles de plasma de la fracción activa que sean suficientes para mantener los efectos de modulado de quinasas,

112
#3

o concentración eficaz mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero puede estimarse de datos "in vitro"; por ejemplo la concentración necesaria para lograr 50-90% de inhibición de la proteína quinasa usando los ensayos que se describen en la presente. Las dosis necesarias para lograr el MEC dependerán de las características individuales y de la vía de administración. Sin embargo, puede usarse el ensayo HPLC o bioensayos para determinar concentraciones en plasma.

Pueden determinarse intervalos de dosificación también usando el valor de MEC. Los compuestos deben administrarse usando un régimen que mantiene niveles de plasma sobre el MEC para 10-90% de tiempo, preferentemente entre 30-90% y preferentemente entre 50-90% hasta que se logran los síntomas de mejora deseados. En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz de la droga no puede ser relacionada a la concentración del plasma.

La cantidad de composición administrada será, por supuesto, dependiente del sujeto que se está tratando, el peso del sujeto, la severidad de la aflicción, la modalidad de administración y el juicio del médico que la está prescribiendo.

Envasado

Las composiciones pueden, si se desea, ser presentadas en un envase o dispositivo de suministro que puede contener una o más formas de dosificación de unidad conteniendo el ingrediente

activo. El envase puede comprender una lámina de metal o plástico, como un envase de ampolla, por ejemplo. El envase o dispositivo de suministro puede ser acompañado por instrucciones para administración. Las composiciones comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible también puede prepararse, puede colocarse en un recipiente apropiado, y puede etiquetarse para tratamiento de una condición indicada.

En algunas fórmulas puede ser beneficioso usar los compuestos de la presente invención en forma de partículas de tamaño muy pequeño, por ejemplo como las obtenidas por molienda de energía hidráulica.

En las composiciones de la presente invención el compuesto activo puede, si se desea, ser asociado farmacológicamente con otros ingredientes activos compatibles. Por ejemplo, pueden administrarse compuestos de esta invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicional que inhiben o previenen la producción de VEGF, atenúan las respuestas intracelulares a VEGF, bloquean la señal de transducción intracelular, inhiben la hiperpermeabilidad vascular, reducen la inflamación, o inhiben o previenen la formación de edema o neovascularización. Los compuestos de la invención pueden administrarse anteriormente, subsiguientemente o simultáneamente con el agente farmacéutico adicional, cualquiera puede ser el curso de administración apropiado. Los agentes farmacéuticos

adicionales incluyen pero no se limitan a los esteroides antiedematosos, NSAIDS, los inhibidores de ras, agentes anti-TNF, agentes anti-IL1, antiiniciadoras, antagonistas de PAF, inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2, inhibidor de sintasa NO, inhibidores de PKC y los inhibidores de quinasa PI3. Los compuestos de la invención y los agentes farmacéuticos adicionales actúan tanto aditivamente como sinérgicamente. Así, la administración de una combinación tal de sustancias que inhiban la angiogénesis, hiperpermeabilidad vascular y/o inhiban la formación de edema pueden proveer mayor alivio a los efectos deletéreos de un desorden hiperproliferativo, angiogénesis, hiperpermeabilidad vascular o edema en comparación a la administración de una sustancia exclusivamente. En el tratamiento de desórdenes malignos, las combinaciones con quimioterapias antiproliferativas o citotóxicas o radiación se pueden proveer.

La presente invención también comprende el uso de un compuesto de fórmula I como un medicamento.

Tanto las familias de quinasas Src y Syk juegan papeles en la regulación de función inmune. La familia Src incluye actualmente Fyn, Lck, Fgr, Fes, Lyn, Src, Yes, Hck, y Blk. La familia Syk se entiende actualmente que solamente incluye Zap y Syk. La familia Janus de quinasas está comprendida en la transducción de factor de crecimiento y las señales citoquinas proinflamatorias a través de varios receptores. Aunque BTK y

ITK, miembros de la familia de quinasas Tec, juegue un papel menos entendido en inmunobiología, su modulación por un inhibidor puede probar se beneficiosa terapéuticamente. Las quinasas RIP, IRAK-1, IRAK-2, NIK, NIK-1 y IKK-2 están comprendidas en los trayectos de transducción de señal para las citoquinas proinflamatorias clave TNF y IL-1. Por la característica de su habilidad de inhibir una o más de estas quinasas, los compuestos de fórmula I pueden funcionar como agentes inmunomoduladores útiles para el mantenimiento de injertos de otra especie y el tratamiento de desórdenes autoinmunes. A través de su capacidad de regular la activación de célula T o la potenciación de un proceso inflamatorio, éstos compuestos podrían usarse para tratar tales enfermedades autoinmunes. Los trasplantes debido a los fenómenos de rechazo, tanto anfitrión contra injerto para los órganos sólidos o injerto contra el anfitrión para la médula ósea, están limitados por la toxicidad de los agentes del inmunosupresores disponibles actualmente y se beneficiarían con una droga eficaz con un índice terapéutico mejorado. Los experimentos de objetivo de gen han demostrado un papel esencial de Src en la biología de osteoclastos, las células responsable de la resorción ósea. Los compuestos de fórmula I, a través de su capacidad de regular Src, también pueden ser útiles en el tratamiento de osteoporosis, osteopetrosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia inducida por tumor en el tratamiento de metástasis del hueso.

Se han demostrado que varias proteínas quinasas son protooncogenes. La rotura del cromosoma (en el punto de ruptura quinasas ~~itk~~ en cromosoma 5), translocación como en el caso del gen Abl con BCR (cromosoma Filadelfia), truncamiento en casos como c-Kit o EGFR, o mutación (por ej., se Met) resulta en la creación de proteínas desreguladas que se convierten desde protooncogenes a los productos de oncogenes. En otros tumores, la oncogénesis es accionada por interacciones de receptor de ligand/factor de crecimiento autócrino o parácrino. Los miembros de quinasas familia src están típicamente comprendidos en la transducción corriente abajo de señal potenciando la oncogénesis y estos pueden volverse oncogénicos por sobreexpresión o mutación. Inhibiendo la actividad de la proteína quinasas o éstas proteínas que el proceso de enfermedad puede interrumpirse. La restenosis vascular puede involucrar proceso de FGF y/o PDGF promovidos en músculo liso y la proliferación de célula endotelial. La inhibición de actividad de quinasas FGFr o PDGFr puede ser una estrategia eficaz para inhibir este fenómeno. Así los compuestos de fórmula I que inhiben la actividad quinasas normal o la aberrante de c-kit, c-met, c-fms, miembros de familia src-, EGFr erbB2, erbB4, BCR-Abl, PDGFr, FGFr, y otro receptor o quinasas tirosina citosólicas pueden ser de valor en tratamiento de enfermedades benignas y neoplásicas proliferativas.

En muchas condiciones patológicas (por ejemplo, los tumores

primarios sólidos y metástasis, sarcoma de Kaposi, artritis reumatoidea, ceguera debido a impropio neovascularización ocular, psoriasis y aterosclerosis) la progresión de la enfermedad es contingente por la angiogénesis persistente. Los factores de crecimiento de polipéptido son producidos a menudo por el tejido enfermo o las células inflamatorias asociadas, y su correspondiente célula endotelial específica de receptor quinasas tirosina (por ej., KDR/VEGFR-2, Flr-1/VEGFR-1, Tie-2/Tek y Tie) son esenciales para el estímulo del crecimiento de célula endotelial, migración, organización, diferenciación y establecimiento de la nueva vasculatura funcional requerida. Como resultado de la actividad de "factor de permeabilidad vascular" de VEGF en intervenir en hiperpermeabilidad vascular, el estímulo VEGF de una quinasa VEGFR también se cree que juega un papel importante en la formación de ascitis de tumor, edema cerebral y pulmonar, efusiones pleural y del pericardio, hipersensibilidad de tipo retardada, reacciones, edema del tejido y trastorno del órgano siguiente al trauma, quemaduras, isquemia, complicaciones diabéticas, endometriosis, síndrome de dolor respiratorio del adulto (ARDS), hipotensión e hiperpermeabilidad relacionados con desviación posterior a cardiopulmonar, y edema ocular que conduce a glaucoma o ceguera debido a neovascularización impropia. Además de VEGF, los recientemente identificados VEGF-C y VEGF-D, y la proteína HIV-Tat también pueden causar una respuesta de

hiperpermeabilidad vascular a través del estímulo de una quinasa VEGFR. También se expresan Tie-2 en una población seleccionada de células de tallo hematopoiéticas en las que puede jugar un papel en su aglutinación, adherencia, regulación y diferenciación ("Blood" 89, 4317-4326 (1997)); así la población expresando Tie-2 puede servir como progenitor endotelial de angiogénico circulante. Ciertos agentes según la formula I son capaces de bloquear la actividad de quinasa de quinasas específicas de célula endotelial que pueden inhibir por lo tanto la progresión de enfermedad que por consiguiente involucran estas situaciones.

Los compuestos de fórmula I o una sal de los mismos o las composiciones farmacéuticas conteniendo una cantidad terapéuticamente eficaz pueden usarse en el tratamiento de enfermedades benignos y neoplásticos proliferativos y desórdenes del sistema inmune. Tales enfermedades incluyen la enfermedad autoinmune, como artritis reumatoidea, tiroiditis, diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria de intestino, miastenia gravis, y lupus eritematoso sistémico; psoriasis, rechazo de trasplante de órgano (por eg. rechazo de riñón, enfermedad de injerto contra el anfitrión), enfermedad benigna y neoplástica proliferativa, cánceres humanos tales como de pulmón, de pecho, de estómago, de colon, de páncreas, ovárico, de próstata y cáncer rectal y malignidades hematopoiéticas (leucemia y linfoma), y enfermedades de

vascularización impropio que involucran por ejemplo retinopatía diabética, retinopatía premadura, neovascularización coroidal debido a degeneración macular relacionada con la edad, y hemangiomas infantil en seres humanos. Además, tales inhibidores pueden ser útiles en el tratamiento de desórdenes que involucran edema producido por VEGF, ascitis, efusiones, y exudados, incluyendo por ejemplo edema macular, edema cerebral, y síndrome de dolor respiratorio del adulto (ARDS).

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en la profilaxis de las enfermedades anteriores.

Un aspecto adicional de la presente invención provee el uso de un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar la hiperpermeabilidad vascular, los desórdenes dependiente de angiogénesis, desórdenes proliferativos y/o desórdenes del sistema inmunológico en los mamíferos, particularmente los seres humanos.

La presente invención también provee un método para tratar hiperpermeabilidad vascular, neovascularización impropia, enfermedades proliferativas y/o desórdenes del sistema inmunológico que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I a un mamífero, particularmente un ser humano, que necesita del mismo.

La potencia "in vitro" de los compuestos para inhibir estas proteínas quinasas puede ser determinada por los procedimientos detallados a continuación.

120
121

La potencia de los compuestos puede determinarse por la cantidad de inhibición de fosforilación de un substrato exógeno (por ejemplo, el péptido sintético (Z. Songyang y col., "Nature". 373-536-539) por un compuesto de prueba con relación al control.

Producción de Quinasa Tirosina KDR utilizando disposición de Baculovirus:

La secuencia de código para el dominio intra-celular KDR humano (aa789-1354) se generó a través de PCR usando ADNc aislado de las células de HUVEC. Una secuencia poli-His6 también se introdujo en término NO- de esta proteína. Este fragmento se clonó en el vector de transfección pVL1393 en el sitio Xba 1 y Not 1. El baculovirus recombinante (BV) se generó a través de cotransfección usando el reactivo de transfección BaculoGold ("PharMingen"). El recombinante BV fue purificado en placa y se verificó a través del análisis Western. Para la producción de la proteína, las células de SF-9 se hicieron crecer en medio SF-900-II a 2×10^6 /ml, y fueron infectadas a 0,5 unidades de formación de placa por célula (MOI). Las células se cosecharon 48 después de la infección.

Purificación de KDR

Las células SF-9 expresando (His)₆KDR(aa789-1354) se lisaron por agregado de 50 ml de sol. amortiguadora de lisis

121
~~122~~

Triton X-100 (20 mM Tris, pH 8,0; 137 mM NaCl, 10% glicerol, 1% Triton X-100, 1mM PMSF, 10 µg/ml aprotinina, 1 µg/ml leupeptina) al nódulo de células desde 1L de cultivo de célula. El lisado se centrifugó a 19.000 rpm en un rotor Sorval SS-34 por 30 min a 4°C. El lisado de células se aplicó a un columna de sefarosa de quelación con 5 ml de NiCl₂, equilibrada con 50 mM HEPES, pH 7,5, 0,3 M NaCl. El KDR se eluyó usando la misma solución amortiguadora conteniendo 0,25 M de imidazol. Las fracciones de columna se analizaron usando ensayo "SDS-PAGE" y "ELISA" (precedentemente) el cual mide la actividad de quinasas. El KDR purificado se intercambia en 25mM HEPES, pH 7,5; 5,25 mM NaCl, 5 mM de sol. amortiguadora DTT y almacenada a -80°C.

Producción y purificación de quinasas Tie-2 humana

La secuencia de codificación para el dominio intra-celular Tie-2 humano (aa775-1124) se generó a través de PCR usando ADNc aislado de placenta humana como plantilla. Una secuencia poli-His₆ se introduce en el término N- y esta estructura se clonó en el vector de transfección pVL 1939 en los sitios Xba I y Not I. El recombinante BV se generó a través de cotransfección utilizando el reactivo de transfección "BaculoGold" (PharMingen). El recombinante BV se purifica en placa y se verifica a través de un análisis Western. Para producción de proteína, las células de insecto SF-9 se hacen crecer en medio SF-900-II a 2×10^6 /ml, y fueron infectadas a un MOI de 0,5. La

122
123

purificación de la quinasa His-rotulada que se utiliza para filtrado fue análoga a la descripta para KDR.

Producción y purificación de quinasa tirosina Flt-1 humana

El vector de expresión baculoviral pVL 1393 ("Phar Mingen, Los Angeles, CA) fue utilizado. Una secuencia de nucleótido codificando el poli-His6 se coloca a 5' a la región de nucleótido que codifica el dominio de quinasa intracelular completo de Flt-1 humana (los aminoácidos 786-1338). La secuencia de nucleótido que codifica el dominio quinasa se generó a través de PCR usando bibliotecas ADNc aisladas de las células de HUVEC. Los residuos del histidina habilitaron la purificación de afinidad de la proteína de una manera análoga a la de KDR y ZAP70. Se infectaron las células de insecto SF-9 a una multiplicidad 0,5 y se recolectaron 48 horas después de la infección.

Fuente de quinasa tirosina EGFR

El EGFR se compró de "Sigma" (Cat #E-3641; 500 unidades/50 µl) y el ligando EGF era adquirido de "Oncogene Research Products/Calbiochem" (Cat #PF01 1-100).

Expresión de ZAP70

El vector de expresión baculoviral usado era pVL 1393 ("PharMingen", Los Angeles, Ca). La secuencia de nucleótido codificando los aminoácidos M(H)6LVPR,S era colocada a 5' de la

123
124

región codificando la totalidad de ZAP-70 (aminoácidos 1-619). La secuencia de nucleótido codificando la región de codificación ZAP70 se generó a través de PCR usando bibliotecas ADNc aisladas de células T inmortalizadas "Jurkat". Los residuos de histidina habilitaron la purificación de afinidad de la proteína (ver precedentemente). El puente de LVPR,S constituye una secuencia de reconocimiento para la hendidura proteolítica por trombina, habilitando la eliminación de la etiqueta de afinidad de la enzima. Se infectaron las células de insecto SF-9 a una multiplicidad de infección de 0,5 y se recolectaron 48 horas posteriores a la infección.

Extracción y purificación de ZAP70

Las células de SF-9 fueron lisadas un en una solución amortiguadora que consiste de 20 mM Tris, pH 8,0, 137 mM, NaCl, 10% glicerol, 1% Tritón X-100, 1 mM PMSF, 1 µg/ml de leupeptina, 10 µg/ml de aprotinina y 1 mM de ortovanadato de sodio. El lisado soluble se aplicó a una la columna HiTrap de quelación de sefarosa (Pharmacia) equilibrada en 50 mM HEPES, pH 7,5, 0,3 M NaCl. La proteína de fusión fue eluída con 250 mM de imidazol. La enzima fue almacenada en solución amortiguadora que contiene 50 mM HEPES, pH 7,5, 50 mM NaCl y 5 mM de DTT.

La fuente de Lck

El Lck o formas truncadas pueden obtenerse comercialmente

(por ejemplo de "Upstate Biotechnology Inc" (Lago Saranac, N Y) y "Santa Cruz Biotechnology Inc." (Santa Cruz, Ca.)) o purificado de fuentes naturales o recombinantes conocidas usando métodos convencionales.

Ensayo inmunosorbente enlazado a enzima (ELISA) para PTK

El ensayo inmunosorbente enlazado a enzima (ELISA) fue usado para descubrir y medir la presencia de actividad de quinasa de tirosina. Los ELISA se dirigieron según protocolos conocidos en que describe, por ejemplo, Voller, y col. 1980, "Enzyme- Linked Immunosorbent Assay," en "Manual of Clinical Immunolgy", 2d ed. revisado por Rose y Friedman, pág. 359-37 "Am. Soc. of Microbiology", Washington, D.C.

El protocolo descripto se adaptó para determinar la actividad con respecto a un PTK específico. Por ejemplo, protocolos preferidos por dirigir los experimentos de ELISA se proveen a continuación. La adaptación de estos protocolos para determinar una actividad del compuesto para otros miembros de receptor de la familia PTK, así como también quinasas tirosina no receptoras, se encuentra dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Para los propósitos de determinar la selectividad del inhibidor, un sustrato PTK universal (por ejemplo, copolímero aleatorio de poli(Glu, Tyr), 20.000-50.000 MW) fue utilizado junto con ATP (típicamente 5 μ M) a las concentraciones de aproximadamente dos veces el Km aparente en

125
170

el ensayo.

El procedimiento siguiente fue usado para ensayar el efecto inhibitorio de compuestos de esta invención en KDR, Flt-1, Tie-2, EGFR y ZAP70 para actividad quinasa tirosina:

La solución amortiguadora y Soluciones:

PGT: Poly (Glu,Tyr) 4:1

Almacenar el polvo a -20°C . Disolver el polvo en solución salina amortiguada de fosfato (PBS) para 50 mg/ml de solución. Guardar alícuotas de 1ml a -20°C . Al hacer las placas diluir a 250 $\mu\text{g/ml}$ en Gibco PBS.

La reacción de amortiguación: 100 mM Hepes, 20mM MgCl_2 , 4mM MnCl_2 , 5mM DTT, 0,02% BSA, 200 μM NaVO_4 , pH 7,10.

ATP: Guardar alícuotas de 100mM a -20°C . Diluir a 20 μM en agua

Lavado amortiguador: PBS con 0,1% Tween 20

Anticuerpo que diluye el amortiguador: 0,1% albúmina de suero bovino (BSA) en PBS

Sustrato TMB: mezclar soluciones de sustrato TMB y peróxido 9:1 sólo antes del uso o usar el Sustrato "K-blue" de Neogen

La solución que detiene la reacción: 1M de ácido fosfórico

Procedimiento

1. Preparación de placa

Diluir PGT almacenado (50mg/ml, helado) en PBS a 250 $\mu\text{g/ml}$.

Agregar 125 μl por hendidura de placa ELISA de alta afinidad de fondo plano modificada Corning (Corning #25805-96). Agregar

126
~~127~~

125 μ l de PBS para llenar los pozos. Cubrir con la cinta de sellado e incubar a 37 °C toda la noche. Lavar 1x con 250 μ l de solución amortiguadora de lavado y secar por aproximadamente 2hrs en incubador a 37 °C.

Almacenar las placas cubiertas en bolsa sellada a 4 °C hasta el uso.

2. Reacción de quinasa tirosina:

- Preparar las soluciones de inhibidor a una concentración 4x en 20% DMSO en agua.

- Preparar la solución amortiguadora de la reacción

- Preparar la solución de la enzima para que las unidades deseadas están en 50 μ l, por ej. para KDR hacer a 1 ng/ μ l para un total de 50ng por hendidura en las reacciones. Guardar en hielo.

- Hacer 4x solución de ATP a 20 μ M de lote de 100mM en agua. Guardar en hielo

- Agregar 50 μ l de la solución de la enzima por hendidura (típicamente 5-50 ng enzima/hendidura dependiendo de la actividad específica de la quinasa)

- Agregar 25 μ l 4x de inhibidor

- Agregar 25 μ l 4x ATP para el ensayo del inhibidor

- Incubar durante 10 minutos a la temperatura ambiente

- Detener la reacción agregando 50 μ l 0,05N HCl por hendidura

- Lave la placa

****Concentraciones finales para la Reacción: 5 μ M ATP, 5% DMSO,**

3. Aglomeración del anticuerpo

- Diluir alícuota de 1mg/ml de anticuerpo PY20-HRP (Pierce) (un anticuerpo de fosfotirosina) a 50 ng/ml en 0,1% BSA en PBS por una dilución de 3 etapas (100x, luego 200x)
- Agregar 100 μ l Ab por hendidura. Incubar 1 hr a temp. ambiente. Incubar 1hr a 4C.
- Lavar 4x placa

4. Reacción de color

- Preparar el sustrato de TMB y agregar 100 μ l por hendidura
- Monitorear OD a 650 nm hasta que se alcancen 0,6
- Detener con 1 M ácido fosfórico. Agitar en el lector de placa.
- Leer inmediatamente OD a 450 nm

Los períodos incubatorios óptimos y condiciones de reacción de enzima varían ligeramente con las preparaciones de enzima y están empíricamente determinados para cada lote. Para Lck, el amortiguador de la reacción utilizado era 100 mM MOPSO, pH 6,5, 4 mM MnCl₂, 20 mM MgCl₂, 5 mM DTT, 0,2% BSA, 200 mM NaVO, bajo las condiciones de ensayo análogas.

Los compuestos de fórmula I pueden tener utilidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades que involucran los dos identificados, mientras que incluyen aquéllos no mencionados en la presente, y como aún quinasas tirosina de proteínas no

identificadas que sean inhibidas por los compuestos de fórmula I. Todos los compuestos ejemplificados en la presente inhiben significativamente la quinasa KDR a las concentraciones de 50 micromolar o inferiores. Algunos compuestos de esta invención también inhiben significativamente otros PTK como el lck a concentraciones 50 micromolares o inferiores.

Fuente de Cdc2/Ciclina B

Pueden obtenerse la enzima recombinante humana y solución amortiguadora del ensayo comercialmente ("New England Biolabs", Beverly, MA. EE.UU.) o purificado de fuentes naturales o conocidas de recombinante usando los métodos convencionales.

Ensayo Cdc2/Ciclina B

El protocolo usado fue provisto con los reactivos comprados con modificaciones menores. En el informe, la reacción se llevó a cabo en un amortiguador que consiste de 50mM Tris pH 7,5, de 100 mM de NaCl, 1 mM EGTA, 2mM DTT, 0,01% Brij, 5% DMSO y 10 mM de MgCl₂, (solución amortiguadora comercial) complementado con 300 μ M ATP fresco (31 μ Ci/ml) y 30 μ g/ml de histona tipo IIIss de concentración final. Un volumen de reacción de 80 μ L, mientras contiene unidades de enzima, se prueba durante 20 minutos a 25 grados C en la presencia o ausencia de inhibidor. La reacción se detuvo por el agregado de 120 μ L de 10% ácido acético. El sustrato fue separado de la etiqueta no incorporada manchando con la mezcla en papel de fosfocelulosa, seguido por

3 lavados de 5 minutos cada uno con 75mM de ácido fosfórico. Los conteos fueron realizados por un contador beta en la presencia de líquido de centelleo. Ciertos compuestos de esta invención inhiben significativamente el cdc2 a concentraciones por debajo de 50 μ M.

Fuente de quinasa PKC

La unidad subordinada catalizadora de PKC puede obtenerse comercialmente (Calbiochem).

Ensayo de quinasa PKC

Un ensayo de quinasa radiactivo fue utilizado siguiendo un procedimiento publicado (Yasuda, I., Kirshimoto, A., Tanaka, S., Tominaga, M., Sakurai, A., Nishizuca, Y. "Biochemical and Biophysical Research Communication" 3:166, 1220-1227 (1990)). Brevemente, todas las reacciones se realizaron en una solución amortiguadora de quinasa que consiste en 50 mM de Tris-HCl pH7,5, 10mM $MgCl_2$, 2mM DTT, 1mM EGTA, 100 μ M ATP, 8 μ M de péptido, 5% DMSO y ^{32}P ATP (8Ci/mM). El compuesto y la enzima fueron mezclados en el recipiente de reacción y la reacción comenzó por el agregado del ATP y mezcla de sustrato. Luego de la terminación de la reacción por el agregado de 10 μ L de solución amortiguadora para detenerla (5 mM ATP en 75mM ácido fosfórico), una porción de la mezcla fue manchada en los filtros de fosfocelulosa. Las muestras manchadas se lavaron 3 veces en 75 mM ácido fosfórico a la temperatura ambiente durante 5 a 15 minutos. La incorporación de radiomarcado se cuantificó contando

líquido de centelleo.

Fuente de enzima Erk2

Puede obtenerse la enzima de murino recombinante y solución amortiguadora de ensayo comercialmente ("New England Biolabs", Beverly MA. EE.UU.) o purificada de fuentes naturales o recombinantes conocido usando los métodos convencionales.

Ensayo de enzima Erk2

En resumen, la reacción se realizó en un amortiguador: que consiste de 50 mM de Tris pH 7,5, 1mM EGTA, 2mM DTT, 0,01% Brij, 5% DMSO y 10 mM MgCl₂ (solución amortiguadora comercial) complementado con 100 μ M ATP fresco (31 μ Ci/ml) y 30 μ M de la proteína básica de mielina bajo condiciones recomendadas por el proveedor. Los volúmenes y método de la reacción de ensayo incorporan la radioactividad como se describe para el ensayo PKC (ver precedentemente).

Modelos "in vitro" para activación de célula T

En la activación por mitógeno o antígeno, se inducen las células T para secretar IL-2, un factor de crecimiento que soporta su fase proliferativa subsiguiente. Por consiguiente, se puede medir cualquier producción de IL-2 o proliferación celular, célula T primaria o líneas de célula T apropiadas como un sustituto para la activación de célula T. Ambos ensayos se describen bien en la literatura y sus parámetros se encuentran bien documentados (en "Current Protocols in Immunology", Vol 2, 7.10.1-7.11.2)

En resumen, las células T pueden ser activadas por el cocultivo con células de estimulador alogénico, un proceso denominado de una reacción de mezcla de linfocito en una dirección. Las células mononucleares de sangre periférica de respuesta y de estimulador son purificadas por gradiente de Ficoll-Hypaque (Pharmacia) por recomendaciones del fabricante. Las células de estimulador son mitóticamente inactivadas por el tratamiento con mitomicina C (Sigma) o la irradiación gamma. El las células de respuesta y estimulador son cocultivadas en una proporción de dos a uno en la presencia o ausencia del compuesto de prueba. Típicamente 10^5 de respuesta son mezcladas con 5×10^4 estimuladores y se colocan en placa (200 μ l de volumen) en una placa de microtitulación de fondo U (Costar Scientific). Las células son cultivadas en RPMI 1640 complementado tanto con suero bovino fetal inactivado con calor (Hyclone Laboratories) como suero AB humano agrupado de donadores masculinos, 5×10^{-5} M 2-mercaptoetanol y 0,5% DMSO. Los cultivos se pulsan con 0,5 μ Ci de 3H timidina (Amersham) un día antes de recolección (típicamente día tres). Los cultivos se recolectan (recolector "Betaplate", Wallac) y la captación del isótopo es evaluada por el centelleo líquido (Betaplate, Wallac).

El mismo sistema de cultivo puede usarse por evaluar la activación del célula T por la medición de producción de IL-2. Dieciocho a veinticuatro horas después del inicio del cultivo, los sobrenadantes se eliminan y la concentración IL-2 se mide

por ELISA ("R y D Systems") con indicaciones del fabricante.

Modelo en ser vivo de activación del célula T

La eficacia en ser vivo de los compuestos puede probarse en modelos de animal conocidos directamente por medida de activación de célula T o por los efectos que han sido probados en célula T. Pueden activarse las células T en ser vivo por enlace de la porción constante del receptor de célula T con un anticuerpo anti-CD3 monoclonal (Ab). En este modelo, se usan los ratones BALB/c a 10 µg de anti-CD3 Ab intraperitonealmente dos horas antes al desangrado. Los animales que reciben una droga de prueba se tratan previamente con una sola dosis de un compuesto una hora antes de la administración de anti-CD3 Ab. Los niveles en suero de citoquinas proinflamatorias de interferón-γ (IFN-γ) y factor de necrosis de tumor-α (TNF-α), indicadores de activación de célula T, se miden por ELISA. Un modelo similar utiliza célula T en vivo con imprimación con un antígeno específico tal como hemocianina de molusco ojo de la cerradura (KLH) seguido por una comparación secundaria "in vitro" de células de drenaje de nodo linfático con el mismo antígeno. Al igual que se hizo previamente, la medida de producción de citocina se usa para evaluar el estado de activación de las células cultivadas. Brevemente, se inmunizan los ratones C57BL/6 hipodérmicamente con 100 µg de KLH emulsionado en auxiliar Freund completo (CFA) en el día cero. Los animales son tratados previamente con el compuesto un día

antes de la inmunización y en días uno, dos y tres posteriores a la inmunización. Se recolectan los nodos linfáticos vaciados en el día 4 y sus células se cultivan a 6×10^6 por ml en el medio de cultivo de tejido (RPMI 1640 complementado con el suero bovino fetal inactivado por calor (Hyclone Laboratories) 5×10^{-5} M 2-mercaptoetanol y 0,5% DMSO) durante veinticuatro y cuarenta y ocho horas. Se evalúan luego los sobrenadantes de cultivo para el factor de crecimiento autocrino de célula T Interleucina-2 (IL-2) y/o nivel IFN- γ por ELISA.

También pueden probarse los compuestos principales en modelos animales de enfermedad humana. Éstos se ejemplifican por la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) y la artritis inducida por colágeno (CIA). El modelo EAE que posee aspectos mímicos a esclerosis en placas humanas se ha descrito en ratas y ratones (descrito por FASEB J.5:2560-2566, 1991; "murine model: Lab. Invest." 4(3):278, 1981; "rodent model: J. Immunol." 146(4):1163-8, 1991). Brevemente, se inmunizan ratones o ratas con una emulsión de la proteína básica de mielina (MBP), o derivados de péptido neurogénico del mismo, y CFA. La enfermedad aguda puede inducirse con el agregado de toxinas de bacteria como "pertussis bordetella". La continuación/restante enfermedad es inducida por transferencia adoptiva de célula T desde MBP/péptido de los animales inmunizados.

La CIA puede inducirse en los ratones DBA/1 por la inmunización con el colágeno tipo II ("J. Immunol":

142(7):2237-2243). Los ratones desarrollarán señales de artritis y en diez días siguientes se contrasta el antígeno y pueden anotarse con tal que sea noventa días después de la inmunización. En modelos EAS y CIA, un compuesto puede administrarse profilácticamente o en el momento de ataque de la enfermedad. Las drogas eficaces deben retardar el ataque de la enfermedad o deben reducir la severidad y/o incidencia.

Ciertos compuestos de esta invención que inhibe uno o más receptores angiogénicos PTK, y/o una proteína quinasa como lck involucrada en la intervención de respuestas inflamatorias puede reducir la severidad e incidencia de artritis en estos modelos.

También pueden probarse los compuestos en el modelo de injerto de otra especie en el ratón, en cualquier piel (repasar en "Ann. Rev. Immunol.", 10:333-58, 1992; "Transplantation": 57(12):1701-1706, 1994) o corazón ("Am. J. Anat.": 113:273, 1963). Brevemente, los injertos de piel de espesor completo que se trasplantan de los ratones C57BL/6 a ratones BALB/c. Los injertos se examinan a diario, empezando en el día seis, para la evidencia de rechazo. En el modelo de trasplante de corazón de ratón neonatal, los corazones neonatales son trasplantados ectópicamente a los ratones C57BL/6 en la pinna de la oreja de los ratones adultos CBA/J. Los corazones empiezan a latir cuatro a siete días posteriores a trasplante y evaluar rechazo usando microscopio de disección visualmente para buscar cese de latido.

Ensayo de receptor celular PTK

Los siguientes ensayos celulares fueron usados para determinar el nivel de actividad y el efecto de los compuestos diferentes de la presente invención en KDR/VEGFR2. El ensayo de receptor PTK similar empleando un estímulo de ligando específico puede diseñarse junto con las mismas líneas para otras quinasas tirosina usando técnicas de hendidura conocidas.

La fosforilación KDR inducida por VEGF en células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) medida por "Western Blots"

1. Las células de HUVEC (de donadores agrupados) se compró de "Clonetics" (San Diego, CA) y se cultiva según las instrucciones del fabricante. Sólo los primeros pasajes (3-8) se usaron para este ensayo. Las células eran cultivadas en discos de 100 mm (para el cultivo de tejido Falcon; Becton Dickinson; Plymouth, Inglaterra) usando los medios EBM completos (Clonetics).

2. Al evaluar la actividad inhibitoria de un compuesto, las células eran tripsinizadas y sembradas a $0,5 - 10 \times 10^5$ células/hendidura en cada hendidura de placas con grupos de 6-hendiduras (Costar; Cambridge, MA).

3. 3-4 días después de la siembra, las placas eran 90-100% confluentes. El medio era eliminado de todas las hendiduras, se enjuagaron las células con 5-10ml de PBS y se incubaron 18-24h con 5ml de medios base EBM sin suplementos agregados (es decir, suero de inanición).

136
137

4. Se agregaron diluciones en serie de inhibidores en 1ml de medios EBM (25 μ M, 5 μ M, o 1 μ M de concentración final a las células y se incubó durante una hora a 37°C. El recombinante Humano VEGF-5 (R & D Systems) se agregó entonces a todas las hendiduras en 2 ml de medio EBM a una concentración final de 50ng/ml y se incubó a 37°C durante 10 minutos. Las células de control sin tratar o tratadas con VEGF sólo fueron usadas para evaluar la fosforilación no prioritaria y la inducción de fosforilación por VEGF.

Todas las hendiduras se enjuagaron entonces con 5-10 ml de PBS frío que contiene 1mM ortovanadato de sodio (Sigma) y las células fueron lisadas y se rasparon en 200 μ l de solución amortiguadora de RIPA (50mM Tris-HCl) pH7, 150mM NaCl, 1% NP-40, 25% desoxicolato de sodio, 1mM EDTA) conteniendo los inhibidores de proteasa (PMSF 1mM, aprotinina 1 μ g/ml, pepstarina 1 μ g/ml, leupeptina 1 μ g/ml, vanadato de Na 1mM, fluoruro de Na 1mM) y 1 μ g/ml de Dnase (todos los compuestos químicos de "Sigma Chemical Company", St Louis, MO). El lisado se agita a 14.000 rpm por 30min, para eliminar los núcleos.

Las cantidades iguales de proteínas fueron precipitadas entonces por el agregado de frío (-20 °C). El etanol (2 volúmenes) para un mínimo de 1 hora o un máximo de toda la noche. Los nódulos se reconstituyeron en solución amortiguadora de muestra Laemli que contiene 5% mercaptoetanol (BioRad; Hercules, CA) y hervido por 5min. Las proteínas fueron resueltas

por electroforesis de gel de poliacrilamida (6%, 1,5mm Novex, San Diego, CA) y se transfirió hacia una membrana de nitrocelulosa que usa "Novex system". Después de bloquear con albúmina de suero bovino (2%), las proteínas se sondearon toda la noche con anticuerpo policlonal anti-KDR (C20, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) o con anticuerpo monoclonal anti-fosfotirosina (4G10, Upstate Biotechnology, Lago Placid, NY) a 4 °C. Después de lavar e incubar durante 1 hora con HRP-conjugado F(ab)₂ de cabra anti-conejo o IgG de cabra-anti-ratón las bandas se visualizaron usando disposición de emisión de quimioluminiscencia (ECL) ("Amersham Life Sciences", Arlington Heights, IL). Ciertos ejemplos de la presente invención inhiben significativamente fosforilación celular quinasa tirosina KDR inducida por VEGF a concentraciones de menos de 50 μ M.

Modelo del edema uterino en ser vivo

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir el aumento agudo en el peso uterino en ratones que ocurren en las primeras horas siguientes al estímulo de estrógeno. Este ataque temprano de aumento de peso uterino se conoce por ser debido al edema causado por la permeabilidad aumentada de la vasculatura uterina. Cullinan-Bove y Koss ("Endocrinology" (1993), 133 L829-837) demostraron una relación temporal íntima del edema uterino estimulado por estrógeno con

la expresión aumentada de ARNm de VEGF en el útero. Estos resultados han sido confirmados por el uso de anticuerpo monoclonales para neutralizar a VEGF que significativamente reducen el aumento agudo en el peso uterino siguiente al estímulo de estrógeno (WO 97/42187). Por consiguiente, esta disposición pueden servir como un modelo para la inhibición en vivo de señal VEGF y la hiperpermeabilidad y edema asociados.

Materiales: Todas las hormonas se compraron de Sigma (St. Louis, MO) o Cal Biochem (La Jolla, CA) como los polvos liofilizados y preparados según las instrucciones del proveedor.

Componentes vehículo: (DMSO, Cremafor EL) Sigma (St. Louis, MO).

Ratones: (Balb/c, 8-12 semanas de edad) comprados de Taconic (Germantown, NY) y alojados en jaula animal libre de patógeno de acuerdo con reglamentaciones del Comité para Cuidado y Uso del Animal institucional.

Método:

Día 1 Se aplica a los ratones Balb/c una inyección intraperitoneal (i.p.) de 15 unidades de gonadotropina de suero de rata embarazada (PMSG).

Día 3: Los ratones recibieron 15 unidades de gonadotropina de coriónico humano (hCG) i.p.

Día 4: Se aleatorizaron los ratones y se dividieron en grupos de 5-10. Los compuestos de prueba fueron administrados por vía i.p. o i.v. dependiendo de la solubilidad y el vehículo

a las dosis comprendidas entre 1-100 mg/kg. El grupo de control recibió vehículo sólo y dos grupos quedaron sin tratar.

Treinta minutos después, a los grupos experimental, del vehículo y sin tratar se les aplica una inyección i.p. de 17-estradiol (500 µg/kg). Después de 2-3 horas, los animales fueron sacrificados por inhalación de CO₂. Siguiendo una incisión de línea media, cada útero fue aislado y eliminado simplemente cortando debajo de la cerviz y en las uniones del útero y oviductos. La grasa y el tejido conjuntivo fueron alejados con cuidado de no perturbar la integridad anterior del útero respecto al peso (peso húmedo). Se secaron los úteros para eliminar el fluido apretando entre dos hojas de papel de filtro con una una botella de litro de vidrio llena de agua. Se pesaron los úteros a continuación (peso seco). La diferencia entre los pesos húmedo y seco se tomó como el volumen de fluido del útero. El volumen de fluido medio de grupos tratados se comparó a los grupos sin tratar o tratados con vehículo. La importancia era determinada por la prueba de Student. El grupo de control no estimulado fue utilizado para supervisar la respuesta de estradiol.

Los resultados demuestran que ciertos compuestos de la presente invención inhiben la formación de edema cuando son administrados sistémicamente por diversas vías.

Ciertos compuestos de esta invención que son inhibidores de receptor angiogénico de quinasa tirosina también pueden

140
~~141~~

presentarse activos en modelos de injerto Matrigel de neovascularización. El modelo de neovascularización Matrigel involucra la formación de nuevos vasos sanguíneos dentro de un "mármol" transparente de matriz extracelular implantado hipodérmicamente que es inducido por la presencia de factor proangiogénico produciendo las células de tumor (para ejemplos ver: Passaniti, A, y col., "Lab. Investig." (1992), 67(4), 519-528; "Anat. Rec" (1997), 249(2), 63-73; "Int. J. Cancer" (1995), 63(5), 694-701; "Vasc. Biol." (1995), 15(11), 1857-6). El modelo preferentemente corre durante 3-4 días y el punto final incluye image visual macroscópica que indica neovascularización, las determinaciones de densidad de microvasos microscópicos, y cuantificación de hemoglobina (método de Drabkin) siguiendo a la eliminación del injerto contrastado con el control de los animales sin tratar con los inhibidores. El modelo puede emplear tanto bFGF como HGF alternativamente como estímulo.

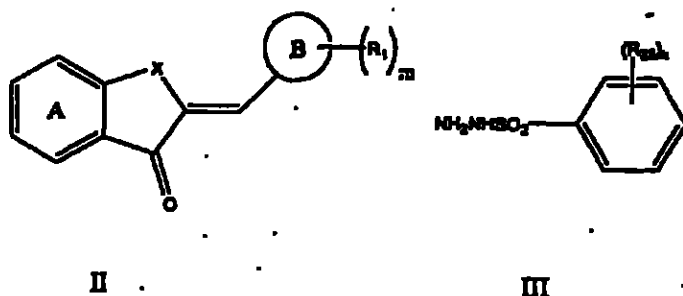
Ciertos compuestos de esta invención que inhiben uno o más oncogénicos, protooncogénicos, o quinasas proteínicas dependiente de proliferación, o receptor angiogénico PTK también inhiben el crecimiento de murino primario, rata o tumores de xenoinjerto humano en los ratones, o inhiben la metástasis en modelos de murino.

EJEMPLOS

I. Síntesis

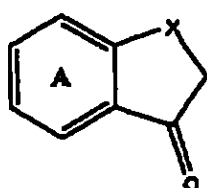
Hay dos enfoques generales a la síntesis de los sistemas de anillo de los compuestos de fórmula I que se han establecido en la patente Estadounidense 3.843.665 y patente Estadounidense 3.843.666.

En patente Estadounidense 3.843.665, ciclización del anillo pirazol es afectada calentando compuestos de fórmula II con una sulfonilhidrazida aromática de fórmula III en un solvente inerte y una cantidad catalizadora de un ácido. La reacción se realiza durante un período de 5 a 30 horas preferentemente a una temperatura de 75°C a 100°C y se producen los compuestos de fórmula I.

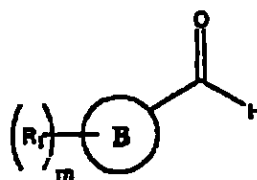


en donde:

k es 0, 1, 2; R_{2s} es un alquilo inferior; y X, R_1 , m, anillo A y B son iguales a los definidos previamente. Los compuestos de fórmula II son preparados tratando compuestos de fórmula IV apropiadamente funcionalizados con un aldehído de fórmula V en la presencia de un ácido o base catalizadora (Braun, R. A.; Mosher, W. A. "J. Amer. Chem. Soc." 1958, 80, 2749).

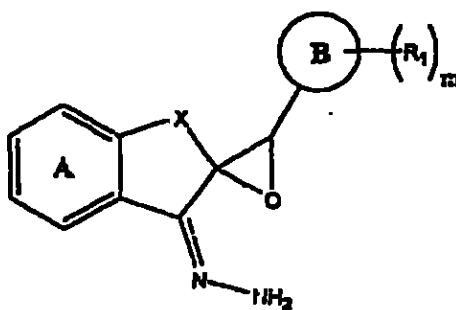


IV



V

Un segundo método para preparar los sistemas del anillo de los compuestos de fórmula I se describe en la patente Estadounidense 3.843.666 donde los compuestos con la fórmula general VI son calentados desde 75° hasta 175°C con una cantidad catalizadora de un ácido carboxílico orgánico o un ácido sulfónico orgánico en un solvente inerte tal como un hidrocarburo aromático por un período de 6 a 24 horas,

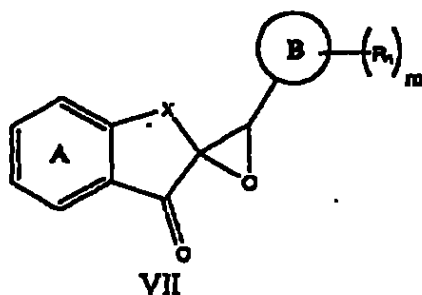


VI

en donde: X, R₁, m, anillo A y B son iguales a los definidos precedentemente.

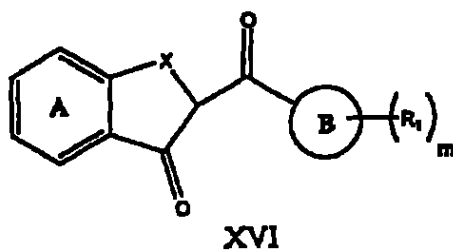
Los compuestos de fórmula que VI son preparados tratando compuestos de la fórmula general VII con hidracina en un solvente inerte. La reacción se realiza desde 15° hasta 20°C

por un período de hasta 24 horas.



Alternativamente los compuestos de fórmula I pueden prepararse directamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con hidracina sin aislar el compuesto de fórmula VI, por ejemplo calentando un compuesto de fórmula VII con hidracina en un solvente inerte, por ejemplo metanol, en la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo el ácido acético, a una temperatura en el rango de 60°C al punto de ebullición del solvente inerte empleado.

Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XVI

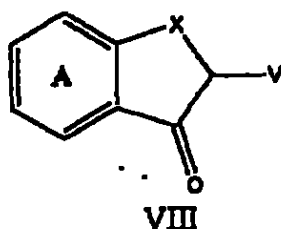


en donde:

X, R₁, m, el anillo A y B son iguales a los definidos previamente con hidracina en un solvente inerte por ej. metanol,

a una temperatura en el rango desde 15°C al punto de ebullición del solvente inerte empleado.

Los compuestos que tienen la fórmula general VII son preparados tratando un compuesto de fórmula VIII con un aldehído de la fórmula V bajo condiciones básicas. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte a una temperatura entre 5°C y 10°C por un período de 3 a 6 horas,



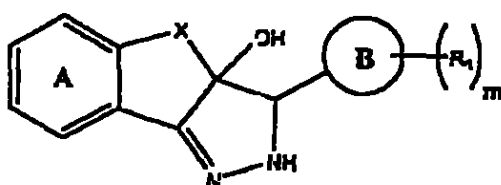
en donde:

V es cualquier grupo de comienzo convencional, tal como el cloro, bromo, iodo, tosilato o mesilato y X, y el anillo A son iguales a los definidos previamente.

Los compuestos de fórmula VII también pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un agente de epoxidización, por ejemplo el agua oxigenada, en un solvente inerte, por ejemplo el metanol, diclorometano, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura en el rango desde 0° a 100°C opcionalmente en la presencia de una base, por ejemplo, el hidróxido de sodio.

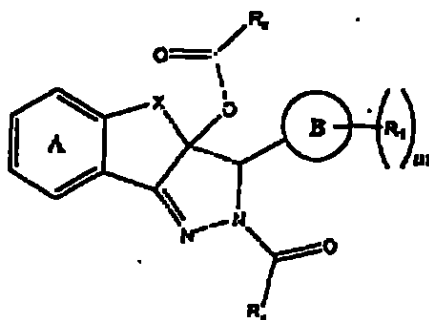
El ciclización de VI también puede efectuarse por el tratamiento con un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico,

ácido sulfúrico o ácido fosfórico. La reacción se realiza en un alcohol inferior a una temperatura entre 15°C a 20°C por un período de 12 a 48 horas. El producto de reacción, IX, puede luego aromatizarse calentando a una temperatura desde 50°C a 150°C con un ácido carboxílico orgánico o un ácido sulfónico orgánico en un éter de cadena lineal o éter cíclico por un período de 8 a 30 horas.



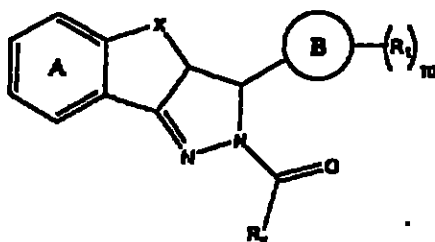
IX

El compuesto IX puede ser diacetilado por el tratamiento con un anhídrido ácido de fórmula $(R_xCO)_2O(X)$ en donde R_x es un grupo alquilo C_{1-4} en un solvente inerte tal como un hidrocarburo aromático a una temperatura entre 35°C a 200°C para un período de 5 a 8 horas para dar un compuesto de fórmula XI.



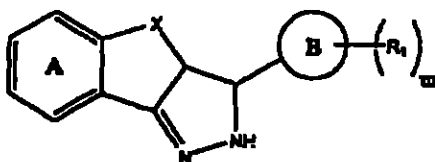
XI

El compuesto XI puede luego aromatizarse para obtener el compuesto XII calentando a una temperatura de 35°C a 200°C con un ácido mineral o un ácido orgánico en un solvente inerte por el período de 4 a 8 horas. Finalmente, el compuesto XII puede convertirse a I calentando a una temperatura de 50°C a 150°C en un solvente inerte como el agua o un más alcohol inferior en la presencia de un metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino por un período de 8 a 30 horas.



XII

Los compuestos con la fórmula general II pueden ser ciclizados a los compuestos de fórmula XIII por la reacción con hidracina en un solvente inerte, por ejemplo metanol, a una temperatura en el rango de 35-150°C.



XIII

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIII con un agente del

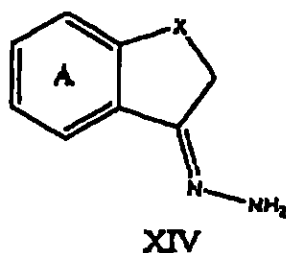
deshidrogenación, por ejemplo el azufre, oxígeno, paladio, dióxido de manganeso o dióxido de plomo opcionalmente en la presencia de un solvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo, a una temperatura en el rango de 15 a 250°C.

Pueden encontrarse ejemplos específicos de las transformaciones anteriores en las patentes Estadounidenses 3.843.665 y 3.843.666.

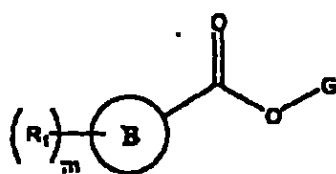
Los puentes carbonilo pueden transformarse a un grupo metileno vía una reducción Wolf-Kishner de la correspondiente hidrazona (Mosher, W.A., Tawfik, E.-Z., Lipp, D. W. "J. Org. Chem." 1971, 36, 3890).

Los métodos adicionales para el funcionalización del puente carbonilo y los ejemplos específico pueden encontrarse en la solicitud de patente japonesa JP 60 130521 A2, y la patente Estadounidense de B. Loev, 3.004.983 (1960).

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIV



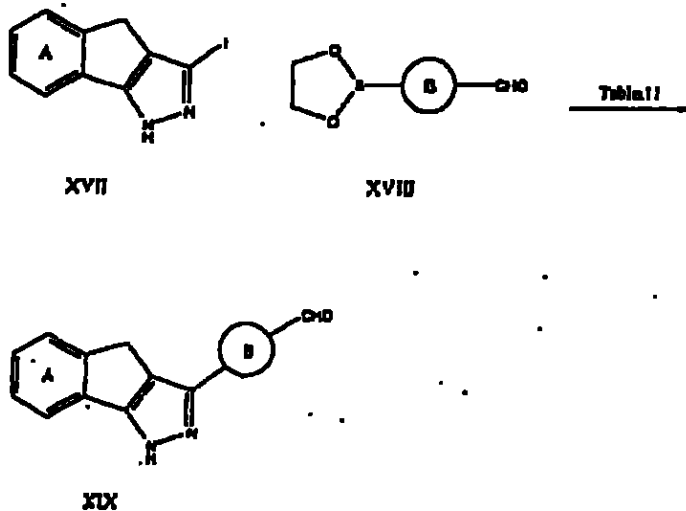
con una base fuerte, por ejemplo n-butilitio a una temperatura en el rango de -78°C a 25°C seguido por la reacción con un compuesto de fórmula:



XV

en donde el B es igual al definido previamente y G representa un grupo alcoxilo C₁₋₆, o un arilo que es opcionalmente sustituido con un halo.

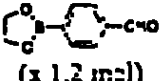
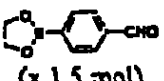
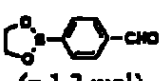
En un enfoque alternativo, B puede agregarse a un compuesto representado por la fórmula estructural XVII usando las condiciones establecidas en Tabla 11 (ver Esquema I):



ESQUEMA I

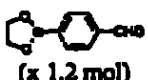
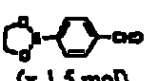
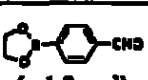
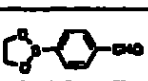
TABLA 11

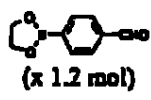
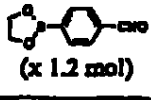
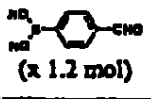
N°	XVIII	Base	Catalizador Pd	Condiciones	XIX resultante
----	-------	------	----------------	-------------	----------------

1	 (x 1.2 mol)	K ₃ PO ₄ (x 1.5 mol)	Pd(PPh ₃) ₄ (x 5 mol%)	100°, 20 h en DMF (bajo N ₂)	43 % (aislado)
2	 (x 1.5 mol)	K ₃ PO ₄ (x 1.5 mol)	Pd(PPh ₃) ₄ (x 5 mol%)	100°, 24 h en DMF (bajo N ₂)	39 % (aislado)
3	 (x 1.2 mol)	K ₃ PO ₄ (x 1.5 mol)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (x 5 mol%)	100° en DMF (bajo N ₂)	Cantidad pequeña (por TLC)
4	 (x 1.2 mol)	K ₃ PO ₄ (x 1.5 mol)	Pd(PPh ₃) ₄ (x 5 mol%)	100° en NMP (bajo N ₂)	Cantidad pequeña (por TLC)

En general, la protección del anillo pirazol de XVII antes de el agregado de B mejora el rendimiento del producto. Por ejemplo cuando el anillo pirazol de XVII es protegido con el di(p-metoxifenil)metilo el rendimiento se mejora significativamente (ver Tabla 12).

TABLA 12

Nº	XVIII	Base	Catalizador Pd	Condiciones	Resultado XIX protegido
1	 (x 1.2 mol)	K ₃ PO ₄ (x 1.5 mol)	Pd(PPh ₃) ₄ (x 5 mol%)	100°, 15 h en DMF (bajo N ₂)	81 % (aislado)
2	 (x 1.5 mol)	K ₃ PO ₄ (x 1.5 mol)	Pd(PPh ₃) ₄ (x 5 mol%)	100°, 24 h en DMF (bajo N ₂)	79 % (aislado)
3	 (x 1.2 mol)	K ₃ PO ₄ (x 1.5 mol)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (x 5 mol%)	100°, 29 h en DMF (bajo N ₂)	80 % (aislado)
4	 (x 1.2 mol)	K ₃ PO ₄ (x 1.5 mol)	Pd(PPh ₃) ₄ (x 5 mol%)	100°, 32 h en NMP (bajo N ₂)	50 % (aislado)
5	 (x 1.2 mol)	K ₃ PO ₄ (x 1.5 mol)	Pd(PPh ₃) ₄ (x 5 mol%)	100°, 24 h en 1,4-dioxano (bajo N ₂)	Cantidad pequeña (por TLC)

6	 (x 1.2 mol)	K ₃ PO ₄ (x 1.5 mol)	Pd(PPh ₃) ₄ (x 5 mol%)	100°, 2 h en 2-metoxi- etanol. (bajo N ₂)	80 % (aislado)
7	 (x 1.2 mol)	K ₂ CO ₃ (x 1.1 mol)	Pd(PPh ₃) ₄ (x 5 mol%)	100°, 6 h en DMF (bajo N ₂)	77 % (aislado)
8	 (x 1.2 mol)	K ₃ PO ₄ (x 1.5 mol)	Pd(PPh ₃) ₄ (x 5 mol%)	100°, 24 h en DMF (bajo N ₂)	Cantidad pequeña (por TLC)

Los compuestos de fórmula IV, VIII, XIV, XV y XVI están comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos conocidos por los experimentados en el arte.

Los compuestos de fórmula I en donde X representa SO, o SO₂, pueden prepararse oxidando un compuesto de fórmula I en donde X' representa el S por los métodos conocidos por aquéllos que son experto en el arte por ejemplo usando un número apropiado de equivalentes molares de ácido 3-cloroperbenzoico.

Los compuestos de fórmula I en donde X representa un grupo de fórmula C=NOR, pueden prepararme haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I en donde X representa carbonilo, con un compuesto de fórmula H₂NOR, por métodos conocidos por los expertos en el arte.

Los compuestos de fórmula I en donde el B es 4-piridilo además pueden ser funcionalizados en la 2-posición del anillo de piridina por métodos conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo, vía las reestructuraciones relacionadas con piridina-N-óxido.

Ciertos sustituyentes en los compuestos de fórmula I pueden ser interconvertidos por los métodos conocidos por expertos en el arte. Por ejemplo los sustituyentes de alcoxilo se pueden hacer reaccionar con reactivo éter de división por ejemplo el ácido bromhídrico, tribromuro de boro o hidrocloruro de piridina para dar un compuesto de fórmula I con un sustituyente hidroxilo. Alternativamente los compuestos de fórmula I con un sustituyente alcoxilo pueden prepararse por los compuestos de alquilación de fórmula I los cuales poseen un sustituyente hidroxilo. Un grupo hidroxilo alifático que puede convertirse en un buen grupo de comienzo haciéndolo reaccionar con cloruro de tosilo o cloruro de mesilo. El grupo de comienzo puede desplazarse de sitio con un nucleófilo tal como una amina primaria o secundaria bajo las condiciones de reacción básicas. Los sustituyentes halo alifáticos también pueden desplazarse de sitio por los reactivos nucleofílicos como aminas primaria o secundaria. Los sustituyentes de éster carboxílico pueden convertirse en carboxilo o sustituyentes de amida y sustituyentes de ácido carboxílico puede ser convertidos en éster carboxílico o sustituyentes de amida. Un sustituyente de éster pueden convertirse a un grupo hidroximetilo tratando el éster con un agente de reducción tal como DIBAL-H. Una oxidación de Swern puede usarse para convertir un grupo hidroxilo a un aldehído o una cetona. Un aldehído puede convertirse a una amida tratando el aldehído con una amina primaria o secundaria bajo

152
153

condiciones básicas. Una amida puede convertirse a una amina por el tratamiento con un agente de reducción tal como un hidrógeno en la presencia de un catalizador de PtO_2 . Los sustituyentes nitro pueden ser reducidos a aminas y las aminas puede ser aciladas por métodos conocidos por expertos en el arte.

Los expertos en el arte apreciarán que ciertos sustituyentes se pueden hacer reaccionar con algunos de los reactivos que se describieron en los procesos anteriores. En tales casos un procedimiento alternativo debe ser usado o los sustituyentes reactivos deben protegerse anteriormente a la reacción y ser desprotegidos después de la reacción. La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos por lo cual se dan a manera de ejemplo solamente. El último producto de cada uno de estos Ejemplos se caracterizó por uno o más de los siguientes procedimientos: cromatografía líquida de rendimiento elevado; análisis elemental, espectroscopía de resonancia magnético nuclear, espectroscopía infrarroja y espectroscopía de masa de alta resolución. Las siguientes abreviaturas son las utilizadas.

IMS = espíritu metilado industrial

LCMS = cromatografía líquida/espectroscopía de masa.

Ejemplo 1

a) Una mezcla de indan-1-eno (10,0 g), etanol (35 ml), hidrato

de hidracina (10,0 ml) y ácido acético helado (2,0 ml) es hervido bajo reflujo bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 20°C y la mezcla fue concentrada bajo presión reducida para dar un sólido que fue recolectado por filtración para dar una hidrazona, p.f. 84-86°C.

- b) Una solución de n-butillitio (15,0 ml de 2,5M de una solución en hexano) se agregó por gotas a una mezcla de hidrazona de a) (1,82 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C bajo nitrógeno con agitación. La mezcla fue agitada a 0°C durante 0,5 horas y entonces se agregó por gotas metil 3,4,5-trimetoxibenzoato (1,41 g) durante 10 minutos y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. El ácido clorhídrico diluido (40 ml, 3M) se agregó y la mezcla fue hervida bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y fue separada. La capa acuosa se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con éter para dar un aceite castaño. El aceite fue purificado por cromatografía de destello en columna en gel de sílice usando el acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como una fase móvil para dar 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]-pirazol, p.f.185-187°C.

Ejemplo 2

- a) De una manera similar al Ejemplo 1, una hidrazona (3,55g) se disolvió en tetrahidrofurano (80ml) a 0°C bajo nitrógeno con agitación. n-Butillitio (28,8ml

de 2,5M en una solución en hexano) se agregó a la solución y la mezcla se agitó a 0°C por 0,5h. Se agregó etil 3-metoxibenzoato (2,16g), seguido por 3M de ácido clorhídrico (80ml) y la mezcla se realizó como se describe en el Ejemplo 1 para dar 3-(3-metoxifenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol, p.f. 172-174°C.

- b) Una solución de tribromuro de boro en diclorometano (4,58ml de 1M en una solución) se agregó con agitación a una suspensión del producto de a) (0,30g) en diclorometano (30ml) a -40°C con agitación bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a entre -40°C y -20°C por 0,5h y entonces se calentó a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 0,5h y entonces se vierte en metanol 100ml. El sílice fue agregado y la mezcla fue preabsorbida sobre sílice y luego se purificó por cromatografía de destello en columna usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:2,5 que aumenta la proporción de acetato de etilo hasta que el 100% de acetato de etilo fuera alcanzado y finalmente usando acetato de etilo/metanol (1:1)). Los fragmentos apropiados fueron recolectados, se combinaron y recristalizados del etanol para dar 3-(1,4-dihidroindeno-[1,2-c]pirazol-3-il)fenol, p.f.

155
156

302-304°C.

Ejemplo 3

Una muestra de 2-benzoilbenzo[b]tiofen-3(2H)-ona (1,50 g, suministrado por "Maybridge Chemical Company", Tintagel, Inglaterra) hidrato de hidracina (0,3 ml) y butan-1-ol (50 ml) fue hervida bajo reflujo bajo nitrógeno durante 7,5 horas. El solvente fue eliminado bajo la presión reducida y el residuo se recolecta en el acetato etílico, es lavado con agua, secado, es filtrado y se evaporó para dar un sólido en donde es purificado por cromatografía de destello en columna de sílice usando acetato de etilo/tolueno (7,5:1) como la fase móvil. Los fragmentos apropiados eran recolectados, se combinaron y se evaporaron para dar un sólido que se trituro con éter, y fue filtrado para dar 3-fenil-1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol, p.f. 236-238°C.

Ejemplo 4

Una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (450 mg, 60% puro) en diclorometano (30 ml) se agregó por gotas con agitación durante 15 minutos a una solución de 3-fenil-1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol (400 mg) en diclorometano (50 ml) a 0-5°C. La mezcla fue agitada a 5-15°C durante 4 horas, luego fue lavada con agua, secada y se evaporó para dar un sólido que era purificado por cromatografía en sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como la fase móvil. Los fragmentos

apropiados fueron recolectados, se combinaron y se evaporaron para dar un sólido que se trituro con éter, y se filtró para dar 4-óxido 3-fenil-1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol, p.f. 222-224°C.

Ejemplo 5

Una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (440 mg, 60% puro) en diclorometano (30 ml) se agregó por gotas con agitación durante 15 minutos a una solución de 3-fenil-1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol (190 mg) en diclorometano (30 ml) a 0-5°C. La mezcla se agitó a 5-15°C durante 4 horas con ácido 3-cloroperoxibenzoico (220 mg) agregándose después de 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó para dar un sólido que fue disuelto en acetato de etilo (100 ml), se lavó con 1M de solución de hidróxido de sodio (50 ml), luego con agua y entonces se secó, se filtró y se evaporó para dar un sólido con que se trituro con éter y se filtró para dar 3-fenil-1H-[1]-benzotieno-[3,2-c]pirazol 4,4-dióxido, p.f. 266-268°C.

Ejemplo 6

Una mezcla de 3-fenilindeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona (1,28 g, se preparó como se ha descrito en JP60-130521), hidrocioruro de hidroxilamina (0,5 g), acetato de sodio (0,8 g), agua (10 ml) y metanol (100 ml) fue hervida bajo reflujo durante 66 horas. Más hidrocioruro de hidroxilamina (0,5 g), acetato de

sodio (0,8 g) y agua (10 ml) se agregó y la mezcla fue hervido bajo reflujo durante 16 horas adicionales. Además el hidrocloruro de hidroxilamina (0,5 g) y acetato de sodio (0,8 g) se agregó y la mezcla fue hervida bajo reflujo durante 20 horas adicionales. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida hasta que había empezado la cristalización. La mezcla fue enfriada y se filtró para dar un sólido que se lavó con el agua y fue secado para dar 3-fenilindeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona oxima, p.f. 280°C (con la descomposición).

Ejemplo 7

- a) Una mezcla de indan-1-ona (3,3 g), metil 4-formilbenzoato (5,0 g), piperidina (0,6 ml) y ácido acético helado (0,5 ml) se calienta en un baño de vapor durante 3 horas. La masa sólida obtenida fue hervida a en los espíritus de metilo industriales (200 ml) y entonces se filtra en caliente. El residuo sólido que se obtuvo se lavó con los espíritus de metilo industriales y se secó para dar metil 4-(1-oxoindan-2-ilidenmetil)benzoato, p.f. 194-198°C.
- b) El producto de a) (1,5 g) se suspendió en metanol (10 ml) y diclorometano (15 ml) y se agitó a 0-5°C mientras se

158
757

- agregó 2M de solución de hidróxido de sodio (2,7 ml) seguido por 30% de agua oxigenada (100 vol. 1,1 ml). La mezcla se agitó entonces a 0-5°C durante 5 minutos a la temperatura ambiente durante 24 horas. El diclorometano (100 ml) se agregó a la mezcla que entonces fue lavada con la solución salina (2 x 50 ml), se secó, se filtró y se evaporó para dar metil 4-(1-oxospiro[indan-2,2'-oxiran]-3'-il)benzoato, p.f. 160-163°C. La fase acuosa fue acidificada con 5M ácido clorhídrico y se extrajo con el diclorometano para dar ácido 4-(1-oxospiro[indan-2,2'-oxiran]-3'-il)benzoico, p.f. 220°C con descomposición
- c) Una mezcla de ácido 4-(1-oxospiro[indan-2,2'-oxiran]-3'-il)benzoico (750 mg), metanol (30 ml) e hidrato de hidracina (0,16 ml) se agitó a la temperatura ambiente mientras se agregó el ácido acético helado (6 gotas). La mezcla era hervida bajo el reflujo durante 24 horas y entonces se permitió establecer a la temperatura ambiente 24 horas, entonces se enfrió a 0°C y se filtró para dar metil 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoato, p.f. 224-226°C.

Ejemplo 8

Ácido 4-(1-Oxospiro[indan-2,2'-oxiran]-3'-il)benzoico de Ejemplo 7b (780 mg), metanol (50 ml), hidrato de hidracina (0,18 ml) y ácido acético helado (6 gotas) fue hervida bajo reflujo

por 24 horas. La mezcla se enfrió en hielo y se filtró para dar ácido 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoico, p.f. >320°C.

Ejemplo 9

Una mezcla de ácido 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoico (1,05 g) y tetrahidrofurano seco (30 ml) se agitó a la temperatura ambiente mientras se agrega trietilamina (1,1 ml). La mezcla se agitó entonces a la temperatura ambiente por 0,5 h se enfrió a 3°C y se agregó por gotas cloroformato de metilo (1,2 ml) durante 5 a 10 minutos a 3-9°C. La mezcla era agitada durante 1 hora a 3-9°C y entonces se agregó a una solución amonio acuosa concentrada (70 ml, SG 0,880) con agitación rápida. La mezcla se agitó durante 2 horas a 5°C y se permitió calentar a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y entonces trata con 1 M hidróxido de sodio en solución (200 ml). La mezcla fue agitada durante 0,5 hora y entonces se filtró. El sólido obtenido se agitó con 2M hidróxido de sodio en solución (50 ml) durante 6 horas y entonces se permitió establecer a la temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla fue filtrada para dar un sólido que se lavó con el agua y se secó. Este sólido fue purificado por cromatografía de destello en columna en sílice que usa diclorometano/espíritu de metilo industrial/trietilamina (25:2.5:1,5) como la fase móvil. Los

fragmentos apropiados eran combinados y se concentraron para dar un residuo que se lavó con agua y se secó bajo vacío a 40°C para dar 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida, p.f. 290-293°C.

Ejemplos 10 y 11

- a) Una mezcla de N-(1-oxoindan-5-il)acetamida (10,0 g, se obtuvo de la "Maybridge Chemical Co. Ltd."), benzaldehído (6,73 g), ácido acético helado (1,06 g) y piperidina (10,8 g) se calentó a 90°C bajo nitrógeno. El metanol (200 ml) se agregó y la mezcla fue enfriada y entonces se filtró para dar N-(2-benciliden-1-oxo-indan-5-il)acetamida (13,47 g).
- b) El producto de a) precedente (9,20 g), diclorometano (30 ml) y metanol (30 ml) se agitó a 20°C antes de agregar 2M en solución de hidróxido de sodio (15 ml) y agua oxigenada (6,6 ml, 100 volúmenes) con agitación a 20°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 24 horas. Además se agregó agua oxigenada (3 ml, 100 volúmenes) y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla se neutralizó con ácido acético helado y el sólido obtenido fue recolectado por filtración para dar N-(1-oxo-3'-fenilspiro[indan-2,2-oxiran]-5-il)acetamida, p.f. 195-197°C.
- c) El producto de b) (2,0 g) se disolvió en etanol (30 ml) y entonces se agregó hidrato de la hidracina (0,34 g) seguido

por ácido acético helado (30 gotas). La mezcla fue hervida bajo el reflujo durante 5 horas, entonces se enfrió. Un sólido fue recolectado por la filtración y se purificó por la cromatografía de destello en columna en sílice usando el diclorometano/metanol (95:5) como la fase móvil para dar N-(3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol - 6il)acetamida, p.f. 275-276°C como Ejemplo 10.

Ciertas fracciones de la cromatografía contienen otro compuesto además del Ejemplo 10. Estas fracciones fueron combinadas y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en el acetato de etilo y se extrajo con 2M ácido clorhídrico. Los extractos ácidos combinados fueron basificados con 2M de solución de hidróxido de sodio y se filtraron para dar 3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-ilamina, p.f. 228-230°C como el Ejemplo 11.

Ejemplo 12

- a) Una mezcla de indan-1-ona (20,0 g), 4-nitrobenzaldehído (27,0 g), ácido acético helado (3,0 g) y piperidina (3,06 g) fue calentada a 95°C bajo nitrógeno por 3,5 h. La mezcla se enfrió a 20°C y se filtró para dar un sólido que era recristalizado del espíritu de metilo industrial para dar 2-(4-nitrobenciliden)indan-1-ona.
- b) El producto de a) (28,0 g) se agitó con el diclorometano

(100 ml) y el metanol (100 ml) a 20°C y entonces 2M en solución de hidróxido de sodio (50 ml) se agregó seguido por el agua oxigenada (20 ml, 100 volúmenes). La mezcla se agitó a 20°C durante 24 horas. Además el agua oxigenada (10,0 ml, 100 volúmenes) se agregó y la mezcla se agitó durante un 24 horas adicionales. Además el agua oxigenada (10 ml, 100 volúmenes) se agregó y la mezcla se agitó durante 64 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético helado y el sólido que formaron fue recolectado por la filtración y se secó para dar 3'-(4-nitrofenil)-1-oxospiro[indan-2,2'-oxirano].

- c) El producto de b) (10,0 g) se disolvió en etanol (180 ml) y el hidrato de hidracina (1,78 g) se agregó a la solución obtenida, seguido por ácido acético helado (30 gotas). La mezcla fue hervida bajo el reflujo durante 5 horas y luego fue enfriada a 20°C y se mantuvo a esta temperatura 18 horas. El sólido fue recolectado por la filtración y recristalizado de la acetona para dar 3-(4-nitrofenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol, p.f. 267-270°C.

Ejemplo 13

El producto de Ejemplo 12 (3,0 g) se suspendió en el espíritu de metilo industrial (200 ml) y 5% paladio en carbón de leña (250 mg) se agregó seguido por el formato de amonio

(2,05 g). La mezcla fue agitada y se calentó a 70°C durante 3 horas y entonces se enfrió a la temperatura ambiente y entonces se filtró. El filtrado se concentró bajo la presión reducida y triturado con diclorometano para dar 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)anilina p.f. 253-254°C.

Ejemplo 14

3-(4-Piridil)-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol (100 mg, compuesto comercialmente disponible de Aldrich) se disolvió en tetrahidrofurano (5-10 ml) con calentamiento y entonces ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,25 equivalentes molares de material puro 70-75%) se agregó. La mezcla fue calentada en 55-60°C durante 4 horas. Un precipitado fue recolectado por la filtración, se lavó con tetrahidrofurano y entonces éter para dar 4-(4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)piridina 1-óxido.

Ejemplo 15

El producto del N-óxido del Ejemplo 14 (150 mg) se disolvió en oxícloruro de fósforo (6 ml). La mezcla fue hervida bajo reflujo durante 4 horas. El oxícloruro de fósforo en exceso fue eliminado bajo presión reducida y el residuo se lavó con solución saturada de carbonato de sodio y el producto en cloroformo, se lavó, secó y fue evaporado para dar 3-(2-cloro-4-piridil)-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol.

Ejemplo 14

El producto de N-óxido del Ejemplo 14 (25 mg) se suspendió en dimetilformamida (200 μ l) y a esta suspensión se agregó el cianuro de trimetilsililo (5 equivalente molares) y trietilamina (3 equivalentes molares). La mezcla fue calentada a 110°C durante 12 horas y se diluyó entonces con diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue separada, se secó, se filtró y se evaporó para dar, des pués de cromatografía de destello en columna que usa 20-40% de acetonitrilo en diclorometano, como la fase móvil, 4-(4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)-2-piridincarbonitrilo.

Ejemplo 17

El producto del Ejemplo 16 (50 mg) se suspendió en una mezcla de etanol (1 ml) y agua (0,5 ml) conteniendo el carbonato de sodio (1 equivalente molar) e hidrocloreuro de hidroxilamina (2 equivalentes molares). La mezcla fue hervida bajo reflujo durante 4 horas, entonces, fue enfriada. Un precipitado formado fue recolectado por filtración para dar 4-(4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)-2-piridincarboxamida oxima.

Ejemplo 18

El carbonato de potasio (1 equivalente molar) se agregó a una mezcla del producto de Ejemplo 16 (50 mg), DMSO (600 μ l), seguido por el agregado de agua oxigenada (250 μ l de una

solución 30%) que se agregó por gotas. Dentro de unos minutos de la realización del agregado un precipitado se había formado. La mezcla fue agitada por 1 hora y entonces el agua fue agregada. El precipitado fue recolectado por la filtración para producir de esta manera 4-(4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)-2-piridin carboxamida.

Ejemplo 19

El paladio en el carbón de leña (una punta de espátula de 10% de material) se agregó a una suspensión del producto de Ejemplo 16 (50 mg) en una mezcla de ácido trifluoracético en el metanol (5 ml de una solución 5% v/v de ácido trifluoracético en el metanol) y la mezcla se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas con agitación. La mezcla se fue filtrada para eliminar el catalizador se concentra y el filtrado bajo la presión reducida (alrededor de 0,5 ml). El cloruro de hidrógeno etéreo (20 ml) se agregó y el precipitado formado fue recolectado por la filtración y se secó para dar cloruro de {[4-(4,5-dihidro-1H-benzo[g]indazol-3-il)-2-piridil]metil}amonio.

Ejemplo 20:

El producto de Ejemplo 19 (100 mg) se suspendió en el formiato de propilo (10 ml) y etanol (1,5 ml). Esta mezcla fue hervida bajo el reflujo y después de 2 minutos se le agregó

triethylamina (0,5 ml). La mezcla fue hervida bajo reflujo durante 4 horas y entonces se enfrió y se diluyó con el diclorometano (50 ml). La mezcla se lavó con agua, luego se secó, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se trituró con el éter y diclorometano para dar N-{[4-(4,5-dihidro-1H-benzo[g]-indazol-3-il)-2-piridil]metil}formamida.

Ejemplos 21-24:

Los siguientes ejemplos están comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos análogos a los descritos en los ejemplos 1-6.

Ejemplo 21:

3-(3,4-Dimetoxifenil)indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona oxima.

Ejemplo 22:

3-(4-Metilfenil)indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona oxima
(disponible de Menai).

Ejemplo 23:

3-(2-Tienil)indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona
(estaba comercialmente disponible o puede ser preparada por los métodos análogos a aquéllos descritos en JP60-130521).

167
~~168~~

Ejemplo 24:

3-(4-metil-1H-benzofuro[3,2-c]pirazol.

Ejemplo 25:

Una mezcla de ácido 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il) benzoico (0,8 g), metilamina en etanol (0,27 ml en una solución al 33% w/w), 4-pirrolidinopiridina (0,47 g), diisopropilcarbodiimida (0,5 ml) y diclorometano (30 ml) se revolvió a la temperatura ambiente durante 20 horas. Más metilamina en etanol (0,3 ml de una solución al 33% w/w), 4-pirrolidinopiridina (0,5 g) y diisopropilcarbodiimida (1 ml) se agregó y la mezcla se revolvió durante 3 horas a la temperatura ambiente. El solvente fue separado bajo presión reducida a 50°C. La mezcla fue guardada al vacío durante 2 horas y entonces el diclorometano (50 ml) fue agregado. La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 20 horas y entonces se la dejó estacionar durante 72 horas.

Un sólido fue removido por la filtración y se purificó por la cromatografía de columna sílice de llamarada que usa el ácido del tolueno/acético (10:1) y entonces el acetato etílico como la fase móvil para dar N-metilo-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il) benzamida, p.f. 182-188°C.

Ejemplo 26:

a) El diisopropilamida de litio (27,2 ml de una solución de

163
789

2,0M de heptano/THF/etilbenceno) se agregó por gotas a una solución agitada de 5-metoxindan-1-ona terc-butiloxicarbonilhidrazona (5,0 g) en tetrahidrofurano (150 ml) a -78°C agitada bajo nitrógeno. Después que la adición se completa la mezcla se agitó durante 1,5 horas a -78°C y entonces una solución de etil tiofen-2-carboxilato (3,39 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se agregó por gotas. La mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 horas y entonces se permitió calentar a la temperatura ambiente. Después de 30 minutos la mezcla de reacción fue detenida por el agregado de solución de cloruro de amonio saturada y las capas fueron separadas. La fase acuosa se extrajo con el éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con ácido clorhídrico 2M, se secó, fue filtrado y se evaporó para dar un residuo que se disolvió en diclorometano (100 ml) y se agregó ácido trifluoracético (0,35 ml). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente y entonces fue purificada por cromatografía de destello en columna usando acetato de etilo/éter de petróleo p.e. 60-80°C (4:1) como la fase móvil para dar 6-metoxi-2-terc-butiloxicarbonil-3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol.

- b) Una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1,35 ml de 1M de solución), se agregó agitando a una solución

del producto de a) (100 mg) en diclorometano (5 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 horas a -78°C y entonces la mezcla fue calentada despacio a la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla se apagó con agua y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa se extrajo, se lavaron con diclorometano y los extractos orgánicos combinados con la solución salina saturada, fué secado, se filtró y se evaporó para dar 3-(2-tienil)-1,4-dihidroinden o[1,2-c]pirazol-6-ol, p.f. $>300^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 27:

- a) Trietilamina (0,48 ml) se agregó a una solución de 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)anilina (400 mg) en el diclorometano (20 ml) agitando bajo el nitrógeno a la temperatura ambiente seguido por el cloruro del benzoil (0,4 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas y entonces se la dejó estacionar durante 18 horas. La mezcla fue filtrada para dar 4'-(1-benzoil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzanilide, p.f. 241°C .
- b) El producto de a) (0,35 g) se disolvió en el metanol (20 ml) y 2M de solución de hidróxido de sodio (3,85 ml) se agregó. La mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas y entonces el sólido fue recolectado por la filtración y se

170
72

seco al vacío a 60°C durante 2 horas para dar hidrato de
4'-3,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-benzanilida, p.f.
273-274°C.

Ejemplo 28:

- a) El tiosalicilato de metilo (2,0 g) se agregó por gotas a una solución agitada de metóxido de sodio (1,28 g) en el metanol (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y entonces la solución de 2-(bromoacetil)tiofeno (2,26 g) en el metanol (50 ml) fue agregado por gotas. Después que el agregado se completa y que la mezcla fue hervida bajo reflujo durante 3 horas, entonces se enfrió, y un 10% de ácido clorhídrico acuoso (100 ml) se agregó. Un sólido fue recolectado por la filtración, se secó y entonces fue recristalizado del etanol para dar 2-tenoilbenzo[b]tiofeno-3-ol.
- b) Una mezcla del producto de a) (500 mg), hidrato de hidracina (106 mg) y n-butanol (5 ml) fue hervido bajo reflujo bajo nitrógeno durante 7 horas. La mezcla se concentró bajo vacío para dar una goma que fue cristalizada del acetato de etilo/éter de petróleo, p.e. 60-80°C, para dar un sólido el cual fue purificado por la cromatografía de destello en columna en sílice que usa el acetato de etilo/éter de petróleo, p.e. 60-80°C (3:7) como la fase

móvil. Los fragmentos apropiados fueron recolectados y se evaporaron para dar 3-(2-tienil)-1H-benzotieno[3,2-c]pirazol, p.f. 236-238°C.

Ejemplo 29:

Una mezcla de metilo 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoato (0,3 g) y NN-dietiletilenodiamina (1 ml) fue calentada a 150°C durante 3,5 horas y luego a 180°C durante 2 horas. La mezcla fue enfriada y se disolvió en espíritu de metilo industrial y esta solución fue preabsorbida en el sílice que fue aplicado a la parte superior de una columna de destello. La columna fue eluída con diclorometano/espíritu de metilo industrial/trietilamina (25:2:1) para dar un sólido que se agitó con agua durante 1 hora, se filtró y se secó bajo vacío a 60°C para dar N-(2-dietilaminoetil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida, p.f. 172-174°C.

Ejemplo 30:

Una mezcla de 4-(1-oxoindan-2-ilidenemetil)fenol (1,67 g, Chem. Ber. 1901, 34, 413), p-toluenesulfonil hidracina (1,95 g), ácido p-toluensulfónico (0,27 g) y etanol (15 ml) fue hervido bajo reflujo durante 72 horas. El solvente fue removido bajo la presión reducida y el residuo fue purificado por la cromatografía en columna de sílice de destello que usa éter de petróleo, p.e. 60-80°C / acetato etilo (1:1) como la fase móvil.

Los fragmentos apropiados fueron recolectados, se combinaron y evaporaron para dar un residuo que se trituró con éter de petróleo, p.e. 60-80°C, para dar un sólido que se cristalizó del etanol para dar 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol, p.f. 266-268°C.

Ejemplo 31:

Una mezcla de 3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol (0,29 g), carbonato de etileno (0,11 g), un rastro de hidróxido de sodio sólido (la punta de espátula de 20-40 cuentas de malla) y dimetilformamida seca (3 ml) se agitaron bajo nitrógeno y se calentó a 100°C durante 45 minutos. La temperatura externa se levantó a 140°C y la mezcla se calentó a esta temperatura durante 3,5 horas. La mezcla de la reacción se enfrió y se diluyó con el acetato etílico y la mezcla fue lavada con dilución acuosa de la solución del hidróxido de sodio y entonces con el agua. La fase orgánica estaba seca, fue filtrado y se evaporó para dar un residuo que fue purificado por la cromatografía en sílice la columna de destello usando el acetato de etilo como la fase móvil. Los fragmentos apropiados fueron reunidos, y se evaporó para dar un sólido que se trituró con el dietil de éter y fue filtrado para dar 2-[3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxi]etanol, p.f. 203 - 205°C.

Ejemplo 32:

Una mezcla de ácido 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoico (0,37 g), diclorometano (20 ml) y cloruro de oxalilo (0,26 ml) se agitó a 15-20°C y entonces el dimetilformamida (3 gotas) se agregó. La mezcla se agitó a 15-20°C durante 30 minutos y entonces se calentó a 40°C durante 1 hora. El solvente fue quitado bajo la presión reducida para dar un sólido que se disolvió en diclorometano (20 ml) y entonces la anilina (0,13 ml) y trietilamina (0,38 ml) se agregaron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo el nitrógeno durante 2 horas y entonces se lavó con el agua, se secó, se filtró y se evaporó para dar un sólido que fue purificado por la cromatografía de destello en columna en sílice para dar 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzanida, p.f. 186-190°C.

Ejemplo 33:

Una mezcla de 3-(1,4-dihidroindeno-[1,2-c]pirazol-3-il)fenol (2,4 g), carbonato de potasio anhidro (1,2 g), etilo 2-bromoacetato (1,2 ml) y dimetilformamida seca (20 ml) se agitó a temperatura ambiente para 24 horas. La mezcla se diluyó con el diclorometano (200 ml), se lavó con el agua, luego con una solución de 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica fue separada, se secó, fue filtrada y se evaporó para dar un aceite que fue purificado por la cromatografía de columna de destello

de sílice que usa el acetato de etilo/éter e petróleo p.e. 60-80°C (1:2 como la fase móvil). Se combinaron los fragmentos apropiados y se evaporaron para dar etil 3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxiacetato, p.f. 134-136°C.

Ejemplo 34:

Una mezcla de etil 3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxiacetato (0,66 g), 1 M hidróxido de sodio en solución (4 ml) y etanol (20 ml) fue calentada en un baño de vapor durante 30 minutos. El solvente fue removido bajo la presión reducida y el residuo se agitó durante 1 hora con 1M ácido clorhídrico (20 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada para dar ácido 3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxiacético, p.f. 246-248°C.

Ejemplo 35:

De una manera similar al ejemplo 33, una mezcla de 3-(1,4-dihidroindeno-[1,2-c]pirazol-3-il)fenol (0,20 g) se reaccionó con etil 4-bromobutirato (0,16 g) para dar etil 4-[3-(1,4-dihidroindeno-[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxi]butirato, p.f. 142-148°C.

Ejemplo 36:

De una manera similar al ejemplo 34, etilo 4-[3-(1,4-dihidroindeno-[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxi]butirato (0,36 g) se reaccionó con la solución del hidróxido 1M de sodio (5 ml) en el etanol (10 ml) para dar 4-[3-(1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)fenoxi]butirico, p.f. 216-217°C.

Ejemplo 37:

Una mezcla de ácido 4-[3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxi]butírico (0,24 g) se agitó en tetrahidrofurano seco (5 ml) a la temperatura ambiente y trietilamina (0,20 ml) se agregó. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 15 minutos enfriándose en un baño de hielo y entonces el cloroformato del metilo (0,2 ml) se agregó. La mezcla se agitó a temperatura de baño de hielo durante 1 hora y el amoníaco entonces fue concentrado (SG 0,880, 5 ml) se agregó por gotas con una pipeta. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y entonces se evaporó a la sequedad bajo la presión reducida. El residuo fue purificado por la cromatografía de destello en columna en sílice que usa diclorometano/IMS/trietilamina (8:1:1) como la fase móvil. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron para dar 4-[3-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxi]butíramida, p.f. 200-202°C.

Ejemplo 35:

- a) El cloruro de Cloroacetil (0,3 g) se agregó a una mezcla de 4'-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)anilina (0,6 g), diclorometano (20 ml) y trietilamina (0,27 g) a 0°C agitando bajo nitrógeno. Además la trietilamina (0,37 ml) y cloruro de cloroacetilo (0,21 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante una hora adicional. La mezcla fue filtrada y fue lavada con el agua para dar 4'-(1-cloroacetil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)cloroacetanilida.
- b) Una mezcla de 4'-(1-cloroacetil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)cloroacetanilida (0,7 g), tetrahidrofurano (40 ml) y tetrahidroxazina (0,61 g) fue hervida bajo reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. El carbonato de potasio (0,97 g) se agregó y la mezcla fue hervida bajo reflujo por una hora. La mezcla se vierte en el agua y se extrajo con el acetato de etilo para dar 4'-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)morfolinoacetanilida, p.f. 291-292°C.

Ejemplo 39:

Una mezcla de cloruro de 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-il)benzoilo [(500 mg) se preparó por la reacción del producto del Ejemplo 8 (1,45 g) con el cloruro de oxalilo (1,5 ml) en diclorometano (100 ml) y DMF (8 gotas) seguido por la

evaporación del solvente, diclorometano (50 ml), 2-morfolinoetanol (0,22 ml) y trietilamina (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se lavó entonces con el agua con la solución de bicarbonato de sodio saturada, entonces se secó, se filtró y se evaporó para dar un aceite que fue purificado por la cromatografía de destello en columna en el sílice usando el diclorometano/IMS (10:1) como la fase móvil para dar un aceite que fue de nuevo purificado por cromatografía de destello en columna que usa el diclorometano/IMS (25:1) como la fase móvil a para dar el producto 2-morfolinoetil 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-benzoato como un sólido, p.f. 168-172°C.

Ejemplo 40:

Una mezcla de metil 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoato (2,2g, Ejemplo 7) y N,N-dietiletilendiamina (7ml) fue hervida bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla fue enfriada 16 horas a temperatura ambiente. El éter de petróleo, p.e. 60-80°C (50 ml) se agregó y entonces se eliminó por decantación dejando una goma que se trató con éter de petróleo como anteriormente y la goma residual se disolvió en diclorometano y se purificó por la cromatografía de destello en columna de sílice usando el diclorometano/IMS/trietilamina (25:2:1) como la fase móvil para dar un sólido que se disolvió en el etanol (70ml) y luego el gas

de cloruro de hidrógeno seco se pasó a través de la solución. El sólido precipitado fue recolectado por la filtración, se lavó con el etanol y se secó para dar el dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-4-(1,4-dihidroíndeno[1,2-c]-pirazol-3-il)-benzamida, p.f. 230°C.

Ejemplos 41-50:

Etapas 1

Una mezcla de 1:1 (por volumen) de diclorometano:metanol (1 ml) se agregó por medio de un administrador de líquido Gilson 215, a la enona de comienzo (aprox. 50mg, ver la tabla A) en un tubo sellado con diafragma, seguido por 2M en solución de hidróxido de sodio acuosa (1 equivalente molar, ver la Tabla A) seguido por 100 volúmenes del peróxido de hidrógeno acuoso (1,8 equivalente molares). Las soluciones/suspensiones resultantes fueron agitadas luego a la temperatura ambiente durante 20 horas. Luego al análisis LCMS, 100, volúmenes de agua oxigenada acuosa (1,8 equivalente molares) se agregaron a cada uno de los tubos de reacción, esta vez manualmente vía una pipeta con punta de plástico. A esos tubos conteniendo una cantidad significativa de material insoluble también se agregó adicionalmente 1:1 (por volumen) de diclorometano:metanol (1ml). La agitación fue continuada por 24 horas adicionales.

Todas las reacciones se analizaron por t.l.c. y a las que se juzgaron como una reacción incompleta se agregó 100 volúmenes

adicionales del peróxido de hidrógeno acuoso (1,8 equivalente molares) nuevamente vía una pipeta con punta de plástico (ver las reacciones indicadas por el x3 en Tabla A). Estas mezclas de reacción se agitaron a la temperatura ambiente durante 3 días.

Las soluciones/suspensions de reacción fueron equilibradas entre diclorometano (aprox. 5ml) y agua (aprox. 2ml), eliminado por filtración de la fase orgánica a través de un cartucho de filtro Empore® y se lavaron con diclorometano (aprox. 2ml). Las fases de diclorometano fueron evaporadas y los residuos se secaron adicionalmente en vacío.

TABLA A

	Enona de comienzo (mg)	2N NaOH (μl) acuoso	100 volúmenes H ₂ O ₂ (μl) acuoso
41	2-(3-Nitrobencilideno)-1-indanona (49.7 mg)	93.7	38.3 x 3
42	2-(4-Tiometoxibencilideno)-1-indanona (50.2 mg)	94.2	38.5 x 2
43	2-(2-Naftilmetileno)-1-indanona (51.3 mg)	94.9	38.8 x 2
44	2-(4-Difluorometoxibencilideno)-1-indanona (51.3 mg)	89.6	36.7 x 2

TABLA A

	Enona de comienzo (mg)	2N NaOH (μl) acuoso	100 volúmenes H ₂ O ₂ (μl) acuoso
45	2-(4-Acetamidobencilideno)-1-tetralona (50.5 mg)	86.7	35.5 x 3
46	2-(4-Bromo-2-tienilmetileno)-1-indanona (50.9 mg)	83.4	34.1 x 2
47	2-(4-Benciloxibencilideno)-1-tetralona (50.7 mg)	74.5	30.5 x 2
48	5,6-Dimetoxi-2-(3-fenoxibencilideno)-1-indanona (50.2 mg)	67.4	27.6 x 3
49	2-[4-(5-Trifluorometil-2-piridiloxi)bencilideno]-1-indanona (50.2 mg)	65.8	26.9 x 2
50	5,6,7-Trimetoxi-2-(2,3,4-trimetoxibencilideno)-1-indanona (50.0 mg)	62.4	25.5 x 3

Los productos de la etapa 1 se dedujeron en base a ser las correspondientes 2,3-epoxicetonas.

Etapla 2

Los productos de etapa 1 se agregan a un tubo sellado por diafragama, vía un administrador de líquido Gilson 215, n-butanol (2ml) seguido por hidrato de hidracina (2 equivalentes molar basados en la cantidad de enona de comienzo usada en etapa 1) como una solución 10% por volumen en n-butanol (ver Tabla B). A cada tubo se agregó finalmente el ácido acético helado (2 gotas) manualmente por jeringa. Las reacciones fueron celentadas en 100°C con agitación durante las veces indicadas en la Tabla

B, basado en la supervisión por el análisis t.l.c.. Se evaporaron las mezclas de reacción a la sequedad y los residuos fueron purificados por la cromatografía en elución de sílice con el acetato de etilo, se diluyó cuando fue necesario con el éter de petróleo, p.e. 40-60°C. Se evaporaron las fracciones apropiadas y fue secado en vacío. Cuando fue necesario, los productos fueron purificados adicionalmente por la HPLC preparativa (ver la Tabla B) para dar los últimos pirazoles. Los productos se analizaron por LCMS y las condiciones se indican a continuación.

Tabla B

Detalles de reacción

Ejemplo	Volumen de 10% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ μl	Tiempo de calentamiento a 100°C	Purificación adicional de los productos por HPLC prep.
41	182.5	6 h	Si
42	183.6	6 h	No
43	184.8	22 h	No
44	174.5	6 h	No
45	168.8	38 h	Si
46	162.4	22 h	No
47	145.1	38 h	No
48	131.3	22 h	No
40	128.2	6 h	No
50	121.6	22 h	No

Rendimiento/LCMS

132
182

Ejemplo	MF	MWt	M ⁺ encontrado	HPLC RT (min)	Masa final
41	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₂	277	Si	4.67	3.5 mg
42	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ S	278	Si	4.94	5.3 mg
43	C ₂₀ H ₁₄ N ₂	282	Si	5.29	21.9 mg
44	C ₁₇ H ₁₂ F ₂ N ₂ O	298	Si	4.82	21.2 mg
45	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O	303	Si	3.67	5.0 mg
46	C ₁₄ H ₉ BrN ₂ S	317	Si	5.16	10.2 mg
47	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	352	Si	5.93	2.7 mg
48	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	384	Si	5.16	16.3 mg
49	C ₂₂ H ₁₄ F ₃ N ₃ O	393	Si	5.56	20.1 mg
50	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₆	412	Si	4.25	11.9 mg

Ejemplo 41

3- (3-Nitrofenil) -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol

Ejemplo 42

3- (4-Tiometoxifenil) -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol

Ejemplo 43

3- (2-Naftil) -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol

Ejemplo 44

3- (4-Difluorometoxifenil) -1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol

Ejemplo 45

3- (4-Acetamidofenil) -4,5-dihidro-2H-benz [g] indazole

Ejemplo 46

3-(4-Bromo-2-tienil)-4,5-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 47

3-(4-Benciloxifenil)-4,5-dihidro-2H-benz[g]indazol

Ejemplo 48

6,7-Dimetoxi-3-(3-fenoxifenil)-1,4-dihidroindeno-[1,2-c]pirazol

Ejemplo 49

3-[4-(5-Trifluorometil-2-piridiloxi)fenil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 50

6,7,8-Trimetoxi-3-(2,3,4-trimetoxifenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

LC

Columna: 5 HYPERSIL BDS C18 (100 X 2.1 mm)

Fase móvil: 0,1% Ácido fórmico: MeCN (gradiente-ver a cont.)

Condiciones: 10-100% MeCN en 8 minutos

(gradiente) 100% MeCN durante 1 minuto

100-10% MeCN en 2 minutos

(Tiempo de análisis total 11 minutos)

Vel. de flujo: 1 ml/min

184

Longitud

de onda: 206-320 nm

Volumen

de inyección: 10 μ l

MS

Ionización APcI +ve/-ve

Rango de masa: 150-500 m/z

Tensión de cono: 20

Ejemplo 51

- a) Una mezcla de 4-hidroxi-3-(hidroximetil)benzaldehído (1,08 g), indan-1-ona (0,94 g), etanol (30 ml) y 5M solución del hidróxido de sodio acuosa (1,6 ml) fue hervida bajo reflujo durante 6,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se permitió representar a esa temperatura 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (45 ml) y entonces con 5M ácido clorhídrico (1,6 ml) se agregó con enfriamiento. El precipitado formado se recolectó por la filtración, se lavó con agua y se secó para dar 2-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)benciliden)-1-indan-ona, p.f. 194-195°C.
- b) Una mezcla del producto de a) (0,85 g), p-toluensulfonilhidrazina (0,9 g), ácido p-toluensulfónico (0,12 g) y etanol (15 ml) fue hervida bajo reflujo durante

4,5 horas. El solvente fue eliminado bajo presión reducida a la temperatura ambiente y el residuo se dividió entre el diclorometano y la solución de bicarbonato de sodio acuosa. La capa orgánica fue separada, se lavó con el agua y el diclorometano fue eliminado por una pipeta desde una goma. La goma fue purificada por cromatografía de destello en columna en sílice usando 10% y 20% IMS en diclorometano como una fase móvil. Las fracciones apropiadas fueron recolectadas, se combinaron y se evaporaron para dar un sólido a que se trituró con dietil éter para dar 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-hidroximetil)fenol, p.f. >300°C.

Ejemplos 52-55

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al Ejemplo 51 haciendo reaccionar indan-1-ona con el aldehído apropiado;

Ejemplo 52

2-Metoxi-5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol, p.f. 189-199°C, preparado de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído.

Ejemplo 53

2-Cloro-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol, p.f. 235-236°C, preparado de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído.

Ejemplo 54

2-Metoxi-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol, p.f. 243-244°C, preparado de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído.

Ejemplo 55

3-Cloro-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol, p.f. 231-233°C, preparado de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído.

Ejemplo 56:

Una mezcla de 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol (0,28 g, Ejemplo 30), carbonato de potasio (0,16 g) y 2-bromoacetamida (0,16 g) se agitaron juntos a temperatura ambiente en la formamida del dimetilo seca (5 ml) durante 4 días y entonces permitió establecer a temperatura ambiente 9 días. La mezcla se diluyó con el diclorometano (50 ml) y se lavó con 1 M solución acuosa del hidróxido de sodio y entonces con agua. Algún material insoluble que permanecía a lo largo de los extractos fue recolectado por la filtración. El sólido fue purificado por la cromatografía en columna de destello en sílice que usa acetato de etilo como la fase móvil.

Las fracciones apropiadas fueran recolectadas, se combinaron y se evaporaron para dar 2-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenoxi]acetamida, p.f. 247-248°C.

Ejemplo 57:

Una mezcla de 4'-(1-cloroacetil-1,4-dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)cloro-acetanilide (1,0 g) en THF (40 ml), dietilamina (0,73 g) y carbonato de potasio (1,38 g) fue hervida bajo el reflujo durante 6 horas y entonces se enfrió a 20°C y se representaba a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla se virtió en el agua/etil acetato (50 ml de cada uno) y la capa orgánica fue separada, se secó y se evaporó para dar un sólido aceitoso que fue purificado por la cromatografía en columna de destello en sílice usando 5% de metanol en el diclorometano como la fase móvil y entonces se recromatografió usando el acetato de etilo como la fase móvil seguido por 5% metanol en el diclorometano. Las fracciones apropiadas fueron recolectadas, se combinaron y se evaporaron para dar 4'-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)dietilamino-acetanilida, p.f.99-100°C.

Ejemplo 58:

- a) Una mezcla de 4-cianofenacil bromuro (3,0 g), tiosalicilato de metilo (2,25 g), metóxido de sodio (1,52 g) y etanol (100 ml) fue hervido bajo el reflujo durante 3,5 horas. La mezcla fue enfriada y se diluyó con 2M ácido clorhídrico (100 ml). Un precipitado fue recolectado por filtración y fue recristalizado del etanol para dar 2-(4-cianobenzoil)-3-hidroxibenzo[b]tiofeno.

189
188

b) El hidrato de hidracina (5 ml) se agregó a una solución del producto de a) (2,0) en etanol (100 ml) conteniendo el ácido acético helado (1 gota) sobre tamices moleculares de 4 Å (5 g). La mezcla fue hervida bajo reflujo durante 24 horas y entonces fue filtrada. El filtrado se concentró bajo la presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por la cromatografía en columna de destello en sílice usando el dietil éter/éter de petróleo, p.e. 60-80°C (1:1) como la fase móvil para dar un sólido que fue el recristalizado del etanol/agua dar 4-(1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol-3-il)benzamida, p.f. 290-292°C (con descomposición).

Ejemplo 59:

De una manera similar al Ejemplo 58, una mezcla de tiosalicilato del metilo (2,76 g), 4-nitrofenacil bromuro (4,0 g), metóxido de sodio (1,94 g) y etanol (200 ml) dio 2-(4-nitrobenzoil)-3-hidroxibenzo[b]tiofeno 2,25 g que se hizo reaccionar con el hidrato de hidracina (6 ml) de una manera similar al Ejemplo 58, para dar 3-(4-aminofenil)-1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol, p.f. 113-115°C.

Ejemplo 60:

De una manera similar al Ejemplo 58, 4-metoxifenacil bromuro (0,81 g) se hizo reaccionar con metiltiosalicilato (5,0

g) en metóxido de sodio y metanol para dar 2-(4-metoxibenzoil)-3-hidroxi[b]tiofeno que se hizo reaccionar con hidrato de hidracina para dar 3-(4-metoxifenil)-1H-benzotieno[3,2-c]pirazol, p.f. 185-187°C.

Ejemplo 61:

El tribromuro de boro (3,0 ml de una solución de 1.0M en diclorometano) se agregó a una solución del producto de Ejemplo 60 (210 mg) en diclorometano (10 ml) a -78°C bajo el nitrógeno con agitación. La mezcla fue calentada lentamente a la temperatura ambiente, y después de agitación a esta temperatura durante 2 días, la mezcla se apagó por la suma de solución del cloruro de amonio acuosa. La capa orgánica fue separada, se secó y se evaporó para dar un residuo que fue purificado por la cromatografía en columna de destello en sílice que usa diclorometano y luego cantidades crecientes de metanol, a 15% de metanol, en diclorometano como la fase móvil. Las fracciones apropiadas fueron recolectadas, combinadas y se evaporaron para dar 3-(4-hidroxifenil)-1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol, p.f. 137-139°C.

Ejemplo 62:

5-Aminoindan-1-ona (2,5 g) se hizo reaccionar con el cloruro de benzoilo (2,63 g) en diclorometano y trietilamina para dar 5-benzamidoindan-1-ona que se hizo reaccionar con

benzaldehído de una manera similar al Ejemplo 7a) para dar N-(2-benzilideno-1-oxoindan-5-il)benzamida lo que se hizo reaccionar con el peróxido de hidrógeno de una manera similar al Ejemplo 7 b) para dar un intermediario que fue reaccionado con el hidrato de la hidracina de una manera similar al Ejemplo 7c) para dar -(3N-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)benzamida, p.f. 271 °C, después de la cromatografía de la mezcla de reacción.

Ejemplo 63:

Se agitaron 4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol con agua (20 ml) conteniendo 2M de solución de hidróxido de sodio acuosa (0,41 ml). La suspensión fue calentada suavemente y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y entonces el etanol (20 ml) fue agregado para dar una solución casi completa. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo se secó bajo vacío. El sólido se trituroó con el dietil éter (10 ml) y se filtró para dar 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol sal de sodio, p.f. >300°C.

Los compuestos ilustrados en las tablas 1, 2 y 3 se prepararon en una manera similar al Ejemplo 7b y 7c. Alternativamente estos compuestos se preparan en una manera similar al Ejemplo 30.

192
191

Ejemplo 64:

Una mezcla de metil 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoato (100 mg) y N-(2-aminoetil)morfolina (0,5 ml) se revolvió y se calentó a 150°C durante 5 horas. La mezcla fue enfriada y se lavó con el éter de petróleo, p.e. 40-60°C (20 ml). La mezcla se disolvió en una mezcla de diclorometano/IMS/trietilamina (25:2:1) y se purificó por la cromatografía en columna de destello en sílice usando la misma mezcla solvente como la fase móvil. Los fragmentos apropiados fueron recolectados, se combinaron y se evaporaron para dar una goma en que se disolvió en diclorometano, fue lavada con agua, luego se secó, se filtró y se evaporó para dar un sólido el cual se trituró con éter y se filtró para dar monohidrato de N-(2-morfolinoetil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida, p.f. 210-214°C.

Ejemplo 65:

De una manera similar a Ejemplo 7a, se hizo reaccionar indan-1-ona con 4-cianobenzaldehído y el producto del intermediente obtenidos se reaccionaron con el agua oxigenada de una manera similar a Ejemplo 7b para dar un compuesto intermedio en espiral que se hizo reaccionar con el hidrato de hidracina de una manera similar al Ejemplo 7c para dar 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzonitrilo, p.f. 245°C.

193
192

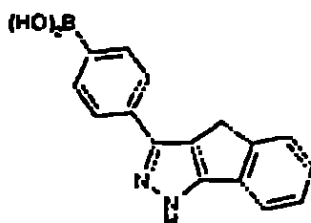
Ejemplo 66:

6-Metoxi-2-(4-tiometoxibenzilideno)-1-tetralona se hizo reaccionar con el agua oxigenada y luego con hidrato de hidracina siguiendo el procedimiento general que se describió en ejemplos 41-50 para dar 7-metoxi-3-(4-metilsulfonilfenil)-4,5-dihidro-2H-benz[g]indazol ($C_{17}H_{14}N_2O_3S$ MWt 354, M+ encontrado, porcentaje de pureza por HPLC 66%).

Ejemplo 67

3-Fenilindeno[1,2-c]pirazol-4-(1H)-ona (2,4g) se suspendió en tolueno (40 ml) bajo nitrógeno y trimetil aluminio (2,2 ml de una solución 2M en heptano) se agregó a 20°C con agitación. La mezcla fue calentada en 90°C durante 16 horas, entonces se enfrió a la temperatura ambiente y vierte sobre hielo aplastado (aprox. 600 ml) conteniendo ácido clorhídrico concentrado conteniendo (30 ml). El sólido precipitado fue recolectado por filtración y recristalizado del acetato de etilo con la filtración caliente para dar 4-metil-3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-4-ol, p.f. 154-155°C.

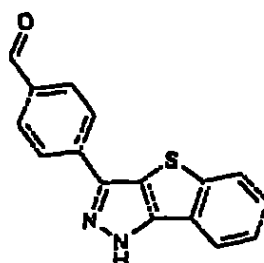
Ejemplo 68 Dihidroxi 4-(4H-indeno-[1,2-c]pirazol-3-il)fenilborano.



191
193

Una solución de 3-(4-bromofenil)-4H-indeno[1,2-c]pirazol (2,0g, 6,43 mmol) en THF seco (50 ml) se agregó a una suspensión agitada de hidruro de potasio (35% en peso de dispersión en el aceite mineral, 0,365g, 6,75mmol) en THF seco (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 10 mins la mezcla se enfrió a aproximadamente -78°C y el terc-butilo litio (1,5M solución en pentano, 8,78 ml, 13,18mmol) se agregó y la mezcla se agitó por aproximadamente 15 mins. Una solución de tri-isopropilborato en THF (1,56ml, 6,75mmol) se agregó a la solución roja y la mezcla se permite calentar a la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. El ácido clorhídrico (1 M, 150ml) se agregó y la solución se agitó por aproximadamente 30 mins y se extrajo con éter (3x200ml). Los extractos de éter combinados se extrajeron entonces con hidróxido de sodio (3X100ml). Los extractos alcalinos combinados se acidifican con ácido clorhídrico (2M) y los sólidos precipitados se eliminaron por filtrado y se secaron en la bomba para dar el dihidroxi 4-(4H-indeno-[1,2-c]pirazol-3-il)fenilborano (602 mg, 34%). P.f. >300°C

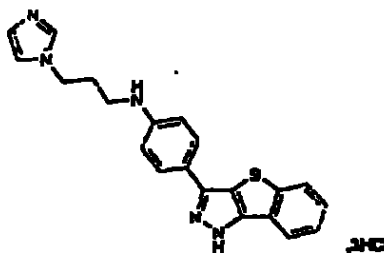
Ejemplo 69 4-(1H-[1]Benzotieno[3,2-c]pirazol-3-il)benzaldehído.



Una solución de 3-(4-bromofenil)-1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol (4,0g, 12,2 mmol) en THF seco (200ml) se agregó por gotas a una suspensión agitada de hidruro de potasio (35% en peso de dispersión en el aceite mineral, 1,53g 13,4 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temp sobre 0°C. Después de completar el agregado, la mezcla de reacción se agitó entonces por aproximadamente 15 mins a 0°C luego se enfrió a -78°C. Tert-butil litio (1,5M de solución en pentano, 17ml, 25,62 mmol) se agregó entonces por gotas y la mezcla se agitó por aproximadamente 45 mins. Luego DMF seco (61 mmol) se agregó por gotas, manteniendo la temp aproximadamente a -78°C. La mezcla resultante se agitó a esta temp por aproximadamente 1 hr, se permitió calentar a la temp ambiente y fue agitada toda la noche. La mezcla de reacción se detuvo por el agregado cuidadoso de ácido clorhídrico (1 M, 200ml) y las dos capas se separaron. La capa acuosa fue extraída con éter (2x 200ml). Los extractos combinados y la capa orgánica eran lavadas con bicarbonato de sodio saturado (1x200ml), agua (3x200ml), se secó (MgSO₄), fue filtrado y el solvente fue eliminado para dar un sólido rojo

ceroso (1,3g) el cual fue purificado por la cromatografía de destello (elución con 20% acetato de etilo/80% 60-80 éter de petróleo) para dar 4-(1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol-3-il)benzaldehído (200mg, 6%). P.f. 261-3°C

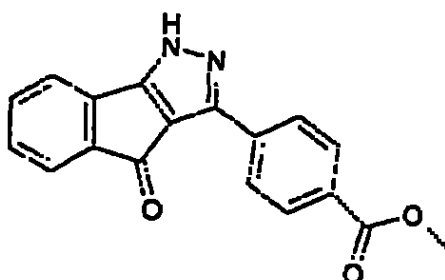
Ejemplo 70 Trihidrocloruro de 4-(1H-[1]Benzotieno[3,2-clpirazol-3-il)-N-[3-(imidazol-1-il)propyl]bencilamina.



Una solución de 4-(1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol-3-il)benzaldehído (0,18 0,36mmol), 3-(imidazol-1-il)propilamina (0,0588, 0,47mmol) y ácido acético helado (0,03ml, 0,47mmol) en 1,2-dicloroetano se agitó a temp ambiente por aproximadamente 1 hr. El triacetoxiborohidruro de sodio sólido (0,0848, 0,4 mmol) se agregó entonces en una porción y la mezcla resultante fue agitada por aproximadamente 16 hrs a temp ambiente. Una porción adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (0,0848, 0,4 mmol) fue agregado y la mezcla se agitó por otras 24 hrs. La mezcla de la reacción fue vertida en una solución de bicarbonato de sodio saturada (20ml) y se agitó por aproximadamente 30 mins, las capas separaron y la capa acuosa se extrajo con el diclorometano (2x50ml). Se lavaron los extractos combinados y

la capa orgánica con agua (1x25ml), fueron secados (MgSO_4), se filtró y se concentró en vacío para dar un sólido ceroso que se diluyó en el etanol. Dos gotas de ácido clorhídrico (conc) se agregó, la solución se enfrió y se raspó hasta que da un sólido que fue eliminado por filtración, fue secado en vacío para dar trihidrocloruro de 4-(1H-[1]benzotieno[3,2-c]pirazol-3-il)-N-[3-(imidazol-1-il)propil]bencilamina (0,098, 50%) p.f. 206-208°C.

Ejemplo 71 Metil 4-(4-oxo-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoato

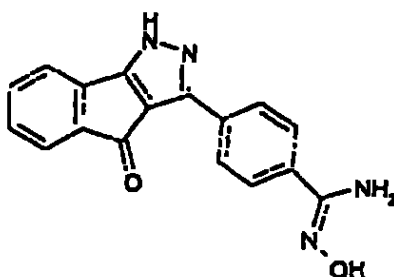


Una mezcla de metil 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoato (6,38, ejemplo 7), bismutato de sodio (31g), ácido acético helado (180ml) y agua (60ml) fue hervida bajo el reflujo durante aproximadamente 3,5 horas. Una cantidad en exceso de bismutato de sodio (33g) se agregó y la mezcla hirvió bajo reflujo durante aproximadamente 24 horas, luego se enfrió. El pH de la mezcla de la reacción se ajustó a 8 - 9 por el agregado de la solución de bicarbonato de sodio saturada.

197
198

La mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el sólido del residuo se lavó con el acetato de etilo. La capa orgánica fue separada, secada, se filtró y se evaporó para dar un sólido castaño. El sólido fue hervido en el metanol (50ml), se enfrió y el sólido se eliminó por filtrado, luego fue secado para dar el metil 4-(4-oxo-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoato, p.f. 235°C. desc.

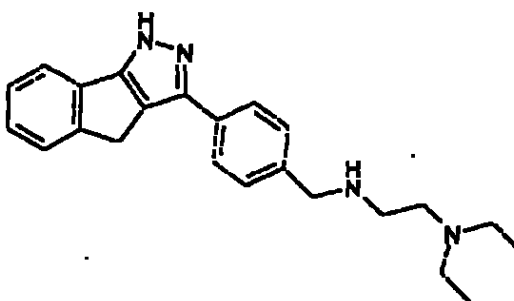
Ejemplo 72 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida oxima.



Una mezcla de 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzonitrilo (730mg, Ejemplo 65), hidrocloruro de hidroxilamina (0,4g), carbonato de sodio (0,8g) y etanol (30ml) fue hervida bajo el reflujo durante aproximadamente 16 horas. El solvente fue eliminado bajo la presión reducida aproximadamente a 50°C y el residuo fue agitado con agua (70ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido. El sólido fue purificado por la

cromatografía de destello en columna en sílice usando acetato de etilo como eluyente dar un sólido que se lavó con el dietil éter y se secó para dar 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida oxima, p.f. > 300°C.

Ejemplo 73 3-{4-[(2-dietilaminoetil)aminoetil]fenil}-1,4-dihidroindeno

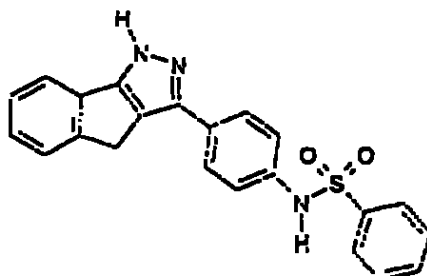


trihidrocloreuro de [1,2-c]pirazol

Una mezcla de N-(2-dietilaminoetil)-4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzamida (2,75g, Ejemplo 29) y tetrahidrofurano seco (100ml) fue agitada a la temperatura ambiente bajo nitrógeno y el hidruro de aluminio litio (3,4g) fue agregado por partes. La mezcla de la reacción entonces fue hervida bajo reflujo por 2,5 horas, entonces fue enfriada en un baño de hielo/agua. El acetato de etilo (100ml) y agua (100ml) se agregó. Entonces la fase orgánica fue separada, lavada con la solución salina (25ml), se secó, se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo. El aceite fue purificado por la

cromatografía de destello en columna en sílice usando acetato de etilo/etanol/trietilamina (7:2:1) como eluyente para dar una goma amarillo pálida. La goma se disolvió en etanol caliente (5ml), se agregó ácido clorhídrico (conc, 0,5ml) y el solvente se eliminó entonces bajo la presión reducida. El residuo sólido gomoso fue hervido con etanol (10ml) y se enfrió en el hielo. El sólido precipitado fue recolectado por la filtración, se lavó con el etanol y se secó para dar trihidrocloruro de 3-{4-[(2-dietilaminoetil)aminometil]fenil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol, p.f. 25°C.

Ejemplo 74 N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-fenil]bencensulfonamida.



a) 4'-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)anilina (1 g) se disolvió en diclorometano (30 ml) y trietilamina (0,62 ml) se agregó. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 0°C y cloruro de bencensulfonilo (0,57 ml) se agregó por gotas durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó entonces a la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2

200
201

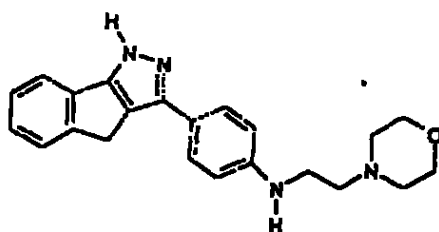
horas. Una adición adicional de cloruro de bencensulfonilo (0,57 ml) y trietilamina (0,62 ml) fue realizada y la agitación fue continuada por aproximadamente otras 4 horas a la temperatura ambiente. El Dietil éter (80 ml) y el agua (40 ml) se agregaron entonces. Un sólido precipitado se filtró y lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (40 ml) y dietil éter (40 ml). El sólido era purificado adicionalmente por la cromatografía de destello sobre sílice usando diclorometano como eluyente. Se combinaron los primeros fragmentos y el solvente se eliminó en vacío para dar N-[4-(1-bencensulfonil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]bencensulfonamida como un sólido castaño (0,35 g) p.f. 251-252°C, los últimos fragmentos dieron como un sólido castaño (0.76 g) p.f. 267-268°C.

b) N-[4-(1-bencensulfonil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]benzensulfonamida (0,56 g) se suspendió en el metanol (40 ml) y una 2N solución acuosa de hidróxido de sodio (5,3 ml) se agregó a la temperatura ambiente. Una solución transparente fue obtenida. La mezcla de la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos y entonces se vierte en una 2N solución acuosa de ácido clorhídrico (75 ml). Un sólido incoloro precipitado era recolectado por la filtración (0,42 g). El sólido se dividió entre una solución acuosa de bicarbonato de sodio (25 ml) y acetato de etilo (25 ml), y se

201
~~202~~

agitó durante aproximadamente 30 minutos a la temperatura ambiente. Era entonces recolectado por filtración y se secó en vacío aproximadamente a 60°C para dar N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]benzensulfonamida como un sólido incoloro (0,14 g) p.f. 286-288°C.

Ejemplo 75 Dihidrocloruro de N-(2-Morfolinoetil)-4'-dihidroindeno-[1,2-c]pirazol-3-ilanilina

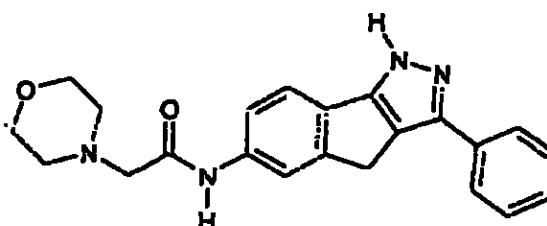


4'-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)morfolinoacetamida (1,5 g, Ejemplo 38) se disolvió en tetrahidrofurano (80 ml) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno y hidruro de aluminio litio (0,6 g) se agregó en porciones durante 10 minutos. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 6 horas, entonces se vierte sobre una solución acuosa saturada de sulfato de sodio (75 ml) y se extrajo con dietil éter (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na₂SO₄) y se evaporaron en vacío para dar un aceite amarillo (2,24 g) que era purificado por la cromatografía de destello sobre sílice que usa una pendiente de una 1:20 a 1:4 mezcla del metanol y diclorometano como eluyente. Se combinaron los

252
203

fragmentos apropiados y fueron evaporados en el vacío para dar un sólido amarillo (0,83 g). El sólido se disolvió en el etanol (10 ml) y se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml). Un sólido incoloro precipitado fue recolectado por filtración para dar dihidrocloruro de N-(2-morfolinoetil)-4'-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-ilanilina (0,94 g) p.f. 284-285°C.

Ejemplo 76 N-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-2-morfolinoacetamida

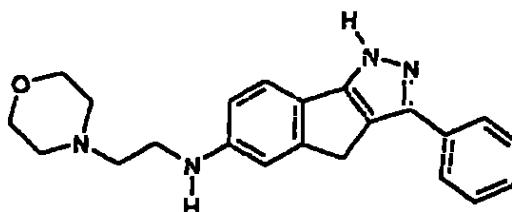


a) 3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-ilamina (2,0 g) fue disuelto en diclorometano (70 ml) y se agregó trietilamina (2,3 ml). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se agregó cloruro de cloroacetilo (1,3 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a la temperatura ambiente durante 10 horas bajo nitrógeno. Un sólido incoloro precipitado fue recolectado por la filtración y se secó en el vacío aproximadamente a 60°C para dar N-(1-cloroacetil-3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-2-cloroacetamida (2,04 g) que se usó en la próxima fase sin purificación adicional.

253
204

c) N-(1-cloroacetil-3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-2-cloroacetamido (1,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y se agregó tetrahidrooxazina (0,87 ml). La mezcla entonces fue calentada bajo reflujo por aproximadamente 90 minutos, se enfrió a la temperatura ambiente y se vierte en agua (100 ml). Un sólido precipitado fue recolectado por filtración y se secó en vacío aproximadamente a 60°C para dar N-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-2-morfolinoacetamida como un sólido marrón (0,87 g) p.f. 141-148°C.

Ejemplo 77 Trihidrocloruro de N-(2-Morfolinoetil)-3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-ilamina

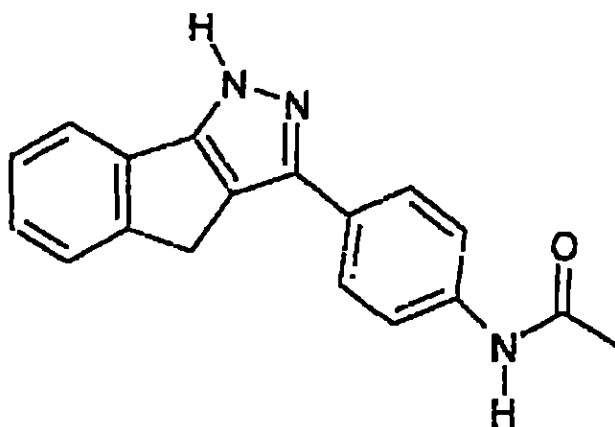


N-(3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-2-morfolinoacetamida (0,6 g) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno e hidruro de aluminio litio (0,24 g) se agregó en partes por aproximadamente 10 minutos. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. Un adicional de hidruro de aluminio litio (0,24 g) se agregó y la mezcla fue agitada a la

201
205

temperatura ambiente por aproximadamente otras 24 horas. Se vierte entonces en una solución acuosa saturada de sulfato de sodio (30 ml) y se extrajo con dietil-éter (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron combinados, se secó (Na₂SO₄) y se evaporan en vacío para dar un aceite amarillo que era purificado por cromatografía de destello sobre sílice que usa una mezcla 1:20 de metanol y diclorometano como eluyente. Se combinaron los fragmentos apropiados y se evaporaron en vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se disolvió en el etanol (5 ml) y se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 gotas). Un sólido incoloro precipitado fue recolectado por la filtración para dar sal trihidrocloruro de N-(2-morfolinoetil)-3-fenil-1,4-dihidroindeno[1,2- c]pirazol-6-ilamina (0,18 g) p.f. 180-182°C.

Ejemplo 78 4'-(1-Acetil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)acetanilida



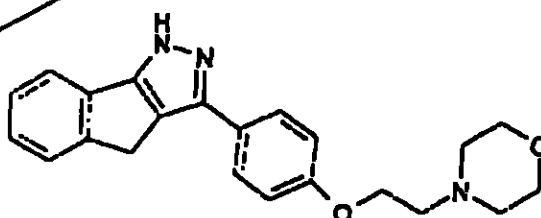
255
206

a) 4'-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)anilina (1 g) se disolvió en diclorometano (40 ml) y trietilamina (1,14 ml) se agregó seguido por anhídrido acético (0,85 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a la temperatura ambiente durante 2 horas bajo nitrógeno. Un sólido incoloro que se precipitó era recolectado por la filtración y se lavó con el agua y se secó en el vacío aproximadamente a 60°C para dar 4'-(1-acetil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)acetanilida como un sólido incoloro (0,84 g) p.f. 245-246°C.

b) 4'-(1-acetil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)acetanilida (1,0 g) se suspendió en el metanol (40 ml) y 2N en solución acuosa de hidróxido de sodio (15 ml) se agregó. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por aproximadamente 20 minutos y entonces vertió sobre una solución acuosa de 2N ácido clorhídrico (75 ml), un sólido incoloro precipitado que fue recolectado por la filtración y se secó en vacío aproximadamente a 60°C para dar dihidrocloruro de 4'-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)acetanilida (0.96 g) p.f. 295-304°C.

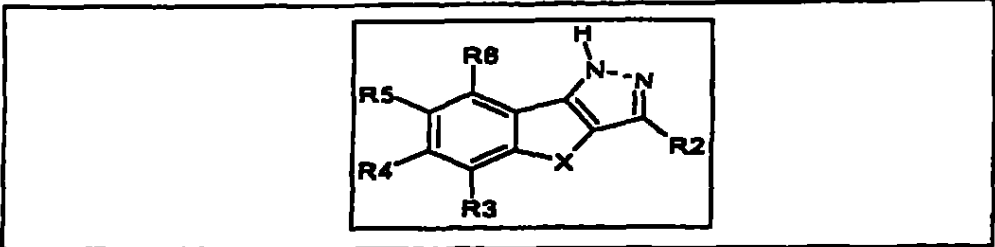
207
206

Ejemplo 30: 3-[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol:



Una mezcla de 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenol (0,76g, Ejemplo 30) 4-(2-hidroxietil)morfolina (0,85g), trifenilfosfina (1,77g) y diclorometano (20ml) se agitó junto con un baño de enfriamiento de hielo/agua y el dietilazodicarboxilato (1,16g) se agregó por gotas. La mezcla resultante se permite calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 24 horas. El solvente se eliminó por evaporación de bajo la presión reducida y el residuo fue purificado por la cromatografía de destello en columna en sílice que usa el acetato de etilo /etanol (25%) para dar un el sólido. El sólido se trituró con el dietil éter (10ml) y el sólido se filtró, fue lavado con dietil éter y secado a 65°C para dar 3-[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol, p.f. 175-6°C.

207
208



Ej. N°	R2	X	R3,R4,R5,R6	Comentarios de preparación	Punto de fusión °C
80	4-(Ph) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 51	245-6
81	4-(OPh) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 7	185-6
82	4-(SO ₂ Me) FENILO	(CH ₂) ₂	R4 = MeO	Prep. como Ej. 68	
83	3-(CO ₂ H),4-(OH) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 51	283-4
84	3-(NO ₂),4-(OH) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 51	250-2
85	3-(OCH ₂ CONH ₂) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 58	248-8
86	4-(OCH ₂ Ph) FENILO	CH ₂	R4,R5 = (MeO) ₂	Prep. como Ej. 51	110-4
87	4-(OCH ₂ Ph) FENILO	CH ₂	R5 = MeO	Prep. como Ej. 51	228-31
88	4-(OH) FENILO	CH ₂	R4, R5 = (MeO) ₂	Prep. como Ej. 13	250-4
89	3-(CONH(CH ₂) ₂ MOR),4-(OH) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 40	160 (desc.)
90	3-(CONH(CH ₂) ₂ NEt ₂),4-(OH) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 40	210 (desc.)
91	4-(Br) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 7	277-9
92	4-(OH) FENILO	CH ₂	R4 = MeO	Prep. como Ej. 13	256-80
93	4-(CONH(CH ₂) ₂ NEt ₂) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 39	M+388
94	4-(CONH(CH ₂) ₂ OMe) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 39	M+333
95	4-(CONH(4-NO ₂ Ph)) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 39	M+396
96	4-(OH) FENILO	CH ₂	R5 = MeO	Prep. como Ej. 51	237-40
97	4-(CONH(CH ₂) ₂ NEt ₂) FENILO	CH ₂	R4 = NH ₂	Prep. como Ej. 29	212-4
98	4-(Br) FENILO	S	H	Prep. como Ej. 1-6	287-9
99	4-(OH) FENILO	CH ₂	R3 = O(CH ₂) ₂ OMe	Prep. como Ej. 51	197-8
100	4-(SO ₂ NH(CH ₂) ₂ MOR) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 7	218-20
101	4-(SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OMe) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 7	184-5
102	3-(CH ₂ NMe ₂),4-(OH) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 51	183-7
103	4-(OH) FENILO	CH ₂	R3=O(CH ₂) ₂ MOR	Prep. como Ej. 51	280 (desc.)
104	4-(SO ₂ NH(CH ₂) ₂ NEt ₂) FENILO	CH ₂	H	Prep. como Ej. 7	182-6
105	4-(OCH ₂ CONH ₂)	CH ₂	R3=O(CH ₂) ₂ OMe	Prep. como Ej. 58	234-6

	FENIL				
106	4-(OH)FENIL	CH ₂	R4=(OH), R5=O(CH ₂) ₂ OMe	Prep. como Ej. 51	93-100
107	4-(OH)FENIL	CH ₂	R4=O(CH ₂) ₂ OMe	Prep. como Ej. 51	75-81
108	4-(CONH(CH ₂) ₂ NHEt)FENIL	CH ₂	H	Prep. como Ej. 40	230
109	4-(CONHCH ₂ -2-PYRR)FENIL	CH ₂	H	Prep. como Ej. 40	222-6
110	4-(OCH ₂ CONH ₂)FENIL	CH ₂	R3 = OH	Prep. como Ej. 51	220
111	4-(OCH ₂ CO ₂ H)FENIL	CH ₂	H	Prep. como Ej. 34	250-3

Ejemplo 112 3-[2-(2H-1,2,3,4-Tetraazol-5-il)-4-piridil]-4,5-dihidro-2H-benzo[glindazol]

4 - (4,5-Dihidro-2H-benzo[g]indazol-3-il) - 2 - piridincarbonitrilo (50mg, 0,184mmol) se disolvió en 5mL de THF. A esto se agregó 900mg (15eq) de tributiltinazida. La mezcla de reacción fue calentada durante aproximadamente 24 horas y el progreso de la reacción fue seguido por HPLC. Algún material de comienzo aún permanecía a estas alturas; la reacción se permite enfriar a la temperatura ambiente. El solvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo se disolvió en el diclorometano (5mL) y a esto se agregó en exceso 1N HCl. Un precipitado formado se filtró y se secó para dar 33mg de un sólido blanco. HPLC/MS confirma la formación del producto: MH+ 316,2, tiempo de retención: 1,73min

EXPERIMENTADOS PARA EJEMPLOS 113-159

Los pirazoles tricíclicos, ureas y carbamatos.

210
209

Condición: LC (pasada analítica):

Columna: PECOSPHERE, C18, 3 μ m, 33x4,6mm,

Gradiente: Desde 100% pH 4,5, 50mM NH₄OAc/H₂O a 100% CH₃CN en
4,5 minutos

Velocidad

de flujo: 3,5 mL/min

Condiciones de purificación LC/MS:

Columna: Hypersil®BDS, C18, 5 μ m, 100x21,2 mm

Gradiente: Generalmente de 100% pH 4,5, 50mM NH₄OAc/H₂O a
100% CH₃CN en 8,5 minutos pero varía dependiendo
en la separación requerida.

Velocidad

de flujo: 25 mL/min

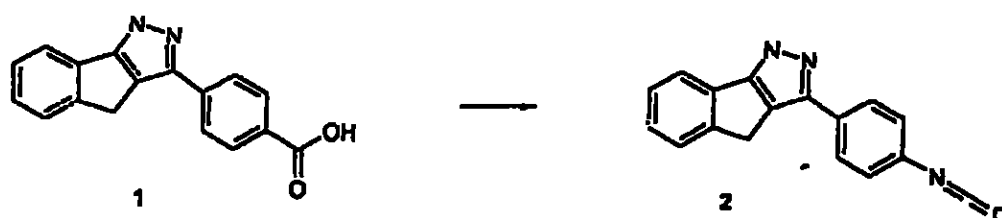
Puntos de fusión:

Se registró en un microscopio de punto de fusión
"Electrothermal 9100" en los capilares abiertos y no está
corregido.

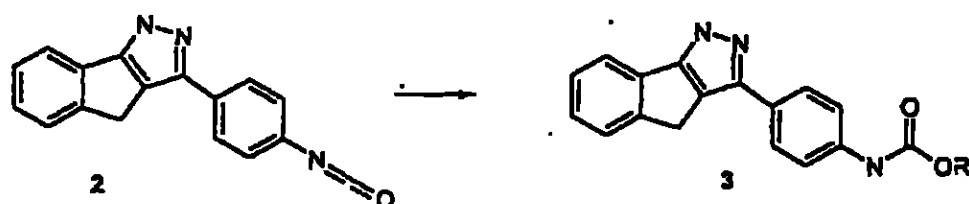
IR:

Se registraron los espectros de IR en un espectrofotómetro
Hewlet Packard Nicolette Impact 400 FT-IR usando los núdulos de
KBr. Sólo la más fuerte y significativa de las bandas se
informa.

211
210



3-(4-Isocianatofenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol 2: A una solución de ácido 4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)benzoico 1 (5,8 g, 20,99 mmol) en DMF (200 mL) se agregó azida difenilfosforilo (5,22 mL, 23,09 mmol) y Et₃N (3,35 mL, 23,09 mmol). La mezcla de la reacción se calentó aproximadamente a 80 °C por aproximadamente 4 h, hasta que fue observada que se detuvo la evolución de gas N₂. La precipitación blanquecina se eliminó por filtrado y se lavó con EtOAc (3x5 mL) y Et₂O (3x5 mL). El sólido se secó bajo vacío para dar un rendimiento cuantitativo de 2 que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. P.f. 338-339 °C. IR (KBr) 2132, 1723, 1582, 1520,



Ejemplos 113-121

El procedimiento general para O-sustituido N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamatos: A

212
211

una solución de un alcohol apropiado en THF fue agregado NaH (12 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 45 min. aproximadamente a 20 °C. Un 3-(4-isocianatofenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol sólido, 2 fue agregado. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 3 horas aproximadamente a 45 °C. 2 M HCl se agregó hasta que el pH = 7 y el material crudo se extrajo en EtOAc. La purificación por cromatografía de destello (CH₂Cl₂/MeOH) dio carbamato puro 3.

Ejemplo 113:

2-(Dietilamino)etil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato:

A una solución de N,N-dietil etanol amina (0,368 mL, 2,75 mmol) en THF (5 mL,) se agregó NaH (60% en aceite mineral, 113 mg, 2,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces aproximadamente a 20 °C durante aproximadamente 1 hora 3-(4-isocianatofenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol sólido, 2 (58 mg, 0,22 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se calentó aproximadamente a 45 °C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción fue detenida por el agregado de H₂O y el producto se extrajo en EtOAc. El material crudo fue purificado por la cromatografía de destello en SiO₂ (MeOH/CH₂Cl₂, 10/90) para dar 51 mg (62%) de producto puro. LC/MS 391 (M+1); tiempo de retención LC 2,68 minutos.

212
213

Ejemplo 114:

2-Morfolinoetil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato: 56 mg (66%) de producto puro se aisló. LC/MS 405 (M+1); tiempo de retención LC 2,69 minutos.

Ejemplo 115:

3-(Dibenzilamino)propil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato: 34 mg (35%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 530 (M+1); tiempo de retención LC 4,18 minutos.

Ejemplo 116:

Sal acetato de 2-[Etil(2-hidroxietil)amino]etil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato: 19 mg (26%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 407 (M+1); tiempo de retención LC 2,65 minutos.

Ejemplo 117:

Sal acetato de 2-[[2-(Dimetilamino)etilo](metilo)amino]etil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato: 32 mg (42%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 420 (M+1); tiempo de retención LC 2,80 minutos.

217
c13

Ejemplo 118:

1-Metil-2-propoxietil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato: 42 mg (59%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 392 (M+1); tiempo de retención LC 3,60 minutos.

Ejemplo 119:

2-(1-Metiltetrahydro-1H-2-pirrolil)etil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato: 4 mg (7%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 403 (M+1); tiempo de retención LC 2,81 minutos.

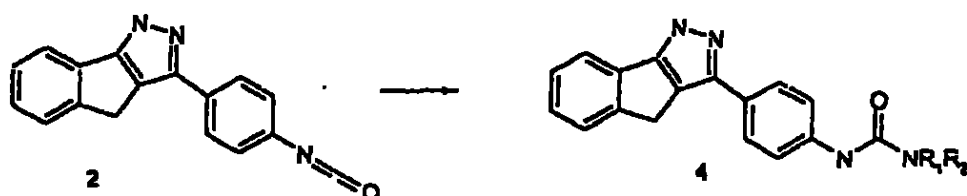
Ejemplo 120:

Sal de acetato de 2-[2-(Dimetilamino)etoxi]etil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato: 32 mg (43%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 407 (M+1); tiempo de retención LC 2,62 minutos.

Ejemplo 121:

Sal de acetato de 2-(Dietilamino)-1-metiletil N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]carbamato: 7 mg (9%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 405 (M+1); tiempo de retención LC 2,84 minutos.

215
214



Ejemplos 122-159

Los procedimientos generales para N'-sustituido N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]ureas 4: A una suspensión de 3-(4-isocianatofenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol, 2, en toluene se agregó Et₃N (5 eq.) y una amina apropiada (5 eq.). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente a 95 °C durante 0,5 a 5 horas. El sólido se eliminó por filtrado y se lavó con EtOAc y Et₂O y fue secado en vacío para dar la urea 4 deseada.

Ejemplo 122:

N-[2-(Dietilamino)etil]-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea: Una suspensión de 3-(4-isocianatofenil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol, 2 (75mg, 0,274 mmol), Et₃N (0,191 mL, 1,37 mmol), N,N-dietiletilendiamina (0,112 mL, 1,37 mmol) en tolueno (3 mL) se calentó aproximadamente a 95 °C por aproximadamente 3 horas. El sólido blanco se eliminó por filtrado y se lavó con EtOAc y se secó bajo vacío para producir 61 mg (57%) de producto puro. LC/MS 390 (M+1); tiempo de retención LC 2,76 minutos.

218
215

Ejemplo 123:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(2-morfolinoetil)urea 84 mg (76%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 404 (M+1); tiempo de retención LC 2,50 minutos.

Ejemplo 124:

N1-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-1-piperidincarboxamida 32 mg (49%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 359 (M+1); tiempo de retención LC 3,36 minutos.

Ejemplo 125:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]urea: 57 mg (55%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 376 (M+1); tiempo de retención LC 2,72 minutos.

Ejemplo 126:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno [1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-tetrahidro-2-furanilmetilurea: 57 mg (56%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 375 (M+1); tiempo de retención LC 2,98 minutos.

Ejemplo 127:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(2-furilmetil)urea: 66 mg (65%) de producto puro fueron

216

aislados. LC/MS 371 (M+1); tiempo de retención LC 3,34 minutos.

Ejemplo 128:

N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea: 75 mg (64%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 425 (M+1); tiempo de retención LC 3,45 minutos.

Ejemplo 129:

N-Ciclobutil-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]: 60 mg (64%) del producto puro fue aislado. LC/MS 345 (M+1); tiempo de retención LC 3,28 minutos.

Ejemplo 130:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(2-piperidinoetil)urea: 64 mg (58%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 402 (M+1); tiempo de retención LC 2,84 minutos.

Ejemplo 131:

N-bencil-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea: 47 mg (45%) del producto puro fue aislado. LC/MS 381 (M+1); tiempo de retención LC 3,40 minutos.

Ejemplo 132:

N-[4-(Dietilamino)butil]-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea: 62 mg (54%) de producto puro fueron

217
248

aislados. LC/MS 418 (M+1); tiempo de retención LC 2,76 minutos.

Ejemplo 133:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[2-(2-tienil)etil]urea: 65 mg (59%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 401 (M+1); tiempo de retención LC 3,44 minutos.

Ejemplo 134:

N-[3-(Dietilarnino)propil]-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea: 50 mg (45%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 404 (M+1); tiempo de retención LC 2,73 minutos.

Ejemplo 135:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[(1-etiltetrahydro-1H-2-pirrolil)metil]urea: 53 mg (48%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 402 (M+1); tiempo de retención LC 2,89 minutos.

Ejemplo 136:

N-(2,5-Difluorobenzil)-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea: 15 mg (13%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 417 (M+1); tiempo de retención LC 3,50 min

Ejemplo 137:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[2-(2-

219
218

hidroxi(2-c)etil]urea: 34 mg (33%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 379 (M+1); tiempo de retención LC 2,66 min

Ejemplo 138:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]urea: 4 mg (1%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 365 (M+1); tiempo de retención LC 2,48 min

Ejemplo 139:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(2,3-dihidroxipropil)urea: 8 mg (8%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 365 (M+1); tiempo de retención LC 2,54 min

Ejemplo 140:

N1-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-4-(2-piridil)-1-piperazincarboxamida: 68 mg (71%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 437 (M+1); tiempo de retención LC 3,13 minutos.

Ejemplo 141:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilurea: 54 mg (63%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 390 (M+1); tiempo de retención LC 2,60

200
219

minutos.

Ejemplo 142:

N1-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-
1-acetancarboxamida: 48 mg (66%) de producto puro fueron
aislados. LC/MS 331 (M+1); tiempo de retención LC 2,86 minutos.

Ejemplo 143:

N1-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-4-
(4-fluorofenil)-1-piperazincarboxamida: 63 mg (63%) de producto
puro fueron aislados. LC/MS 454 (M+1); tiempo de retención LC
3,53 minutos.

Ejemplo 144:

N-bencil-N'-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-
N-metilurea: 60 mg (69%) de producto puro fueron aislados. LC/MS
395 (M+1); tiempo de retención LC 3,41 minutos.

Ejemplo 145:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-
etil-N-(2-hidroxietil)urea: 50 mg (63%) de producto puro fueron
aislados. LC/MS 363 (M+1); tiempo de retención LC 2,78 minutos.

Ejemplo 146:

N1-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-4-

221
220

(2-metoxifenil)-1-piperazincarboxamida: 49 mg (48%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 464 (M-1); tiempo de retención LC 3,45 minutos.

Ejemplo 147:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[2-(dimetilainino)etil]-N-metilurea: 55 mg (67%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 376 (M+1); tiempo de retención LC 2,48 minutos.

Ejemplo 148:

N1-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-4-metil-1-piperazincarboxamida: 16 mg (20%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 374 (M+1); tiempo de retención LC 2,48 minutos.

Ejemplo 149:

N1-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-4-(4-hidroxifenil)-1-piperazincarboxamida: 11 mg (11%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 452 (M+1); tiempo de retención LC 3,04 minutos.

Ejemplo 150:

N1-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-4-[(E)-3-fenil-2-propenil]-1-piperazincarboxamida: 47 mg (45%) de

222
221

producto puro fueron aislados. LC/MS 476 (M+1); tiempo de retención: LC 3,26 minutos.

Ejemplo 151:

N1-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-4-fenil-1-piperazincarboxamida: 46 mg (48%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 436 (M+1); tiempo de retención LC 3,58 minutos.

Ejemplo 152:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N,N-di(2-metoxietil)urea: 31 mg (37%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 407 (M+1); tiempo de retención LC 3,25 minutos.

Ejemplo 153:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(2,3-dihidroxipropil)-N-metilurea: 36 mg (43%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 379 (M+1); tiempo de retención LC 2,62 minutos.

Ejemplo 154:

N,N-di[2-(Dietilamino)etil]-N-[4-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]urea: 50 mg (47%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 489 (M+1); tiempo de retención LC 2,61 minutos.

723
222

Ejemplo 155:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(2-piridilmetil)urea: 38 mg (45%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 382 (M+1); tiempo de retención LC 2,85 minutos.

Ejemplo 156:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(3-piridilmetil)urea: 26 mg (31%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 382 (M+1); tiempo de retención LC 2,70 minutos.

Ejemplo 157:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(4-piridilmetil)urea: 43 mg (51%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 382 (M+1); tiempo de retención LC 2,69 min

Ejemplo 158:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-(2-hidroxietil)urea: 7 mg (8%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 335 (M+1); tiempo de retención LC 2,57 minutos.

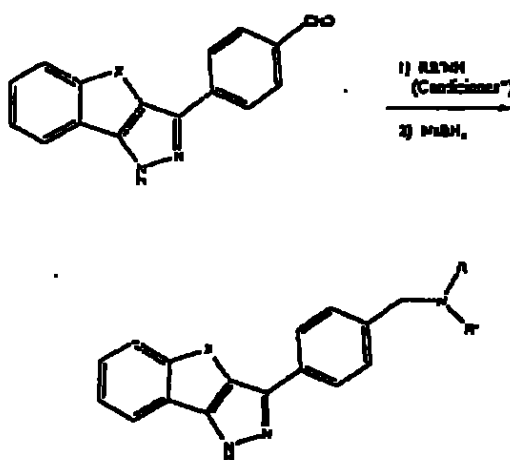
Ejemplo 159:

N-[4-(1,4-Dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)fenil]-N-[7-(dimetilamino)heptil]urea: 57 mg (48%) de producto puro fueron aislados. LC/MS 432 (M+1); tiempo de retención LC 2,85 minutos.

224
223

Ejemplos 160-209

Síntesis del compuesto

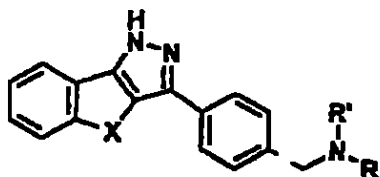


(X=CH₂, O ó S)

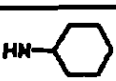
ensayo: aprox. 85%

*condición A: en EtOH, r.t. (para aminas primarias alifáticas)

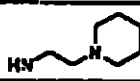
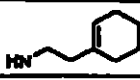
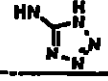
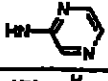
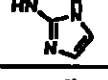
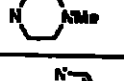
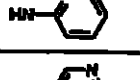
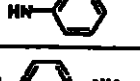
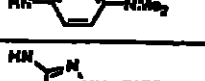
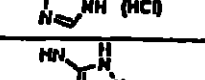
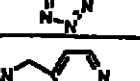
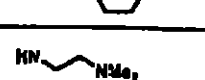
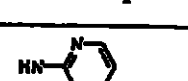
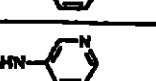
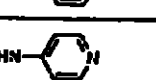
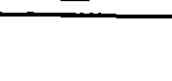
condición B: TsOH (cat.) en tolueno, reflujo (para aminas aromáticas secundarias)



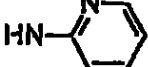
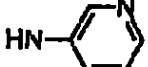
325
224

N	X	NRR'	Condición	Rendimiento
160	CH ₂	NH n-C ₁₂ H ₂₅	A	44 % (360 mg)
161	CH ₂	NH 	A	78 % (480 mg)
162	CH ₂	NH 	A	74 % (430 mg)
163	CH ₂	NH 	A	38 % (130 mg)
164	CH ₂	NH 	A	73 % (480 mg)

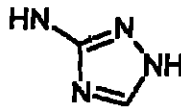
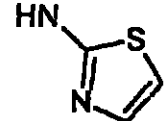
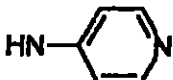
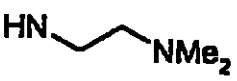
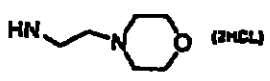
226
225

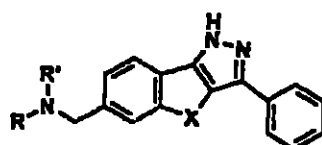
165	CH2		A	82 % (350 mg)
166	CH2		A	87 % (370 mg)
167	CH2		B	21 % (80 mg)
168	CH2		B	77 % (300 mg)
169	CH2		B	21 % (80 mg)
170	CH2		B	52 % (210 mg)
171	CH2		B	62 % (250 mg)
172	O		A	52 % (190 mg)
173	O		B	73 % (400 mg)
174	O		B	60 % (390 mg)
175	O		B	68 % (440 mg)
176	O		B	62 % (440 mg)
177	O		B	33 % (210 mg)
178	O		B	52 % (330 mg)
179	O		B	47 % (320 mg)
180	S		A	61 % (430 mg)
181	S		A	30 % (130 mg)
182	S		B	58 % (370 mg)
183	S		B	66 % (420 mg)
184	S		B	60 % (240 mg)

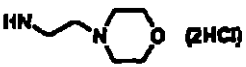
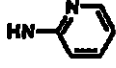
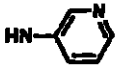
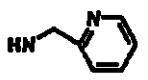
227
226

185	S		B	60 % (380 mg)
186	CH2	NHiso-Pr	A	62% (360 mg)
187	CH2	NHcyc-Pr	A	50% (290 mg)
188	CH2	NHn-Hex	A	52% (320 mg)
189	CH2		A	53% (350 mg)
190	CH2		B	30% (190 mg)
191	CH2		B	76% (500 mg)
192	CH2		B	56% (360 mg)
193	CH2		B	22% (140 mg)
194	CH2		B	53% (360 mg)
195	CH2		B	71% (460 mg)
196	CH2		B	54% (350 mg)
197	CH2		A	64% (430 mg)

228
227

198	CH ₂		B	48% (300 mg)
199	CH ₂		B	51% (340 mg)
200	O		B	73% (460 mg)
201	O		B	5% (430 mg)
202	O		A	5% (350 mg)
203	O		A	82% (700 mg)



N°	X	NRR*	Condición	Rendimiento
204	CH ₂	 (2HCl)	A	69 % (600 mg)
205	CH ₂		B	65 % (400 mg)
206	CH ₂		B	53 % (260 mg)
207	CH ₂		B	35 % (180 mg)
208	CH ₂		B	73 % (380 mg)
209	CH ₂		B	63 % (340 mg)

Ejemplo A

El uso de compuestos de la presente invención en la fabricación de las composiciones farmacéuticas es ilustrado por la siguiente descripción. En esta descripción el término "compuesto activo" denota cualquier compuesto de la invención pero particularmente cualquier compuesto que es producto final de un ejemplo precedente.

a) Cápsulas

En la preparación de cápsulas, 10 partes en peso de compuesto activo y 240 partes en peso de lactosa son agregadas y se mezclan. La mezcla es llenada en las cápsulas de gelatina duras, cada cápsula contiene una unidad de dosis o parte de una

200
229

unidad de dosis del compuesto activo.

b) Tabletas

Se preparan las tabletas con los siguientes ingredientes.

	<u>Partes en peso</u>
Compuesto activo	10
Lactosa	190
Almidón de maíz	22
Polivinilpirrolidona	10
Estearato de magnesio	3

El compuesto activo, la lactosa y algo del almidón se desagregan, se mezclan y la mezcla resultante es granulada con una solución de polivinilpirrolidona en etanol. Los granulados secos se mezclan con estearato de magnesio y el resto del almidón. La mezcla entonces es comprimida en una máquina de tabletas para dar las tabletas cada uno de las cuales contiene una unidad de dosis o una parte de una unidad de dosis del compuesto activo.

c) Tabletas recubiertas entéricas

Las tabletas son preparadas por método descrito en (el b) anteriormente. Las tabletas son recubierta con capa entérica de una manera convencional usando una solución de 20% ftalato acetato de celulosa y 3% dietil ftalato en etanol:diclorometano (1:1).

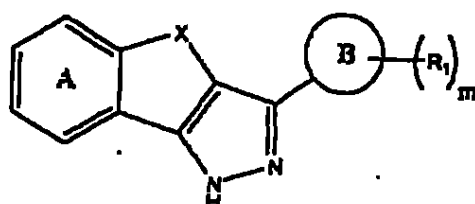
d) Supositorios

En la preparación de supositorios, 100 partes en peso de compuesto activo se incorporan en 1300 partes en peso de base de supositorio de triglicérido y la mezcla se forma en los supositorios cada uno conteniendo una cantidad terapéuticamente eficaz de ingrediente activo.

Mientras esta invención se ha ilustrado particularmente y se ha descrito con referencias a las modalidades de realización preferidas de las mismas, se entenderá por parte de los expertos en el arte que pueden realizarse diversos cambios en la forma y detalles en la misma sin apartarse del espíritu y alcance de la invención según lo definido por las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en arte reconocerán o podrán determinar usando nada más que la experiencia rutinaria, que se pueden realizar muchos equivalentes a las modalidades de realización específicas de la invención descritas específicamente en la presente. Se pretende que tales equivalentes se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado por que está representado por la fórmula:



las mezclas racémicas, las mezclas racémico-diastereoméricas, tautómeros e isómeros ópticos de compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables y las prodrogas de los mismos, en donde:

m es un entero de 1 a 10;

X representa a) un grupo opcionalmente sustituido de la fórmula $-(CH_2)_n-$ en donde n es 1, 2 ó 3, b) carbonilo, c) oxígeno, d) un grupo de la fórmula $-C=NOR_{10}$, en donde R_{10} es un grupo alquilo C_{1-4} , e) un grupo de la fórmula NR_{11} en donde R_{11} es -H, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido, o f) un grupo de fórmula $S(O)_p$ en donde p es de valor 0, 1 ó 2,;

B representa un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un piridilo, un tienilo, un furilo o un pirrolilo;

R_1 es -H; un halo; hidroxilo; nitro; ciano; hidroxiamidino;

228
232

2

aminometilo; formamidometilo; un alqueniloxilo opcionalmente sustituido; un alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido; un alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido; o un grupo representado por la fórmula $-Y-W$; con la condición que cuando R_1 es $-H$, un alquilo C_{1-6} sin sustituir, un alcoxilo C_{1-6} sin sustituir, un halógeno, o trifluorometilo, el anillo A se sustituye con por lo menos un sustituyente que no es un halo, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

Y no está o es un alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , $-O-$, $-S-$ ó $-C(O)-$;

W es $-H$, hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-6} , o $-NR_2R_3$;

con la condición que cuando el B es fenilo y R_1 es $-Y-W$ y W es $-NR_2R_3$, R_2 y R_3 son cada uno, independientemente, a) $-H$; b) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido, con la condición que el sustituyente no es $-NR_4R_7$; c) un cicloalquilo opcionalmente sustituido; d) un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; e) un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos; f) un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; g) un heteroarilo sustituido o un heteroaralquilo sustituido, con la condición que el heteroarilo o heteroaralquilo se sustituye con

233
224

3

$-\text{NR}_2(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OR}_4$, $-\text{NR}_2(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CO}_2\text{R}_4$, $-\text{NR}_2(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}_4\text{R}_5$, o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

cuando B es fenilo y R_1 es $-\text{Y}-\text{W}$ y W es $-\text{NR}_2\text{R}_3$, R_2 y R_3 , junto con el átomo de nitrógeno a cual éstos están unidos, puede representar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 son cada uno, independientemente, $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}_4\text{R}_5$, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 junto con el átomo de nitrógeno a cual los mismos están unidos representa un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 , R_5 y R_6 son en cada caso, independientemente, $-\text{H}$ o un alquilo C_{1-6} ; y

el anillo A se sustituye opcionalmente con uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un halo; b) un grupo alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de el hidroxilo, halo, y NR_6R_7 ; c) un grupo alcoxilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, halo, $-NR_6R_7$, un fenilo opcionalmente sustituido, y $-NR_{17}C(O)R_{19}$, con la condición que los sustituyentes no están unidos al carbono a que se une el oxígeno del grupo alcoxilo; d) un fenoxilo opcionalmente sustituido; e) hidroxilo; f) un grupo de la fórmula $-C(O)R_{12}$ en donde R_{12} es un hidroxilo, un alcoxilo C_{1-6} o $-NR_{13}R_{14}$; g) un grupo de la fórmula $NR_{17}R_{18}$; h) un grupo de la fórmula $-NR_{17}C(O)R_{19}$; i) nitro; j) aralquilo opcionalmente sustituido; k) ciano; y l) un grupo alquenilo C_{2-4} o un grupo alquinilo C_{2-4} cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxilo C_{1-6} y un halo;

R_6 y R_7 son cada uno, independientemente, $-H$, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituidos, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente

235
236

sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₃ y R₁₄ son cada uno, independientemente, -H, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituidos, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R₁₃ y R₁₄ junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₇ y R₁₈ son cada uno, independientemente, seleccionado del grupo que consiste de -H, un grupo alquilo C₁₋₂, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₂, y fenilo; y

R₁₉ es -H, un grupo alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituidos, un fenilo

236
237

opcionalmente sustituido o un aralkilo opcionalmente sustituido.

Teniendo en cuenta que B es un arilo, piridilo, tienilo, furilo o pirrolilo, entonces el anillo A es sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo C₁₋₆ alquil el cual es sustituido con -NR₆'R₇'un alcoxi C₁₋₆, el cual es sustituido con un grupo de fórmula -NR₁₇C(O)R₁₉ o un fenilo opcionalmente sustituido, y un grupo de fórmula:



R₆' y R₇ son cada uno independientes-H un cicloalquilo opcionalmente sustituido un arilo opcionalmente sustituido un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralkilo opcionalmente sustituido y un heteroaralkilo opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilalquilo teniendo en cuenta que al menos uno de R₆' o R₇' no es H y que

R₁₃' y R₁₄' son cada uno independientes de H, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un naftilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralkilo

opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido teniendo en cuenta que R_{13}' o R_{14}' no es H.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que B es fenilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que R, es -Y-W en donde Y es $-\text{CH}_2-$ y W es $-\text{NR}_2\text{R}_3$.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por que B es un alquil o un cicloalquilo y el anillo A no es sustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por que X es S o metileno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por que R_2 y R_3 , unidos entre sí con el nitrógeno al cual éstos están unidos representa un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que el heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, formado por $-\text{NR}_2\text{R}_3$ se selecciona del grupo que consiste de una piperizina, una piperidina, homopiperazina,

quinuclidina, azetidine, tetrahidrooxazina, tiomorfolina, pirrolidina, tiazolidina, 8-azabicyclo[3.2.1]octano y 9-azabicyclo[3.3.1]nonano.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que el heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, formado por $-NR_2R_3$, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consistiendo de a) un alquilo inferior que es opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, ó $-C(O)_2R_4$; b) hidroxilo; c) $-C(O)_2R_4$; d) $-NR_4R_5$, en donde R_4 y R_5 cada uno es, independientemente, opcionalmente sustituidos con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo o $-C(O)_2R_4$; e) heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior, fenilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido por un alquilo inferior; f) $-OR_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con un $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; g) $-COR_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; h) $-NR_4C(O)_2R_5$; e i) $-NR_4C(O)R_5$, en donde R_5 es opcionalmente sustituido con $-OR_4$, $-NR_4R_5$, un heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3,

240
-39

caracterizado por que R_2 es -H y R_3 es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que R_3 es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste de una piperizina, una piperidina, homopiperazina, quinuclidina, azetidina, tetrahidrooxazina, tiomorfolina, pirrolidina, tiazolidina, 8-azabíciclo[3.2.1]octano y 9-azabíciclo[3.3.1]nonano.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por que heterocicloalquilo opcionalmente sustituido definido por R_3 se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un alquilo inferior que es opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, ó $-C(O)_2R_4$; b) hidroxilo; c) $-C(O)_2R_4$; d) $-NR_4R_5$, en donde R_4 y R_5 cada uno es, independientemente, opcionalmente sustituidos con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo o $-C(O)_2R_4$; e) heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior, fenilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido por un alquilo inferior; f) $-OR_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con un $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$;

g) $-\text{COR}_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{OR}_4$, heterocicloalquilo, o $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}_4$; h) $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})_2\text{R}_5$; e i) $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, en donde R_5 es opcionalmente sustituido con $-\text{OR}_4$, $-\text{NR}_4\text{R}_5$, un heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por que R_2 es $-\text{H}$ y R_3 es un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que el heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido definido para R_3 posee la fracción heterocicloalquilo seleccionada del grupo que consiste de un piperizina, una piperidina, homopiperazina, quinuclidina, azetidina, tetrahidrooxazina, tiomorfolina, pirrolidina, tiazolidina, 8-azabicyclo[3.2.1]octano y 9-azabicyclo[3.3.1]nonano.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado por que la fracción heterocicloalquilo de R_3 es sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un alquilo inferior que es opcionalmente sustituido con $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{OR}_4$, heterocicloalquilo, ó $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}_4$; b) hidroxilo; c) $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}_4$; d) $-\text{NR}_4\text{R}_5$, en donde R_4 y R_5 cada uno es, independientemente, opcionalmente sustituidos con $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{OR}_4$,

242
241

heterocicloalquilo o $-C(O)_2R_4$; e) heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior, fenilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido por un alquilo inferior; f) $-OR_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con un $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; g) $-COR_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; h) $-NR_4C(O)_2R_5$; e i) $-NR_4C(O)R_5$, en donde R_5 es opcionalmente sustituido con $-OR_4$, $-NR_4R_5$, un heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por que R_2 es $-H$ y R_3 es un heteroarilo que es sustituido con $\alpha-NR_9(CH_2)_{1-6}OR_4$, $\alpha-NR_9(CH_2)_{1-6}CO_2R_4$, $\alpha-NR_9(CH_2)_{1-6}NR_4R_5$, o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado por que el heteroarilo definido para R_3 se selecciona del grupo que consiste de piridilo, imidazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, indolizininilo,

imidazopiridinilo y benzo(b)tienilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado por que R_3 es piridinilo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado por que el piridinilo se sustituye con un 2-(N,N-dimetilamino)etilamino.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por que R_2 es -H y R_3 es un heteroaralquilo que es sustituido con un $-NR_9(CH_2)_{1-6}OR_4$, $\alpha-NR_9(CH_2)_{1-6}CO_2R_4$, $\alpha-NR_9(CH_2)_{1-6}NR_4R_5$, o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado por que el heteroaralquilo definido para R_3 tiene un heteroarilo que se selecciona del grupo que consiste de piridilo, imidazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, indolizininilo, imidazopiridinilo y benzo(b)tienilo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado por que la fracción heteroarilo de R_3 es

242
242

piridinilo.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado por que el piridinilo se sustituye con 2-(N,N-dimetilamino)etilamino.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que el anillo A se sustituye con $-CH_2NR_6R_7$.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado por que m es 1 y R_1 es -H o -F.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado por que R_6 es -H y R_7 , que es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizado por que R_7 se selecciona del grupo que consiste de una piperizina, una piperidina, homopiperazina, quinuclidina, azetidina, tetrahydrooxazina, tiomorfolina, pirrolidina, tiazolidina, 8-azabicyclo[3.2.1]octano y 9-azabicyclo[3.3.1]nonano.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado por que R_7 se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un alquilo inferior que es opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, ó $-C(O)_2R_4$; b) hidroxilo; c) $-C(O)_2R_4$;

245
244

d) $-NR_4R_5$, en donde R_4 y R_5 cada uno es, independientemente, opcionalmente sustituidos con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo o $-C(O)_2R_4$; e) heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior, fenilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido por un alquilo inferior; f) $-OR_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con un $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; g) $-COR_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; h) $-NR_4C(O)_2R_5$; e i) $-NR_4C(O)R_5$, en donde R_5 es opcionalmente sustituido con $-OR_4$, $-NR_4R_5$, un heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado por que R_6 es $-H$ y R_7 es un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizado por que la fracción heterocicloalquilo de R_7 es seleccionado del grupo que consiste de una piperizina, una piperidina, homopiperazina, quinuclidina, azetidina, tetrahidrooxazina, tiomorfolina, pirrolidina, tiazolidina, 8-azabicyclo[3.2.1]octano y 9-azabicyclo[3.3.1]nonanp.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29,

caracterizado por que la fracción heterocicloalquilo de R_7 es sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un alquilo inferior que es opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, ó $-C(O)_2R_4$; b) hidroxilo; c) $-C(O)_2R_4$; d) $-NR_4R_5$, en donde R_4 y R_5 cada uno es, independientemente, opcionalmente sustituidos con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo o $-C(O)_2R_4$; e) heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior, fenilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido por un alquilo inferior; f) $-OR_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con un $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; g) $-COR_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; h) $-NR_4C(O)_2R_5$; e i) $-NR_4C(O)R_5$, en donde R_5 es opcionalmente sustituido con $-OR_4$, $-NR_4R_5$, un heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado por que R_6 es $-H$ y R_7 es un heteroarilo opcionalmente sustituido.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, caracterizado por que R_7 se selecciona del grupo que consiste de piridilo, imidazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo,

246
~~247~~

tiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, indolizininilo, imidazopiridinilo y benzo(b) tienilo.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado por que R_7 se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un alquilo inferior que es opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, ó $-C(O)_2R_4$; b) hidroxilo; c) $-C(O)_2R_4$; d) $-NR_4R_5$, en donde R_4 y R_5 cada uno es, independientemente, opcionalmente sustituidos con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo o $-C(O)_2R_4$; e) heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior, fenilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido por un alquilo inferior; f) $-OR_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con un $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; g) $-COR_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; h) $-NR_4C(O)_2R_5$; e i) $-NR_4C(O)R_5$, en donde R_5 es opcionalmente sustituido con $-OR_4$, $-NR_4R_5$, un heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior.

247
248

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado por que R_6 es -H y R_7 es un heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

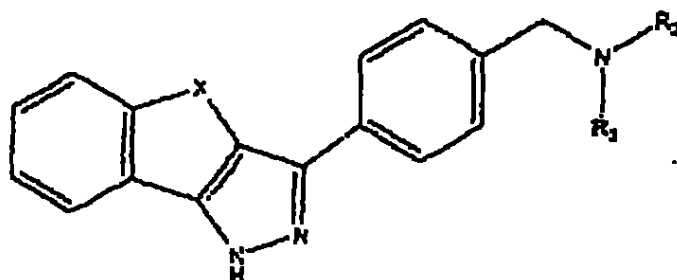
35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, caracterizado por que la fracción heteroarilo de R_7 se selecciona del grupo que consiste de piridilo, imidazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, indolizínilo, imidazopiridinilo y benzo(b)tienilo.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado por que la fracción heteroarilo de R_7 se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un alquilo inferior que es opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, ó $-C(O)_2R_4$; b) hidroxilo; c) $-C(O)_2R_4$; d) $-NR_4R_5$, en donde R_4 y R_5 cada uno es, independientemente, opcionalmente sustituidos con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo o $-C(O)_2R_4$; e) heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior, fenilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido por un alquilo inferior; f) $-OR_4$, en donde R_4 es

279
248

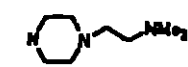
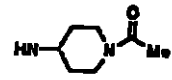
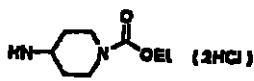
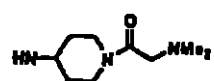
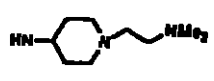
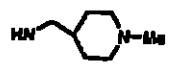
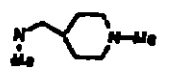
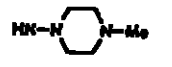
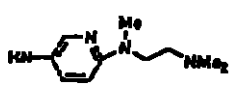
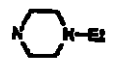
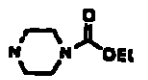
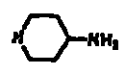
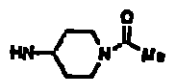
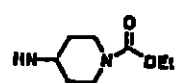
opcionalmente sustituido con un $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; g) $-COR_4$, en donde R_4 es opcionalmente sustituido con $-NR_4R_5$, $-OR_4$, heterocicloalquilo, o $-C(O)_2R_4$; h) $-NR_4C(O)_2R_5$; e i) $-NR_4C(O)R_5$, en donde R_5 es opcionalmente sustituido con $-OR_4$, $-NR_4R_5$, un heterocicloalquilo que es opcionalmente sustituido con un alquilo inferior.

37. Un compuesto caracterizado por que posee la siguiente fórmula estructural en donde X , R_2 y R_3 son seleccionados de:

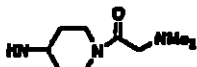
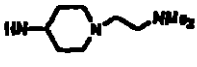
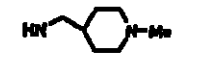
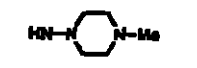
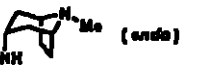
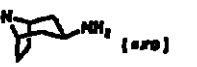
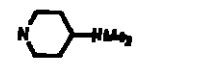
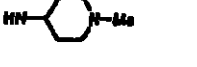
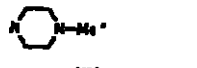


N°	X	NR_2R_3
1	CH_2	
2	CH_2	

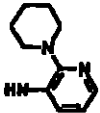
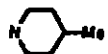
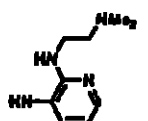
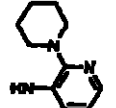
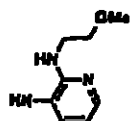
250
249

3	CH ₂	
4	CH ₂	
5	CH ₂	
6	CH ₂	
7	CH ₂	
8	CH ₂	
9	CH ₂	
10	CH ₂	
11	CH ₂	
12	CH ₂	
13	CH ₂	
14	CH ₂	
15	S	
16	S	
17	S	
18	S	
19	S	
20	S	
21	S	

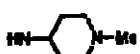
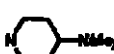
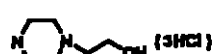
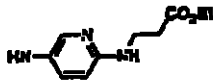
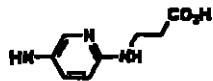
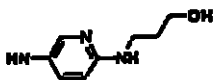
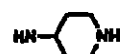
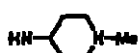
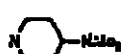
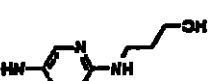
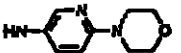
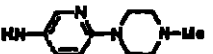
251
250

22	S	
23	S	
24	S	
25	S	
26	S	
27	S	
28	S	
29	S	
30	S	
31	S	
32	S	
33	S	
34	S	
35	S	
36	S	
37	S	
38	S	
39	CH2	
40	CH2	
41	CH2	
42	CH2	

252
25

43	CH ₂	
44	CH ₂	
45	CH ₂	
46	CH ₂	NMe ₂ (2HCl)
47	CH ₁	 (2HCl)
48	CH ₂	 (3HCl)
49	S	
50	S	
51	S	
52	S	
53	S	
54	S	
55	S	NMe ₂
56	S	
57	S	
58	CO	
59	CH ₂	NH ₂
60	CH ₁	

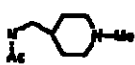
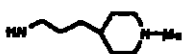
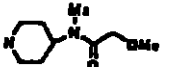
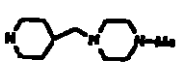
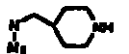
253
252

61	CH ₂	
62	CH ₂	
63	CH ₂	
64	CH ₂	
65	CH ₂	
66	CH ₂	
67	CH ₂	
68	CH ₂	
69	CH ₂	
70	CH ₃	
71	CH ₂	
72	S	
73	S	
74	S	
75	S	
76	S	
77	S	
78	S	
79	CMe ₂	NMe ₂
80	CMe ₂	

259
253

81	SO ₂	
82	SO ₂	
83	S	
84	CH ₂	
85	S	
86	S	
87	S	
88	S	
89	S	
90	S	
91	S	
92	CH ₂	
93	CH ₂	
94	CH ₂	
95	CH ₂	
96	CH ₂	
97	CH ₂	
98	CH ₂	
99	CH ₂	
100	CH ₂	
101	CH ₂	
102	CH ₂	

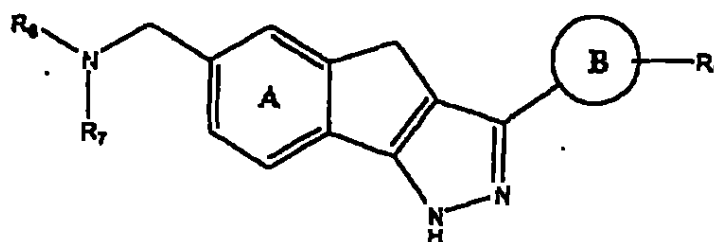
255
254

103	CH ₂	
104	CH ₂	
105	S	
106	S	
107	S	
108	S	
109	S	
110	S	
111	S	

286
255

tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

38. Un compuesto caracterizado por que posee la siguiente fórmula estructural en donde B, R₆ y R₇ son seleccionados de:



Nº	B con R ₁	-NR ₆ R ₇
1	Ph	
2	Ph	
3	Ph	

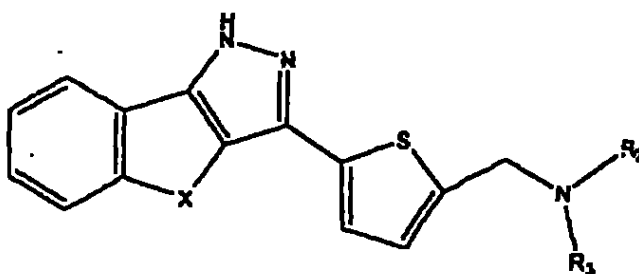
257
256

4	Ph	
5	Ph	
6	Ph	
7	Ph	
8	4-MeO-Ph	
9	4-MeO-Ph	
10	3-F-Ph	
11	3-F-Ph	
12	3-F-Ph	
13	Et	
14	Et	
15	cyc-Pr	
16	cyc-Pr	
17	cyc-Pr	

258
257

tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

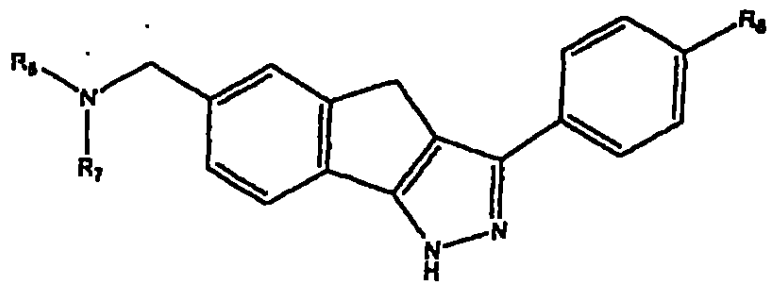
39. Un compuesto caracterizado por que posee la siguiente fórmula en donde X, R₂ y R₃ se seleccionan de:



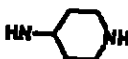
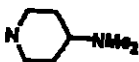
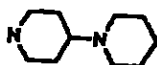
Nº	X	NR ₂ R ₃
1	CH ₂	
2	CH ₂	
3	CH ₂	NMe ₂
4	CH ₂	
5	CH ₂	
6	S	
7	S	NMe ₂
8	S	
9	S	
10	S	
11	S	

tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

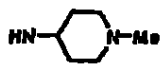
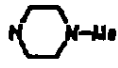
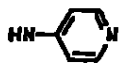
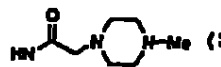
40. Un compuesto caracterizado por que posee la siguiente fórmula en donde R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan de:



260
259

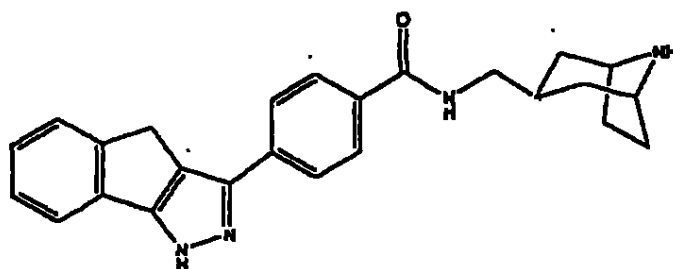
N°	R ₁	NR ₆ R ₇
1	H	
2	H	
3	H	
4	H	
5	H	
6	H	
7	H	
8	H	
9	H	
10	H	

26+
260

11	F	
12	F	
13	F	
14	H	
15	H	

tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

41. Un compuesto caracterizado por que está representado por la siguiente fórmula estructural:

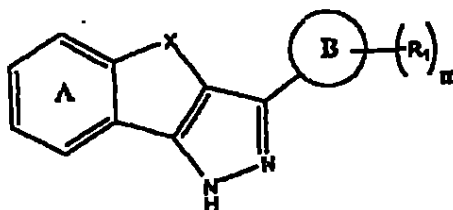


tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de

262
261

los mismos.

42. Un método caracterizado por que inhibe la actividad de quinasa proteínica de en un mamífero que posee la necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar al mamífero dicho compuesto de la fórmula (I):



las mezclas racémicas, mezclas racémico-diastereoméricas, tautómeros e isómeros ópticos de dichos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de los mismos, en donde:

m es un entero de valor 1 a 10;

X representa a) un grupo opcionalmente sustituido de la fórmula $-(CH_2)_n-$ en donde n es 1, 2 ó 3, b) carbonilo, c) oxígeno, d) un grupo de la fórmula $-C=NOR_{10}$, en donde R_{10} es un grupo alquilo C_{1-4} , e) un grupo de la fórmula NR_{11} en donde R_{11} es -H, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido, o f) un grupo de fórmula $S(O)_p$ en donde p es de valor 0, 1 ó 2,;

B representa un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un piridilo, un tienilo, un furilo o un pirrolilo;

R₁ es -H; un halo; hidroxilo; nitro; ciano; hidroxiamidino; aminometilo; formamidometilo; un alqueniloxilo opcionalmente sustituido; un alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido; un alquinilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido; o un grupo representado por la fórmula -Y-W;

Y no está o es un alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -O-, -S- ó -C(O)-;

W es -H, hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁₋₆, o -NR₂R₃;

con la condición que cuando el B es fenilo y R₁ es -Y-W y W es -NR₂R₃, R₂ y R₃ son cada uno, independientemente, a) -H; b) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido, con la condición que el sustituyente no es -NR₆R₇; c) un cicloalquilo opcionalmente sustituido; d) un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; e) un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; f) un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; g) un heteroarilo sustituido o un heteroaralquilo sustituido, con la condición que el heteroarilo o heteroaralquilo se sustituye con -NR₉(CH₂)₁₋₆OR₄, -NR₉(CH₂)₁₋₆CO₂R₄, -NR₉(CH₂)₁₋₆NR₄R₅, o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

264
263

cuando B es fenilo y R_1 es $-Y-W$ y W es $-NR_2R_3$, R_2 y R_3 , junto con el átomo de nitrógeno a cual éstos están unidos, puede representar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 son cada uno, independientemente, $-H$, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-NH(CH_2)_{1-6}NR_4R_5$, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 junto con el átomo de nitrógeno a cual los mismos están unidos representa un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 , R_5 y R_6 son en cada caso, independientemente, $-H$ o un alquilo C_{1-6} ; y

el anillo A se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un halo; b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o

265
264

más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de el hidroxilo, halo, y NR_6R_7 ; c) un grupo alcóxido C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, halo, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, un fenilo opcionalmente sustituido, y $-\text{NR}_{17}\text{C}(\text{O})\text{R}_{19}$, con la condición que los sustituyentes no están unidos al carbono a que se une el oxígeno del grupo alcóxido; d) un fenóxido opcionalmente sustituido; e) hidroxilo; f) un grupo de la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ en donde R_{12} es un hidroxilo, un alcóxido C_{1-6} o $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$; g) un grupo de la fórmula $\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$; h) un grupo de la fórmula $-\text{NR}_{17}\text{C}(\text{O})\text{R}_{19}$; i) nitro; j) aralquilo opcionalmente sustituido; k) ciano; y l) un grupo alquénilo C_{2-4} o un grupo alquínilo C_{2-4} cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcóxido C_{1-6} y un halo;

R_6 y R_7 son cada uno, independientemente, $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un

266
265

heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₃ y R₁₄ son cada uno, independientemente, -H, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituidos, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R₁₃ y R₁₄ junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₇ y R₁₈ son cada uno, independientemente, seleccionado del grupo que consiste de -H, un grupo alquilo C₁₋₂, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₂, y fenilo; y

R₁₉ es -H, un grupo alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituidos, un fenilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido.

Teniendo en cuenta que B es un arilo, piridilo, tienilo, furilo o pirrolilo, entonces el anillo A es substituido con al menos un substituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo C₁₋₆ alquil el cual es substituido con -NR₆'R₇' un alcoxi C₁₋₆ el cual es substituido con un grupo de fórmula -NR₁₃'C(O)R₁₄ o un fenilo opcionalmente substituido, y un grupo de fórmula:



R₆' y R₇ son cada uno independientes-H un cicloalquilo opcionalmente substituido un arilo opcionalmente substituido un heteroarilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilo opcionalmente substituido un cicloalquilalquilo opcionalmente substituido, un aralquilo opcionalmente substituido y un heteroaralquilo opcionalmente substituido o un heterocicloalquilalquilo teniendo en cuenta que al menos uno de R₆' o R₇' no es H y que

R₁₃' y R₁₄' son cada uno independientes de H, un cicloalquilo opcionalmente substituido, un naftilo opcionalmente substituido, un heteroarilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilo opcionalmente substituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente substituido, un aralquilo opcionalmente substituido, un heteroaralquilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente

substituido teniendo en cuenta que R_{13}' o R_{14}' no es H.

43. Un método de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado por que R_1 es -H; un halo; hidroxilo; nitro; ciano; hidroxiamidino; aminometilo; formamidometilo; alqueniloxilo; un grupo alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxilo C_{1-6} o un halo; un grupo alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxilo C_{1-6} o un halo; o un grupo representado por la fórmula -Y-W, con la condición que cuando R_1 es -H, un alquilo C_{1-6} sin sustituir, un alcoxilo C_{1-6} sin sustituir o un halógeno, el anillo A se sustituye por lo menos con un sustituyente que no es un halo, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

44. Un método de acuerdo con la reivindicación 42, caracterizado por que dicha quinasa proteínica es una quinasa tirosina.

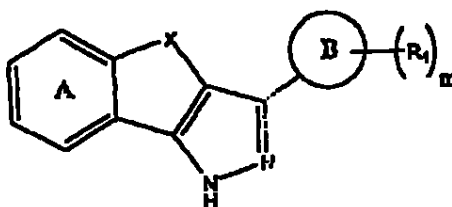
45. Un método de acuerdo con la reivindicación 44, caracterizado por que dicha quinasa tirosina o es tanto una quinasa tirosina receptora o una quinasa tirosina no receptora.

46. Un método de acuerdo con la reivindicación 45,

269
268

caracterizado por que dicha quínasa tirosina se selecciona del grupo que consiste en KDR, flt-1, Tie-2, Lek, Src, fyn y yes.

47. Un método para afectar angiogénesis en un mamífero con la necesidad del mismo caracterizado por que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero un compuesto de fórmula (I):



las mezclas racémicas, mezclas racémico-diastereoméricas, tautómeros e isómeros ópticos de dichos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de los mismos, en donde:

m es un entero de valor 1 a 10;

X representa a) un grupo opcionalmente sustituido de la fórmula $-(CH_2)_n-$ en donde n es 1, 2 ó 3, b) carbonilo, c) oxígeno, d) un grupo de la fórmula $-C=NOR_{10}$, en donde R_{10} es un grupo alquilo C_{1-4} , e) un grupo de la fórmula NR_{11} en donde R_{11} es -H, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido, o f) un grupo de fórmula $S(O)_p$ en donde p es de valor 0, 1 ó 2,;

B representa un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un piridilo, un tienilo, un furilo o un pirrolilo;

R₁ es -H; un halo; hidroxilo; nitro; ciano; hidroxiamidino; aminometilo; formamidometilo; un alqueniloxilo opcionalmente sustituido; un alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido; un alquinilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido; o un grupo representado por la fórmula -Y-W;

Y no está o es un alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -O-, -S- ó -C(O)-;

W es -H, hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁₋₆, o -NR₂R₃;

con la condición que cuando el B es fenilo y R₁ es -Y-W y W es -NR₂R₃, R₂ y R₃ son cada uno, independientemente, a) -H; b) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido, con la condición que el sustituyente no es -NR₆R₇; c) un cicloalquilo opcionalmente sustituido; d) un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; e) un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos; f) un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; g) un heteroarilo sustituido o un heteroaralquilo sustituido, con la condición que el heteroarilo o heteroaralquilo se sustituye con -NR₉(CH₂)₁₋₆OR₄, -NR₉(CH₂)₁₋₆CO₂R₄, -NR₉(CH₂)₁₋₆NR₄R₅, o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

271
270

cuando B es fenilo y R_1 es $-Y-W$ y W es $-NR_2R_3$, R_2 y R_3 , junto con el átomo de nitrógeno a cual éstos están unidos, puede representar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 son cada uno, independientemente, $-H$, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-NH(CH_2)_{1-6}NR_4R_5$, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 junto con el átomo de nitrógeno a cual los mismos están unidos representa un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 , R_5 y R_6 son en cada caso, independientemente, $-H$ o un alquilo C_{1-6} ; y

el anillo A se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un halo; b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o

más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de el hidroxilo, halo, y NR_6R_7 ; c) un grupo alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, halo, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, un fenilo opcionalmente sustituido, y $-\text{NR}_{17}\text{C}(\text{O})\text{R}_{19}$, con la condición que los sustituyentes no están unidos al carbono a que se une el oxígeno del grupo alcoxilo; d) un fenoxilo opcionalmente sustituido; e) hidroxilo; f) un grupo de la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ en donde R_{12} es un hidroxilo, un alcoxilo C_{1-6} o $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$; g) un grupo de la fórmula $\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$; h) un grupo de la fórmula $-\text{NR}_{17}\text{C}(\text{O})\text{R}_{19}$; i) nitro; j) aralquilo opcionalmente sustituido; k) ciano; y l) un grupo alqueno C_{2-4} o un grupo alquino C_{2-4} cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxilo C_{1-6} y un halo;

R_6 y R_7 son cada uno, independientemente, $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un

heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R_6 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R_{13} y R_{14} son cada uno, independientemente, -H, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituidos, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R_{13} y R_{14} junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R_{17} y R_{18} son cada uno, independientemente, seleccionado del grupo que consiste de -H, un grupo alquilo C_{1-2} , un grupo cicloalquilo C_{3-12} , y fenilo; y

R_{19} es -H, un grupo alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituidos, un fenilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido.

223
272

22X
223

Teniendo en cuenta que B es un arilo, piridilo, tienilo, furilo o pirrolilo, entonces el anillo A es substituido con al menos un substituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo C_{1-6} alquil el cual es substituido con $-NR_6'R_7'$ un alcoxi C_{1-6} el cual es substituido con un grupo de fórmula $-NR_{17}C(O)R_{19}$ o un fenilo opcionalmente substituido, y un grupo de fórmula:



R_6' y R_7' son cada uno independientes-H un cicloalquilo opcionalmente substituido un arilo opcionalmente substituido un heteroarilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilo opcionalmente substituido un cicloalquilalquilo opcionalmente substituido, un aralquilo opcionalmente substituido y un heteroaralquilo opcionalmente substituido o un heterocicloalquilalquilo teniendo en cuenta que al menos uno de R_6' o R_7' no es H y que

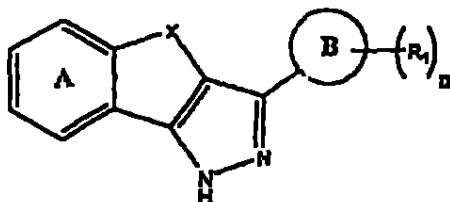
R_{13}' y R_{14}' son cada uno independientes de H, un cicloalquilo opcionalmente substituido, un naftilo opcionalmente substituido, un heteroarilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilo opcionalmente substituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente substituido, un aralquilo opcionalmente substituido, un heteroaralquilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente

substituido teniendo en cuenta que R_{13}' o R_{14}' no es H.

48. Un método de acuerdo con la reivindicación 47, caracterizado por que efectúa un afecto anti-angiogénico.

49. Un método para inhibir la progresión de un estado de enfermedad en un mamífero que necesita del mismo caracterizado por que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste de cáncer, artritis, arterioesclerosis, psoriasis, hemangioma, angiogénesis de miocardio, vascularización colateral coronaria y cerebral, angiogénesis de miembro isquémico, enfermedad corneal, rubeosis, glaucoma neovascular, degeneración macular, retinopatía de prematuro, curación de una herida, úlceras, enfermedades relacionadas a Helicobacter, fracturas, endometriosis, retinopatía de diabético, fiebre por rasguño de gato, y hiperplasia tiroidea, quemaduras, trauma, enfermedad crónica de pulmón, golpe, pólipos, quistes, sinovitis, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárico, edema pulmonar y cerebral, queloide, fibrosis, cirrosis, síndrome del túnel carpiano, sepsis, síndrome de dolor respiratorio de adulto, síndrome de trastorno de órgano

múltiple, ascitis y efusiones asociadas a tumor y edema, comprendiendo la etapa de administrar un compuesto de fórmula (I):



las mezclas racémicas, mezclas racémico-diastereoméricas, tautómeros e isómeros ópticos de dichos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de los mismos, en donde:

m es un entero de valor 1 a 10;

X representa a) un grupo opcionalmente sustituido de la fórmula $-(CH_2)_n-$ en donde n es 1, 2 ó 3, b) carbonilo, c) oxígeno, d) un grupo de la fórmula $-C=NOR_{10}$, en donde R_{10} es un grupo alquilo C_{1-4} , e) un grupo de la fórmula NR_{11} en donde R_{11} es -H, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido, o f) un grupo de fórmula $S(O)_p$ en donde p es de valor 0, 1 ó 2,;

B representa un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un piridilo, un tienilo, un furilo o un pirrolilo;

222
276

R_1 es -H; un halo; hidroxilo; nitro; ciano; hidroxiamidino; aminometilo; formamidometilo; un alqueniloxilo opcionalmente sustituido; un alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido; un alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido; o un grupo representado por la fórmula -Y-W;

Y no está o es un alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , -O-, -S- ó -C(O)-;

W es -H, hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-6} , o $-NR_2R_3$;

con la condición que cuando el B es fenilo y R_1 es -Y-W y W es $-NR_2R_3$, R_2 y R_3 son cada uno, independientemente, a) -H; b) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido, con la condición que el sustituyente no es $-NR_6R_7$; c) un cicloalquilo opcionalmente sustituido; d) un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; e) un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos; f) un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; g) un heteroarilo sustituido o un heteroaralquilo sustituido, con la condición que el heteroarilo o heteroaralquilo se sustituye con $-NR_9(CH_2)_{1-6}OR_4$, $-NR_9(CH_2)_{1-6}CO_2R_4$, $-NR_9(CH_2)_{1-6}NR_4R_5$, o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

cuando B es fenilo y R_1 es -Y-W y W es $-NR_2R_3$, R_2 y R_3 , junto con el átomo de nitrógeno a cual éstos están unidos, puede

representar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 son cada uno, independientemente, -H, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-NH(CH_2)_{1-6}NR_4R_5$, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 junto con el átomo de nitrógeno a cual los mismos están unidos representa un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 , R_5 y R_6 son en cada caso, independientemente, -H o un alquilo C_{1-6} ; y

el anillo A se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un halo; b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de el hidroxilo, halo, y NR_6R_7 ; c) un grupo alcóxido C_{1-6} opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, halo, $-NR_6R_7$, un fenilo opcionalmente sustituido, y $-NR_{17}C(O)R_{19}$, con la condición que los sustituyentes no están unidos al carbono a que se une el oxígeno del grupo alcoxilo; d) un fenoxilo opcionalmente sustituido; e) hidroxilo; f) un grupo de la fórmula $-C(O)R_{12}$ en donde R_{12} es un hidroxilo, un alcoxilo C_{1-6} o $-NR_{13}R_{14}$; g) un grupo de la fórmula $NR_{17}R_{18}$; h) un grupo de la fórmula $-NR_{17}C(O)R_{19}$; i) nitr ; j) aralquilo opcionalmente sustituido; k) ciano; y l) un grupo alquenilo C_{2-4} o un grupo alquinilo C_{2-4} cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxilo C_{1-6} y un halo;

R_6 y R_7 son cada uno, independientemente, $-H$, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituidos, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R_6 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están

unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R_{13} y R_{14} son cada uno, independientemente, -H, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituidos, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R_{13} y R_{14} junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R_{17} y R_{18} son cada uno, independientemente, seleccionado del grupo que consiste de -H, un grupo alquilo C_{1-2} , un grupo cicloalquilo C_{3-12} , y fenilo; y

R_{19} es -H, un grupo alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituidos, un fenilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido.

Teniendo en cuenta que B es un arilo, piridilo, tienilo, furilo o pirrolilo, entonces el anillo A es substituido con al

28
280

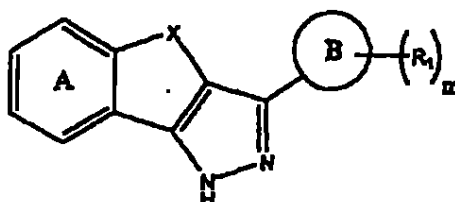
menos un substituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo C_{1-6} alquil el cual es substituido con $-NR_6'R_7'$ un alcoxi C_{1-6} el cual es substituido con un grupo de fórmula $-NR_{17}C(O)R_{19}$ o un fenilo opcionalmente substituido, y un grupo de fórmula:



R_6' y R_7' son cada uno independientes-H un cicloalquilo opcionalmente substituido un arilo opcionalmente substituido un heteroarilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilo opcionalmente substituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente substituido, un aralquilo opcionalmente substituido y un heteroaralquilo opcionalmente substituido un heterocicloalquilalquilo teniendo en cuenta que al menos uno de R_6' o R_7' no es H y que

R_{13}' y R_{14}' son cada uno independientes de H, un cicloalquilo opcionalmente substituido, un naftilo opcionalmente substituido, un heteroarilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilo opcionalmente substituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente substituido, un aralquilo opcionalmente substituido, un heteroaralquilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente substituido teniendo en cuenta que R_{13}' o R_{14}' no es H.

50. Un método par inhibir la hiperpermeabilidad vascular la producción de edema en un mamífero que posee la necesidad del mismo caracterizado por que comprende etapa de administrar a dicho mamífero—un compuesto de fórmula (I):



las mezclas racémicas, mezclas racémico-diastereoméricas, tautómeros e isómeros ópticos de dichos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de los mismos, en donde:

m es un entero de valor 1 a 10;

X representa a) un grupo opcionalmente sustituido de la fórmula $-(CH_2)_n-$ en donde n es 1, 2 ó 3, b) carbonilo, c) oxígeno, d) un grupo de la fórmula $-C=NOR_{10}$, en donde R_{10} es un grupo alquilo C_{1-4} , e) un grupo de la fórmula NR_{11} en donde R_{11} es -H, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido, o f) un grupo de fórmula $S(O)_p$, en donde p es de valor 0, 1 ó 2,;

B representa un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un

283
282

piridilo, un tienilo, un furilo o un pirrolilo;

R_1 es -H; un halo; hidroxilo; nitro; ciano; hidroxiamidino; aminometilo; formamidometilo; un alqueniloxilo opcionalmente sustituido; un alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido; un alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido; o un grupo representado por la fórmula -Y-W;

Y no está o es un alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , -O-, -S- ó -C(O)-;

W es -H, hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido, alcoxilo C_{1-6} , o $-NR_2R_3$;

con la condición que cuando el B es fenilo y R_1 es -Y-W y W es $-NR_2R_3$, R_2 y R_3 son cada uno, independientemente, a) -H; b) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido, con la condición que el sustituyente no es $-NR_6R_7$; c) un cicloalquilo opcionalmente sustituido; d) un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; e) un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos; f) un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; g) un heteroarilo sustituido o un heteroaralquilo sustituido, con la condición que el heteroarilo o heteroaralquilo se sustituye con $-NR_9(CH_2)_{1-6}OR_4$, $-NR_9(CH_2)_{1-6}CO_2R_4$, $-NR_9(CH_2)_{1-6}NR_4R_5$, o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

cuando B es fenilo y R_1 es -Y-W y W es $-NR_2R_3$, R_2 y R_3 ,

junto con el átomo de nitrógeno a cual éstos están unidos, puede representar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 son cada uno, independientemente, -H, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-NH(CH_2)_{1-6}NR_4R_5$, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 junto con el átomo de nitrógeno a cual los mismos están unidos representa un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 , R_5 y R_6 son en cada caso, independientemente, -H o un alquilo C_{1-6} ; y

el anillo A se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un halo; b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de el

284
285

hidroxilo, halo, y NR_6R_7 ; c) un grupo alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, halo, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, un fenilo opcionalmente sustituido, y $-\text{NR}_{17}\text{C}(\text{O})\text{R}_{19}$, con la condición que los sustituyentes no están unidos al carbono a que se une el oxígeno del grupo alcoxilo; d) un fenoxilo opcionalmente sustituido; e) hidroxilo; f) un grupo de la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ en donde R_{12} es un hidroxilo, un alcoxilo C_{1-6} o $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$; g) un grupo de la fórmula $\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$; h) un grupo de la fórmula $-\text{NR}_{17}\text{C}(\text{O})\text{R}_{19}$; i) nitro; j) aralquilo opcionalmente sustituido; k) ciano; y l) un grupo alquenilo C_{2-4} o un grupo alquinilo C_{2-4} cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxilo C_{1-6} y un halo;

R_6 y R_7 son cada uno, independientemente, $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituidos, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

286
285

R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₃ y R₁₄ son cada uno, independientemente, -H, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituidos, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R₁₃ y R₁₄ junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₇ y R₁₈ son cada uno, independientemente, seleccionado del grupo que consiste de -H, un grupo alquilo C₁₋₂, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₂, y fenilo; y

R₁₉ es -H, un grupo alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituidos, un fenilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido.

Teniendo en cuenta que B es un arilo, piridilo, tienilo,

286
287

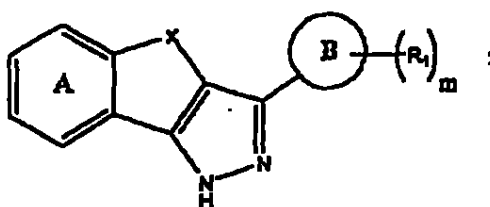
furilo o pirrolilo, entonces el anillo A es substituido con al menos un substituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo C₁₋₆ alquil el cual es substituido con -NR₆'R₇'un alcoxi C₁₋₆ el cual es substituido con un grupo de fórmula -NR₁₇C(O)R₁₉ o un fenilo opcionalmente substituido, y un grupo de fórmula:



R₆' y R₇ son cada uno independientes-H un cicloalquilo opcionalmente substituido un arilo opcionalmente substituido un heteroarilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilo opcionalmente substituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente substituido, un aralquilo opcionalmente substituido y un heteroaralquilo opcionalmente substituido o un heterocicloalquilalquilo teniendo en cuenta que al menos uno de R₆' o R₇' no es H y que

R₁₃' y R₁₄' son cada uno independientes de H, un cicloalquilo opcionalmente substituido, un naftilo opcionalmente substituido, un heteroarilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilo opcionalmente substituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente substituido, un aralquilo opcionalmente substituido, un heteroaralquilo opcionalmente substituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente substituido teniendo en cuenta que R₁₃' o R₁₄' no es H.

51. Un método para inhibir la fertilidad o inducir los efectos abortivos en un mamífero que posee la necesidad del mismo, caracterizado por que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero un compuesto de fórmula (I):



las mezclas racémicas, mezclas racémico-diastereoméricas, tautómeros e isómeros ópticos de dichos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de los mismos, en donde:

m es un entero de valor 1 a 10;

X representa a) un grupo opcionalmente sustituido de la fórmula $-(CH_2)_n-$ en donde n es 1, 2 ó 3, b) carbonilo, c) oxígeno, d) un grupo de la fórmula $-C=NOR_{10}$, en donde R_{10} es un grupo alquilo C_{1-4} , e) un grupo de la fórmula NR_{11} en donde R_{11} es -H, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido, o f) un grupo de fórmula $S(O)_p$ en

donde p es de valor 0, 1 ó 2,;

B representa un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un piridilo, un tienilo, un furilo o un pirrolilo;

R₁ es -H; un halo; hidroxilo; nitro; ciano; hidroxiamidino; aminometilo; formamidometilo; un alqueniloxilo opcionalmente sustituido; un alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido; un alquinilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido; o un grupo representado por la fórmula -Y-W;

Y no está o es un alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, -O-, -S- ó -C(O)-;

W es -H, hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁₋₆, o -NR₂R₃;

con la condición que cuando el B es fenilo y R₁ es -Y-W y W es -NR₂R₃, R₂ y R₃ son cada uno, independientemente, a) -H; b) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido, con la condición que el sustituyente no es -NR₆R₇; c) un cicloalquilo opcionalmente sustituido; d) un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; e) un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos; f) un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; g) un heteroarilo sustituido o un heteroaralquilo sustituido, con la condición que el heteroarilo o heteroaralquilo se sustituye con -NR₉(CH₂)₁₋₆OR₄, -NR₉(CH₂)₁₋₆CO₂R₄, -NR₉(CH₂)₁₋₆NR₄R₅, o un

290
289

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

cuando B es fenilo y R_1 es $-Y-W$ y W es $-NR_2R_3$, R_2 y R_3 , junto con el átomo de nitrógeno a cual éstos están unidos, puede representar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 son cada uno, independientemente, $-H$, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-NH(CH_2)_{1-6}NR_4R_5$, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o

cuando el B no es fenilo, R_2 y R_3 junto con el átomo de nitrógeno a cual los mismos están unidos representa un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 , R_5 y R_6 son en cada caso, independientemente, $-H$ o un alquilo C_{1-6} ; y

el anillo A se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de a) un

200
1/32

halo; b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de el hidroxilo, halo, y NR_6R_7 ; c) un grupo alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, halo, $-NR_6R_7$, un fenilo opcionalmente sustituido, y $-NR_{17}C(O)R_{19}$, con la condición que los sustituyentes no están unidos al carbono a que se une el oxígeno del grupo alcoxilo; d) un fenoxilo opcionalmente sustituido; e) hidroxilo; f) un grupo de la fórmula $-C(O)R_{12}$ en donde R_{12} es un hidroxilo, un alcoxilo C_{1-6} o $-NR_{13}R_{14}$; g) un grupo de la fórmula $NR_{17}R_{18}$; h) un grupo de la fórmula $-NR_{17}C(O)R_{19}$; i) nitro; j) aralquilo opcionalmente sustituido; k) ciano; y l) un grupo alqueniilo C_{2-4} o un grupo alquinilo C_{2-4} cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxilo C_{1-6} y un halo;

R_6 y R_7 son cada uno, independientemente, $-H$, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituidos, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un

292
291

heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₃ y R₁₄ son cada uno, independientemente, -H, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituidos, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido; o

R₁₃ y R₁₄ junto con el átomo de nitrógeno al cual éstos están unidos representan un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un hetroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₇ y R₁₈ son cada uno, independientemente, seleccionado del grupo que consiste de -H, un grupo alquilo C₁₋₂, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₂, y fenilo; y

R₁₉ es -H, un grupo alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituidos, un fenilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente

293
292

sustituido.

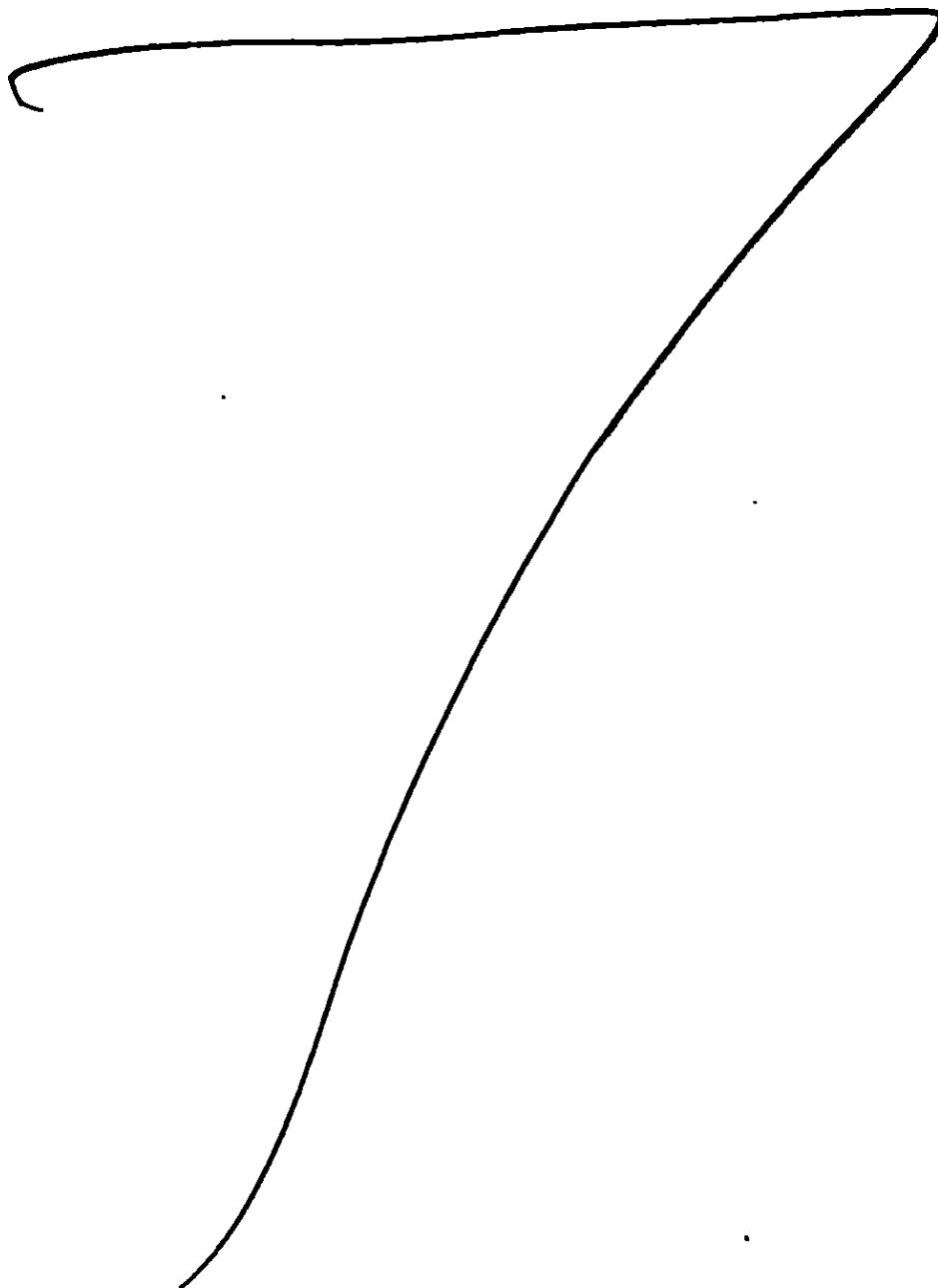
Teniendo en cuenta que B es un arilo, piridilo, tienilo, furilo o pirrolilo, entonces el anillo A es sustituido con al menos un substituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo C_{1-6} alquil el cual es sustituido con $-NR_6'R_7'$ un alcoxi C_{1-6} el cual es sustituido con un grupo de fórmula $-NR_{13}C(O)R_{14}$ o un fenilo opcionalmente sustituido, y un grupo de fórmula:



R_6' y R_7' son cada uno independientes-H un cicloalquilo opcionalmente sustituido un arilo opcionalmente sustituido un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido y un heteroaralquilo opcionalmente sustituido un heterocicloalquilalquilo teniendo en cuenta que al menos uno de R_6' o R_7' no es H y que

R_{13}' y R_{14}' son cada uno independientes de H, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un naftilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo

opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido teniendo en cuenta que R_{13}' o R_{14}' no es H.



285
294

RESUMEN

Esta invención se refiere a ciertos 3-aril o 3-heteroaril pirazoles con anillo 4,5(3,4)-bicíclico fusionado que es inhibidores de actividad de quinasa proteínica, siendo algunos de los mismos compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos pirazoles y a los procedimientos para preparar estos pirazoles.

 El Estándar Internacional de Digitalización		FORMATO DE DIGITALIZACION RELACION DE ANEXOS		 Reyni Technologies S.A. Comunicación y Tecnología
Expediente No		01039467	No de Folio	
Item		No de unidades		
1	CD			
2	DVD			
3	REVISTA			
4	LIBRO			
5	PERIODICO			
6	DISQUETES			
7	SOBRE DE MANILA	1		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA			
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO			
10	OTROS:			
Observaciones: <i>Atte Final</i>				

Nombre de inventores:

- 1- Kevin J. DOYLE
- 2- Paul RAFFERTY
- 3- Robert W. STEELE
- 4- David J. WILKINS
- 5- Lee D. ARNOLD
- 6- Michael HOCKLEY
- 7- Anna M. ERICSSON
- 8- Nobuhiko IWASAKI
- 9- Nobuo OGAWA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01039467 00000000 Folios: 311
Fecha (AMD): 2001-02-17 16:50:45
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 11,751
FECHA : FEBRERO 26 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2749341	26/02/2001	31,681,320.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
	TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

298

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 10,069
FECHA : FEBRERO 19 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01039467 03000000 Felios: 311
Fecha (RAD): 2001-05-17 16:50:45
Trabite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2749329	19/02/2001	33,846,830.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica del esquema de trazado [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha Radicación : 01039467 00000000 Folios: 311
 Fecha (RMB): 2001-05-17 16:50:45
 Trámite : 002 PATENTES O 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21-2-3-4
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
 Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO

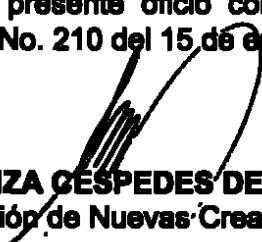
REFERENCIA:	Radicación No.	01-39467
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1719
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA GÁSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 JUN. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia