Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-17702

54. **TÍTULO** *COMPUESTOS DE PIRAZOL-1H 3,4 DISUSTITUIDOS Y SU USO COMO MODULADORES DE QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA (CDK) Y QUINASA-3 GLICOGENO SINTASA (GSK-3).*

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 231/38, 231/42, 403/12, 401/12, 405/12, 409/12, 413/12, 401/14, A61K 31/4155, A61P 35/00, 31/10, 31/12, 37/00, 25/28

71. **SOLICITANTE** *ASTEX THERAPEUTICS LIMITED*

DOMICILIO *CAMBRIDGE, REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA*

74. **APODERADO** *JIMENA ESCOBAR URIBE*

22. **BOGOTÁ, D. C.,** *22 DE FEBRERO DE 2006*

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05017792 00000000 Folios. 406
Fecha (AMD): 2006-02-22 16.01 16
Tramite : 011 PCT-PATENT 378/FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 22-02-2006

1 SOLICITUD DE

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Capitulo I [X] Capitulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED** Dirección 436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0QA Reino Unido de la Gran Bretaña Nacionalidad o Domicilio Cambridge Reino Unido de la Gran bretaña Lugar de Constitución Reino Unido de la Gran Bretaña Teléfono Fax E-mail	**IDENTIFICACIÓN** C C [ ] NIT [ ] C E [ ] Otro [ ] Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección Cra 11A No 94-76 (Of 305) Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889 E-mail tm-patent@escobaruribe com	**IDENTIFICACIÓN** C C [X] NIT [ ] C E [ ] Otro [ ] Número 39 779 452T P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre **VER ANEXOS** Dirección Nacionalidad o domicilio	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/GB2004/003179 Fecha 22 de julio de 2004

Publicación Internacional No WO 2005/012256 A1 Fecha 10 de febrero de 2005

6 TITULO (54) COMPUESTOS DE PIRAZOL – 1H 3,4 DISUSTITUIDOS Y SU USO COMO MODULADORES DE QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA (CDK) Y QUINASA-3 GLICOGENO SINTASA (GSK-3).

7 Clasificación Internacional (51) C07D 231/38, 231/42, 403/12, 401/12, 405/12, 409/12, 413/12, 401/14, A61K 31/415, A61P 35/00, 31/10, 3/12, 37/08, 35/28.

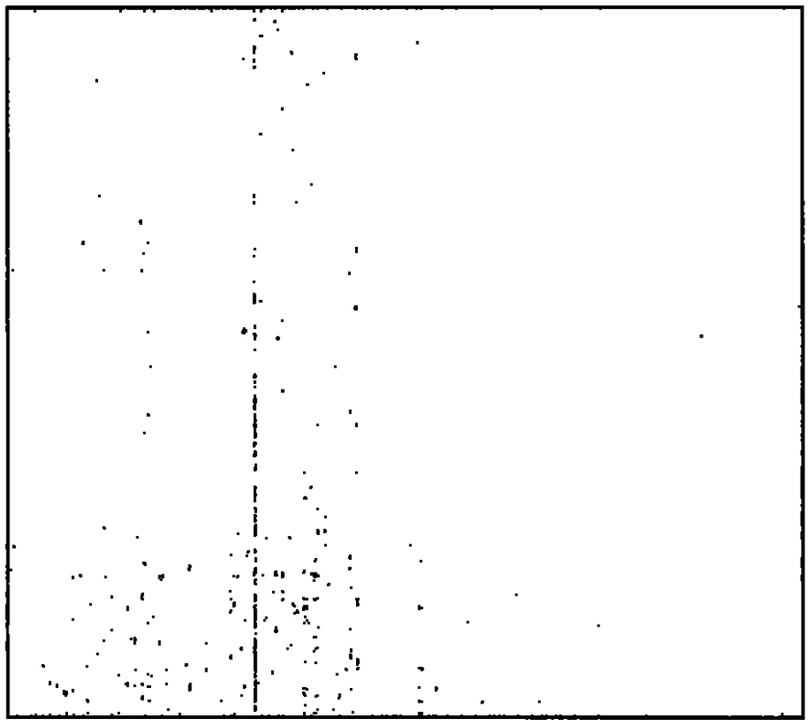
8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
	Reino Unido de la Gran Bretaña	22 de julio de 2003	0317127.9
	Estados Unidos de América	22 de julio de 2003	60/489.046
	Estados Unidos de América	10 de mayo de 2004	60/569.763

9 Comprobante de pago No 06 - 13.133 **Fecha** 16 de febrero de 2006

10 ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros "Notificación de un cambio ".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2924/PCT

2524

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06017702 00000000 Folios: 406
Fecha (AMD): 2006-02-22 16:01:16
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 PAGE MACI 411 PREGENCIA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 13,133
FECHA : FEBRERO 16 DE 2006

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10659564	16/02/2006	4,216,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		463,000.00
		TOTAL :	$	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **BERDINI, Valerio**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña);

2.) **O'BRIEN, Michael, Alistair**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña);

3.) **CARR, Maria, Grazia**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña);

4.) **EARLY, Theresa, Rachel**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña);

5.) **GILL, Adrian, Liam**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña);

6.) **TREWARTHA, Gary**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña);

7.) **WOOLFORD, Alison, Jo-Anne**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña);

8.) **WOODHEAD, Andrew, James**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña);

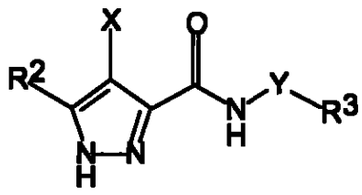
9.) **WYATT, Paul, Graham**
(436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Reino Unido de la Gran Bretaña, domiciliada en 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Reino Unido de la Gran Bretaña, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"COMPUESTOS DE PIRAZOL – 1H 3,4 DISUSTITUIDOS Y SU USO COMO MODULADORES DE QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA (CDK) Y QUINASA-3 GLICOGENO SINTASA (GSK-3)".**

Clase: C07D 231/38

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN



(0)

La invención proporciona compuestos de formula (0) o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de estos para uso en la profilaxis o tratamiento de estados de enfermedad y condiciones tales como cánceres mediados por quinasas dependientes de ciclina y quinasa-3 glicógeno sintasa. Formula (0). En la formula (0); X es un grupo R^1-A-NR^4- o un anillo de 5 o 6 miembros carbocíclico o heterocíclico; A es un enlace, SO^2, C=O, NR^9(C=O) o O(C=O) donde R^9 es hidrogeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidróxi o alcóxi C_{1-4}: Y es un enlace o una cadena alquileno de longitud de 1, 2 ó 3 átomos de carbono; R^1 es hidrogeno; un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo; o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno (e.g., flúor), hidróxi, C_{1-4} hidrocarbilóxi, amino, mono o dihidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y donde 1 o 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden opcionalmente ser reemplazados por un átomo o un grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO_2; R^2 es hidrogeno; halógeno; alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi); o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi); R^3 se selecciona de hidrogeno y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo; y R^4 es hidrogeno o un

grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi).

COMPUESTOS DE PIRAZOL – 1H 3,4 DISUSTITUIDOS Y SU USO COMO MODULADORES DE QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA (CDK) Y QUINASA-3 GLICOGENO SINTASA (GSK-3)

La invención se refiere a compuestos de pirazol que inhiben o modulan la actividad de las quinasas dependientes de la ciclina (CDK) y quinasa -3 sintasa glicógeno (GSK-3), para el uso de los compuestos en el tratamiento o profilaxis de estados de enfermedad o condiciones mediadas por quinasas dependientes de la ciclina y quinasa-3 sintasa glicógeno, y para compuestos novedosos que tienen actividad inhibitoria o moduladora de quinasa dependiente de la ciclina o quinasa-3 sintasa glicógeno. También proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y los intermedios químicos novedosos.

Fondo de la Invención

Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son las responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales en la célula (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *the Protein Kinase Facts Book I and II.* Academia Press, San Diego, CA). Las quinasas se pueden categorizar en familias por los sustratos que ellas fosforilan (e.g., proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). los motivos de la secuencia se han identificado de tal manera que corresponden a cada una de

esas familias quinasa (e.g., Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, *et al, Science*, 253:407-414 (1991); Hiles, *et al, Cell*, 70:419-429 (1992); Kunz, *et al, Cell*, 73:585-596 (1993), García-Bustos, *et al., EMBO J.*, 13:2352-2361 (1994)).

Las proteínas quinasas se pueden caracterizar por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras quinasas, interacciones propina-proteína, interacciones proteína-lípido, e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína quinasa individual se puede regular por más de un mecanismo.

Las quinasas regulan muchos diferentes procesos en la célula, pero no se limitan a ellos, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traslación y otros procesos de señales, por adición de grupos fosfatos a proteínas blanco. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores moleculares encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína blanco. La fosforilación de las proteínas blanco ocurre como respuesta a una variedad de señales extra-celulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos cíclicos de la célula, estrés ambiental o nutricional, etc. Las funciones de la proteína quinasa apropiada en rutas de señales para activar o inactivar (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína regulatoria, receptor, proteína

citoesquelética, canales o bamba de de Ion, o factor de transcripción. La señal no controlada debido a un control defectuoso de la fosforilación de la proteína ha implicado un gran numero de enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedad y condiciones del sistema inmune, enfermedad y condiciones del sistema nervioso central, y angiogenésis.

El proceso de división de las células eucarióticas se puede ampliamente dividir en series de fases secuenciales denominadas G1, S, G2 y M. la progresión correcta a través de las varias fases del ciclo de la célula ha mostrado que es dependiente críticamente sobre la regulación espacial y temporal de una familia de proteínas conocidas como quinasas dependientes de la ciclina (CDKs) y un conjunto diverso de sus patrones de proteína semejantes denominados ciclinas. CDKs son cdc2 (conocido también como CDK1) homólogos de proteínas quinasa serina-treonina que son capaces de utilizar ATP como sustrato en la fosforilación de diversos polipéptidos en una secuencia dependiente del contexto. Las ciclinas son familias de proteínas caracterizadas por una región de homología, que contienen aproximadamente 100 aminoácidos, denominada la "caja de ciclina" que se utiliza para enlazar a, y definir selectivamente proteínas patrón CDK específicas.

La modulación de los niveles de expresión, tasas de degradación, y niveles de activación de varios CDKs y ciclinas a través de la célula permite a la formación cíclica de una serie de complejos de CDK/ciclina, en la cual las CDKs son activas

enzimáticamente. La formación de estos complejos controla el paso a través de puntos de chequeo discretos en el ciclo de la célula y por lo tanto permite que el proceso de la división celular continúe. Falla para satisfacer el pre-requisito de criterios bioquímicas en un punto de chequeo del ciclo celular, *i.e.* falla para formar un complejo requerido CDK/ciclina, le puede permitir detener el ciclo celular y/o la apoptosis celular. La proliferación celular aberrante, como se manifiesta en cáncer se puede atribuir frecuentemente a perdida del control correcto del ciclo celular. La inhibición de la actividad enzimática CDK por lo tanto proporciona un medio por el cual las células se dividen anormalmente y pueden detener su división y/o ser muertas. La diversidad de CDKs, y complejos de CDK, y sus papeles críticos en la mediación del ciclo de la célula, proporciona un espectro amplio de blancos terapéuticos potenciales seleccionados sobre la base de una bioquímica racional definida.

La progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo de la célula se regula primariamente por vía de asociación CDK2, CDK3, CDK4 y CDK6 con miembros de las ciclinas tipo D y E. Las ciclinas tipo D aparecen instrumentalmente para permitir el paso mas allá del punto de restricción G1, donde el complejo CDK2/ciclina E es la llave para la transición desde la fase G1 a la fase S. la progresión subsiguiente a través de la fase S y la entrada a G2 se piensa que requiere un complejo CDK2/ciclina A. ambas mitosis, y la transición de G2 a la

fase M la cual las activa, se regulan por los complejos de CDK1 y las ciclinas tipo A y B.

Durante la fase G1 la proteína retinoblastoma (Rb), y proteínas bolsillo relacionadas tales como p130, son sustratos para complejos CDK (2, 4, & 6)/ciclina. La progresión a través de G1 en parte se facilita por hiperfosforilación, y de este modo inactivación, de Rb y p130 por los complejos CDK (4/6)/ciclina-D. La hiperfosforilación Rb y de p130 causa la liberación de factores de transcripción, tales como E2F, y por lo tanto la expresión de genes necesarios para la progresión a través de G1 y para entrar a la fase S, tal como el gen para ciclina E. la expresión de ciclina E facilita la formación del complejo CDK2/ciclina E que amplifica, o mantiene, niveles E2F vía ulterior de la fosforilación de Rb. El complejo CDK2/ciclina E también fosforila otras proteínas necesarias para la replicación del DNA, tales como NPAT, el cual tiene implicación en la biosíntesis de la histona. La progresión G1 y la transición G1/S se regulan también por vía el mitógeno estimulado de la ruta Myc, que alimenta en la ruta CDK2/ciclina E. CDK2 también se conecta al p53 que media la ruta de respuesta de daño del DNA vía la regulación de p53 de los niveles de p21. p21 es un inhibidor de proteína de CDK2/ciclina E y es capaz de bloquear, o retardar, la transición de G1/S. el complejo CDK2/ciclina E puede representar un punto en el cual el estímulo bioquímico desde la ruta Rb, Myc y p53 están integrados en algún grado. CDK2 y/o el complejo CDK2/ciclina E representan por lo tanto buenos blancos para la

terapéutica diseñada en detener, o recuperar el control de, el ciclo de la célula en células que se dividen aberrantemente.

El papel exacto de CDK3 no es claro en el ciclo celular. Como aun no se han identificado patrones de ciclina semejantes, sino una forma negativa dominante de CDK3 que retarda las células en G1 por lo tanto esto sugiere que CDK3 tiene un papel en la regulación de la transición G1/S.

Sin embargo la mayoría de los CDKs tienen implicación en la regulación del ciclo de la célula, hay evidencia de que ciertos miembros de la familia CDK están involucrados en otros procesos bioquímicos. Esto esta ejemplificado por CDK5 el cual es necesario para corregir el desarrollo neuronal y el cual también esta implicado en la fosforilación de algunas proteínas neuronales tales como Tau, NUDE-1, sinapsina 1, DARPP 32 y el complejo Munc18/Syntaxina 1A. El CDK5 neuronal se activa convencionalmente por el enlace a las proteínas p35/p39. La actividad CDK5 puede, sin embargo, ser des-regulada por el enlace de p25, una versión truncada de p35. La conversión de p35 a p25, y la subsiguientes des-regulación de la actividad de CDK5, se puede inducir por isquemia, excitotoxidad, y péptido ß-amiloide. Subsiguientemente p25 esta implicado en la patogénesis de las enfermedades neuro-degenerativas tal como Alzheimer y por lo tanto es de interés como un blanco para la terapéutica dirigida contra estas enfermedades.

CDK7 es una proteína nuclear que tiene actividad cdc2 CAK y se enlaza a la ciclina H. CDK7 se ha identificado como componente del componente transcripcional TFIIH que tiene RNA polimerasa II actividad (CTD) dominio de C-Terminal. Esto ha sido asociado con la regulación de la transcripción de HIV-I vía una ruta bioquímica Tat-mediada. CDK8 se enlaza a ciclina C y tiene implicación en la fosforilación del CTD de RNA polimerasa II. Similarmente el complejo CDK9/ciclina-T1 (complejo P-TEFb) tiene implicación en el control de la elongación de RNA polimerasa II. PTEF-b se requiere también para activación de transcripción del genoma HIV-1 por el trans-activador viral Tat a través de su interacción con ciclina T1. CDK7, CDK8, CDK8 y el complejo P-TEFb son por lo tanto blancos potenciales para la terapéutica antiviral.

Al nivel molecular la mediación de la actividad del complejo CDK/ciclina requiere una serie de eventos de fosforilación estimulatoria e inhibitoria, o des-fosforilación. La fosforilación de CDK se realiza por un grupo de quinasas que activan CDK (CAKs) y/o quinasas tales como wee1, Myt1 y Mik1. La des-fosforilación se realiza por fosfatasas tales como cdc25 (a & c), pp2a, o KAP.

La actividad del complejo CDK/ciclina puede ser regulada además por dos familias de inhibidores proteináseos celulares encógenos: la familia Kip/Cip, o la familia INK. Las proteínas INK se enlazan específicamente a CDK4 y CDK6. $p16^{Ink4}$ (también conocida como MTS1) es un G supresor de tumores potenciales que se

muta, o se suprime en un gran numero de canceres primarios. La familia Kip/Cip contiene proteínas tales como $p21^{Cip1,Waf1}$, $p27^{Kip1}$ y $p57^{Kip2}$. Como se discutió previamente p21 esta inducido por p53 y es capaz de inactivar los complejos CDK2/ciclina (E/A) y CDK4/ciclina (D1/D2/D3). Atípicamente bajos niveles de la expresión p27 se ha observado en canceres de pecho, colon y próstata. Consecuentemente sobre la expresión de la ciclina E en tumores sólidos se ha mostrado correlacionada con prognosis pobre en pacientes. Sobre la expresión de ciclina D1 se ha asociado con carcinomas esofágicos, de pecho, escamoso y de pulmón de células no pequeñas.

Los papeles de pivote de las CDKs, y sus proteínas asociadas, en coordinación y dirigidas al ciclo de la célula en la proliferación de células ha sido reseñada anteriormente. Algunas de estas rutas bioquímicas en las cuales las CDKs tienen un papel clave también se han descrito. El desarrollo de las monoterapias para el tratamiento de los desordenes proliferativos, tal como canceres, usan blancos terapéuticamente genéricos en CDKs, o en CDKs específicos, es por lo tanto potencialmente altamente deseable. Los inhibidores CDK deben concebirse también ser usados para tratar otras condiciones tal como infecciones virales, enfermedades auto-inmunes y enfermedades neuro-degenerativas, entre otras. La terapéutica de blanco de CDK también puede proporcionar beneficios clínicos en el tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente cuando se usan en combinación con terapias que ya existen, o con nuevos agentes terapéuticos. Las

terapias anti-cáncer con CDK como blanco deberán potencialmente tener ventajas sobre muchos agentes anti-tumorales actuales como que ellas no interactúan directamente con el DNA y deberán por lo tanto reducir el riesgo del desarrollo de tumores secundarios.

La aquinasa 3 sintasa glicógeno (GSK3) es una quinasa serina-treonina que ocurre como isoformas expresadas ubicuamente en humanos (GSK3α& beta GSK3ß). GSK3 ha sido implicado como que tiene papeles en desarrollo embriónico, síntesis de proteínas, proliferación celular, diferenciación celular, dinámica de microtubulos, motilidad celular y apoptosis celular. Tal como GSK3 ha sido implicada en la progresión de los estados de enfermedad tal como diabetes, cáncer, enfermedad de Alzheimer, choque, epilepsia, enfermedad neuro-motora y/o trauma de cráneo. Filogenéticamente GSK3 esta muy cercanamente relacionada con las quinasas dependientes de la ciclina (CDKs).

El consenso de la secuencia del sustrato de péptido reconocido por GSK3 es (Ser/Thr)-X-X-X-(tSer/pThr), donde X es cualquier aminoácido (en las posiciones (n+1), (n+2), (n+3)) y pSer y pThr son fosfo-serina y fosfo-treonina respectivamente (n+4). Los fosforilatos GSK3 la primera serina, o treonina, en posición (n). Fosfo-serina, o fosfo-treonina, en la posición (n+4) aparece necesariamente para imprimir GSK3 para dar una vuelta máxima al sustrato. La fosforilación de GSK3α en Ser21, o GSK3ß en Ser9, permite la inhibición de

GSK3. Estudios de mutagénesis y de competición péptida permiten que el modelo fosforilado N-términos de GSK3 sea adecuado para competir con el sustrato fosfo-péptido (S/TXXXpS/pT) vía un mecanismo auto-inhibitorio. Hay también datos que sugieren que GSK3α y GSKß pueden sutilmente regular por fosforilación de tirosinas 279 y 216 respectivamente. La mutación de estos residuos aun Phe causa una reducción de la actividad *in vivo* de la quinasa. La estructura cristalográficamente por rayos X de GSK3ß ayudó a iluminar todos los aspectos de la regulación y activación de GSK3.

Las formas GSK3 parten de la ruta de respuesta de insulina de los mamíferos y es capaz de fosforilar, y por lo tanto inactivar, sintasa glicógeno. La regulación de la actividad sintasa glicógeno, y por lo tanto la síntesis de glicógeno, a través de la inhibición de GSK3, se ha considerado como un medio potencial para combatir la diabetes mellitus tipo II o diabetes mellitus no insulinodependientes (NIDDM): una condición en la cual los tejidos del cuerpo llegan a ser resistentes al estimulo de la insulina. La respuesta celular a la insulina en el hígado, tejidos adiposo o de músculo se dispara por la unión de la insulina a un receptor de insulina extracelular. Esto causa la fosforilación, y subsiguiente empeoramiento de la membrana del plasma, de las proteínas del sustrato receptor de insulina (IRS). Además la fosforilación de las proteínas IRS inicia empeoramiento de quinasa fosfoinositida-3 (PI3K) a la membrana del plasma donde es capaz de liberar el segundo mensajero fosfatidilinositil 3,4,5-trifosfato (PIP3). Esto facilita la co-

localización de proteína quinasa 3-fosfoinositida-dependiente 1(PDK1) y quinasa ß proteína (PKB o Akt) a la membrana, donde PDK1 activa PKB. PKB es capaz de fosforilar, y por lo tanto inhibir, GSK3α y/o GSKß a través de la fosforilación de Ser9, o Ser21, respectivamente. La inhibición de GSK3 dispara la regulación de la actividad sintasa glicógena. Los agentes terapéuticos capaces de inhibir GSK3 pueden entonces ser capaces de inducir respuestas celulares akin a aquellos vistos en la estimulación de la insulina. Además un sustrato *in vivo* de GSK3 es el factor de iniciación de la síntesis de proteínas eucarióticas 2B (eiF2B). eiF2B se inactiva vía fosforilación y entonces es capaz de suprimir la biosíntesis de proteínas. La inhibición de GSK3, e.g., por inactivación de la proteína del "blanco de rapamicina mamífero" (mTOR), puede entonces regular la biosíntesis de proteínas. Finalmente hay alguna evidencia paral a regulación de la actividad GSK3 vía la ruta proteína quinasa activada mitogénicamente (MAPK) a través de la fosforilación de GSK3 por quinasas tal como proteína quinasa activada mitogénicamente, proteína quinasa 1 activada (MAPKAP-K1 o RSK). Estos datos sugieren que la actividad de GSK3 puede ser modulada por estímulos mitogénicos, insulina y/o aminoácidos.

También se muestra que GSK3ß es un componente clave en los vertebrados en la ruta de señales Wnt. Esta ruta bioquímica se ha mostrado como crítica para el desarrollo embriónico normal y regula la proliferación de células en tejidos normales. GSK3 llega a estar inhibido en respuesta a estímulos Wnt. Esto puede

permitir la desfosforilación de sustratos GSK3 tales como Axina, el gen producto de adenomatos polyposis coli (APC) y ß-catenina. La regulación aberrante de la ruta Wnt ha sido asociada con muchos canceres. Las mutaciones en APC, y/o ß-catenica, son comunes en cáncer colo-rectal y otros tumores. La ß-catenina también se ha mostrado de importancia en la adhesión de células. Por lo tanto GSK3 puede también modular los procesos de adhesión celular en algún grado. Aparte de las rutas bioquímicas desde entonces se ha descrito que hay también datos que implican el GSK3 en la regulación de la división de las células vía fosforilación de ciclina-D1, en la fosforilación de los factores de transcripción tales como c-Jun, CCAAT/mejorador de enlace de proteína α (C/EBPα), c-Myc y/o otros sustratos tales como Factor Nuclear de células T Activadas (NFATc, Factor-1 de Choque Térmico (HSF-1) y la proteína que enlaza el elemento de respuesta c-AMP (CREB). GSK3 también parece jugar un papel importante, no obstante en el tejido especifico, en regular la apoptosis celular. El papel de GSK3 en la modulación de la apoptosis celular, vía un mecanismo pro-apoptótico, puede ser de importancia particular para condiciones medicas en las cuales puede ocurrir apoptosis neuronal. Ejemplos de estos son trauma craneano, choque, epilepsia, enfermedades de Alzheimer y neuro-motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración cortico-basal, y enfermedad de Pick. Se ha mostrado *in Vitro* que GSK3 puede hiperfosforilar el microtubulo asociado con la proteína Tau. La hiperfosforilación de Tau disrumpe su normal enlace a los microtubulos y puede permitir la formación de filamentos intra-celulares. Se cree que la acumulación

progresiva de estos filamentos permite la disfunción neural eventual y la degeneración. La inhibición de la fosforilación Tau, a través de la inhibición de GSK3, puede entonces proporcionar un medio que limite y/o prevenga los efectos nuero-degenerativos.

Arte previo

WO 02/3472 de Du Pont divulga una clase de indeno [1,2-c]pirazol- como inhibidores de quinasas dependientes de ciclina.

WO 01/81348 de Bristol Myers Squibb describe el uso de 5-tio-,sulfonil- y sulfonilpirazol [3,4-b]-piridinas como inhibidores de quinasa dependiente de ciclina.

WO 00/62778 también de Bristol Myers Squibb divulga una clase de inhibidores de quinasa de proteína tirosina.

WO 01/72745 A1 de Cyclacel describe 2-sustituidas 4-heteroaril-pirimidinas y sus preparaciones, composiciones farmacéuticas que las contienen y sus usos como inhibidores de quinasas dependiente de ciclinas (CDKs) y por lo tanto sus usos en el tratamiento de desordenes proliferativos como cáncer, leucemia, soriasis y similares.

WO 99/21845 de Agouron describe derivados de 4-aminotiazol para inhibición de quinasas dependientes de ciclina (CDKs), tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6. La invención también se dirige al uso terapéutico o profiláctico de composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos de tratamiento de malignidades y otros desordenes por administración de cantidades efectivas de tales compuestos.

WO 01/53274 de Agouron divulga como inhibidores de quinasa CDK una clase de compuestos que pueden comprender un anillo de benceno amido sustituido unido a un grupo heterocíclico que contiene N.

WO 01/98290 (Pharmacia & Upjohn) divulga una clase de derivados de 3-aminocarbonil-2-carbociamido tiofeno como inhibidores de proteína quinasa.

WO 01/53268 y WO 01/02369 de Agouron divulga compuestos que median o inhiben la proliferación celular a través de quinasas proteína tales como quinasa dependiente de ciclina o quinasa tirosina. Los compuestos Agouron tienen un anillo aril o heteroaril unido directamente o a través de un grupo CH=CH o CH=N a la posición 3 de un anillo de indazol.

WO 00/39108 y WO 02/00651 (ambas de Du Pont Pharmaceuticals) describen compuestos heterocíclicos que son inhibidores de enzimas proteasa serina como

tripsina especialmente factor Xa y trombina. Estos compuestos se han establecido para ser útiles como anticoagulantes y para la prevención de desordenes trombo-embolicos.

US 2002/0091116 (Zhu *et al*), WO 01/19798 y WO 01/64642 cada una divulga diversos grupos de compuestos heterocíclicos como inhibidores de factor Xa. Algunas carboxamidas de pirazol sustituidas en 1 se divulgan y se ejemplifican.

US 6,127,382, WO 01/70668, WO 00/68191, WO 97/48672, WO 97/19052 y WO 97/19062 (todas de Allergan) cada una describe compuestos que tienen actividad como retinóide para uso en el tratamiento de varias enfermedades hiper-proliferativas incluyendo canceres.

WO 02/070510 (Bayer) describe una clase de compuestos ácido-amino-dicarboxílicos para uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo los pirazoles se mencionan genéricamente, y no hay ejemplos específicos de pirazoles en este documento.

WO 97/03071 (Knoll AG) divulga una clase de derivados de heterociclil-carboxamida para uso en el tratamiento de desordenes del sistema nervioso central. Los pirazoles se mencionan generalmente como ejemplos de grupos heterocíclicos pero no se divulgan o ejemplifican compuestos específicos pirazol.

WO 97/40017 (Novo Nordisk) describe compuestos que son moduladores de fosfatasas proteintirosinas.

WO 03/020217 (Univ. Connecticut) divulga una clase de carboxamidas-3 tirazol como moduladores de receptor cannabinoide para tratar las condiciones neurológicas. Se establece (pagina 15) que los compuestos se pueden usar en quimioterapia de cáncer pero no es claro si los compuestos son activos como agentes anti-cáncer o si ellos se administran con otros propósitos.

WO 01/58869 (Bristol Myers Squibb) divulga moduladores de receptor cannabinoide que pueden ser usados *inter alia* para tratar una variedad de enfermedades. El principal uso visualizado es el tratamiento de enfermedades respiratorias, sin embargo hace referencia al tratamiento del cáncer.

WO 01/02385 (Aventis Crop Science) divulga derivados de 1-(quinolina-4-il)-1H-pirazol como fungicidas. Pirazoles 1 no sustituidos se divulgan como intermedios sintéticos.

WO 2004/039795 (Fujisawa) divulga amidas que contienen grupo pirazol 1 sustituido como inhibidores de secreción apolipoproteina B. estos compuestos se

establecen para ser útiles en el tratamiento de condiciones tales como hiperlipidemia.

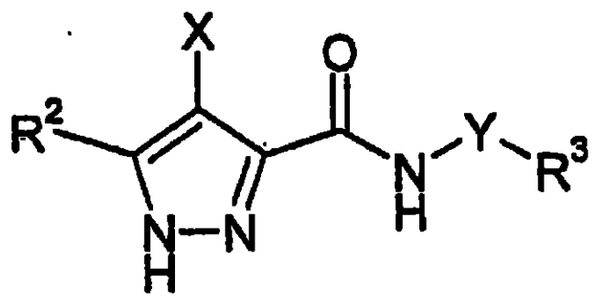
WO 2004/000318 (Cellular Genomics) divulga varios monociclos amino-sustituidos como moduladores de quinasa. Ninguno de los compuestos ejemplificados son pirazoles.

Resumen de la Invención

La invención proporciona compuestos que tienen actividad modulante o inhibitoria de quinasa dependiente de ciclina, y la cual se considera será útil en la prevención o tratamiento de estados de enfermedad o condiciones mediadas por las quinasas.

Por lo tanto como ejemplo, se considera que los compuestos de la invención serán útiles en aliviar o reducir la incidencia de cáncer.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una quinasa dependiente de ciclina, el compuesto tiene la fórmula (0)



(0)

O sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de ellos;

Donde

X es un grupo R^1-A-NR^4- o un anillo de 5 o 6 miembros carbocíclico o heterocíclico;

A es un enlace, SO^2, C=O, NR^g(C=O) o O(C=O) donde R^g es hidrogeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidróxi o alcóxi C_{1-4}:

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

R^1 es hidrogeno; un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo; o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno (e.g., flúor), hidróxi, C_{1-4}

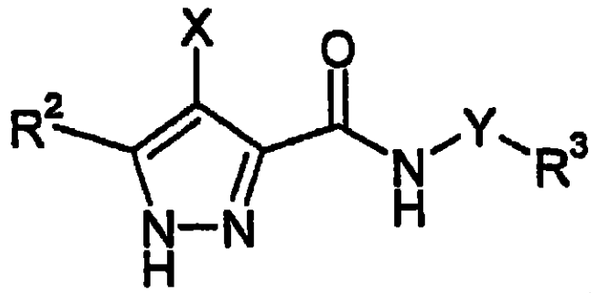
hidrocarbilóxi, amino, mono o dihidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y donde 1 o 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden opcionalmente ser reemplazados por un átomo o un grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO_2;

R^2 es hidrogeno; halógeno; alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi); o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi);

R^3 se selecciona de hidrogeno y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillos; y

R^4 es hidrogeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi).

En una incorporación, la invención proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o una condición mediada por una quinasa dependiente de ciclina, el compuesto tiene la fórmula (I^0):



(I^0)

O sus sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de ellos;

En donde

X es un grupo R^1-A-NR^4- o un anillo de 5 o 6 miembros carbocíclico o heterocíclico;

A es un enlace, C=O, NR^g(C=O) o O(C=O) donde R^g es hidrogeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidróxi o alcóxi C_{1-4}:

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

R^1 es hidrogeno; un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo; o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno (e.g., flúor), hidróxi, C_{1-4} hidrocarbilóxi, amino, mono o dihidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y donde 1 o 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden opcionalmente ser reemplazados por un átomo o un grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO_2;

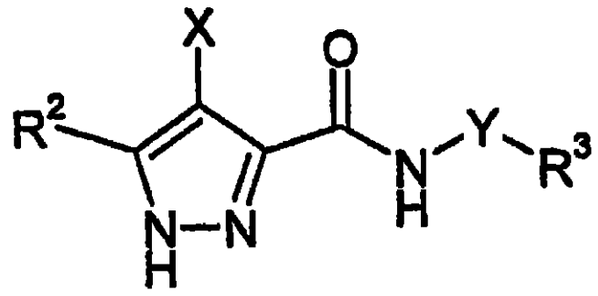
R^2 es hidrogeno; halógeno; alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi); o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi);

R^3 se selecciona de hidrogeno y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillos; y

R^4 es hidrogeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi).

la invención también proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o una condición mediada por una quinasa dependiente de ciclina, el compuesto tiene la fórmula (I):

30
28



(I)

O sus sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de ellos;

En donde

X es un grupo R^1-A-NR^4-;

A es un enlace, C=O, NR^9(C=O) o O(C=O) donde R^9 es hidrogeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidróxi o alcóxi C_{1-4}:

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

R^1 es hidrogeno; un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo; o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno (e.g., flúor), hidróxi, C_{1-4} hidrocarbilóxi, amino, mono o dihidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos o

heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y donde 1 o 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden opcionalmente ser reemplazados por un átomo o un grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO_2;

R^2 es hidrogeno; halógeno; alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi); o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi);

R^3 se selecciona de hidrogeno y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillos; y

R^4 es hidrogeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi).

Una o cualquiera de las siguientes condiciones opcionales, pueden aplicar en cualquier combinación a los compuestos de fórmula (0), (I^0), (I) y sub-grupos de estos:

(a-i) Cuando A es un enlace y Y-R^3 es un alquilo, cicloalquilo, o fenilo opcionalmente sustituido o fenilalquilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente de un grupo dihidronaftaleno sustituido o no sustituido dihidrocromano, dihidrotiocromano, tetrahidroquinolina o tetrahidrobenzofuranilo.

(a-ii) X y R^3 son cada uno diferentes mitades que contiene un grupo maleimida en donde el grupo maleimida tiene átomos de nitrógeno unidos a las posiciones 3 y 4 de éste.

(a-iii) R^1 es una mitad diferente que contiene un grupo nucleósido de purina.

(a-iv) X y R^3 son cada uno diferentes mitades que contiene un grupo ciclobuteno-1,2-diona en donde el grupo ciclobuteno 1,2-diona tiene átomos de nitrógeno unidos a las posiciones 3 y 4 de éste.

(a-v) R^3 es una mitad diferente que contiene un grupo 2-piridilo o 2-pirimididilo 4-mono sustituido o 4,5-di-sustituido o un grupo 1,2,4-triazin-3-il o 3-piridazinil 5-mono-sustituido o 5,6disustituido.

(a-vi) X y R^3 son cada uno diferentes mitades que contienen un grupo pirazol-3-ilamino sustituido o no sustituido unido a un grupo piridina, diazina o triazina sustituido o no sustituido.

(a-vii) Cuando A es C=O y Y-R^3 es un grupo de alquilo, cicloalquilo, fenilo sustituido o fenilalquilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente de un

grupo tetrahidronaftaleno sustituido o no sustituido, tetrahidroquinolinil, tetrahidrocromanil o tetrahidrotiocromanil.

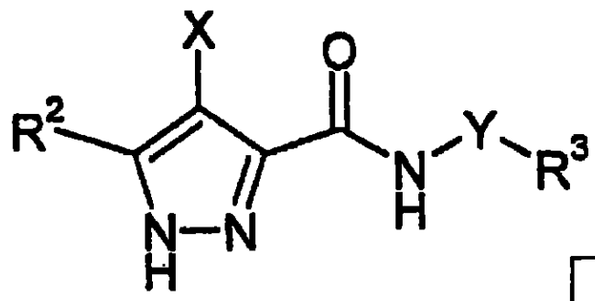
(a-viii) Cuando R^3 es H y A es un enlace, R^1 es una mitad diferente que contiene un grupo bis-aril, bis-heteroaril o aril heteroaril.

(a-ix) R^3 es una mitad diferente que contiene un grupo 1,2,8,8a-tetrahidro-7-metil-ciclopropa[c]pirrolo[3,2,e]indol-4-(5H).

(a-x) Cuando y es un enlace, R^3 en hidrogeno, A es CO y R^1 es un grupo fenilo sustituido, cada sustituyente sobre l grupo fenilo es diferente de un grupo CH_2-$P(O)R^xR^y$, donde R^xR^y se seleccionan de grupos alcóxi y fenilo.

(a-xi) X es diferente de 4-(*ter*-butiloxicarbonilamino)-3-metilimidazol-2-ilcarbonilamino.

En otro aspecto, la invención proporciona, para uso en medicina, un sub-grupo de compuestos de la fórmula (I) representado por la fórmula general (Ia):



(Ia)

O sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de ellos;

Donde

X es un grupo R^1-A-NR^4-;

A es un enlace, C=O, NR^9(C=O) o O(C=O) donde R^9 es hidrogeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidróxi o alcóxi C_{1-4}:

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

R^1 es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo; o un grupo hidrocarbilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de flúor, hidróxi, C_{1-4} hidrocarbilóxi, amino, mono o dihidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a

12 miembros de anillo, y donde 1 o 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden opcionalmente ser reemplazados por un átomo o un grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO_2;

R^2 es hidrogeno; halógeno; alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi); o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi);

R^3 se selecciona de hidrogeno y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillos; y

R^4 es hidrogeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi).

Una o cualquiera de las siguientes condiciones opcionales, pueden aplicar en cualquier combinación a los compuestos de fórmula (Ia) y sub-grupos de estos:

Condiciones (a-i) a (a-xi) anteriores.

(b-i) R^3 es diferente de un grupo azabiciclo puenteado.

(b-ii) Cuando A es un enlace, entonces R^3 es una mitad diferente que contiene un grupo fenilo no sustituido o sustituido que tiene unido a una posición *orto* de el, un grupo carbamoilo o tiocarbamoilo sustituido o no sustituido

(b-iii) Cuando A es un enlace, entonces R^3 es una mitad diferente que contiene un grupo isoquinolina o quinoxalina que tienen cada uno unido sobre el un anillo sustituido o no sustituido de piperidina o piperazina.

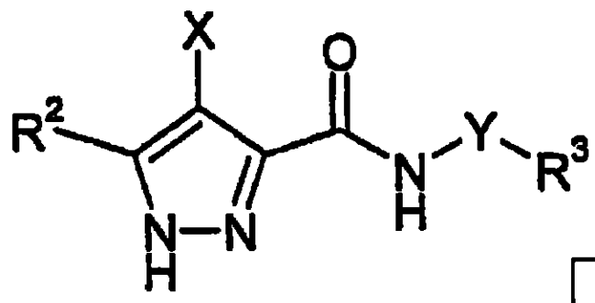
(b-iv) cuando A es un enlace R^1 es un grupo alquilo, entonces R^3 es una mitad diferente que contiene un grupo tiatriazina.

(b-v) Cuando R^1 o R^3 contienen una mitad en la cual un anillo heterocíclico que tiene un miembro de anillo $S(=O)_2$ esta fusionado a un anillo carbocíclico, dicho anillo carbocíclico es diferente de un anillo de benceno sustituido o no sustituido.

(b-vi) Cuando A es un enlace, R^1 es un grupo diferente de arilalquilo, heteroarilalquilo o piperidinilalquilo, que tiene unido sobre el un sustituyente seleccionado de los grupos ciano y amino sustituido o no sustituido, aminoalquilo, amidino, guanidino, y carbamoilo.

(b-vii) Cuando X es un grupo R^1-A-NR^4-, A es un enlace y R^1 es un grupo no aromático, entonces R^3 es diferente de un grupo arilo o heteroarilo monociclico de 6 miembros unido directamente a un grupo heteroarilo bicíclico 5,6-fusionado.

En otro especto, la invención proporciona un subgrupo de compuestos novedosos de la fórmula (I) y (Ia) como aquí se define, los compuestos novedosos se representan por la fórmula (Ib):



(Ib)

O sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de ellos;

Donde

X es un grupo R^1-A-NR^4-;

A es un enlace, C=O, NR^9(C=O) o O(C=O) donde R^9 es hidrogeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidróxi o alcóxi C_{1-4}:

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

R^1 es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo; o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de flúor, hidróxi, C_{1-4} hidrocarbilóxi, amino, mono o dihidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y donde 1 o 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden opcionalmente ser reemplazados por un átomo o un grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO_2;

R^2 es hidrogeno; halógeno; alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi); o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi);

R^3 se selecciona de grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillos; y

R^4 es hidrogeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi).

Una o cualquiera de las siguientes condiciones opcionales, pueden aplicar en cualquier combinación a los compuestos de fórmula (Ib) y sub-grupos de estos:

Condiciones (a-i) a (a-vii), (a-ix) y (a-xi)

Condiciones (b-i) a (b-vii)

(c-i) Cuando A es un enlace, R^1 es diferente de un grupo arilalquilo, heteroarilalquilo o piperidinilalquilo.

(c-ii) cuando X es un grupo amino o alquilamino y Y es un enlace, R^3 es diferente de un grupo tiazolil disustituido en donde uno de los sustituyentes se selecciona de ciano y fluoroalquilo.

La referencia en la condición (a-iii) a un grupo nucleósido de purina se refiere a grupos purina sustituidos y no sustituidos que tienen unido sobre ellos un grupo monosacárido (e.g. una pentosa o hexosa) o un grupo derivado de un monosacárido, por ejemplo un grupo de óxi-monosacárido o un grupo monosacárido sustituido.

La referencia en la condición (b-i) a un grupo azabiciclo puenteado se refiere a sistemas de anillos puenteados de bicicloalcanos en los cuales uno de los átomos de carbono del bicicloalcano ha sido reemplazado por un átomo de nitrógeno. En los sistemas de anillos puenteados, dos anillos comparten mas de dos átomos ,

ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry,* por Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pagina 131-133, 1992.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), como aquí se define para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una quinasa dependiente de ciclina.

Las condiciones (a-i) a (a-x), (b-i) a (b-vii), (c-i) y (c-ii) en la fórmula (I), (Ia) y (Ib) anteriores se refieren a las divulgadas en los siguientes documentos del arte previo.

(a-i) US 2003/0166932, US 6,127,382, US 6,093,838

(a-ii) WO 03/031440

(a-iii) WO 03/014137

(a-iv) WO 02/083624

(a-v) WO 02/064586

(a-vi) WO 02/22608, WO 02/22605, WO 02/22603 & WO 02/22601

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

(a-viii) WO 00/06169

(a-ix) US 5,502,068

(a-x) JP 07188269

(b-i) WO 03/040147

(b-ii) WO 01/70671

(b-iii) WO 01/32626

(b-iv) WO 98/08845

(b-v) WO 00/59902

(b-vi) US 6,020,357, WO 99/32454 & WO 98/28269

(b-vii) WO 2004/012736

(c-i) US 6,020,357, WO 99/32454 & WO 98/28269

(c-ii) US 2004/0082629

Una o cualquiera de las siguientes condiciones opcionales, (a-i) a (a-xi), (b-i) a (b-vii), (c-i) y (c-ii) en cualquier combinación también pueden aplicar a los compuestos de fórmula (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definen aquí.

La invención también proporciona:

- El uso de un compuesto de la fórmula (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definen aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una quinasa dependiente de ciclina.

- Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o condición que comprende un crecimiento celular anormal elevado en un mamífero, método que comprende administrar al mamífero un compuesto de fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal.

- Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o condición mediada por una quinasa dependiente de ciclina o quinasa-3 glicógeno sintasa, método que comprende administrar a un individuo en necesidad de éste un compuesto de la fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí.

- Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una quinasa dependiente de ciclina, método que comprende administrar a un individuo en necesidad de éste un compuesto de la fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí.

- Un método para tratar una enfermedad o condición que comprende un crecimiento celular anormal elevado, método que comprende administrar a un mamífero un compuesto de fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal.

- Un método para tratar una enfermedad o condición que comprende un crecimiento celular anormal elevado en un mamífero, el método comprende administrar al mamífero un compuesto de fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí en una cantidad efectiva para inhibir una quinasa dependiente de ciclina (e.g. CDK2).

- Un método para inhibir una quinasa dependiente de ciclina, método que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto que inhibe la quinasa, de fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí.

- Un método para modular un proceso celular (por ejemplo la división celular) inhibiendo la actividad de una quinasa dependiente de ciclina, utilizando un compuesto de fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV),

(IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí.

Los compuesto de la invención también se considera que son inhibidores de la quinasa-3 glicógeno sintasa (GSK3) y, en consecuencia, la invención también proporciona métodos y usos de inhibidores o moduladores de quinasa de la fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí pero en donde la quinasa es quinasa-3 glicógeno sintasa.

En otros aspectos, la invención proporciona:

- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí en un vehiculo aceptable farmacéuticamente.

- Compuestos de fórmula (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí para uso en medicina.

- El uso de un compuesto de fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cualquiera de los estados de enfermedad o condiciones divulgados aquí.

- Un método para el tratamiento o profilaxis de cualquiera de los estados o condiciones divulgadas aquí, método que comprende administrar a un paciente, (e.g. un paciente en necesidad de éste) un compuesto (e.g. una cantidad efectiva terapéuticamente) de la fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí.

- Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o una condición aquí divulgada, método que comprende administrar a un paciente (e.g. a un paciente en necesidad de este) un compuesto (e.g. una cantidad efectiva terapéuticamente) de fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí.

- Un método para el diagnostico y tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una quinasa dependiente de ciclina, método que

comprende (i) tamizar a un paciente para determinar si una enfermedad o condición de la cual el paciente sufre o puede sufrir seria susceptible de tratar con un compuesto que tiene actividad contra las quinasas dependientes de ciclina, y (II) donde sea indicado que la enfermedad o condición de la cual el paciente es por lo tanto susceptible, administrar después al paciente un compuesto de fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí.

- El uso de un compuesto de fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos como se definieron aquí para la fabricación de un medicamento o para el tratamiento o profilaxis de un estado de enfermedad o condición en un paciente que ha sido tamizado y se ha determinado que sufre de o esta en riesgo de sufrir, una enfermedad o condición que seria susceptible de tratar con un compuesto que tenga actividad contra la quinasa dependiente de ciclina.

En cada uno de los siguientes usos, métodos y otros aspectos de la invención, así como también cualquier otro aspecto e incorporaciones de la invención como se establece mas adelante se refieren a los compuestos de fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estos

como se definieron aquí, incluidos dentro de su alcance las sales o solvatos o tautómeros o N-óxidos de los compuestos.

Preferencias generales y definiciones

Las siguientes preferencias generales y definiciones aplicaran a cada una de las mitades X, Y, R^9, R^1 a R^4 y a cualquier sub-definición, sub-grupo o incorporación de estos al menos que el contexto indique otra cosa.

En esta especificación las referencias a la fórmula (I) incluyen fórmulas (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos, ejemplos o incorporaciones de fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) a menos que el contexto indique otra cosa.

Así por ejemplo, las referencias a los usos terapéuticos *inter alia*, formulaciones y procesos farmacéuticos para hacer compuestos, en donde ellos se refieren a la fórmula (I), también son tomados en referencia a las fórmulas (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos, ejemplos o incorporaciones de las fórmulas (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII).

Similarmente cuando se dan incorporaciones y ejemplos preferidos para los compuestos de la fórmula (I), también son aplicables a las fórmulas (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos, ejemplos o incorporaciones de fórmula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) a menos que el contexto requiera otra cosa.

Las referencias a grupos "carbocíclico" y "heterocíclico" como aquí se usan incluirán, a menos que el contexto indique otra cosa ambos sistemas aromático y no aromático. Así, por ejemplo, "grupos carbocíclicos y heterocíclicos" incluyen dentro de su alcance sistemas aromáticos, no aromáticos, insaturados, carbocíclicos saturados parcial o totalmente y sistemas de anillo heterocíclico. En general, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, 3 a 12 miembros de anillo, mas usualmente 5 a 10 miembros de anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son los grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros de anillo, mas usualmente de 3 a 7, y preferiblemente de 5 a 6 miembros de anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillo, y mas usualmente de 9 a 10 miembros de anillo.

Los grupos carbocíclico o heterocíclico pueden ser grupos arilo o heteroarilo que tienen desde 5 a 12 miembros de anillo, mas usualmente desde 5 a 10 miembros de anillo. El término "arilo" como se usa aquí se refiere a un grupo carbocíclico que tiene carácter aromático y el término "heteroarilo" se usa aquí para denotar un

grupo heterocíclico que tiene carácter aromático. Los términos "arilo" y "heteroarilo" abarcan sistemas de anillo policíclico (e.g. bicíclico) donde uno o mas anillos son no aromáticos, proporcionado al menos un anillo que es aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo se puede unir por el anillo aromático, o por el anillo no aromático. Los grupos arilo o heteroarilo pueden ser monocíclicos o grupos bicíclicos y pueden ser sustituidos o no sustituidos con uno o mas sustituyentes, por ejemplo uno o mas grupos R^{10} como se definió aquí.

El término "grupo no aromático" abarca sistemas de anillo insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillo heterocíclico y carbocíclico parcialmente saturados y completamente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren a anillos donde la(s) estructura(s) del anillo contienen átomos que participan con mas de un enlace de valencia i.e. el anillo contiene al menos un enlace múltiple e.g. un enlace C=C, C≡C o N=C. el término "completamente saturado" se refiere a anillos donde no hay enlaces múltiples entre los átomos del anillo. Grupos saturados carbocíclicos incluyen grupos cicloalquilo como se define mas adelante. Grupos carbocíclicos saturados parcialmente incluyen grupos cicloalquenil como se define abajo por ejemplo ciclopentenil, cicloheptenil y ciclooctenil. Además un ejemplo de cicloalquenil es ciclohexenil.

Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen desde cinco a doce miembros de anillo, y más usualmente desde cinco

a diez miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monociclico de cinco o de seis miembros o una estructura biciclica formada de la fusión de anillos de cinco o seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros o, a manera de otro ejemplo, dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta cerca de cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxigeno. Típicamente el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, mas típicamente hasta 3 heteroátomos, mas usualmente hasta 2. Por ejemplo un heteroátomo sencillo. En una incorporación el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilos pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básico como en el caso de un indol o un nitrógeno pirrol. En general el número de átomos de nitrógeno básico presentes en el grupo heteroarilo, incluyen cualquier sustituyentes del grupo amino del anillo, el cual tendrá menos de cinco.

Ejemplos de grupos heteroarilos de cinco miembros incluyen pero no se limitan a grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiasol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, porazol, triazol, y tetrazol.

Ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros pero no se limitan a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

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

a) Un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

b) Un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

c) Un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos de anillo;

d) Un anillo de pirrol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

e) Un anillo de pirazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos de anillo;

f) Un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos de ánillo;

g) Un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos de anillo;

h) Un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos de anillo;

i) Un anillo de tiazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos de anillo;

j) Un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos de anillo;

k) Un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

l) Un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

m) Un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos de anillo;

n) Un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos de anillo;

o) Un anillo de ciclohexilo fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

p) Un anillo de ciclopentilo fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

Ejemplos particulares de grupos heteroarilos bicíclicos contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros que incluye pero no se limita a imidazotiazol (e.g. imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (e.g. imidazo[1,2-a]imidazol).

Ejemplos particulares de grupos heteroarilos bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen pero no se limitan a grupos benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benciisoxazol, benzotiazol, benzizotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolita, isoindolina; purina (e.g., adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (e.g. pirazolo [1,5-a] pirimidina), triazolopirimidina (e.g. [1,2,4] triazolo [1,5-a]pirimidina), benzodioxol y pirazolopiridina (e.g. pirazolo [1,5-a] piridina.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilos bicíclicos que contienes dos anillos fusionados de seis miembros incluyen pero no se limitan a grupos quinolina,

isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Un sub-grupo de los grupos heteroarilo comprende grupos piridil, pirrolil, furanil, tianil, imidazolil, oxazolil, oxadiazolil, oxatriazolil, isoxasolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, triazolil, tetrazolil, quinonilil, isoquinolinil, benzofuranil, benzotianil, cromanil, tiocromanil, benzimildazolil, benzoxazolil, benzisoxazol, benzotiazolil, y benzoisotiazol, isobenzofuranil, indolil, isoindolil, indolizinil, indolinil, isoindolinil, purinil (e.g. adenina, guanina), indazolil, benzodioxolil, cromenil, isocromenil, isocromanil, benzodioxanil, quinolizinil, benzoxazinil, benzodiazinil, piridopiridinil, quinoxalinil, quinazolinil, cinolinil, fttalazinil, naftiridinil, y pteridinil.

Ejemplos de grupos arilo y heteroarilo policíclicos contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen grupos tetrahidronaftaleno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrofurano, indolita e indano.

Ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenil, naftil, indenil, tetrahidronaftil.

Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos no sustituidos o sustituidos (por uno o mas grupos R^{10}) que tienen desde 3 a 12 miembros de anillo, típicamente de 4 a 12 miembros de anillo, y mas usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros de anillo heteroátomo (mas usualmente 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo heteroátomo) típicamente seleccionados de nitrógeno, oxigeno y azufre.

Cuando el azufre esta presente, donde la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permiten, existe como –S-, -S(O)- o $-S(O)_2-$.

Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, mitades éter cíclicas (e.g. como en el tetrahidrofurano y el dióxano), mitades tioéterciclicas (e.g. como en tetrahidrotiofeno y ditiano) mitades amina cíclicas (e.g. como en la pirrolidina), mitades amida cíclicas (e.g. como en la pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, mitades éster cíclicas (e.g. como en la butirolactona), sulfota cíclicas (e.g. como en el sulfolano y el sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de estas (e.g. morfolina y tiomorfolina y sus S-óxidos y S,S-dióxidos). Otros ejemplos de grupos heterocíclicos son aquellos que contienen una mitad urea cíclica (e.g. como en la imidazolidin-2-ona).

En un sub-conjunto de grupos heterocíclicos, los grupos heterocíclicos contienen mitades heterocíclicas (e.g. como en el tetrahidrofurano y el dióxano), mitades tioéterciclicas (e.g. como en tetrahidrotiofeno y ditiano) mitades amina cíclicas (e.g. como en la pirrolidina), sulfotas cíclicas (e.g. como en el sulfolano y el sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de estas (e.g. tiomorfolina).

Ejemplos de grupos monocíclicos no aromáticos heterocíclicos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5-, 6- y 7- miembros. Ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (e.g. 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil y 4-piperidinil), pirrolidina (e.g. 1-pirrolidinil, 2-pirrolidinil, 3-pirrolidinil), pirrolidona, pirano (2H-pirano y 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dióxano, tetrahidropirano (e.g. 4-tetrahidropiranil) imidazolina, imidazolidinona, óxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina. Otros ejemplos incluyen tiomorfolina y sus S-óxidos y sus S, S-dióxidos (particularmente tiomorfolina. Aun otros ejemplos incluyen azetidina, piperidona, piperazona, y N-alquil piperidinas tales como N-metil piperidina.

Un sub-conjunto preferido de grupos heterocíclicos no aromáticos consiste de grupos saturados tales como azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina,

tiomorfolina, tiomorfolina S,S-dióxido, piperazina, N-alquil piperazinas, y N-alquil piperidinas.

Otro sub-conjunto de grupos no aromáticos consiste de pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S, S-dióxido, piperazina y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina.

Un sub-conjunto particular de grupos heterocíclicos consiste de pirrolidina, piperidina, morfolina, y N-alquil piperazinas (e.g. N-metil piperazina), y opcionalmente tiomorfolina.

Ejemplos de grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen grupos cicloalcano tales como ciclohexil y ciclopentil, grupos cicloalquenil tales como ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptenil y ciclooctenil, así como también ciclohexadienil, ciclooctatetraeno, tetrahidronaftenil y decalinil.

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

Ejemplos típicos son los anillos carbocíclicos saturados de tres, cuatro, cinco y seis miembros, e.g. opcionalmente anillos ciclopentilo y ciclohexilo sustituidos.

Un sub-conjunto de grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen grupos monocíclicos (con uno o mas grupos R^{10}) no sustituidos o sustituidos y particularmente grupos monocíclicos saturados, e.g. grupos cicloalquilo. Ejemplos de tales grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, más típicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, particularmente ciclohexilo.

Otros ejemplos de grupos cíclicos no aromáticos incluyen sistemas de anillos puenteados tales como bicicloalcanos y azabicicloalcanos aunque tales sistemas de anillos puenteados generalmente son menos preferidos. Por "sistemas de anillo puenteado" se entiende sistemas de anillos en los que dos anillos comparten mas de dos átomos, ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4th Edition Wiley Interscience, paginas 131-133, 1992. ejemplos de sistemas de anillo puenteado incluyen biciclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.1]heptano, biciclo [2.2.2] octano, aza-biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano y aza-biciclo [3.2.1]octano. Un ejemplo particular de sistema de anillo puenteado es el grupo 1-aza-biciclo [2.2.2]octano-3-il.

En donde aquí se hace referencia a grupos carbocíclicos y heterocíclicos, los anillos carbocíclicos o heterocíclicos pueden ser a menos que se indique otra cosa en el contexto, no sustituidos o sustituidos por uno o mas grupos sustituyentes R^{10} seleccionados de halógeno, hidróxi, trifluorometil, ciano, nitro, carbóxi, amino,

mono- óxi-hidrocarbilamino C_{1-4}, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R^b se selecciona de hidrogeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de hidróxi, óxo, halógeno, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono-odi-hidrocarbilamino C_{1-4}, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo y en donde uno o mas átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-8} puede opcionalmente ser reemplazado por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

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

X^1 es O, S o NR^c

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

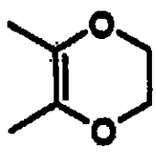
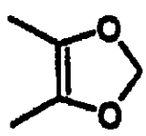
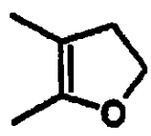
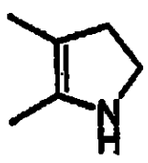
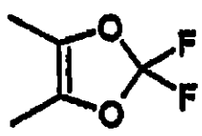
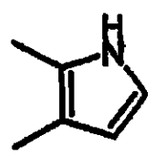
En donde el grupo sustituyente R^{10} comprende o incluye un grupo carbocíclico y heterocíclico, dicho grupo heterocíclico o carbocíclico puede estar no sustituido o puede estar sustituido en si mismo con uno o mas de otros grupos sustituyentes R^{10}. En un sub-grupo de compuestos de fórmula (I) tales otros grupos sustituyentes R^{10} pueden incluir grupos carbocíclicos o heterocíclicos, los cuales típicamente no están sustituidos en si mismos. En otro sub-grupos de compuestos de la Fórmula (I), dichos otros sustituyentes no incluyen grupos carbocíclicos o

heterocíclicos sino que de otra manera se seleccionan de la lista de grupos que esta mas abajo con la definición de R^{10}.

Los sustituyentes R^{10} se pueden seleccionar tal que ellos contengan no mas de 20 átomos sin hidrogeno, por ejemplo, no mas de 15 átomos sin hidrogeno, e.g. no mas de 12 u 11, o 10, o 9, u 8, o 7, o 6, o 5 átomos sin hidrogeno.

En donde los grupos carbocíclico y heterocíclico tienen un par de sustituyentes sobre los átomos del anillo adyacente, los dos sustituyentes pueden estar unidos de tal manera que forman un grupo cíclico. Así, dos grupos R^{10} adyacentes, junto con los átomos de carbono o los heteroátomos a los cuales ellos están unidos pueden formar un anillo heteroarilo de 5 miembros o un anillo heterocíclico o carbocíclico no aromático de 5- o 6- miembros, en donde dichos grupos heteroarilo y heterocíclico contienen hasta 3 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de R, O y S. por ejemplo un par adyacente de sustituyentes sobre átomos de carbono adyacentes de un anillo pueden estar unidos vía uno o mas heteroátomos y opcionalmente grupos alquileno sustituidos para formar un grupo unido óxa-, dióxa-, aza-, diaza- o óxa-aza-cicloalquilo.

Ejemplos de tales grupos sustituyentes incluyen:

Ejemplos de sustituyentes halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Particularmente se prefieren el flúor y el cloro.

En la definición de los compuestos de la fórmula (I) anterior y como se usa de aquí en adelante, el término "hidrocarbilo" es un término genérico que abarca grupos alifáticos, alicíclicos y aromáticos que tienen un esqueleto carbonado que consiste de átomos de carbono e hidrogeno, excepto donde se señale otra cosa.

En ciertos casos como aquí se definió uno o más átomos de carbono que forman el esqueleto carbonado se pueden reemplazar por un átomo específico o grupo de átomos.

Ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, aril carbocíclico, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, y grupos aralquilo, aralquenilo y aralquinilo carbocíclicos. Tales grupos pueden estar no sustituidos o, donde se señale, sustituido por uno o más sustituyentes como se definieron aquí. Los ejemplos y preferencias expresadas mas adelante aplican a cada uno de los grupos sustituyentes hidrocarbilo o grupos sustituyentes que contienen hidrocarbilo referidos en las varias definiciones de sustituyentes para compuestos de la fórmula (I) a menos que el contexto indique otra cosa.

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

Generalmente a manera de ejemplo, los grupos hidrocarbilo pueden tener hasta ocho átomos de carbono, a menos que el contexto indique otra cosa. En el sub-conjunto de grupos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, son ejemplos particulares los grupos hidrocarbilo C_{1-8}, tales como grupos hidrocarbilo C_{1-4} (e.g. grupos hidrocarbilo C_{1-3} o grupos hidrocarbilo C_{1-2})., ejemplos específicos son aquellos en los que cualquier valor individual o combinación de valores se selecciona de grupos hidrocarbilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 y C_8.

El término "alquilo" cubre ambos grupos alquilo de cadena lineal y cadena ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metil, útil, propil, isopropil, n-butil,

isobutil, ter-butil, n-pentil, 2-pentil, 3-pentil, 2-metil butil, 3-metil butil y n-hexil y sus isómeros. Dentro del subconjunto de grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, son ejemplos particulares los grupos alquilo C_{1-6}, tales como grupos alquilo C_{1-4} (e.g. grupos alquilo C_{1-3} o grupos alquilo C_{1-2}).

Ejemplos de grupos cicloalquilo son aquellos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano. Dentro del sub-conjunto de grupos cicloalquilo el grupo cicloalquilo tendrá de 3 a 8 átomos de carbono, ejemplos particulares son los grupos cicloalquilo C_{3-6}.

Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a etenil (vinil),. 1-propenil, 2-propenil (alil), isopropenil, butenil, buta-1,4-dienil, pentenil y hexenil. Dentro del sub-conjunto de grupos alquenilo el grupo alquenilo tendrá de 2 a 8 átomos de carbono, ejemplos particulares que están en los grupos alquenilo C_{2-6}, tales como grupos alquenilo C_{2-4}.

Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopendienilo y ciclohexenilo. Dentro del sub-conjunto de grupo cicloalquenilo los grupos cicloalquenilo tienen de 3 a 8 átomos de carbono, y ejemplos particulares son los grupos cicloalquenilo C_{3-6}.

Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, grupos etinilo y 2-propinilo (propalgilo) dentro del sub-conjunto de grupos alquinilo que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, ejemplos particulares son los grupos alquinilo C_{2-6}, tales como grupos alquinilo C_{2-4}.

Ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenilo sustituidos y no sustituidos.

Ejemplos de grupos cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo carbocíclico, aralquenilo y aralquinilo incluyen grupos fenetilo, bencilo, estirilo, feniletinilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo y ciclopentenilmetilo.

Cuando esta presente, y donde se señale, un grupo hidrocarbilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de hidróxi, óxo, alcóxi, carbóxi, halógeno, ciano, nitro, amino, mono-odi-hidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 3 a 12 miembros (típicamente de 3 a 10 y mas usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno tal como flúor. Así, por ejemplo, el grupo hidrocarbilo sustituido puede ser un grupo fluorado parcialmente o perfluorado tal como difluorometilo o trifluorometlo. En una incorporación los

sustituyentes preferidos incluyen grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo, mas usualmente 3, 4, 5 o 6 miembros de anillo.

Donde se señale, uno o mas átomos de carbono de un grupo hidrocarbilo puede estar opcionalmente reemplazado por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$ (o un sub-grupo de estos) en donde X^1 y X^2 son como se definió aquí antes, proporcionados tal que por lo menos un átomo de carbono del grupo hidrocarbilo permanezca. Por ejemplo, se pueden reemplazar 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono del grupo hidricarbilo por uno de los átomos o grupos listados, y los átomos que reemplazan o grupos pueden ser el mismo o diferentes. En general el número lineal o átomos de carbono del esqueleto carbonado reemplazados corresponderán al número lineal o átomos del esqueleto carbonado en el grupo que los reemplaza. Ejemplos de grupos en los cuales uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo han sido reemplazados por un átomo o grupo de reemplazo como se definió antes incluye éteres y tioéteres (C reemplazada por O ó S), amidas, esteres, tioamidas y tioésteres (C–C reemplazados por $X^1C(X^2)$ o $C(X^2)X^1$), sulfonas y sulfóxidos (C reemplazado por SO o SO_2) aminas (C reemplazado por NR^c). Otros ejemplos incluyen ureas, carbonatos y carbamatos (C-C-C reemplazadas por $X^1C(X^2)X^1$.

Donde el grupo amino tiene dos sustituyentes hidrocarbilo, ellos pueden, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, y opcionalmente con otro heteroátomo

tal como nitrógeno, azufre, u oxigeno, unirse para formar una estructura de anillo de 4 a 7 miembros de anillo, mas usualmente de 5 a 6 miembros de anillo.

El término "aza-cicloalquilo" como aquí se usa se refiere a un grupo cicloalquilo en el cual uno de los carbonos miembro del anillo ha sido reemplazada por un átomo de nitrógeno. Así ejemplos de grupos aza-cicloalquilo incluyen piperidina y pirrolidina. El término "óxa-cicloalquilo" como aquí se usa se refiere a un grupo cicloalquilo en el cual uno de los carbonos miembros del anillo ha sido reemplazado por un átomo de oxigeno. Así por ejemplo los grupos óxa-cicloalquilo incluyen el tetrahidrofurano y el tetrahidropirano. De manera análoga, los términos "diaza-cicloalquilo", "dióxa-cicloalquilo" y "aza-óxa-cicloalquilo" se refieren respectivamente a grupos cicloalquilo en los cuales dos carbonos miembros del anillo han sido reemplazados por dos átomos de nitrógeno, o por dos átomos de oxigeno o por un átomo de nitrógeno y un átomo de oxigeno.

La definición R^aR^b como aquí se usa bien sea en consideración a los presentes sustituyentes sobre una mitad carbocíclica o heterocíclica, o en consideración con los otros sustituyentes presentes en otros sitios sobre los compuestos de fórmula (I) incluyen compuestos *inter alia* en donde R^a se selecciona de un enlace, O, CO, OC(O), SC(O), $NR^cC(O)$, OC(S), SC(S), $NR^c(S)$, $OC(NR^c)$, $SC(NR^c)$, $NR^cC(NR^c)$, C(O), C(O)S, C(O) NR^c, C(S)O, C(S)S, C(S) NR^c, $C(NR^c)O$, $C(NR^c)S$, $C(NR^c)$ NR^c, OC(O)O, SC(O)O, $NR^cC(O)O$, OC(S)O, SC(S)O, $NR^cC(S)O$, $OC(NR^c)O$,

64
65

$SC(NR^c)O$, $NR^cC(NR^c)O$, $OC(O)S$, $SC(O)S$, $NR^cC(O)S$, $OC(S)S$, $SC(S)S$, $NR^cC(S)S$, $OC(NR^c)S$, $SC(NR^c)S$, $NR^cC(NR^c)S$, $OC(O)NR^c$, $SC(O)NR^c$, $NR^cC(O)NR^c$, $OC(S)NR^c$, $SC(S)NR^c$, $NR^cC(S)NR^c$, $OC(NR^c)NR^c$, $SC(NR^c)NR^c$, $NR^cC(NR^cNR^c)$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c y NR^cSO_2 donde R^c es como se definió aquí antes.

La mitad R^b puede ser hidrogeno o puede ser un grupo seleccionado de grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo (típicamente de 3 a 10 y mas usualmente de 5 a 10), y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido como se definió aquí antes. Ejemplos de grupos hidrocarbilo, carbocíclicos y heterocíclicos son según se definió antes.

Cuando R^a es O y R^b es un grupo hidrocarbilo C_{1-8}, R^a y R^b juntos forman un grupo hidrocarbilóxi. Los grupos hidrocarbilóxi preferidos incluyen hidrocarbilóxi saturado tal como alcóxi (e.g. alcóxi C_{1-8}, mas usualmente C_{1-4} tal como etóxi y metóxi, particularmente metóxi, cicloalcóxi (e.g. cicloalcóxi C_{3-8} tal como ciclopropilóxi, ciclobutilóxi, ciclopentilóxi, y ciclohexilóxi) y cicloalquilalcóxi (e.g. C_{3-8} cicloalquil-C_{1-2} alcóxi tal como ciclopropilmetóxi).

Los grupos hidrocarbilóxi pueden estar sustituidos por varios sustituyentes como se definió aquí. Por ejemplo los grupos alcóxi pueden estar sustituidos por halógeno (e.g. como en el difluorometóxi y el trifluorometóxi), hidróxi (e.g. como en

el hidroxietóxi) alcóxi C_{1-2} (e.g. como en el metoxietóxi), hidróxi-alquilo C_{1-2} (como en el hidroxietoxietóxi) o un grupo cíclico (e.g. un grupo cicloalquilo o un grupo heterocíclico no aromático como se definió aquí antes). Ejemplos de grupos alcóxi que presentan grupos heterocíclicos no aromáticos como un sustituyente son aquellos en los cuales el grupo heterocíclico es una amina cíclica saturada tal como la morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, alquil C_{1-4}-piperazinas, cicloalquil C_{3-7}-piperazinas, tetrahidropirano o tetrahidrofurano y el grupo alcóxi es un grupo alcóxi C_{1-4} mas típicamente un grupo alcóxi C_{1-3} tal como metóxi, etóxi o n-propóxi.

Los grupos alcóxi sustituidos por un grupo monociclico tal como pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina y derivados N-sustituidos de estos tales como N-bencilo, N-acil C_{1-4} y N-alcoxicarbonilo C_{1-4}. Ejemplos particulares incluyen pirrolidinoetóxi, piperidinoetóxi y piperazinoetóxi.

Cuando R^a es un enlace y R^b es un grupo hidrocarbilo C_{1-8}, ejemplos de grupos hidrocarbilo R^a-R^b son como se definieron aquí antes. Los grupos hidrocarbilo pueden ser grupos saturados tales como cicloalquilo y alquilo y ejemplos particulares de tales grupos incluyen metilo, etilo, y ciclopropilo. Los grupos hidrocarbilo (e.g. alquilo) pueden estar sustituidos por varios grupos y átomos como se definió aquí antes. Ejemplos de grupos alquilo incluye grupos alquilo sustituidos por uno o mas átomos de halógeno tal como flúor o cloro 8los ejemplos

particulares incluyen bromoetilo, cloroetilo y trifluorometilo), o hidróxi (e.g. hidroximetilo e hidroxietilo), aciloxi C_{1-8} (e.g. acetoximetilo y benciloximetilo), amino y mono- y dialquilamino (e.g. aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminoetilo y ter-butilaminometil), alcóxi (e.g. alcóxi C_{1-2} tal como metóxi, como en el metoxietilo) y grupos cíclicos tales como grupos cicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo y grupos heterocíclicos no aromáticos como se definieron aquí antes).

Ejemplos particulares de grupos alquilo sustituidos por un grupo cíclico son aquellos en donde el grupo cíclico es una amina cíclica saturada tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, alquil C_{1-4}-piperazinas, cicloalquil C_{3-7}-piperazinas, tetrahidropirano o tetrahidrofurano y el grupo alquilo es un grupo alquilo C_{1-4}, mas típicamente un grupo alquilo C_{1-3} tal como metilo, etilo, o n-propilo. Ejemplos específicos de grupos alquilo sustituidos por un grupo cíclico incluyen pirrolidinometilo, pirrolidinopropilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, morfolinopropilo, piperidinilmetilo, piperazinometilo y formas N-sustituidas de estos como se define aquí.

Ejemplos particulares de grupos alquilo sustituidos por grupos arilo y heteroarilo incluyen grupos bencilo y piridilmetilo.

Cuando R^a es SO_2NR^c, R^b puede ser, por ejemplo, hidrogeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Ejemplos de R^a-R^b donde R^a es SO_2NR^c, incluyen grupos aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-4} y dialquilaminosulfonilo C_{1-4} y sulfonamidas formadas a partir de un grupo amino cíclico tal como piperidina, morfolina, pirrolidina o una piperazina opcionalmente N-sustituida tal como N-metilpiperazina

Ejemplos de grupos R^a-R^b donde R^a es SO_2NR^c, incluyen grupos alquilsulfonilo , heteroarilsulfonilo y arilsulfonilo, particularmente grupos arilo y heteroarilo monocíclicos. Ejemplos particulares incluyen metilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

Cuando R^a es NR^c, R^b puede ser, por ejemplo hidrogeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, o un grupo carbocíclico o heterocíclico. Ejemplos de R^a-R^b donde R^a es NR^c, incluyen amino, alquilamino C_{1-4} (e.g. metilamino, etilamina, propilamino, isopropilamino, ter-butilamino), dialquilamino -C_{1-4} (e.g. dimetilamino y dietilamino) y cicloalquilamino (e.g. ciclopropilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino).

Incorporaciones específicas de y preferencias para X, Y, A, R^a, R^1 a R^4, y R^{10}

X

74
69

En la fórmula (I), X es un grupo R^1-A-NR^4- o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros.

En una incorporación X es un grupo R^1-A-NR^4-.

En otra incorporación, X es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros.

A

En la fórmula (I), A es un enlace, C=O, NR^9(C=O) o O(C=O). se apreciara que la mitad R^1-A-NR^4 unida a la posición 4 del anillo pirazol puede tomar por lo tanto la forma de una amina R^1- NR^4, una amida R^1-C(=O)NR^4, una urea R^1-NR^9C(=O) NR^4 o un carbamato R^1-OC(=O)NR^4.

En un grupo preferido de compuestos de la invención, A es C=O y por lo tanto el grupo R^1-A-NR^4 toma la forma de una amida R^1-C(=O)NR^4, en otro grupo de compuestos de la invención A es un enlace y por lo tanto el grupo R^1-A-NR^4 toma la forma de una amina R^1- NR^4.

R^4

R^4 es hidrogeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (e.g. flúor), hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi).

El número de sustituyentes sobre el grupo hidrocarbilo variara típicamente de acuerdo con la naturaleza del sustituyente. Por ejemplo, cuando el sustituyente es halógeno, abra de uno a tres átomos de halógeno presentes, preferiblemente dos o tres. Donde el sustituyente es hidroxilo o un grupo alcóxi, típicamente abra solamente un único sustituyente presente.

R^4 preferiblemente es hidrogeno o alquilo C_{1-3}, mas preferiblemente hidrogeno o metilo y aun mas preferiblemente es hidrogeno.

R^9

R^9 es hidrogeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi).

Cuando R^9 es hidrocarbilo C_{1-4} sustituido por hidroxilo o alcóxi C_{1-4}, típicamente solo estará uno de tales sustituyentes presentes.

Preferiblemente R^9 es hidrogeno o alquilo C_{1-3}, mas preferiblemente hidrogeno o metilo y aun mas preferiblemente R^9 es hidrogeno.

R^2

R^2 es hidrogeno, halógeno, alcóxi C_{1-4} o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o alcóxi C_{1-4}.

Cuando R^2 es halógeno, preferiblemente este se selecciona entre cloro y flúor y mas preferiblemente es flúor.

Cuando R^2 es alcóxi C_{1-4} este puede ser, por ejemplo, alcóxi C_{1-3}, mas preferiblemente alcóxi C_{1-2} y aun mas preferiblemente metóxi.

Cuando R_2 es un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, el grupo hidrocarbilo es preferiblemente un grupo hidrocarbilo C_{1-3}, mas preferiblemente un grupo hidrocarbilo C_{1-2}, por ejemplo un grupo metilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales para el grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido son seleccionados preferiblemente entre flúor, hidroxilo y metóxi.

El número de sustituyentes opcionales sobre el grupo hidrocarbilo variara típicamente de acuerdo con la naturaleza del sustituyente. Por ejemplo, cuando el sustituyente es halógeno, podrán estar presentes de uno a tres átomos de halógeno, preferiblemente dos o tres, cuando el sustituyente es hidroxilo o metóxi, típicamente solo estará presente un único sustituyente.

Los grupos hidrocarbilo que constituyen R^2 preferiblemente son grupos hidrocarbilos saturados. Ejemplos de grupos hidrocarbilos saturados incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y ciclopropilo.

En una incorporación, R^2 es hidrogeno, halógeno, alcóxi C_{1-4} o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o alcóxi C_{1-4}.

En otra incorporación, R^2 es hidrogeno , flúor, cloro, metóxi o un grupo hidrocarbilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por flúor, hidroxilo o metóxi.

En una incorporación preferida R^2 es hidrogeno o metilo, mas preferiblemente hidrógeno.

R^1

R^1 es hidrogeno, un grupo carbocílico o heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo, o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno (e.g. flúor), hidróxi, hidrocarbilóxi C_{1-4}, amino, mono-odi-hidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y en donde 1 o 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo opcionalmente pueden ser reemplazados por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO_2. Ejemplos de grupos carbocíclicos o heterocíclicos y grupos hidrocarbilo y

preferencias generales para tales grupos son según se describió antes en la sección de Preferencias Generales y Definiciones, y según se describe mas abajo.

En una incorporación, R^1 es un grupo arilo o heteroarilo.

Cuando R^1 es un grupo heteroarilo, los grupos heteroarilos particulares incluyen grupos heteroarilo monocíclicos que contienen hasta tres heteroátomos miembros de anillo seleccionados de O, S y N, y grupos heteroarilo bicíclicos que contienen hasta 2 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de O, S y N en donde ambos anillos son aromáticos.

Ejemplos de tales grupos incluyen furanilo (e.g. 2-furanilo o 3-furanilo), indolilo (e.g. 3-indolil, 6-indolil), 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil (e.g. 2,3 dihidrobenzo [1,4] dioxin -5-il), pirazolil (e.g. pirazol-5-il) pirazol [1,5-a]piridinil (e.g. pirazol [1,5-a] piridina-3-il), oxazolil (e.g.), isoxazolil (e.g. isoxazol-4-il), piridil (e.g. 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil), quinolinil (e.g. 2-quinilinil), pirrolil (e.g. 3-pirrolil), inidazolil y tienil (e.g. 2-tienil, 3-tienil).

Un sub-grupo de los grupo R^1 heteroarilo consiste de furanilo (e.g. 2-furanilo o 3-furanilo), indolil, oxazolil, isoxazolil, piridil, quinolinil, pirrolil, inidazolil y tienil.

Los grupos R^1 preferidos son los grupos fenilo.

El grupo R^1 puede ser un grupo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido en el cual uno o mas sustituyentes se pueden seleccionar del grupo R^{10} como se definió aquí antes. En una incorporación, los sustituyentes sobre R^1 se pueden seleccionar del grupo R^{10a} que consiste de halógeno, hidróxi, trifluorometil, ciano, nitro, carbóxi, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^3C(X^4)$, $C(X^4)X^3$, $X^3C(X^4)X^3$, S, SO o SO_2 y R^b se selecciona de hidrogeno y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de hidróxi, óxo, halógeno, ciano, nitro, carbóxi y grupos heterocíclicos o carbocíclicos no aromáticos monocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros de anillo, en donde uno o mas átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente puede ser reemplazado O, S, SO, SO_2, $X^3C(X^4)$, $C(X^4)X^3$ o $X^3C(X^4)X^3$; X^3 es O o S; y X^4 es =O o =S.

Cuando los grupos carbocíclicos y heterocíclicos tienen un par de sustituyentes sobre átomos adyacentes en el anillo, los dos sustituyentes se pueden unir de tal manera que forman un grupo cíclico. Así, dos grupos R^{10} adyacentes, junto con los átomos de carbono o heteroátomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo heteroarilo de 5 miembros o un anillo heterocíclico o carbocíclico no aromático en numero de 5 o 6 miembros, en donde dichos grupos hetaroarilo y heterocíclicos contiene hasta 3 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de N, O y S. en particular los dos grupos R^{10} adyacentes, junto con los átomos de

carbono o heteroátomos a los cuales están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico no aromático de 6 miembros, que contiene hasta 3, en particular 2, heteroátomos miembros de anillo seleccionados de N, O y S. mas particularmente los dos grupos R^{10} adyacentes pueden formar un anillo heterocíclico no aromático de 6 miembros que contiene 2 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de N, u O tal como dioxano e.g. [1,4dioxano]. En una incorporación R^1 es un grupo carbocíclico e.g. fenilo que tiene un par de sustituyentes sobre los átomos del anillo adyacentes unidos de tal manera que forman un grupo cíclico e.g. para formar 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina.

Mas particularmente los sustituyentes sobre R^1 se pueden seleccionar de halógeno, hidróxi, trifluorometil, un grupo R^a-R^b donde R^a es un enlace u O, y R^b selecciona de hidrogeno y un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno (preferiblemente flúor) y carbocíclicos saturados de 5 y 6 miembros. Y grupos heterocíclicos, (por ejemplo grupos que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N tales como piperidina no sustituida, pirrolidino, morfolino, piperazino, (N-metilpiperazino).

El grupo R^1 puede estar sustituido por más de un sustituyente. Así, por ejemplo, podrá tener 1 o 2 o 3 o 4 sustituyentes. En una incorporación en donde R^1 es un anillo de seis miembros (e.g. un anillo carbocíclico tal como un anillo fenilo), podrá

tener 1, 2 o 3 sustituyentes y pueden estar localizados en las posiciones 2-, 3-, 4- o 6- alrededor del anillo. A manera de ejemplo, un grupo fenilo R^1 puede ser 2-mono-sustituido, 3-mono-sustituido, 2,6-di-sustituido, 2,3--di-sustituido, 2,4-di-sustituido, 2,5-di-sustituido, 2,3,6-tri-sustituido o 2,4,6-tri-sustituido, mas particularmente un grupo R^1 fenilo puede ser nomo-sustituido en la posición 2 o di-sustituido en las posiciones 2- y 6- con sustituyentes seleccionados de flúor, cloro y R^a-R^b, en donde R^a es O y R^b es alquilo C_{1-4} (e.g. metilo o etilo) en una incorporación, se prefiere el flúor como sustituyente. En otra incorporación, los sustituyentes preferidos de seleccionan de flúor, cloro y metóxi.

Ejemplos particulares de grupos R^1 no aromáticos incluyen grupos cicloalquilo monocíclicos no sustituidos o sustituidos (por uno o mas grupos R^{10}). Ejemplos de tales grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; más típicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, particularmente ciclohexilo.

Otros ejemplos de grupos R^1 no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos no sustituidos o sustituidos (por uno o mas grupos R^{10}) que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, típicamente de 4 a 12 miembros de anillo, y mas usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 heteroátomos miembros de anillo (mas

usualmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos miembros de anillo) típicamente seleccionados de nitrógeno, oxigeno y azufre.

Cuando el azufre esta presente, este puede, donde la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permiten, existir como –S-, -S(O)- o $-S(O)_2-$.

Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, mitades éter cíclicas (e.g. como en el tetrahidrofurano y el dioxano), mitades tioéterciclicas (e.g. como en el tetrahidrotiofeno y ditiano), mitades aminas cíclicas (e.g. como en la pirrolidina), amidas cíclicas (e.g. como en la pirrolidona), esteres cíclicos (e.g. como en la butirolactona), tioamidas cíclicas y tioésteres, sulfonas cíclicas (e.g. como en el sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de estas (e.g. morfolina y tiomorfolina y sus S-óxidos y S,S-dióxidos).

En un sub-conjunto de grupos R^1 heterocíclicos los grupos heterocíclicos contienen mitades éter cíclicas (e.g. como en el tetrahidrofurano y el dioxano), mitades tioéterciclicas (e.g. como en el tetrahidrotiofeno y ditiano), mitades aminas cíclicas (e.g. como en la pirrolidina), sulfonas cíclicas (e.g. como en el sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de estas (e.g. morfolina).

Ejemplos de grupos R^1 heterocíclicos no aromáticos monocíclicos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5-, 6- y 7- miembros tales como morfolina, piperidina (e.g. 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil y 4-piperidinil), pirrolidina (e.g. 1-pirrolidinil, 2—pirrolidinil y 3-pirrolidinil,), pirrolidona, pirano (2H-pirano o 4H-pirano) dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihirdotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (e.g. 4-tetrahidropiranil), imidazolina, imidazolidinona, óxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina. Otros ejemplos incluyen tio morfolina y su S-oxido y S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina). Aun otros ejemplos incluyen N-alquil piperidinas tales como N-metil piperidina.

Un sub-grupo de grupos R^1 heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5-, 6- y 7- miembros sustituido o no sustituidos (por uno o mas grupos R^{10}) tales como morfolina, piperidina (e.g. 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil y 4-piperidinil), pirrolidina (e.g. 1-pirrolidinil, 2—pirrolidinil y 3-pirrolidinil,), pirrolidona, piperazina y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina, en donde un sub-conjunto particular consiste de pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y N-piperazina.

En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S, S-dióxido, piperazina, N-alquil piperazinas y N-alquil piperidinas.

Otro sub-conjunto particular de grupos heterocíclicos consiste de pirrolidina, piperidina, morfolina y N-alquil piperazinas, y opcionalmente, N-metil piperazina y tiomorfolina.

Cuando R^1 es un grupo hidrocarbilo C_{1-8} sustituido por un grupo carbocíclico o heterocíclico, los grupos carbocíclico y heterocíclico pueden ser aromáticos o no aromáticos y se pueden seleccionar de los ejemplos de tales conjuntos de grupos descritos antes aquí. El grupo hidrocarbilo sustituido típicamente es un grupo hidrocarbilo C_{1-4} saturado tal como un grupo alquilo, preferiblemente un grupo CH_2 o un CH_2CH_2. en donde el grupo hidrocarbilo sustituido es un grupo hidrocarbilo C_{2-4}, uno de los átomos de carbono y sus átomos de hidrogeno asociados se pueden reemplazar por un grupo sulfonilo, por ejemplo como en la mitad SO_2CH_2.

Cuando el grupo carbocíclico heterocíclico unido al grupo hidrocarbilo C_{1-8} aromático, ejemplos de tales grupos incluye grupos arilo monocíclicos y grupos heteroarilo monocíclicos que contienen hasta cuatro heteroátomos miembros de anillo seleccionados de O, S y N, y grupos heteroarilo bicíclicos que contienen hasta 2 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de O, S y N y en donde ambos anillos son aromáticos.

Ejemplos de tales grupos son según se describió antes en la sección de "Preferencias Generales y Definiciones".

Ejemplos particulares de tales grupos incluyen furanil (e.g. 2-furanil o 3-furanil); indolil, oxazolil, isoxazolil, piridil, quinolinil, pirrolil, imidazolil y tienil.

Ejemplos particulares de grupos arilo y heteroarilo como sustituyente para grupos hidrocarbil C_{1-8} incluyen fenil, imidazolil, tetrazolil, triazolil, indolil, 2-furanil, 3-furanil, pirrolil y tienil. Tales grupos pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes R^{10} o R^{10a} como aquí se define.

Cuando R^1 es un grupo hidrocarbilo C_{1-8} sustituido por un grupo carbocíclico no aromático o heterocíclico, el grupo no aromático o heterocíclico puede ser un grupo seleccionado de las listas de tales grupos descritas antes aquí. Por ejemplo, los grupos no aromáticos pueden ser un grupo monociclico de 4 a 7 miembros de anillo, e.g. 5 a 7 miembros de anillo, y típicamente contiene de 0 a 3, mas típicamente de 0, 1 o 2 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de O, S y N. Cuando el grupo cíclico es un grupo carbocíclico, este puede ser adicionalmente seleccionado de grupos monocíclicos que tienen 3 miembros de anillo. Ejemplos particulares incluyen grupos cicloalquilo monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y grupos heterocíclicos monocíclicos de 5- 6- y 7- miembros tales como morfolina,

piperidina (e.g. 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil y 4-piperidinil), pirrolidina (e.g. 1-pirrolidinil, 2-pirrolidinil, 3-pirrolidinil), pirrolidona, piperazina y N-alquil piperazina, tales como N-metil piperazina. En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y N-metil piperazina.

Cuando R^1 es un grupo hidrocarbilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, el grupo hidrocarbilo puede ser como se definió antes aquí, y preferiblemente es hasta de 4 átomos de carbono en longitud, mas usualmente hasta de 3 átomos de carbono en longitud, por ejemplo 1 o 2 átomos de carbono en longitud.

En una incorporación, el grupo hidrocarbilo es saturado y puede ser cíclico o cíclico, por ejemplo cíclico. Un grupo hidrocarbilo saturado cíclico (i.e. un grupo alquilo) puede ser de cadena lineal o un grupo alquilo ramificado.

Ejemplos de grupos R^1 alquilo de cadena lineal incluyen metil, útil, propil y butil.

Ejemplos de grupos R^1 alquilo de cadena ramificada incluyen isopropil, isobutil, ter-butil y 2,2-dimetilpropilo.

En una incorporación el grupo hidrocarbilo es un grupo saturado lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, mas usualmente de 1 a 4 átomos de carbono, por

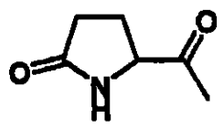
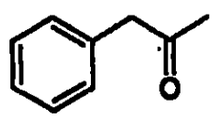
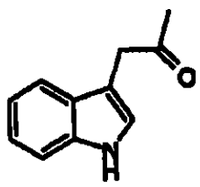
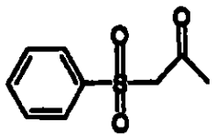
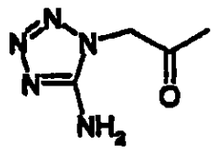
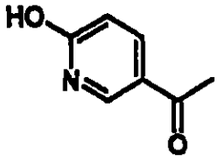
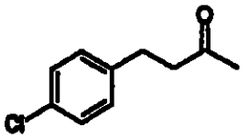
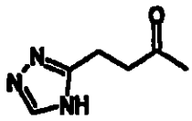
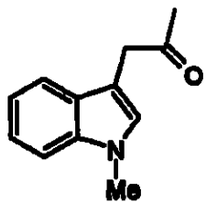
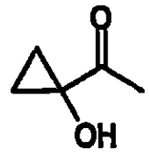
ejemplo de 1 a 3 átomos de carbono, e.g. 1,2 o 3 átomos de carbono. Cuando el grupo hidrocarbilo esta sustituido ejemplos particulares de tales grupos son grupos metilo y etilo sustituidos (e.g. por un grupo carbocíclico o heterocíclico).

Un grupo R^1 hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente puede estar sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno (e.g. flúor) hidróxi, hidrocarbilóxi C_{1-4}, amino, mono- o di- dihidrocarbilamino C_{1-4} y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y en donde 1 o 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo opcionalmente se puede reemplazar por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO, So_2. sustituyentes particulares para el grupo hidrocarbilo incluyen hidróxi, cloro, flúor (e.g. como en el trifluorometilo), metóxi, etóxi, amino, metilamino y dimetilamino, siendo los sustituyentes preferidos hidróxi y flúor.

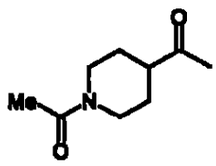
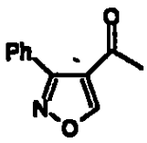
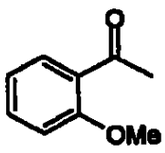
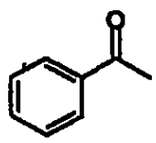
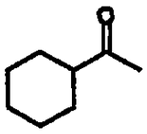
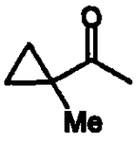
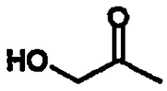
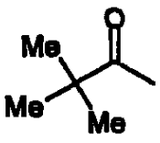
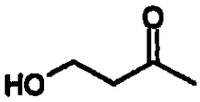
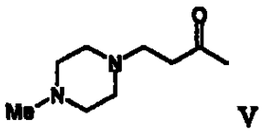
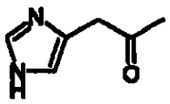
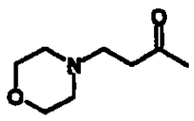
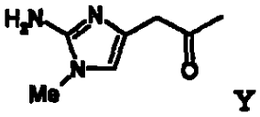
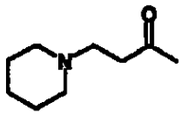
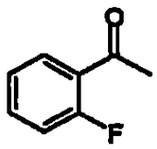
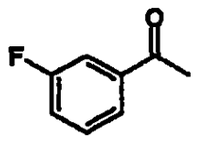
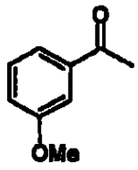
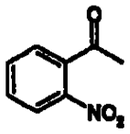
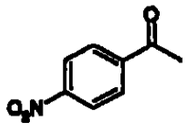
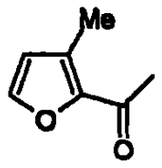
Cuando A es C=O, los grupos R^1-CO particulares son los grupos de la Tabla 1 mas abajo.

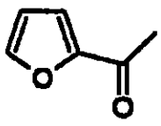
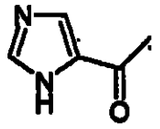
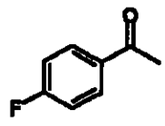
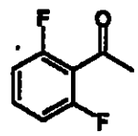
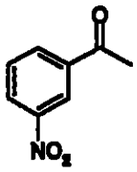
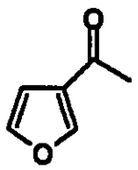
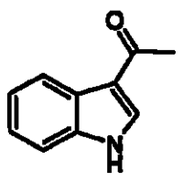
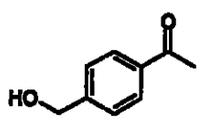
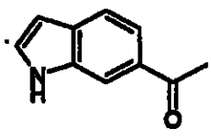
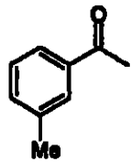
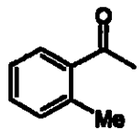
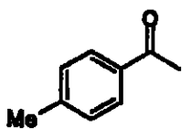
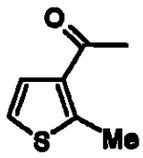
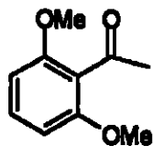
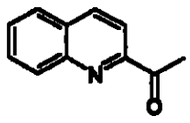
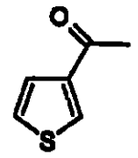
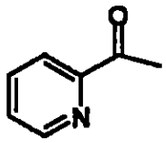
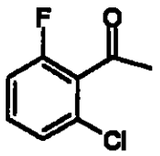
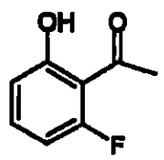
En la Tabla 1, el punto de unión del grupo al átomo de nitrógeno del grupo pirazol-4-amino se representa por el enlace sencillo Terminal que se extiende desde el grupo carbonilo. Así, a manera de ilustración, el grupo B en la Tabla es el grupo trifluoroacetilo, el grupo D en la Tabla es fenilacetilo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

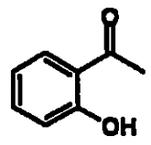
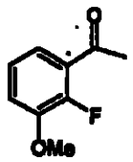
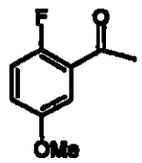
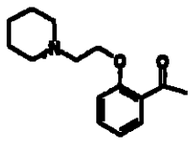
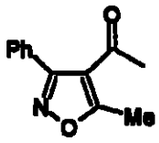
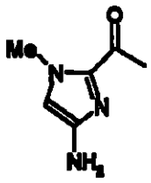
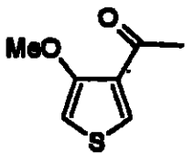
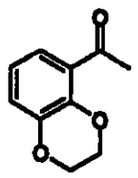
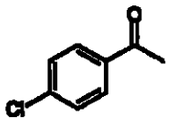
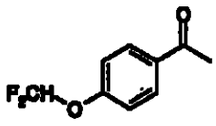
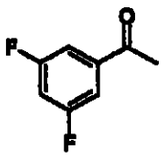
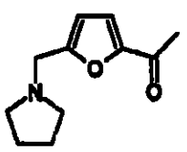
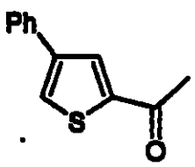
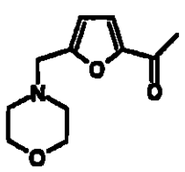
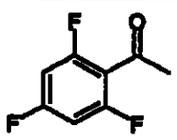
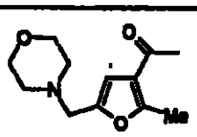
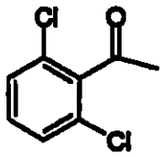
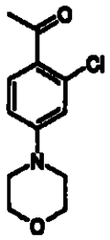
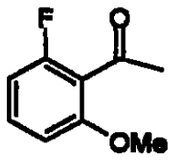
Tabla 1 – Ejemplos del grupo R^1 - CO

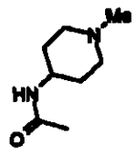
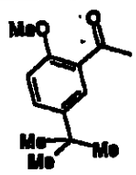
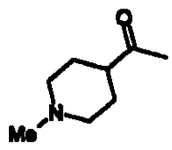
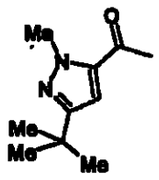
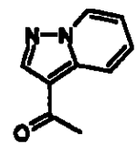
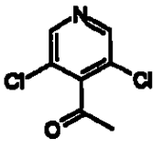
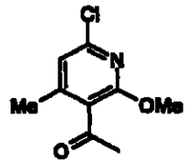
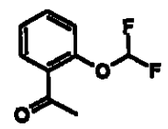
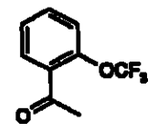
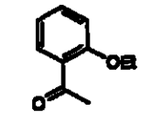
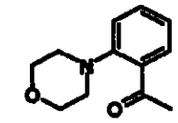
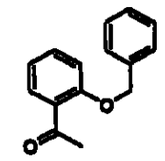
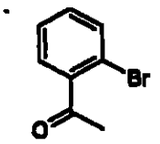
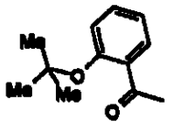
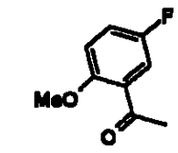
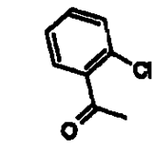
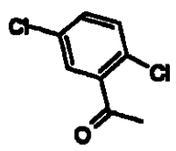
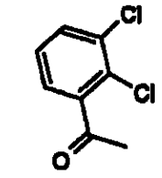
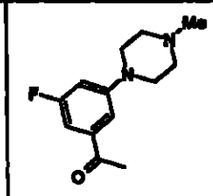
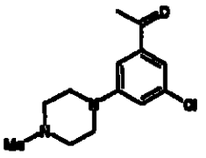
CH_3-C(=O)- A	CF_3-C(=O)- B	 C	 D
 E	 F	 G	 H
 I	 J	 K	 L

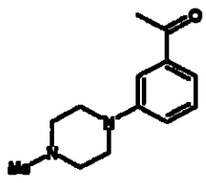
86
84

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

 AG	 AH	 AI	 AJ
 AK	 AL	 AM	 AN
 AO	 AP	 AQ	 AR
 AS	 AT	 AU	 AV
 AW	 AX	 AY	 AZ

 BA	 BB	 BC	 BD
 BE	 BF	 BG	 BH
 BI	 BJ	 BK	 BL
 BM	 BN	 BO	 BP
 BQ	 BR	 BS	 BT

 BU	 BV	 BW	 BX
 BY	 BZ	 BAA	 BAB
 BAC	 BAD	 BAE	 BAF
 BAG	 BAH	 BAI	 BAJ
 BAK	 BAL	 BAM	 BAN

 BAO			

Un sub-grupo de grupos R^1-CO consiste de los grupos A a BF de la Tabla 1 anterior.

Otro sub-grupo de los grupos R^1-CO consiste de los grupos A a BS de la Tabla 1 anterior.

Un conjunto de grupos preferidos R^1-CO consiste de los grupos J, AB, AH, AJ, AL, AS, AX, AY, AZ, BA, BB, BD, BH, BL, BQ, BS y BAI.

Otro conjunto de grupos preferidos R^1-CO consiste de los grupos J. AB, AH, AJ, AL, AS, AX, AY, AZ, BA, BB, BD, BH, BL, BQ y BS.

Los grupos más preferidos R^1-CO- con AJ, AX, BQ, BS y BAI

Un sub-conjunto de grupo R^1-CO- particularmente preferido consiste de AJ y BQ

Cuando X es R^1-A-NR^4 y A=O, y R^1 es un anillo fenilo que presenta un sustituyente en la posición 4, el sustituyente en la posición 4 preferiblemente es diferente de un grupo fenilo que tiene un grupo SO_2NH_2 o So_2Me en la posición orto.

En una incorporación general, R^1 puede ser otro grupo diferente de tetrahidroquinolina, cromano, cromeno, tiocromano, tiocromeno, dihidronaftaleno o tetrahidronaftaleno sustituido o no sustituido. Más particularmente, R^1 puede ser otro grupo diferente de tetrahidroquinolina, cromano, cromeno, tiocromano, tiocromeno, dihidronaftaleno o tetrahidronaftaleno sustituido o no sustituido unido por su anillo aromático a la mitad A-NR^4-.

En otra incorporación general, cuando R^1 es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, la mitad Y-R^3 puede ser otro diferente de hidrogeno, alquilo C_{1-10} no sustituido, cicloalquilo C_{5-10} no sustituido, fenilo no sustituido, alquilfenilo C_{1-10} o fenil-alquil C_{1-10} no sustituido.

En el contexto del grupo R^1-A-NR^4-, cuando R^1 es un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido y el grupo hidrocarbilo comprende o contiene un grupo alqueno sustituido o no sustituido, se prefiere que el doble enlace carbono-carbono del grupo alqueno no este directamente unido al grupo A.

También en el contexto del grupo R^1-A-NR^4-, cuando R^1 es un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido, el gripo hidrocarbilo puede ser otro grupo diferente de alqueno.

En otra incorporación general, cuando y es un enlace, R^3 es hidrogeno, A es CO y R^1 es un grupo fenilo sustituido, cada sustituyente sobre el grupo fenilo puede ser un grupo diferente de CH_2-$P(O)R^xR^y$ donde R^x y R^y se seleccionan cada uno de grupos alcóxi y fenilo.

Y

En los compuesto de la fórmula (I) Y es un enlace o una cadena alquileno de 1, 2 o 3 átomos de carbono de longitud.

El término "alquileno" tiene su significado habitual y se refiere a una cadena hidrocarbonada acíclica saturada divalente. La cadena hidrocarbonada puede ser ramificada o no ramificada. Cuando la cadena de alquileno es ramificada, esta puede tener uno o más cadenas laterales del grupo metilo. Ejemplos de grupos alquileno incluyen –CH_2-, -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2- $CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-, -CH_2-$CH(CH_3)$-, CH_2-$C(CH_3)_2$- y -$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)$-.

En otra incorporación, Y es un enlace.

En otra incorporación, Y es una cadena alquileno.

Cuando Y es una cadena alquileno, preferiblemente es no ramificada y mas particularmente contiene 1 o 2 átomos de carbono, preferiblemente un átomo de carbono. Así los grupos preferidos Y son $-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-$, siendo el grupo más preferido (CH_2)-.

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

En un sub-grupo de compuestos, Y es un enlace, CH_2, CH_2CH_2 o CH_2-$CH(CH_3)$.

$\underline{R^3}$

El grupo R^3 se selecciona de hidrogeno y grupos carbocíclico y heterocíclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo.

En un sub-grupo de compuestos Y es un enlace y R^3 es hidrogeno.

En otro sub-grupo de compuestos Y es una cadena alquileno como se definió antes aquí y R^3 es hidrogeno.

En un sub-grupo de compuestos, Y es un enlace o una cadena alquileno (e.g. un grupo $-(CH_2)-$) y R^3 es un grupo carbocíclico o heterocíclico.

En aun otro sub-grupo de compuestos, Y es un enlace y R^3 es un grupo carbocíclico o heterocíclico.

En aun otro sub-grupo de compuestos, Y es un enlace y R^3 es un grupo carbocíclico o heterocíclico.

Más aun en otro sub-grupo de compuestos, Y es una cadena alquileno (e.g. un grupo $-(CH_2)-$) y R^3 es un grupo carbocíclico o heterocíclico.

Los grupos carbocíclico y heterocíclico R^3 pueden ser arilo, heteroarilo, carbocíclico no aromático o heterocíclico no aromático y ejemplos de tales grupos se describen en detalle en la sección anterior de Preferencias Generales y Definiciones y como se describe más adelante.

Los grupos R^3 arilo preferidos son grupos fenilo no sustituidos y sustituidos.

Ejemplos de grupos R^3 heteroarilo incluyen grupos heteroarilos monocíclicos que contienen hasta 3 (mas preferiblemente hasta 2 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de O, S y N.

Los grupos heteroarilo preferidos incluyen anillos de 5 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos miembros de anillo y anillos de 6 miembros que contienen un único heteroátomo miembro de anillo, mas preferiblemente nitrógeno. Ejemplos particulares de grupos heteroarilo incluyen grupos piridilo, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, isoxazol, oxazol, furil y tiofeno no sustituidos o sustituidos.

Grupos heteroarilo particulares son los grupos piridilo no sustituidos y sustituidos, e.g. 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, especialmente los grupos 3 y 4 –piridilo. Cuando los grupos piridilo están sustituidos, ellos pueden presentar uno o mas sustituyentes, típicamente no mas de dos, y mas usualmente un sustituyente seleccionado, por ejemplo, de alquilo C_{1-4} (e.g. metilo), halógeno (e.g. flúor o cloro, preferiblemente cloro) y alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi). Los sustituyentes sobre el grupo piridilo además se pueden seleccionar de amino, monoalquilamino C_{1-4} y de alquilamino C_{1-4}, particularmente amino.

En una incorporación, cuando R^3 es un grupo arilo (e.g. fenilo) o heteroarilo, los sustituyentes sobre el grupo carbocíclico o heterocíclico se pueden seleccionar del grupo R^{10a} que consiste de halógeno, hidróxi, trifluorometil, ciano, grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen de 3 a 7 (típicamente 5 o 6 miembros de anillo, y un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2; y R a la vez se

selecciona de hidrogeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3 a 7 miembros de anillo y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de hidróxi, óxo, halógeno, ciano, nitro, carbóxi mono- o di- hidrocarbilamino C_{1-4} un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3 a 7 miembros de anillo y donde uno o mas átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente puede estar reemplazado O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; R^c, X^1 y X^2 son como se definieron antes aquí.

Ejemplos de grupos R^3 no aromáticos incluyen grupos cicloalquilo, óxa-cicloalquilo, aza-cicloalquilo, diaza-cicloalquilo, dióxa-cicloalquilo y aza-óxa-cicloalquilo opcionalmente sustituidos por (R^{10} o R^{10a}). otros ejemplos incluyen grupos aza-bicicloalqiolo C_{7-10} tales como 1-aza-biciclo [2.2.2]octan-3-il.

Ejemplos particulares de tales grupos incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, morfolina, tetrahidrofurano, piperidina y pirrolidina no sustituidos o sustituidos.

Un sub-conjunto de grupos R^3 no aromáticos consiste de grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidina y pirrolidina.

Los grupos no aromáticos pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos R^{10} o R^{10a} como se definió antes aquí.

Sustituyentes particulares para R^3 (e.g. (i) cuando R^3 es un grupo arilo o heteroarilo o (ii) cuando R^3 es un grupo no aromático) se seleccionan del grupo R^{10a} que consiste de halógeno, hidróxi, grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros de anillo y que contienen hasta 2 heteroátomos miembros de anillos seleccionados de O, N y S; y un grupo R^a-R^b donde R^a es un enlace, O, CO, CO_2, SO_2, NH, SO_2NH o $NHSO_2$; y R^b se selecciona de hidrogeno, un grupo carbocíclico heterocíclico con 3 a 6 miembros de anillo y que contiene hasta 2 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de O, N, y S; y un grupo hidrocarbilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de hidróxi, óxo, halógeno, carbóxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C_{1-4} un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3 a 6 miembros de anillo y que contiene hasta 2 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de O, N y S; y en donde 1 0 2 átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-6} opcionalmente puede ser reemplazado por O, S, SO, SO_2 o NH.

En una incorporación los grupos sustituyentes R^{10a} preferidos sobre R^3 (e.g. (i) cuando R^3 es un grupo arilo o heteroarilo o (ii) cuando R^3 es un grupo no aromático) incluye halógeno, un grupo R^aR^b donde R^a es un enlace, O, CO, $C(X^2)X^1$, y R^b se selecciona de hidrogeno, grupos heterocíclicos que tienen de 3 a

7 miembros de anillo y un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de hidróxi, carbóxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos heterocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo.

Los grupos sustituyentes R^{10a} particularmente preferidos sobre R^3 (e.g. (i) cuando R^3 es un grupo arilo o heteroarilo o (ii) cuando R^3 es un grupo no aromático) incluyen halógeno, especialmente flúor, alcóxi C_{1-3} tal como metóxi e hidrocarbilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por flúor, hidróxi (e.g. hidróximetilo) alcóxi C_{1-2} o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros tal como piperidino, morfolino, piperazino, y N-metil piperazino.

En otra incorporación, los sustituyentes para R^3 (sean aromáticos o no aromáticos) se seleccionan de:

- Halógeno (e.g. flúor y cloro)

- Alcóxi C_{1-4} (e.g. metóxi y etóxi) opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxi, alcóxi C_{1-2} y anillos heterocíclicos saturados de 5 y 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo los anillos heterocíclicos además opcionalmente sustituidos por uno o mas grupos C_{1-4} (e.g. metilo)

y en donde el S, cuando esta presente, puede estar presente como S, SO o SO_2,

- Alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxi, alcóxi C_{1-4}, amino, alquilsulfonilamino C_{1-4}, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros (e.g. ciclopropilo), fenilo (opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno, metilo, metóxi y amino) y anillos heterocíclicos saturados de 5 y 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo los anillos heterocíclicos además opcionalmente sustituidos por uno o mas grupos C_{1-4} (e.g. metilo) y en donde el S, cuando esta presente, puede estar presente como S, SO o SO_2;

- Hidróxi;

- Amino, mono-C_{1-4} alquilamino, di- C_{1-4}alquilamino, benziloxicarbonilamino y C_{1-4} alcóxicarbonilamino;

- Carbóxi y C_{1-4} alcoxicarbonilo;

- C_{1-4} alquilaminosulfonilo y C_{1-4} alquilsulfonilamino;

- C_{1-4} alquilsulfonilo;

- Un grupo O-Het^a o NH-et^a en donde Het^a es un anillo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S siendo los anillos heterocíclicos además opcionalmente sustituidos por uno o mas grupos C_{1-4} (e.g. metilo) y en donde el S, cuando esta presente, puede estar presente como S, SO o SO_2;

- Anillos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S siendo los anillos heterocíclicos además opcionalmente sustituidos por uno o mas grupos C_{1-4} (e.g. metilo) y en donde el S, cuando esta presente, puede estar presente como S, SO o SO_2;

- Óxo; y

- Anillos arilo y heteroarilo de 6 miembros que contiene hasta 2 nitrógenos miembro de anillo y que están sustituidos opcionalmente por uno o sustituyentes seleccionados de halógeno, metilo y metóxi.

En un sub-grupo de compuestos preferidos, R^3 es un grupo carbocíclico o heterocíclico R^{3a} seleccionado de fenilo; cicloalquilo C_{3-6}, anillos heterocíclicos aromáticos no saturados de 5 y 6 miembros que contienen hasta dos heteroátomos miembros de anillo seleccionados de N, O, S, y SO_2; anillos heteroarilo de 6 miembros que contienen uno, dos o tres nitrógenos miembros de anillo; y anillos heteroarilo de 5 miembros que tienen hasta 3 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de N, O y S; en donde cada grupo R^{3a} carbocíclico o heterocíclico esta opcionalmente sustituido por hasta cuatro, preferiblemente hasta tres, y mas preferiblemente hasta dos (e.g. uno), sustituyentes seleccionados de amino; hidróxi; óxo; flúor; cloro; C_{1-4} alquilo-$(O)_q$- donde $_q$ es 0 o 1 y la mitad alquilo C_{1-4} opcionalmente esta sustituida por flúor, hidróxi o alcóxi C_{1-2}; mono-C_{1-4}alquilamino; di-C_{1-4}alquilamino; C_{1-4}alcoxicarbonilo; carbóxi; un grupo R^e-R^{16} en donde R^e es un enlace o una cadena alquileno C_{1-3} y R^{16} es selecciona de C_{1-4}alquilsulfonilo; C_{1-4}alquilaminosulfonilo; C_{1-4} alquilsulfonilamino-; amino; mono-C_{1-4}alquilamino; di-C_{1-4}alquilamino; C_{1-7}-hidrocarbiloxicarbonilamino; grupos aromáticos de 6 miembros que contienen hasta tres nitrógenos miembros de anillo, C_{3-6}cicloalquilo; grupos heterocíclicos no aromáticos saturados de 5 o 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos miembros de anillo seleccionado de N, O, S y SO_2, el grupo R^{16} cuando un grupo no aromático saturado que esta opcionalmente sustituido por uno o mas grupos metilo, y el grupo R^{16} cuando el aromático que esta opcionalmente sustituido por uno o mas grupos seleccionados de flúor, cloro, hidróxi, alcóxi C_{1-2} y alquilo C_{1-2}.

En otra incorporación R^3 se selecciona de:

- Grupos arilo monocíclicos opcionalmente sustituidos por 1 a 4 (por ejemplo 1 a 2, e.g. 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a};

- Grupo cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido por 1-4 (por ejemplo 1-2, e.g. 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a};

- Anillos heterocíclicos saturados de 5 miembros que contienen un heteroátomo en el anillo seleccionado O, N y S y que están opcionalmente sustituidos por un grupo óxo y/o por 1-4 (por ejemplo 1-2, e.g. 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a};

- Anillos heterocíclicos saturados de 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de O, N y S y que están opcionalmente sustituidos por un grupo óxo y/o por 1-4 (por ejemplo 1-2, e.g. 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a};

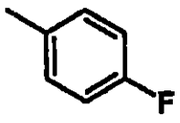
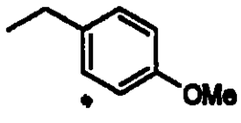
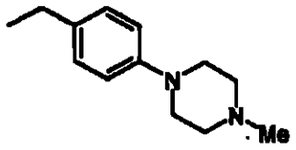
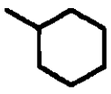
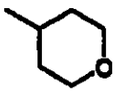
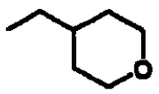
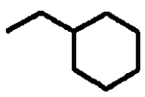
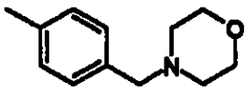
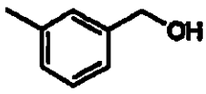
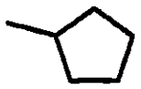
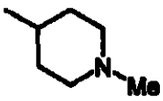
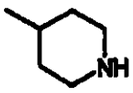
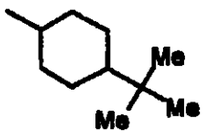
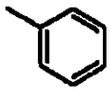
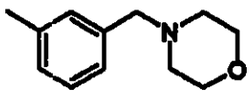
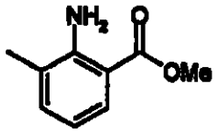
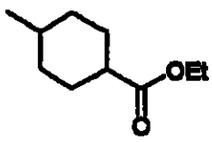
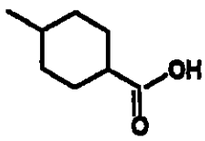
- Anillos heteroarilo de 5 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de O, N y S y que están opcionalmente sustituidos por 1-4 (por ejemplo 1-2, e.g. 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a};

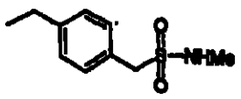
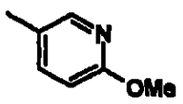
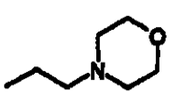
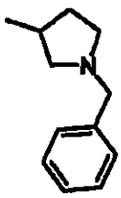
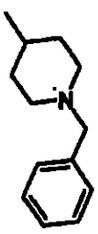
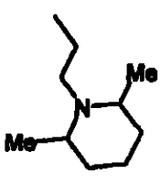
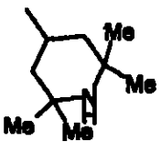
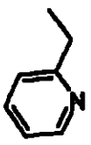
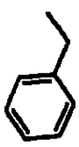
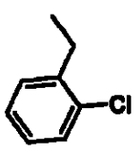
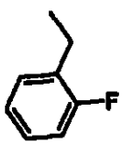
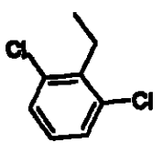
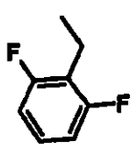
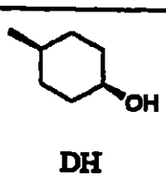
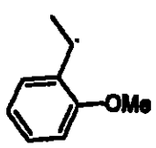
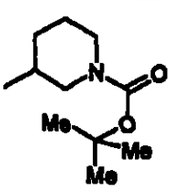
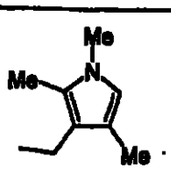
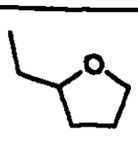
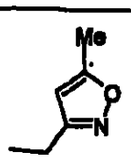
- Anillos heteroarilo de 6 miembros que contienen 1 o 2 nitrógenos miembros de anillo (preferiblemente un nitrógeno miembro de anillo) y que está opcionalmente sustituido por 1-4 (por ejemplo 1-2, e.g. 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a};

- Grupos mono-azabiciclоalquilo y diazabiciclоalquilo que tienen cada uno de 7 a 9 miembros de anillo y que están opcionalmente sustituidos por 1-4 (por ejemplo 1-2, e.g. 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a};

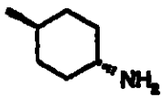
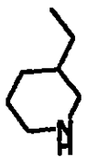
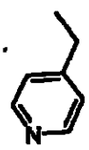
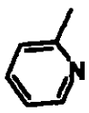
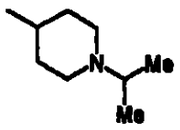
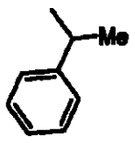
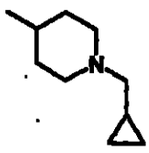
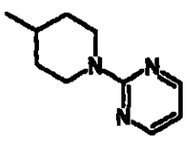
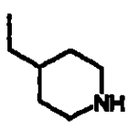
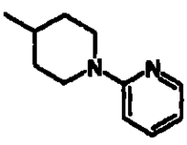
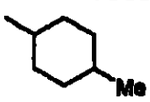
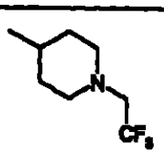
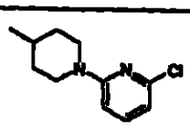
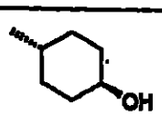
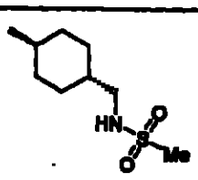
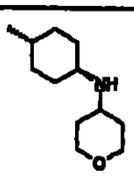
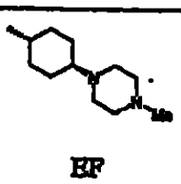
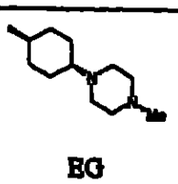
Los ejemplos específicos del grupo Y-R^3 están en la Tabla 2. en la Tabla 2, el punto de unión del grupo al átomo de nitrógeno del grupo pirazol-3-carboxamida se representa por el enlace simple terminal que se extiende desde el grupo. Así, a manera de ilustración, el grupo CA en la Tabla es el 4-fluorofenilo, el grupo CB en la Tabla es el grupo 4-metóxibenzilo y el grupo CC en la Tabla es el grupo 4-(4-metilpiperazino)-fenilmetilo.

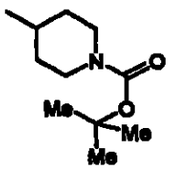
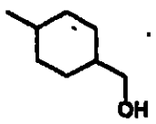
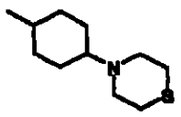
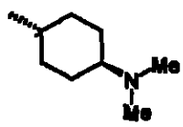
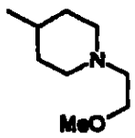
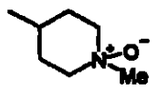
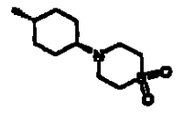
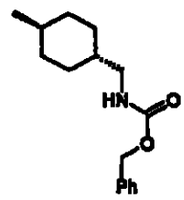
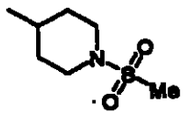
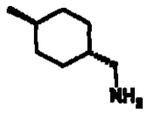
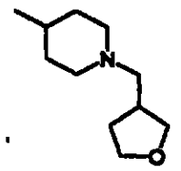
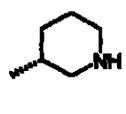
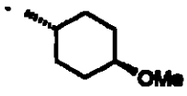
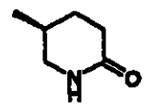
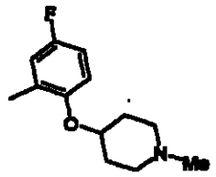
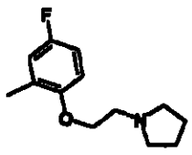
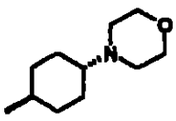
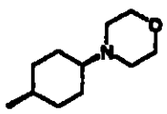
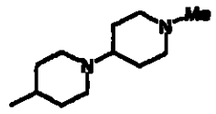
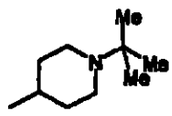
Tabla 2 – Ejemplo del grupo Y-R^3

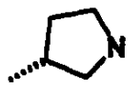
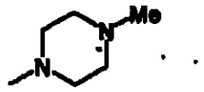
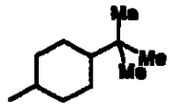
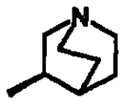
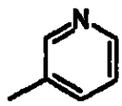
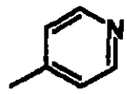
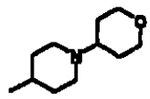
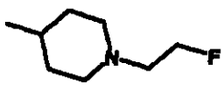
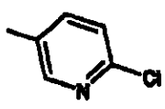
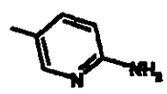
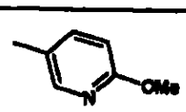
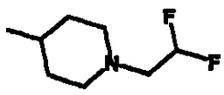
 CA	 CB	 CC	
 CD	 CE	 CF	 CG
H CH	 CI	 CJ	 CK
 CL	 CM	 CN	 CO
 CP	 CQ	 CR	 CS

 CT	 CU	 CV	 CW
 CX	 CY	 CZ	 DA
 DB	 DC	 DD	 DE
 DF	 DG	 DH	 DI
 DJ	 DK	 DL	 DM

5

 DN	 DO	 DP	 DQ
 DR	 DS	 DT	 DU
 DV	 DW	 DX	 DY
 DZ	 EA	 EB	 EC
 ED	 EE	 EF	 EG

 EH	 EI	 EJ	 EK
 EL	 EM	 EN	 EO
 EP	 EQ	 ER	 ES
 ET	 EU	 EV	 EW
 EX	 EY	 EZ	 FA

 FB	 FC	 FD	 FE
 FF	 FG	 FH	 FI
 FJ	 FK	 FL	 FM
 FN			

Un sub-conjunto de grupo seleccionado de la Tabla 2 que consiste de los grupos CA a EU.

Otro sub-conjunto seleccionado de la Tabla 2 que consiste de los grupos CA a CV.

Los grupos preferidos de la Tabla 2 incluyen los grupos CL, CM, ES, ET, FC, FG Y FH.

Los grupos particularmente preferidos seleccionados de la Tabla 2 incluyen los grupos CL, CM y ES, y mucho mas preferiblemente CL y CM.

En otra incorporación general, cuando R^3 es un grupo aza-cicloalquilo, el grupo X en el compuesto de la fórmula (I) preferiblemente es R^1-A-NR^4 en donde A es CO, NR^9(=O) o (C=O). Adicionalmente, o alternativamente, cuando R^3 es un grupo aza-cicloalquilo, el átomo de nitrógeno del grupo aza-cicloalquilo preferiblemente no esta sustituido con una cadena alquileno unida a un grupo 2,3-dihidro-benzo [1,4]dióxano o tetrahidronaftaleno.

En otra incorporación general, cuando Y es una cadena alquileno de un átomo de carbono de longitud, R^3 es otro grupo diferente de fenilo opcionalmente sustituido que presenta un grupo ciclohexilóxi o ciclohexiltio sustituido o no sustituido.

En otra incorporación general R^3 es una mitad diferente que contiene un anillo heteroarilo de 5 miembros unido directamente por un enlace sencillo a un grupo arilo monociclico o bicíclico o R^3 es diferente de una mitad que contiene un grupo bis heteroarilo que comprende dos anillos heteroarilo de 5 miembros unidos mediante un enlace sencillo.

En otra incorporación general, R^3 es diferente de una mitad que contiene un anillo heteroarilo de 5 miembros unido directamente por un enlace sencillo a un grupo

arilo monociclico o bicíclico o R^1 es diferente de una mitad que contiene un grupo bis heteroarilo que comprende dos anillos heteroarilo de 5 miembros unidos por medio de un enlace sencillo.

En otra incorporación general R^1-A-NR^4 es diferente de un grupo nicotinoil-amino o benzoil-amino opcionalmente sustituido cuando Y-R^3 es un grupo alquilo, cicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido o fenilalquilo opcionalmente sustituido.

Cuando A es un enlace (y opcionalmente cuando A es CO, NR^9(C=O) o O(C=O)), Y-R^3 puede ser diferente de un grupo cicloalquilo sustituido en la posición 1 con una cadena hidrocarbonada que presenta simultáneamente un sustituyente óxi tal como hidróxi, un sustituyente arilo y un sustituyente diazol o triazol.

Preferiblemente, R^1 o R^3 cada uno es una mitad diferente que contiene un grupo fenilo sustituido que tiene sustituyentes tio y/o óxi tales como hidróxi, alcóxi y alquiltio en las posiciones 3- y 4- del anillo fenilo.

En otra incorporación general, cuando Y-R^3 es benzilo no sustituido o sustituido o fenetilo o naftilmetilo, X puede ser diferente de alquilamino C_{1-5} o acilamino C_{1-7}.

El grupo Y-R^3 preferiblemente no incluye un grupo lactama benzo-unido que tiene unido sobre él un grupo imidazol no sustituido o sustituido.

El grupo Y-R^3 preferiblemente no incluye la mitad -CH=(CO_2R^q)-S- donde R^q es hidrogeno o alquilo.

En otra incorporación general, ni R^1 ni R^3 contienen una mitad en la cual un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno esta unido directamente o mediante un grupo alquileno, óxa-alquileno, tia-alquileno o aza-alquileno a un grupo piridilo no sustituido o a un arilo sustituido, un anillo heteroarilo o piperidina, cada uno de dichos anillos que tienen unidos sobre ellos un sustituyente seleccionado de ciano y grupos amino, animoalquilo, amidino, guanidino, y carbamoilo sustituidos o no sustituidos.

En otra incorporación general, R^1 y R^3 son cada uno diferentes de un grupo heterocíclico insaturado que contienen nitrógeno o un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno, o un grupo benzofurano o benzotiofeno en donde dicho grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, grupo heteroarilo que contiene nitrógeno, grupo benzofurano bicíclico o benzotiofeno están directamente unidos por un enlace sencillo a un grupo piridilo o fenilo sustituidos.

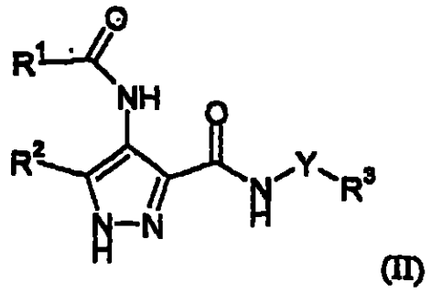
En otra incorporación general, ni R^1 ni R^3 contienen una mitad en la cual un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno esta directamente unido o

mediante un grupo alquileno, óxa-alquileno, tia-alquileno o aza-alquileno a un grupo arilo sustituido, heteroarilo o piperidina o a un grupo piridilo no sustituido.

En general, se prefiere que los compuestos de la invención, cuando contienen un grupo ácido carboxílico contengan no más que ese único grupo.

Sub-grupos Particulares y Preferidos de las Fórmulas (I), (Ia) y (Ib)

Un grupo particular de compuestos de la invención se representa por la fórmula (II):



(II)

Las sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de esta;

Donde R^1, R^2, R^3 y Y se seleccionan cada una independiente de R^1, R^2 y R^3 como aquí se definieron.

En la fórmula (II) se prefiere que R^2 sea hidrogeno o alquilo C_{1-4} (e.g. alquilo C_{1-3}) y mas preferiblemente R^2 es hidrogeno.

En un sub-grupo de compuestos de la fórmula (II), R^1 es:

(i) Fenilo opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes (e.g. 1, 2 o 3) seleccionados de flúor, cloro; hidróxi; grupos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, los grupos heterocíclicos estando opcionalmente sustituidos por uno o mas grupos alquilo C_{1-4}; hidrocarbilóxi C_{1-4}; e hidrocarbilo C_{1-4}; donde los grupos hidrocarbilo C_{1-4} e hidrocarbilóxi están opcionalmente sustituidos por uno o mas sustituyentes escogidos de hidróxi, flúor, alcóxi C_{1-2}, amino, mono y di- C_{1-4} alquilamino, fenilo, halofenilo, grupos carbocíclicos saturados que tienen de 3 a 7 miembros de anillo (mas preferiblemente 4, 5, o 6 miembros de anillo, e.g. 5 o 6 miembros de anillo) o grupos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros de anillo y que contienen hasta dos heteroátomos seleccionados de O, S y N; o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxano; o

(ii) Un grupo heteroarilo monociclico que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un grupo heteroarilo bicíclico que contiene un único heteroátomo seleccionado de O, S y N; los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos casa uno siendo opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de flúor; cloro; hidrocarbilóxi C_{1-3}; hidrocarbilo C_{1-3} opcionalmente

sustituido por hidróxi, flúor, metóxi o un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, S y N; o

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

(iv) un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de flúor; hidróxi; hidrocarbilóxi C_{1-4}; amino; mono- o di- hidrocarbilamino C_{1-4}; y grupos carbocíclico o heterocíclico que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y en donde uno de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo opcionalmente puede ser reemplazado por un átomo o grupo seleccionado de O, NH, SO y SO_2.

En el grupo (i), un sub-grupo de los grupos R^1 consiste de fenilo opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de flúor; cloro; hidróxi; hidrocarbilóxi C_{1-3}; e hidrocarbilo C_{1-3} donde el grupo hidrocarbilo C_{1-3} esta opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes escogidos de grupos hidróxi, flúor, alcóxi C_{1-2}, amino, mono y di- C_{1-4} alquilamino, grupos carbocíclicos saturados que tienen de 3 a 7 miembros de anillo (mas preferiblemente 4, 5 o 6 miembros de anillo, e.g. 5 o 6 miembros de anillo) o grupos heterocíclicos

saturados de 5 o 6 miembros de anillo y que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N, o

En otro sub-grupo de compuestos de la fórmula (II), R^1 se selecciona de (i) y (iii) anteriores y adicionalmente de un sub-conjunto (aii), en donde el sub-conjunto (aii) consiste de 2-furanilo, 3-furanilo, imidazolilo, 2-piridilo, indolilo, 2-tienilo y 3-tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, hidrocarbilóxi C_{1-3} e hidrocarbilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos por hidróxi, flúor o metóxi.

En el grupo de compuestos definidos por la fórmula (II), en donde R^1 es (i) un grupo fenilo opcionalmente sustituido, este puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo 2-mono sustituido, 3-mono sustituido, 2,3 di-sustituido, 2,5 di-sustituido o 2,6 di-sustituido o 2,3-dihidrobenzo[1,4] dióxano, en donde los sustituyentes se seleccionan de halógeno, hidroxilo, alcóxi C_{1-3} y grupos alquilo C_{1-3} en donde el grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente esta sustituido por hidróxi, flúor, alcóxi C_{1-3}, amino, mono y di- C_{1-4} alquilamino o grupos carbocíclicos saturados que tienen 3 a 6 miembros de anillo y/o grupos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros de anillo y que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O.

En una incorporación, R^1 se selecciona de 2-fluorofenilo, 2-hidróxifenilo, 2-metóxifenilo, 2-metilfenilo, 2-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)-fenilo, 3-fluorofenilo, 3-metóxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-flúor -6-hidroxifenilo, 2-fluoro-3-metóxifenilo, 2-fluoro-5-metóxifenilo, 2-cloro-6metoxifenilo, 2-flúor-6-metóxifenilo, 2,6-diclorofenilo y 2-cloro-6-fluorofenilo y opcionalmente además seleccionados de 5-flúor-2-metóxifenilo.

En otra incorporación, R^1 se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metóxifenilo, 2-metilfenilo, 2-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)-fenilo, 3-fluorofenilo, 3-metóxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-flúor-6-hidroxifenilo, 2-flúor-3-metóxifenilo y 2-flúor-5-metóxifenilo.

Grupos R^1 particulares son 2,6-difluorofenilo, 2-flúor-6-metóxifenilo y 2m6-diclorofenilo.

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

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

Cuando R^1 es (ii) un grupo heteroarilo monociclico que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N o un grupo heteroarilo biciclico que contiene un único heteroátomo, ejemplos de grupos heteroarilo monociclico y

bicíclico incluyen grupos furanilo (e.g. 2-furanilo y 3-furanilo), imidazolilo, piridilo (e.g. 2-piridilo), indolilo, tienilo (e.g. 2-tienilo y 3-tienilo). Los sustituyentes opcionales para tales grupos pueden incluir grupos cloro, flúor, metilo, metóxi, hidróximetilo, metóximetilo, morfolinometilo, piperazinometilo, N-metilpiperazinometil y piperidinilmetilo. Ejemplos particulares de grupos (ii) incluyen grupos 2-furanilo, 3-metil-2-furanilo no sustituidos, 4-(1H)-imidazolil no sustituido, 5-(1H)-imidazolil no sustituido, 3-furanilo no sustituido, 3-tienilo no sustituido, 2-metil-3-tienilo no sustituido y 3-pirrolil no sustituido, y otros ejemplos incluyen 4-metóxi-3-tienil, 5-(1-pirrolidinil) metil-2-furil y 5-(4-morfolino) metil-2-furil .Donde R^1 es (iii) un grupo cicloalquilo sustituido opcionalmente, puede ser por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo sustituido o no sustituido. Cuando el grupo cicloalquilo está sustituido, los sustituyentes preferidos, incluyen metilo, fluir y hidroxilo. Ejemplos particulares de grupos cicloalquilo incluyen 1-metilciclopropil, 1-Hidroxiciclopropil, y ciclohexil no sustituido, ciclopentil y ciclobutil.

En el contexto de la fórmula (II) y el grupo R^1 , ejemplos de grupos hidrocarbilos sustituidos opcionalmente son grupos metilo, etilo y propilo sustituidos opcionalmente donde uno de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo se reemplaza opcionalmente por O, NH, SO o SO_2 . Ejemplos particulares de tales grupos incluyen metilo, etilo, trifluorometil, metil y etil sustituidos con un grupo carbocíclico o heterociclico que tiene de 3 a 12 miembros de anillo, hidroximetilo,

hidroxietilo, 3- hidroxi-2-propilo, propilo, isopropilo, butilo y butilo terciario. Ejemplos de los grupos hidrocarbilo y grupos carbociclico y heteroaciclico son puestas anteriormente en las definiciones generales de tales grupos. Grupos carbociclico y heterociclico particulares incluyen fenilo, indolil, tetrazolil, triazolil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, N-metilpiperazinil, imidazonil, sustituidos o no sustituidos donde los sustituyentes opcionales se pueden seleccionar del grupo R^{10}, y subgrupos de ellos, como se definió aquí.

En otros subgrupos de compuestos de la fórmula (II), R^1 es un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor, hidroxi, hidroxicarbiloxi C_{1-4} , amino, hidrocarbilamino C_{1-4} mono odi, y grupos carbociclicos o heterociclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y donde 1 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo se puede reemplazar opcionalmente por un átomo o grupo seleccionado de O, NH, SO y SO_2.

En una incorporación, R^1 es un grupo R^{1a}-$(V)_n$- donde:

n es 0 o 1.

V se selecciona de CH_2, CH_2CH_2 y SO_2CH_2,; y

R^{1a} es un grupo carbocíclico o heterocíclico seleccionado de fenilo;

Anillos heteroarilo de 5 miembros que tienen hasta 4 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de N, O y S;

Anillos heteroarilo de 6 miembros que contienen uno o dos nitrógenos miembros de anillo;

Anillos no aromáticos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos miembros de anillo seleccionados de N, O, S y SO_2;

Grupos cicloalquilo C_{3-6}; indol; y quinolina

Donde cada uno de los grupos R^{1a} carbocíclicos y heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o mas sustituyentes seleccionados de grupos carbocíclicos no aromáticos y heterocíclicos no saturados de 5 o 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de N, O, S y SO_2; hidróxi; amino; óxo; mono-C_{1-4}alquilamino; di-C_{1-4}alquilamino; flúor; cloro; nitro; C_{1-4}alquilo-$(O)_q$- en donde $_q$ es 0 o 1 y la mitad alquilo C_{1-4} esta opcionalmente sustituida con flúor, hidróxi, alcóxi C_{1-2} o un grupo carbocíclico no aromático o heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos miembros de anillo seleccionados de N, O, S y SO_2; fenilo y C_{1-2}-alquileno dióxi.

Ejemplos específicos de grupos R^1-CO- en la fórmula (II) se muestran en la Tabla 1 anterior.

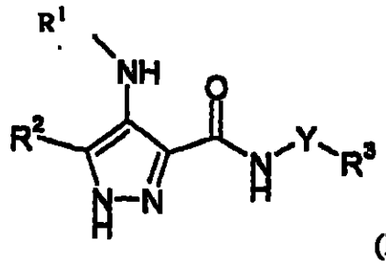
Un sub-grupo de grupos R^1-CO preferidos consiste de los grupos J, AB, AH, AJ, AL, AS, AX, AY, AZ, BA, BB, BD, BH, BL, BQ y BS.

Otro sub-grupo de grupos R^1-CO consiste de los grupos A a BF.

Otro sub-grupo de los grupos R^1-CO consiste de los grupos A a BS.

Grupos particularmente preferidos son los grupos AJ, BQ y BS de la Tabla 1, e.g. el sub-conjunto que cosiste de AJ y BQ.

Otro grupo de compuestos de la invención se representa por la Fórmula (III)



(III)

O sales o tautómeros o N-oxidos o solvatos de ellos;

Donde R^1, R^2, R^3 y Y son como se define aquí.

Ejemplos de, y preferencias para los grupos R^1, R^2, R^3 y Y son puestas anteriormente para los compuestos de las fórmulas (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), y (II) a menos que el contexto indique otra cosa.

Subgrupos particulares de los compuestos de la fórmula (III) incluyen:

(i) Compuestos donde R^1 es un grupo heteroarilo que contiene 1, 2 o 3 miembros de anillos de heteroatomo seleccionados de N, O y S;

(ii) Compuestos donde R^1 es un grupo hidrocarbilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor, hidroxi, hidroxicarbiloxi C_{1-4}, amino, hidrocarbilamino C_{1-4} mono o di y grupos carbociclicos y heterociclicos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, y donde uno de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo se puede reemplar opcionalmente por un átomo o grupo seleccionado de O, NH, SO y SO_2; y

(iii) Compuestos donde R^1 es un grupo carbociclico o heterociclico no aromático que tiene de 3 a 12 miembros de anillo.

Ejemplos de compuestos de la fórmula (III) donde R^1 es (i) un grupo heteroarilo que incluye grupos heteroarilo monociclito de 5 o 6 miembros, e. g. conteniendo 1 o 2 miembros de anillo heteroátomo seleccionado de O, N, S. En una incorporación, el grupo heteroarilo es un grupo monociclito que contiene 1 o 2

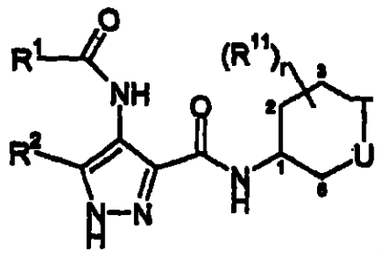
miembros de anillo de nitrógeno. En otra incorporación, los grupos heteroarilo se seleccionan de anillos de 6 miembros que contienen 1 o 2 miembros de anillo de nitrógeno, por ejemplo grupos piridina, pirimidina, pirazina, y pridazina, un subgrupo particular de pirazinil y piridil.

Los grupos heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos R^{10} como se definió aquí.

Ejemplos de compuestos de la fórmula (III) en donde R^1 es (ii) un grupo hidrocarbilo C_{1-6} opcionalmente sustituido incluyen aquellos en los cuales el grupo hidrocarbilo es hidrocarbilo no sustituido, por ejemplo alquilo no sustituido tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Ejemplos de compuestos en donde R^1 es un grupo carbocíclico no aromático o heterocíclico incluyen aquellos en los cuales el grupo carbocíclico o heterocíclico es monociclico y contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de oxigeno y nitrógeno. Ejemplos particulares de tales grupos son el ciclohexilo y el piperidino.

Otro sub-grupo de compuestos de la fórmula (I) se puede representar por la fórmula (IV):



(IV)

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

En donde R^1 y R^2 son como se definió aquí;

Un segundo enlace opcional puede estar presente entre los átomos de carbón numerados 1 y 2;

Uno de U y T se seleccionan de CH_2, CHR^{13},$CR^{11}R^{13}$, NR^{14}, $N(O)R^{15}$, O y $S(O)_t$; y el otro U y T se seleccionan de NR^{14}, O, CH_2, CHR^{11}, $C(R^{11})_2$, y C=O; r es 0, 1, 2, 3 o 4; t es 0, 1 o 2;

R^{11} se selecciona de hidrogeno, halógeno (particularmente flúor), alquilo C_{1-3} (e.g. metilo) y alcóxi C_{1-3} (e.g. metóxi);

R^{13} se selecciona de hidrogeno, NHR^{14}, NOH, NOR^{14} y R^a-R^b;

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

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

R^a, R^b y R^c son como se definió antes aquí; y R^{15} se selecciona de hidrocarbilo C_{1-4} saturado opcionalmente sustituido por hidróxi, alcóxi C_{1-2}, halógeno, o un grupo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros monocíclico, con la condición que U y T no pueden ser O simultáneamente.

Ejemplos de, y preferencias para los grupos R^1 y R^2 son como el conjunto anterior para compuestos de las fórmulas (I) , (Ia), (Ib) y (II) a menos que el contexto indique otra cosa.

En la fórmula (IV), r puede ser 0, 1, 2, 3 o 4. En una incorporación, r es 0. en otro incorporación r es 2, y en otra incorporación r es 4.

En la fórmula (IV) un sub-conjunto de compuestos preferidos es el conjunto de compuestos en donde solamente hay un enlace sencillo entre los átomos de carbono numerados 1 y 2.

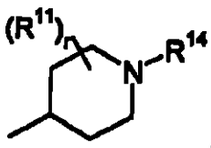
Sin embargo, en otro sub-conjunto de compuestos, hay doble enlace entre los átomos decarbono numerados 1 y 2.

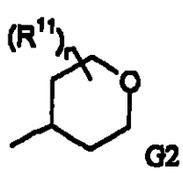
125
123

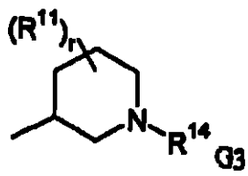
Otro sub-conjunto de compuestos se caracteriza por disustitución *gem* en el carbono 2 (cuando hay un enlace sencillo entre los átomos decarbono números 1 y 2) y/o el carbono 6. los sustituyentes *gem* preferidos incluyen difluir y dimetilo.

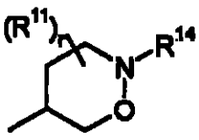
Otro sub-conjunto de compuestos se caracteriza por la presencia de un grupo alcóxi, por ejemplo un grupo metóxi en el átomo decarbono numerado 3, i.e. en una posición α con respecto al grupo T.

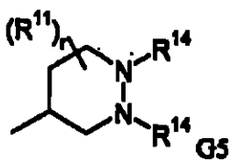
En la fórmula (IV) están compuestos en donde, por ejemplo, R^3 se selecciona de cualquiera de los siguientes sistemas de anillo

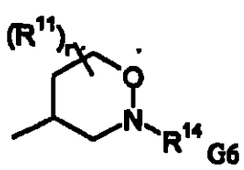

G1

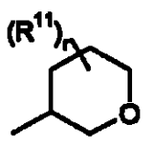

G2

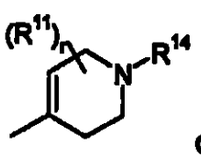

G3

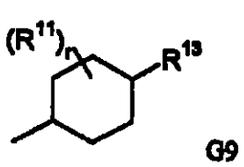

G4


G5


G6


G7

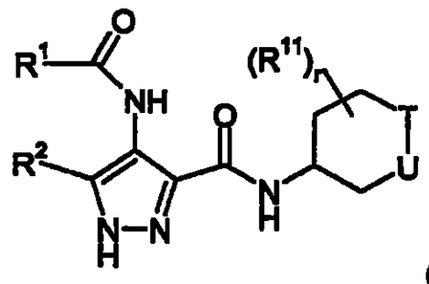

G8


G9

Sistemas de anillo preferido incluyen G1 y G3.

T26
124

Un sub-grupo preferido de compuestos con fórmula (IV) se puede representar por la fórmula (IVa)



(IVa)

O sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de estos;

Donde R^1 y R^2 son como se definió antes aquí;

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

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

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

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

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

R^a, R^b y R^c son como se definió antes aquí; y R^{15} se selecciona de hidrocarbilo C_{1-4} saturado opcionalmente sustituido por hidróxi, alcóxi C_{1-2}, halógeno, o un grupo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros monociclico.

Ejemplos de, y preferencias para los grupos R^1 y R^2 son como el conjunto anterior para compuestos de las fórmulas (0), (I^5), (I), (Ia), (Ib) y (II) a menos que el contexto indique otra cosa.

En la fórmula (IVa), T preferiblemente se selecciona de CH_2, CHR^{13}, $CR^{11}R^{13}$, NR^{14}, $N(O)R^{15}$, O y $S(O)_t$; y U preferiblemente se selecciona de CH_2, CHR^{11}, $C(R^{11})_2$, y C=O.

En las definiciones para los sustituyentes R^{11} y R^{14}, R^b preferiblemente se selecciona de hidrogeno; grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo, e hidrocarbilo C_{1-4} (mas preferiblemente grupos C_{1-4} saturados cíclicos) opcionalmente sustituidos con uno o mas sustituyentes seleccionados de hidróxi, óxo, halógeno, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen de 3 a 7 miembros de anillo (mas preferiblemente 3 a 6 miembros de anillo) y en donde uno o mas átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-4}

opcionalmente se pueden reemplazar por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, R^c se selecciona de hidrogeno e hidrocarbilo C_{1-4}; y

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

R^{11} preferiblemente se selecciona de hidrogeno y metilo mas preferiblemente es hidrogeno.

R^{13} preferiblemente se selecciona de hidrogeno, hidróxi; halógeno; ciano; amino; mono-C_{1-4} hidrocarbilamino saturado; di-C_{1-4} hidrocarbilamino saturado; grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos de 5 o 6 miembros; hidrocarbilo C_{1-4} saturado opcionalmente sustituido por hidróxi, alcóxi C_{1-2}, halógeno o grupos carbocíclicos o heterocíclicos monocíclicos de 5 o 6 miembros.

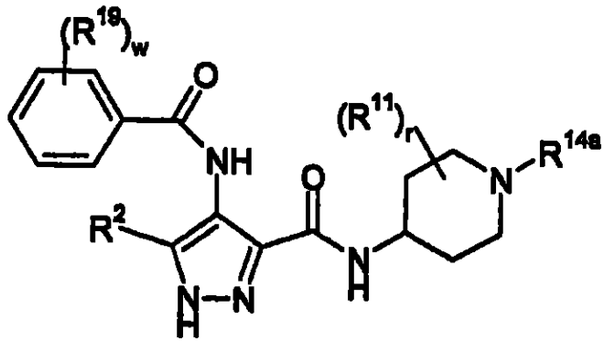
Ejemplos particulares de R^{13} son hidrogeno, hidróxi, amino, C_{1-2}alquilamino (e.g. metilamino) alquilo C_{1-4} (e.g. metilo, etilo, propilo y butilo), alcóxi C_{1-2} (e.g. metóxi) C_{1-2}alquilosulfonamido (e.g. metanosulfonamido), hidróxi-C_{1-2}alquilo (e.g. hidróximetilo), C_{1-2}-alcóxi- C_{1-2}alquilo (e.g. metóximetilo y metóxietilo), carbóxi, C_{1-4}alcoxicarbonilo (e.g. etóxicarbonilo) y amino-C_{1-2}-alquilo (e.g. aminometilo).

Ejemplos particulares R^{14} son hidrogeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor o un grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros (e.g. un grupo

seleccionado de (i) metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo, 2,2,2-trifluoroetilo y tetrahidrofuranilmetilo, y/o (ii) 2-fluoroetilo y 2,2-difluoroetilo); ciclopropilmetilo; piridil- C_{1-2}alquilo sustituido o no sustituido (e.g. 2-piridilmetilo), fenil- C_{1-2}alquilo sustituido o no sustituido (e.g. bencilo); alcóxicarbonilo C_{1-4} (e.g. etóxicarbonilo y t-butilóxicarbonilo), fenil- C_{1-2}alcoxicarbonilo sustituido y no sustituido (e.g. bencilóxicarbonilo); grupos heteroarilo de 5 y 6 miembros sustituidos o no sustituidos tales como piridilo (e.g. 2piridilo y 6-cloro-2-piridilo) y pirimidinilo (e.g. 2-pirimidinilo); C_{1-2}-alcóxi- C_{1-2}alquilo (e.g. metóximetilo y metóxietilo); C_{1-4} alquilsulfonilo (e.g. metano sulfonilo).

Los compuestos preferidos incluyen aquellos en los cuales (i) U es CHR^{13} (más preferiblemente CH_2) y T es NR_{14}, y (ii) T es CHR^{13} (mas preferiblemente CH_2) y U es NR^{14}.

Un sub-grupo particular preferido de compuestos de fórmula (IV) se puede representar por la fórmula (Va):



(Va)

O sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de estos;

En donde R^{14a} se selecciona de hidrogeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor (e.g. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y 2,2,2-trifluoroetilo), ciclopropilmetilo; fenil-C_{1-2}alquilo (e.g. bencilo); alcóxicarbonilo C_{1-4} (e.g. etóxicarbonilo y t-butilóxicarbonilo), fenil-C_{1-2}alcoxicarbonilo (e.g. benciloxicarbonilo); C_{1-2}-alcóxi- C_{1-2}alquilo (e.g. metóximetilo y metóxietilo); y C_{1-4} alquilsulfonilo (e.g. metano sulfonilo), en donde las mitades fenilo cuando están presentes están opcionalmente sustituidas con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, alcóxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor o alcóxi C_{1-2}, y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor o alcóxi C_{1-2};

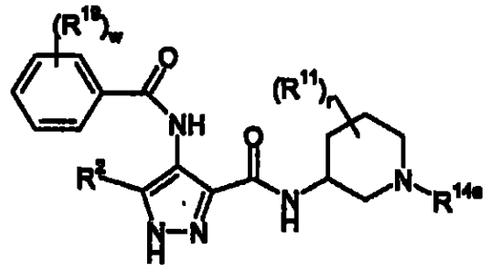
w es 0, 1, 2 o 3;

R^2 es hidrogeno o metilo, mas preferiblemente hidrogeno;

R^{11} y r son como se definió antes aquí; y

R^{19} se selecciona de flúor; cloro; alcóxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor o alcóxi C_{1-2}; y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor o alcóxi C_{1-2}.

Otro sub-grupo particular preferido de compuestos de fórmula (IV) puede ser representado por la fórmula (Vb)



(Vb)

O sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de estos;

En donde R^{14} se selecciona de hidrogeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor (e.g. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y 2,2,2-trifluoroetilo), ciclopropilmetilo; fenil-C_{1-2}alquilo (e.g. bencilo); alcóxicarbonilo C_{1-4} (e.g. etóxicarbonilo y t-butilóxicarbonilo), fenil-C_{1-2}alcoxicarbonilo (e.g. benciloxicarbonilo); C_{1-2}-alcóxi- C_{1-2}alquilo (e.g. metóximetilo y metóxietilo); y C_{1-4} alquilsulfonilo (e.g. metano sulfonilo), en donde las mitades fenilo cuando están presentes están opcionalmente sustituidas con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, alcóxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor o alcóxi C_{1-2}, y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor o alcóxi C_{1-2};

w es 0, 1, 2 o 3;

R^2 es hidrogeno o metilo, mas preferiblemente hidrogeno;

R^{11} y r son como se definió antes aquí; y

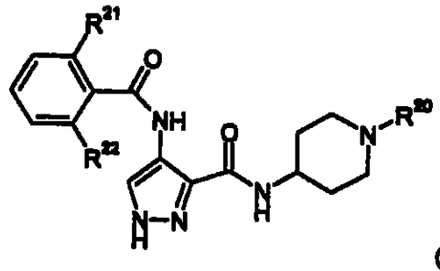
R^{19} se selecciona de flúor; cloro; alcóxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor o alcóxi C_{1-2}; y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor o alcóxi C_{1-2}.

En las fórmulas (Va) y (Vb), cuando w es 1, 2 o 3 se prefiere que el anillo fenilo sea 2-monosustituido, 3-monosustituido, 2,6-disustituido, 2,3-disustituido, 2,4-disustituido, 2,5-disustituido, 2,3,6 trisustituido o 2,4,6-trisustituido. Mas preferiblemente el anillo fenilo esta disustituido en las posiciones 2- y 6- con sustituyentes seleccionados de flúor, cloro y metóxi.

R^{11} preferiblemente es hidrogeno (o r es 0)

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

Un sub-grupo de compuestos preferidos de la fórmula (Va) se puede representar por la fórmula (VIa).



(VIa)

O sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de estos;

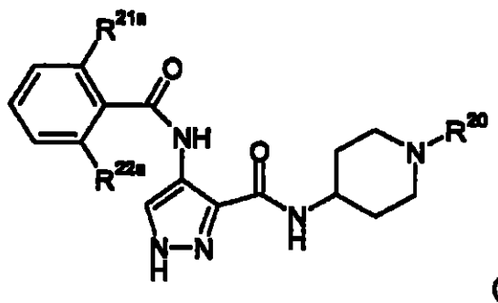
En donde R^{20} se selecciona de hidrogeno y metilo;

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

R^{22} se selecciona de flúor, cloro y metóxi; o

Uno de R^{21} y R^{22} es hidrogeno y el otro se selecciona de cloro, metóxi, etóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi y benciloxi.

Otro sub-grupo preferido de compuesto de fórmula (Va) se puede representar por la fórmula (Vb):



(VIb)

O sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de estos;

En donde R^{20} se selecciona de hidrogeno y metilo;

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

R^{22a} se seleccionan de flúor, cloro y metóxi.

Compuestos particulares con fórmula (VIb) incluyen:

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

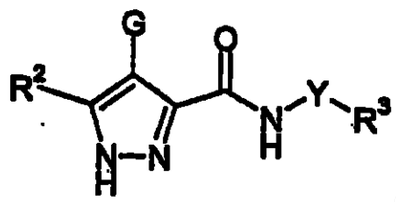
(1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino) -1H-pirazol-3-carboxílico;

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

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

O sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de estos.

Otro grupo de compuestos de la invención se representa por la fórmula (VII):



(VII)

O sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de estos.

Donde R^2, R^3 y Y son como se definieron antes aquí y G es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros .

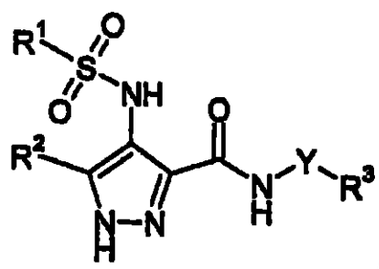
El grupo G puede ser un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o un anillo heterocíclico que presenta uno o mas sustituyentes seleccionados de los grupos R^{10} y R^{10a} como se definieron antes aquí.

El anillo carbocíclico o heterocíclico puede ser aromático o no aromático y ejemplos de tales anillos heterocíclicos se describieron antes. En el contexto del grupo G los anillos heterocíclicos preferidos son aquellos que contienen un átomo de nitrógeno en el anillo a través del cual el grupo G se conecta con el anillo pirazol. Anillos heterocíclicos particulares son los anillos heterocíclicos saturados que contienen hasta tres átomos de nitrógeno (mas usualmente hasta 2, por ejemplo 1) y opcionalmente un átomo de oxigeno. Ejemplos particulares de tales anillos son los anillos de 6 miembros tales como piperidina, piperazina, n-metilpiperazina y morfolina.

Cuando el grupo G es un grupo carbocíclico, este puede ser, por ejemplo un anillo arilo de 6 miembros. Por ejemplo el grupo G puede ser un grupo fenilo no sustituido o puede ser un grupo fenilo sustituido que presenta uno o mas sustituyentes seleccionados de los grupos R^{10} y R^{10a} como se definieron antes aquí. Los sustituyentes, cuando están presentes son típicamente sustituyentes mas pequeños tales como hidroxilo, halógeno (e.g. flúor y cloro), e hidrocarbilo C_{1-4} (metilo, etilo y ciclopropilo) opcionalmente sustituidos por flúor (e.g. trifluorometilo) o hidróxi (e.g. hidróximetilo).

En una incorporación general, cuando X es un grupo heterocíclico no aromático, entonces R puede ser diferente de un grupo arilo monociclico o heteroarilo de 6 miembros unido directamente a un grupo heteroarilo bicíclico fusionado-5,6.

Otro grupo de compuestos de la invención se representa por la fórmula (VIII):



(VIII)

O sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de estos;

Donde R^1, R^2, R^3 y Y son como se definieron antes aquí.

Los grupos preferidos R^1, R^2, Y y R^3 son como se describieron antes en la seccion titulada "preferencias Generales y Definiciones" y en relacion con los compuestos de las fórmulas (I) y (II) y los sub-grupos de estos como se definieron antes aquí.

Para evitar la duda, se entenderá que cada preferencial general y especifica, incorporación y ejemplo de los grupos R^1 se puede combinar con cada preferencia

general y especifica, incorporación y ejemplo de los grupos R^2 y/o R^3 y/o R^4 y/o R^{10} y/o Y y/o R^9 y/o sub-grupos de estos como se definieron aquí y que todas las combinaciones están abarcadas por esta solicitud.

Los varios grupos funcionales y sustituyentes que hacen los compuestos de la fórmula (I) se escogen típicamente tal que el peso molecular del compuesto de la fórmula (I) no exceda de 1000. mas usualmente el peso molecular del compuesto será menor que 750 por ejemplo menor que 700, o menor que 650, o menor que 600, o menor que 550. Mas preferiblemente, el peso molecular es menor que 525 y, por ejemplo es 500 o menos.

En los ejemplos de mas adelante se ilustraran compuestos particulares de la invención.

Sales, Solvatos, Tautómeros, Isomeros, N-oxidos, Esteres, Prodrogas, e Isótopos.

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular tambien incluye las formas ionicas, sal, solvato, y formas protegidas de éste, por ejemplo, como se discute mas adelante.

Algunos compuestos de formula (I) pueden existir en la forma de sales, por ejemplo sales por adición de acido o, en ciertos casos sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de la invención, y las referencias a los compuesto de la formula (I) incluye las formas sal de los compuestos. Como en las secciones precedentes de esta solicitud, todas las referencias a la fórmula (I) deben ser tomadas también como referencia a las fórmulas (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VII) u (VIII) y sub-grupos de estas a menos que el contexto indique otra cosa.

La formas de sal se pueden seleccionar y preparar de acuerdo con los métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use,* P. Heinrich Stahl (editor, Camille G. Wermuth (editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 paginas, agosto 2002.

Las sales de adicion de acido se pueden formar con una amplia variedad de acidos, tanto inorganicos como organicos. Ejemplos de las sales de adición de acido incluyen las sales formadas con ácidos seleccionados del grupo que consiste de ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (e.g. L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzóico, 4-acetamidobenzóico, butanóico, (+) canfórico, canfor-sulfónico, (+) –(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, capróico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-

disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptanóico, D-glucónico, glucurónico (e.g. D-glucurónico), glutámico (e.g. L-glutámico), α-oxoglutárico, glicálico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, (+)-L-láctico, (±)-DL-láctico, lactobiónico, maléico, málico, (-)-L-málico, malónico, (±)-DL-madélico, metanosulfónico, naftaleno-2-dulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidróxi-2-naftóico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmitico, pamóico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, cebáico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, p-toluenosulfónico, undecilénico, y valérico, así como también aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste de sales formadas de ácidos clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maléico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluonosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanóico, butanóico, malónico, glucurónico y lactobiónico.

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

Las sales particularmente preferidas son las sales clorhídricas.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional el cual puede ser aniónico (e.g., -COOH, puede ser $-COO^-$), entonces se puede formar una sal con un cation adecuado. Ejemplos de cationes inorganicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metales alcalinos tales como Na^+ y K^+, cationes alcalino térreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} y otros cationes tales como Al^{3+}. Ejemplos de cationes organicos adecuados incluyen, pero no se limitan a ion amonio (i.e., NH_4^+) y iones amonio sustituidos (e.g., NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, asi como tambien amoniacidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario comun es $N(CH_3)_4^+$.

Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen una funcion amina, pueden formar sales de amonio cuaternarias, por ejemplo por reaccion con un agente alquilante de acuerdo con los metodos bien conocidos por alguien versado. Tales compuestos de amonio cuaternarios estan dentro del alcance de la fórmula (I).

Las formas sal de los compuestos de la invencion son tipicamente sales aceptables farmacéuticamente, y ejemplos de sales aceptables farmacéuticamente se discuten en Berge *et al*, 1977, "Pharmaceutically Aceptable Sals", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp.1-19. sin embargo, sales que no son aceptables

farmacéuticamente tambien se pueden preparar como formas intermedias las cuales luego pueden ser convertidas en sales aceptables farmacéuticamente. Tales formas de sales no aceptables farmacéuticamente que pueden ser utiles, por ejemplo, en la purificación o separacion de loscompuestos de la invencion, tambien forman parte de la invencion.

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen una funcion amina tambien pueden formar N-oxidos. Una referencia aquí a un compuesto de fórmula (I) que contiene una funcion amina tambien incluye el N-oxido.

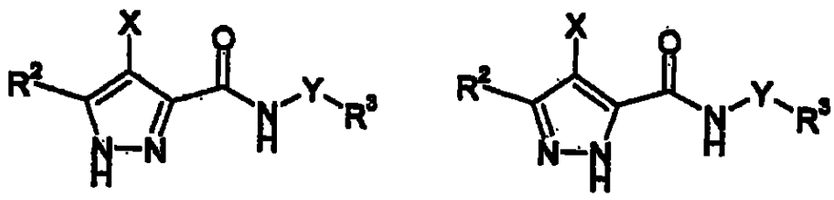
Cuando el compuesto contiene varias funciones amina, uno o mas de uno de los atomos nitrogeno pueden ser oxidados para formar un N-oxido. Ejemplos particulares de N-oxidos son los N-oxidos de amina terciaria o un atomo de nitrogeno de un heterociclo que contiene nitrogeno.

Los N-oxidos se pueden formar por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peroxido de hidrogeno o un per-acido (e.g. un acido peroxicarbocilico) ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Mas particularmente, los N-oxidos se pueden hacer por el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), en el cual el compuesto amina se hace reaccionar con acido m-

cloroperoxibenzóico (MCPBA), por ejemplo en un solvente inerte como diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en un numero diferente de isómeros geométricos, y formas tautoméricas y las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen todas estar formas. Para evitar la duda, cuando un compuesto pueda existir en una de las varias formas isoméricas geométricas o tautoméricas y solamente se describe o se muestra específicamente uno, todos los otros nunca estarán abarcados por la fórmula (I).

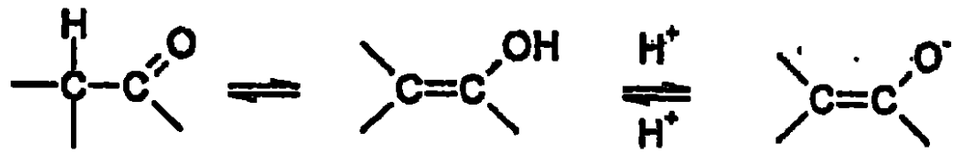
Por ejemplo, en compuestos de la Fórmula (I) el grupo pirazol puede tener cualquiera de las siguientes dos formas tautoméricas A y B. por simplicidad, la fórmula (I) ilustra la forma A pero la fórmula es tomada como abarcando ambas formas tautoméricas.



A B

Otros ejemplos de formas teutomericas incluyen, por ejemplo las formas, ceto-, enol-, y enolato- como por ejemplo en los siguientes pares tautoméricos: Ceto/enol

(ilustrado mas abajo), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, y nitro/aci-nitro.



Ceto enol enolato

en donde los compuestos de formula (I) contienen uno o mas centros quirales, y pueden existir en la forma de dos o mas isomeros opticos, las referencias a compuestos de la formula (I) incluyen todas las formas de isomeros opticos de estos (e.g. en antiomeros, epimeros y diasteroisomeros), bien sea como isomeros opticos individuales, o mezclas (e.g. mezclas racemicas) o dos o mas isomeros opticos, a menos que el contexto requiera otra cosa.

Los isomeros opticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad optica (i.e. como isomeros + y -, o isomeros *d* y *l*) o ellos se pueden caracterizar en terminos de su estereoquimica absoluta utilizando la nomenclatura "r y S" desarrollada por Cahn, Ingold Prelog, ver *Advenced Organic Chemistry* por Jerry March, 4th edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pagina 109-114, y ver tambien Cahn Ongold Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Los isomeros opticos se pueden separar por un numero de tecnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y tales tecnicas son bien conocidas por una persona versada en el arte.

Cuando los compuesto de formula (I) existen como dos o mas formas de isomeros opticos, un enantiomero del par de enantiomeros puede mostrar ventajas sobre el otro enantiomero, por ejemplo, en terminos de actividad biologica. Así, en ciertas circunstancias, puede ser deseable usar como un agente terapeutico solamente uno del par de enantiomeros, o solamente uno de la pluralidad de diasteroisomeros. En consecuencia la invencion proporciona composiciones que contienen un compuesto de la formula (I) que tiene uno o mas centros quirales, donde por lo menos el 55% (e.g. por lo menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de la formula (I) esta presente como un isomero optico unico (e.g. en antiomero o diasteroisomero). En una incorporación general 99% o mas (e.g. sustancialmente todo) del total de la cantidad del compuesto de la formula (I) puede estar presente como un isomero optico unico (e.g. en antiomero o diasteroisomero).

Los compuestos de la invencion incluyen compuestos con una o mas sustituciones y isotopicas, en referencia a un elemento particular incluye en su alcance todos los isotopos del elemento. Por ejemplo en referencia al hidrogeno incluye en su

alcance ^{1}H, $^{2}H(D)$ y $^{3}H(T)$. Similarmente las referencias al carbono y al oxigeno incluyen en su alcance respectivamente ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O.

Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. en una incorporación de la invención, los compuestos contienen isótopos no radiactivos. Tales compuestos son preferidos para uso terapéutico. En otra incorporación, sin embargo, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnostico.

Esteres tales como los ésteres de los ácidos carboxílicos y los ésteres aciloxi de los compuestos de formula (I) que presentan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también están abarcados por la formula (I). Ejemplos de ésteres son los compuestos que contienen el grupo –C(=O)OR, en donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7}, un grupo heterocíclico C_{3-20}, o un grupo arilo C_{5-20}, preferiblemente un grupo alquilo c_{1-7}. ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no se limitan a $–C(=O)OCH_3$, $–C(=O)OCH_2CH_3$, $–C(=O)OC(CH_3)_3$, y –C(=O)OPh. Ejemplos de grupos aciloxi (inverso del éster) se representan por –OC(=O)R en donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7}, un grupo heterociclilo C_{3-20}, o un grupo arilo C_{5-20}, preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7}. ejejmplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, $-OC(=O)CH_3$ (acetóxi), $-OC(=O)OCH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph, y $–OC(=O)CH_2Ph$.

También son abarcados por la formula (I) cualquiera de las formas polimorfitas de los compuestos, solvatos (e.g. hidratos, complejos (e.g. complejos de inclusión, o maltratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos, y prodrogas de los compuestos. Por "prodrogas" se entiende por ejemplo cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto activo biológicamente de la formula (I).

Por ejemplo, algunas prodrogas son ésteres del compuesto activo (e.g., un éster lábil metabolitamente y aceptable fisiológicamente. Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) es degradado para producir la droga activa. Tales ésteres se pueden formar por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto madre, con, donde sea apropiado protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto madre, seguido de la desprotección si se necesitó.

Ejemplos de tales ésteres lábiles metabólicamente incluyen aquellos de la formula –C(=O)OR en donde R es:

Alquilo C_{1-7}

(e.g., -Me, -Rt, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu. –tBu)

AminoalquiloC_{1-7}

(e.g., aminioetilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo) y aciloxiC_{1-7}alquilo (e.g., aciloximetilo;

aciloxietilo;

pivaloiloximetilo;

actoximetilo;

1-actoxietilo;

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

1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo;

1-isipropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo;ç

1-coclohexil-carboniloxietilo:

Ciclohexiloxi-caboniloximetil.

1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo:

(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloximetilo;

(4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y

1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo)

También, algunas prodrogas se activan anzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, por otra reacción química, produce el compuesto activo 8por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.) por ejemplo, la prodroga puede ser un derivado del azúcar u otro derivado glucósido, o puede ser un derivado éster de aminoácido.

Actividad Biologica

Los compuestos de de formula (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa). (VIb), (VII) u (VIII) y subgrupos de estos son inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina, y en particular las quinasas dependientes de ciclina seleccionadas de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 y CDK6.

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

Los compuestos de la invención también se considera que son inhibidores de la quinasa-3 glicógeno sintasa (GSK3).

Como una consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición de las quinasas CDK y de la quinada glicógeno sintasa se espera quesean útiles para proporcionar un medio para detener o recuperar el control de, el ciclo celular en las células que se dividen anormalmente. Por lo tanto se anticipa que los compuestos proporcionaran utilidad en el tratamiento o prevención de desordenes proliferativos tales como cánceres . También se contempla que los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de condiciones tales como infecciones virales, diabetes mellitus no insulina dependiente o tipo II, enfermedades auto-inmunes, traumas de la cabeza, ataques, epilepsia, enfermedades neuro-

degenerativas tales como Alzheimer, enfermedades neuro-motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticovasal y enfermedad de pick, por ejemplo. Un sub-grupo de estados de enfermedad y condiciones en donde se contempla que los compuestos de la invención serán útiles consiste en el de las infecciones virales, enfermedades auto-inmunes y enfermedades neuro-degenerativa.

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

Ejemplos de canceres que pueden ser inhibidos incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de vejiga, pecho y colon (e.g. carcinomas colorectales tales como adenocarsinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo adenocarsinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, esofágico, de vesícula, de ovario, de páncreas e.g. carcinoma pancreático exocrino, de estomago, cerviz, de tiroides, de próstata, o de piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; un tumos ematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo

leucemia, leucemia linfosítica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma de no-Hodgkin, linfoma de células del folículo piloso o linfoma de Burkett; un tumor ematopoyético de linaje mieloide, por ejemplo leucemias mielogenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielosítica; cáncer folicular tiroideo, un tumor de origen mesenquimatoso, por ejemplo fibrosarcoma o habdomiosarcoma, un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma, o schwanoma, melanoma, seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; pigmentación xerodérmica; queratotantoma; cáncer del folículo tiroide; o sarcoma de kaposi.

Los canceres pueden ser canceres que son sensibles a la inhibición de una cualquiera o mas quinasas dependientes de ciclina seleccionadas de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 y CDK6, por ejemplo, una o mas quinasas CDK seleccionadas de CDK1, CDK2, CDK4, y CDK5, e.g. CDK1 y/o CDK2.

Si un cáncer particular es o no sensible a la inhibición por una quinasa dependiente de ciclina se puede determinar por medio de un ensayo decrecimiento celular como el descrito en el ejemplo 250 más adelante o por un método como el descrito en la sección titulada métodos de diagnosis.

Las CDKs también son conocidas por jugar un papel en la apoptosis, proliferación, diferenciación y transcripción y por lo tanto los inhibidores CDK también podrían

ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades diferentes del cáncer: infecciones virales, por ejemplo el virus del herpes, el virus pox, el virus Epstin-Barr, el virus Sindbis, adenovirus, HIV, HPV, HCV, y HCMV; prevención de l desarrollo del SIA en individuos infectados con VIH; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus eritomatoso sistenico, glomerulonefritis, mediada auto-inmune, artritis reumatoide, psoríasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y diabetes mellitus auto-inmune; enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardiaca, restenosis, ateroesclerosis, desordenes de nuero-degenerativos por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular de la columna y degeneración cerevelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplasicos, daños isquenico asociado con infartos al miocardio, ataque y daño de reperfusión, arritmia, ateroesclerosis, daños del hígado relacionados con el alcohol o inducidos por toxinas, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia plásica; enfermedades degenerativas del sistema músculo esquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rino-sinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolor por cáncer.

También se ha descubierto que algunos inhibidores de quinasas dependientes de ciclina se pueden utilizar en combinación con otros agentes anti-cáncer. Por

ejemplo, el inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina flavopiridol ha sido utilizado con otros agentes anti-cáncer en terapia de combinación.

Así en las composiciones farmacéuticas, los usos o métodos de esta invención para el tratamiento de una enfermedad o condición que comprende el crecimiento celular anormal, la enfermedad o condición que comprende crecimiento celular anormal en una incorporación, es un cáncer.

Un grupo de canceres incluyen cánceres de pecho (e.g. tumores primarios de pecho, cáncer de nodo negativote pecho, adenocarsinomas invasivos del conducto del pecho, cánceres de pecho de no endometrio); y linfomas de células del manto. En adición otros canceres son el colo-rectal y el de endometrio.

Otro subconjunto de cánceres incluye cáncer de pecho, Cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer escamoso, y carcinomas de células de pulmón no pequeñas.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de cíclica dependiente de quinasas y quinasa–3 sin tasa glicógeno se puede medir usando los ensayos puestos en los ejemplos mas adelante y el nivel de actividad presentado por un compuesto dado puede ser definido en términos del valor IC_{50}.

compuestos preferidos de la presente invención tienen un valor IC_{50} de menos de 1 micromol, mas preferiblemente menos de 0.1 micromoles.

Métodos para la preparación de compuestos de la invención

Los compuestos de la fórmula (I) y los varios subgrupos de ella se pueden preparar de acuerdo con métodos sintéticos bien conocidos para las personas versadas. A menos que se establezca otra cosa, R^1, R^2, R^3, Y, X y A son como se definieron antes.

En esta sección, como en todas las otras secciones de esta solicitud, las referencias a la fórmula (I) se deberá tomar para referirse a las fórmulas (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa). (VIb), (VII) u (VIII) y subgrupos de ellas a menos que el contexto indique otra cosa.

Los compuestos de la fórmula (I) donde R^1-A- forma un grupo acilo R^1-CO- se puede preparar por reacción de un ácido carboxílico de la formula R^1-CO_2H o un derivado activado de él con un apropiada sustitución 4-amino-pirazol como se muestra en el esquema 1.

El material de partida para la ruta sintética mostrada en el esquema 1 es el ácido 4-nitro-pirazol-3- carboxílico (X) el cual se puede obtener comercialmente o se

puede preparar por nitración del correspondiente compuesto 4-no sustituido pirazol carboxi.

El ácido 4-nitro-pirazol carboxílico (X), o un reactivo derivado de él, reacciona con la amina H_2N-Y-R^3 para dar 4-nitro-amida (XI). La reacción de acoplamiento entre el ácido carboxílico (X) y la amina se lleva preferiblemente a cabo en la presencia de un reactivo del tipo comúnmente utilizado en la formación de uniones péptido. Ejemplos de tales reactivos incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan *et al, J. Amer. Chem Soc. 1955, 77,* 1067) 1-etil-3-(3´-dimetilaminopropil)-carbodiimida (referido aquí ya sea como EDC o EDAC pero también se conoce en el arte como EDCI y WSCDI) (Sheehan *et al, J Org. Chem. , 1961, 26, 2525*), agentes de acoplamiento basados en uronio tales como *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N´,N´-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) y agentes de acoplamiento basados en fosfonio tales como 1-benzo-triazoliloxitris-(pyrrolidino) fosfonioexafluorofodfato (PyBOP) (Castro *et al, Tetrahedro Letters, 1990, 31,205*). Agentes de acoplamiento basados en Carbodiimida son ventajosamente usados en combinación con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L,A Carpino, J. Amer. Chem. Soc, 1993)

115, 4397) o 1- hidroxibenzo triazol (HOBt) (Konig et al, Chem. Ver., 103, 708, 2024-2034). Reactivos de acoplamiento preferidos incluyen EDC (EDAC) y DCC en combinación con HOAt o HOBt.

La reacción de acoplamiento típicamente se lleva a cabo en un solvente no acuoso, no protico tal como acetonitrilo, dioxano, dimetil sulfoxido, diclorometano, dimetil formamida, o N-metil pirrolidina, o en un solvente acuoso opcionalmente juntos con uno o más co-solventes miscibles. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente o, donde los reactivos son menos reactivos (por ejemplo en el caso de anilinas pobres en electrones que presentan grupos sin electrones tales como grupos sulfonamida) a una temperatura apropiada elevada. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base no interferente, por ejemplo una amina terciaria tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

Como una alternativa, un reactivo derivado del ácido carboxilico, e.g. un anhídrido o cloruro acido, se puede usar. La reacción con un reactivo derivado tal como un anhídrido típicamente se acompañan por agitación de la amina y el anhídrido a temperatura ambiente en la presencia de una base tal como piridina.

Las aminas de la fórmula H_2N-Y-R^3 se puede obtener de fuentes comerciales o se puede preparar de un gran número de métodos sintéticos estándar bien conocidos para aquellos versados en el arte, ver por ejemplo Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition John Wiley & Sons, 1992, y Organic Syntheses, Volumen 1-6, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8),

1995 y también ver los métodos descritos en la sección experimental más adelante.

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

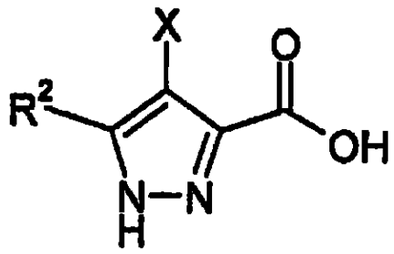
El compuesto 4-amino-pirazol (XII) reacciona entonces con un ácido carboxílico de la fórmula R^1-CO_2H, o un reactivo derivado de él, usando los métodos y las condiciones descritas anteriormente para la formación de la amida (XI), para dar un compuesto de la fórmula (I).

Los ácidos carboxílicos de la fórmula R^1-CO_2H se pueden obtener comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos bien conocidos para la persona versada, ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses,* los detalles los cuales se dan anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I) el los cuales X es un grupo R^1-A-NR^4, donde A es un enlace, que se puede preparar de los compuestos 4-amino de la fórmula (XII) por un número de métodos. La aminación reductiva con un aldehído sustituido apropiadamente o cetona se puede realizar en la presencia de una variedad de agentes reductores (ver *Advanced Organic Chemistry dy Jerry March, 4th Edition, John Willey & Sons, 1992,pp898-900*). Por ejemplo, la aminación reductiva se puede llevar a cabo en la presencia de triacetoxiborohidruro de sodio en la presencia de un solvente aprótico tal como diclorometano en temperaturas cercanas al ambiente.

Los compuestos en los cuales X es un grupo R^1-A-NR^4 donde a es un enlace puede ser también ser preparado por la reacción del compuesto 4-aminopirazol (XII) con un compuesto de la fórmula R^1-Len una reacción de desplazamiento núcleofílico donde Les un grupo tal como un halógeno.

En una ruta sintética alternativa, compuestos de la fórmula (I)se puede preparar por la reacción de un compuesto de la fórmula (XIII) con un compuesto de la fórmula R^3-Y-NH_2 la reacción se lleva a cabo usando las condiciones de acoplamiento amida descritas anteriormente.



(XIII)

Los compuestos de la fórmula (I) donde A es NH(C=O) se pueden preparar utilizando métodos estándar para la síntesis de úreas. Por ejemplo, tales compuestos se pueden preparar por reacción de un compuesto aminopirazol de la fórmula (XII) con un fenilisocianato adecuadamente sustituido en un solvente polar como DMF. La reacción se lleva convenientemente a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (I) donde A es O(C=O) se pueden hacer usando métodos estándar para la síntesis de carbamatos, por ejemplo por la reacción de un compuesto pirazol amino de la fórmula (XII) con un derivado cloroformato de la fórmula R^1-O-C(O)Cl bajo condiciones bien conocidas para la persona versada.

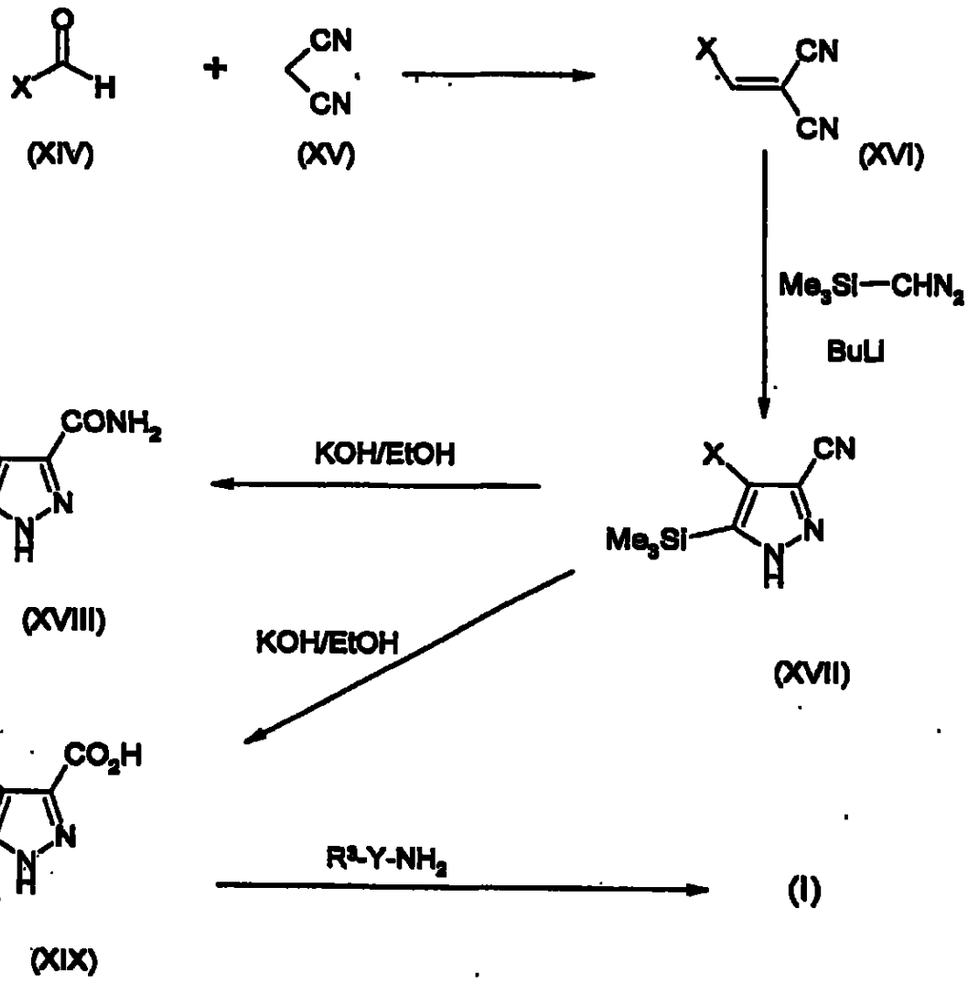
Los compuestos de la fórmula (I) donde A es SO_2, se pueden preparar de compuestos amino de la fórmula (XII) por los métodos estándar para la formación de sulfonamidas. Por ejemplo, compuestos de la fórmula (XII) pueden reaccionar

con cloruros de sulfonilo de la fórmula R^1SO_2Cl o anhídridos de la formula $(R^1SO_2)_2O$. La reacción se lleva a cabo típicamente en un solvente aprótico tal como acetonitrilo o un hidrocarburo clorado (por ejemplo diclorometano) en la presencia de una base no interferente tal como una amina terciaria (e.g.trietilamina) o piridina, o diisopropiletil amina (base de Hunigs), alternativamente, cuando la base es un liquido como en el caso con piridina, la base por si misma se puede utilizar como solvente para la reacción.

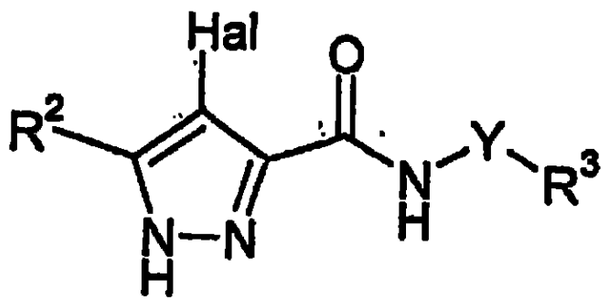
Los compuestos donde X es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un miembro anillo de átomos de carbono unido a un grupo pirazol se puede preparar por la secuencia de las reacciones puestas en el esquema.

Como se muestra en el esquema 2, un aldehido (XIV) (en la cual X es un arilo unido a C.o un grupo heteroarilo tale como un fenilo) es condensado con malono nitrilo para dar el alquino (XVI). La reacción tipicamente se lleva acabo en un solvente polar tal como etanol en la presencia de una base tal como piperidina, generalmente con calentamiento, el alquino (XVI) entonces reacciona con trrimetilsililldiazometanoen la presencia de un alquilo del litio tal como butillitio para dar 5-trimetilsilil pirazol -3-nitrilo (XVII). La redacción se lleva a cabo en un solvente aprótico seco tal como THF bajo una atmósfera protectora (e.g. nitrógeno) a muna temperatura reducida (e.g. -78°C).

El nitrilo (XVII) se hidroliza con un hidróxido metálico alcalino tal como hidróxido de potasio para dar el ácido (XIX) y/o la amida (XVII). cuando la mezcla del ácido y la amida se forma, se pueden separar de acuerdo con métodos estándar tal como cromatografía. El ácido (XIX) se puede acoplar con una amina de la fórmula R^3-Y-NH_2 bajo condiciones típicas del acoplamiento de la amida del tipo descrito anteriormente para dar el compuesto de la fórmula (I)



Alternativamente los compuestos de la fórmula (I) del cual X es un arilo unido a C o un grupo heteroarilo tal como fenilo que se puede preparar de compuestos de la fórmula (XX).



(XX)

Donde "Hal" es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo, por medio de una reacción de copulación de Suzuki con el boronato arilo o heteroarilo apropiado. La reacción se puede llevar a cabo bajo las condiciones típicas de la copulación de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio tal como bis(tri-t-butilfosfina)paladio y una base (e.g. un carbonato tal como carbonato de potasio. La reacción se puede llevar a cabo en un sistema solvente acuoso, por ejemplo etanol acuoso, y la mezcla de reacción típicamente se somete a calentamiento por ejemplo a una temperatura que excede 100°C.

Los compuestos de la formula (XX) se pueden preparar a partir de compuestos amino-pirazol de la formula (XII) por medio de la reacción de Sandmeyer (ver *Advenced Organic Chemistry*, 4th Edition, por Jerry March, John Wiley & Sons, 1992 pagina 723) en la cual el grupo amino es convertido a grupo diazonio por reaccion con ácido nitroso, y el compuesto diazonio luego se hace reaccionar con un aluro de cobre (I) tal como Cu(I)Cl o Cu(I)I.

Una vez formado, un compuesto de formula (I) se puede transformar en otro compuesto de formula (I) utilizando los procedimientos químicos estándar bien conocidos en el arte. Por ejemplo las interconversiones de grupos gfuncionales, ver por ejemplo, *Fiesers`Reagents for Organic Synthesis*, volúmenes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0471-58283-2) y *Organic Synthesis*, volúmenes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995.

Los materiales de partida para las rutas sinteticas se muestran el el Esquema anterior, e.g. los pirazoles de formula (X), pueden ya sea ser obtenidos comercialmente o se pueden preparar por metodos conocidos por aquellos versados en el arte. Ellos se pueden obtener utilizando metodos conocidos e.g. de cetonas, tales como en un proceso descrito en EP308020 (Merck), o los metodos discutidos por Schmidt en *Helv. Chim. Acta.*, 1956, 39, 986-991, *Helv. Chim. Acta.*, 1958, 41, 306-309. alternativamente ellos se pueden obtener por conversión de un pirazol comercialmente disponible, por ejemplo aquellos que contienen funcionalidades halogeno, nitro, éster o amida, a pirazoles que contienen la funcionalidad deseada por metodos estandar conocidos por una persona versada en el arte. Por ejemplo, en 3-carboxi-4-nitropirazol, el grupo nitro se puede reducir a amina por metodos estandar. El acido 4-nitro-pirazol-3-carboxilico (XII) puede ser obtenido comercialmente o puede ser preparado por nitración del compuesto

carboxipirazol 4-nosustituido correspondiente, y pirazoles que contienen un halogeno, se pueden utilizar en las reacciones de copulación con estaño o paladio.

Grupos Protectores

En muchas de las reacciones descritas antes es necesario proteger uno o mas grupos para prevenir que ocurran reacciones en lugares indeseables sobre la molécula. Ejemplos de grupos protectores, y metodos para proteger y desproteger grupos fusionales, se pueden encontrar en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3^{ed} Edition; John Wiley & Sons, 1999.

Un grupo hidróxi se puede proteger, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un t-butil eter; un tetrahidropiranil (THP) eter; un bencil, un bencihidril (difenilmetil), o tritil (trifenilmetil) eter; un trimetilsilil o t-butildimetilsilil eter, o un éster acetilo (-OC(=O)CH_3, -OAc).

Un grupo aldehido o cetona se puede proteger, por ejemplo, como un acetal (R-$CH(OR)_2$) o cetal ($R_2C(OR)_2$), respectivamente en los cuales el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un dieter ($>C(OR)_2$), por reaccion con por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehido o cetona se regenera rapidamente por hidrólisis utilizando un gran exceso de agua en presencia de acido.

Un grupo amino se puede proteger, por ejemplo como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo como: una metilamida (-NHCO-CH_3); una benciléxi amida (-NHCO-$OCH_2C_6H_5$, -NH-Cbz o NH-Z); como una t-butoxi amida (-NHCO-$OC(CH_3)_3$, -NH-BOC); una 2-bifenil-2-propóxi amida (-NHCO-$OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetóxi amida (-NH-FMOC) como un 6 nitrovera triloxy amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH- Teoc) como 2,2,2-tricloroetiloxi amida (NH-Troc), como una alliloxi amida (-NH-Alloc), o como 2(-fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec).

Por ejemplo el esquema 1 anterior, cuando la mitad R^3 en la amina H_2N-Y- R^3 contiene un segundo grupo amino, tal como un grupo amino cíclico (e.g. un grupo piperidina o pirrolidina), el segundo grupo amino puede ser protegido por medio de un grupo protector como se definió aquí antes, un grupo preferido es un grupo Tert-butiloxicarbonil (Boc). Cuando no hay modificación subsiguiente del segundo grupo amino es requerida, el grupo protector puede llevar a cabo la secuencia de reacción para dar una forma N-protegida de un compuesto de la fórmula (I) que entonces puede ser desprotegido por métodos estándar (e.g. tratamiento con acido en el caso del grupo Boc) para dar el compuesto de fórmula (I).

Otros grupos protectores para minas tales como grupos de aminas ciclicas y heterocíclicas N-H, incluyen grupos toluensulfonilo (tosilo) y metanosulfonil (mesil,

grupos bencilo tales como el grupo para-etoxibencil (PMB) y el grupo tetrahidropiranil (THP).

Un grupo de acido carboxilico puede ser protegido como un éster, por ejemplo como: un alquilester C_{1-7} (e.g., un metilester; un t-butilester); un haloalquilester C_{1-7} (e.g., un trihaloalquilester); un tri C_{1-7} alquilsilil- C_{1-7} ester; o un C_{5-20} aril-C_{1-7} alquilester (e.g. un bencilester; un nitrobencilester); o como una amida, por ejemplo, metilamida. Un grupo tiol puede ser protegido, por ejemplo como un tioeter (-SR), por ejemplo como: benciltioeter; un acetamidometileter (-S-$CH_2NHC(=O)CH_3$).

Aislamiento y purificación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden aislar y purificar de acuerdo a técnicas estándar bien conocidas para una persona versada en el arte. Una técnica de particular utilidad en la purificación de los compuestos es la cromatografía liquida preparativa utilizando espectrometría de masas como un medio para detectar los compuestos purificados que salen de la columna cromatográfica.

La LC-MS preparativa es un método estándar y efectivo usado para la purificación de moléculas orgánicas pequeñas tales como los compuestos descritos aquí. Los métodos de cromatografía liquida (LC) y espectrometría de masas (MS) puede ser variado para proporcionar una mejor separación de los materiales crudos y mejorar la detección de las muestras por MS. La optimización del gradiente

preparativo para el método LC involucran variadas columnas, eluyentes volátiles y modificadores, y gradientes. Los métodos son bien conocidos en el arte para la optimización de los métodos LC-MS preparativa

La optimización del método LC del gradiente preparativo involucrara varias columnas, eluyentes volátiles y modificadores, y gradientes. Los métodos bien conocidos en el arte para optimizar los métodos LC – MS preparativa y entonces usarlos para purificar los compuestos. Tales métodos se escriben en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J com chem.; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoshi D, Zhao Z, Lindsley C.,* Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography-mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9.*

Un ejemplo de tal un sistema para purificar compuestos vía LC – MS preparativa se escribe mas adelante en la sección de ejemplos de esta aplicación (bajo en encabezamiento "sistema LC – MS de purificación directa de masas"). Sin embargo, se apreciara que los sistemas alternativos y los métodos descritos se deben usar. En particular, la LC preparativa en fase normal se basa en métodos que pueden ser usados en lugar de los métodos en fase reversa descritos aquí. La mayoría de los sistemas LC – MS preparativa utiliza LC en fase reversa y modificadores acídicos volátiles, por lo tanto la aproximación es muy efectiva para

la purificación de moléculas pequeñas y a causa de que los eluyentes son compatibles con espectrometría de masas de electrospray de ion positivo. Empleando otras soluciones cromatográficas e.g. LC de fase normal alternativamente con fase móvil amortiguada, modificadores básicos etc. como enmarcados en los métodos analíticos descritos más adelante deberán alternativamente ser usados para purificar los compuestos.

Formulaciones Farmacéuticas

Siempre es posible administrar solo el compuesto activo, es preferible presentarlo en una composición farmacéutica (e.g. formulación) que comprende al menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más vehículos aceptables farmacéuticamente, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, amortiguadores, estabilizadores, preservativos, lubricantes u otros materiales bien conocidos para aquellos versados en el arte y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se definió anteriormente, y métodos para hacer composiciones farmacéuticas que comprenden mezclar al menos un compuesto activo como se definió anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables

farmacéuticamente, excipientes, amortiguadores, adyuvantes, estabilizadores, u otros materiales, como se describen aquí.

El término "Farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí pertenece a compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación las cuales están en el alcance del juicio médico, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de un individuo (e.g. humano) sin toxicidad excesiva, irritación respuesta alérgica, u otro problema o complicación conmensurando con una razonable relación beneficio/riesgo. Cada vehículo, excipiente, etc. debe ser "aceptable" en el sentido que sea compatible con otros ingredientes de la formulación.

En concordancia con esto, en otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (0) y subgrupos de ella tales como las fórmulas (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa). (VIb), (VII) u (VIII) y subgrupos de ellas como se define aquí en la forma de composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal, o transdérmica. Cuando las composiciones tienden para administración parenteral se pueden formular por administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para liberación directa en un órgano blanco o tejido por inyección, infusión u otro medio de entrega.

En una incorporación preferida de la invención, la composición farmacéutica esta en una forma adecuada para administración i.v., por ejemplo por inyección o infusión. En otra incorporación preferida, la composición farmacéutica esta en una forma adecuada para administración subcutánea (s.c.).

Las formas de dosificación adecuadas para administración oral incluyen tabletas, capsulas, píldoras, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, tabletas sublinguales, galletas o parches y parches bucales.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (I) se pueden formular de acuerdo con las técnicas conocidas, ver por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

Por lo tanto, las composiciones en tableta pueden contener una dosificación unitaria del compuesto activo junto con un diluyente inerte o un vehículo tal como un azúcar o alcohol de azúcar, e.g.; lactosa, sucrosa, sorbitol o manito; y/o un diluyente derivado de un no azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o celulosa o derivados de ellos tales como metil celulosa, etil celulosa, hidróxipropil metil celulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Las tabletas puede contener tales ingredientes estándar como compactantes y

agentes granulantes tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (e.g. polímeros de unión cruzada de hinchamiento tal como carbóximetilcelulosa de unión cruzada), agentes lubricantes (e.g. estearatos), preservativos (e.g. parabenos) antioxidantes (e.g. BHT), agentes amortiguadores (por ejemplo amortiguadores de fosfato o citrato), y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Tales excipientes son bien conocidos y no necesitan una discusión detallada aquí.

Las formulaciones en cápsula pueden variar de gelatina dura a gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida o líquida. Las capsulas de gelatina pueden estar formadas de gelatina animal o sintética o derivadas de plantas equivalentes a ellas.

Las formas de dosificación sólida (e.g.; tabletas, cápsulas etc.) pueden ser recubiertas o no recubiertas, pero típicamente tienen una cubierta, por ejemplo una cubierta de película protectora (e.g. una cera o un barniz) o con una cubierta de liberación controlada. La cubierta (e.g. u polímero tipo Eudragit ^{MT}) se puede diseñar para liberar el componente en una localización deseada en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, el recubrimiento se puede seleccionar para que se degrade a unas ciertas condiciones de pH en el tracto gastrointestinal, y por lo tanto liberar selectivamente el compuesto en el estomago o en el íleo o duodeno.

En vez de, o en adición a, un recubrimiento la droga se puede presentar en una matriz sólida que comprende un agente de liberación controlada, por ejemplo un agente de retardo de liberación que se puede adaptar para liberar selectivamente el compuesto bajo condiciones de variaciones de acidez o alcalinidad en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el material de la matriz o recubrimiento que retraza la liberación puede tener la forma de un polímero erodible (e.g. polímetro de anhídrido maléico) que se erosiona sustancial y continuamente al mismo tiempo que la forma de dosificación para a través del tracto gastrointestinal. Como otra alternativa, el compuesto activo se puede formular en un sistema de entrega que proporciona un control osmótico de la liberación del compuesto. Las formulaciones de liberación osmótica y otra liberación de retardo o liberación sostenida se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos para aquellos versados en el arte.

Las composiciones para uso tópico incluyen ungüentos, cremas, spray, parches, geles, gotas liquidas e insertos (por ejemplo insertos intraoculares). Tales composiciones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos.

Las composiciones para administración parenteral se presentan típicamente como soluciones acuosas estériles o aceitosas o suspensiones finas o pueden proporcionarse en polvos estériles finamente divididos para prepararlos extemporáneamente con agua estéril para inyección.

Ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen pesarios y supositorios que pueden ser, por ejemplo, formados de una forma moldeable o material de cera que contenga el compuesto activo.

Las composiciones para administración por inhalación pueden tomar la forma de composiciones de polvo inhalable o sprays de polvo o liquido, y se pueden administrar en forma estándar usando dispositivos inhaladores de polvo o dispositivo para dispensar aerosoles. Tales dispositivos son bien conocidos. Para administración por inhalación, las formulaciones de los polvos típicamente comprenden un compuesto activo junto con un diluyente de polvo solidó inerte tal como lactosa.

Los compuesto de las invenciones generalmente serán presentados en una forma de dosificación unitaria y, tal como, típicamente contendrá compuesto suficiente para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación tendiente a administración oral puede contener desde 0.1 miligramos hasta 2 gramos de ingrediente activo, más usualmente desde 10 miligramos hasta 1 gramo, por ejemplo 50 miligramos hasta 500 miligramos.

El compuesto activo será administrado a un paciente en necesidad de él (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

Métodos de Tratamiento

Al considerar que los compuestos de la fórmula (0) y subgrupos de ella tales como las fórmulas (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa). (VIb), (VII) o (VIII) y subgrupos de ellas como se define aquí serán útiles en la profilaxis o tratamiento de un intervalo de estados de enfermedad o condiciones mediadas por quinazas dependientes de ciclina. Ejemplos de tales estados de enfermedad y condiciones son puestas anteriormente.

Los compuestos generalmente se administran a un individuo en necesidad de tal administración, por ejemplo un paciente humano o animal, preferiblemente un humano.

Los compuestos se administraran típicamente en cantidades que son útiles terapéuticamente o profilácticamente y que generalmente no son tóxicos. Sin embargo, en ciertas situaciones (por ejemplo en el caso de enfermedades de amenaza de la vida), los beneficios de administrar un compuesto de la fórmula (0) y subgrupos de ella tales como las fórmulas (I) puede dejar de lado las

desventajas de cualquier efecto tóxico o efectos laterales, en tal caso se puede considerar deseable administrar compuestos en cantidades que están asociadas con un grado de toxicidad.

Los compuestos se pueden administrar durante un término prolongado para mantener los efectos terapéuticos benéficos o se pueden administrar solamente por un periodo corto alternativamente, se pueden administrar de una manera pulsátil o continua.

Una dosis diaria típica del compuesto puede estar en el intervalo desde 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo, mas típicamente 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo, más usualmente 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (e.g. 10 nanogramos a 10 miligramos) por kilogramo de peso se cuerpo sin embargo dosis más altas o más bajas se pueden administrar donde se requieran. Últimamente, la cantidad de compuesto administrada y el tipo de composición usada será conmensurada con la naturaleza de la enfermedad o de la condición fisiológica a ser tratada y estará a discreción del medico.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar como agente terapéutico solo o se pueden administraren terapia de combinación con uno de los otros compuestos para el tratamiento de un estado de enfermedad particular, por

ejemplo una enfermedad neoplásica tal como un cáncer como se definió aquí antes. Ejemplos de otros agentes terapéuticos que se pueden administrar juntos (concurrentemente o en diferentes intervalos de tiempo) con los compuestos de la fórmula (0) y subgrupos de ella tales como las fórmulas (I) incluyen pero no se limitan a inhibidores de topoisomerasa, agentes alquilantes antimetabolitos, enlazadores de DNA e inhibidores de microtúbulo (agentes blanco de tubulona), tales como cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, irinotecan, fludarabin, 5FU, taxanos, mitocina C, o radio-terapia. Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en una terapia de combinación con anticuerpos monoclonales o inhibidores de transducción de señales. Para el caso de inhibidores CDK combinados con otras terapias, dos o más tratamientos se pueden dar individualmente variando los esquemas de dosis y vía diferentes rutas.

Cuando el compuesto de la fórmula (I) se administra en terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o mas de otros agentes terapéuticos (preferiblemente uno o dos, mas preferiblemente uno), los compuestos se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente. Cuando se administran secuencialmente, se pueden administrar en intervalos espaciados muy cercanamente (por ejemplo en un periodo de 5 – 10 minutos) o en intervalos mas largos (por ejemplo apartadas 1, 2, 3, 4 o más horas, o aún en periodos separados más largos cuando se necesite), el régimen de dosificación precisa será conmensurado con las propiedades del(os) agente(s) terapéutico(s).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en conjunción con tratamientos no quimioterapéuticos tales como radio terapia, terapia foto dinámica terapia de genes; cirugía y dietas controladas.

Para uso en terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de la fórmula (I) y uno, dos, tres, cuatro o mas de otros agentes terapéuticos puede ser por ejemplo, formulado juntos en una forma de dosificación que contiene dos, tres, cuatro o mas agentes terapéuticos, en una alternativa, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular separadamente y presentados juntos en la forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

Una persona versada en el arte deberá conocer a través de su conocimiento general común el uso de los regimenes de dosificación y terapias de combinación.

Métodos de Diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de la fórmula (I) un paciente debe ser avaluado para determinar si una condición o enfermedad del paciente es o puede ser sufrida para lo cual deberá ser susceptible al tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra quinazas dependientes de ciclina.

Por ejemplo, se toma una muestra biológica del paciente a ser analizado para determinar si una condición o enfermedad, tal como cáncer el paciente tiene o puede sufrir de una de la cual esta caracterizada por una anormalidad genética o una expresión anormal de proteínas que le permita la sobre activación de CDKs o para la sensibilización de una ruta a la actividad normal de CDK. Ejemplos de tales anormalidades que resultan en la activación o sensibilización de la señal CDK2 incluyen la sobre-regulación de la ciclina E (Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.: J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13):12695-705) o perdida de p21 o 927, o presencia de variantes CDC4 (Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978): 77-81).

El termino sobre-regulación incluye expresión elevada o sobre expresión, incluyendo amplificación de genes (i.e. copias múltiples de genes) y una expresión aumentada por un efecto transcripcional, e hiperactividad y activación, incluyendo activación por mutaciones. Entonces, el paciente puede ser sujeto a un ensayo de diagnóstico de diagnóstico para detectar un marcador característico de la sobre-regulación de ciclina E, o perdida p21 o p27, o presencia de variantes de CDC4. El término diagnostico incluye sondeo. Por marcador incluimos marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medida de la composición del DNA para identificar mutaciones de CDC4. El término marcador también incluye marcadores que tienen

características de sobre-regulación de ciclina E, incluyendo actividad de las enzimas, niveles de enzimas, estado de las enzimas (e.g. fosforiladas o no) y niveles de mRNA de las proteínas anteriormente mencionadas.

Los tumores con sobre-regulación elevada de ciclina, o pérdida de p21 o p27 pueden ser particularmente sensibles a inhibidores CDK. Los tumores preferencialmente pueden ser tamizados para la sobre sobre-regulación de ciclina E o pérdida de p21 o p27 antes del tratamiento. Por lo tanto, el paciente debe ser sometido a un ensayo de diagnóstico de diagnostico para detectar un marcador característico de sobre sobre-regulación de ciclina E o perdida de p21 o p27. Los ensayo de diagnóstico de diagnostico se hacen típicamente sobre una muestra biológica seleccionada de muestras de biopsia del tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células de tumor) biopsias, esputo, análisis de cromosoma, fluido pleural, fluido peritoneal, u orina.

Se ha encontrado, Rajagopalan el al (Nature. 2004 Mar 4;428 (6978):77-81), que hubo mutaciones presentes en CDC4 (también conocidas como Fbw7 o Archipiélago) en canceres humanos colorectales y canceres del endometrio (Spruck et al, Cáncer Res, 2002 Aug 15;62 (16):4535-9) la identificación de un individuo que lleva una mutación en una variante CDC4 antes del tratamiento. El proceso de tamizado típicamente involucrara secuenciación directa, análisis de microarreglo de nucleótidos, o anticuerpo específico mutante.

Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y la sobre sobre-regulación de proteínas son conocidos por una persona versada en el arte. Los métodos de tamizado deberán incluir, pero no se limitan a, métodos estándar tales como reacción de cadena polimerasa transcriptasa – reversa (RT-PCR) o hibridación in situ.

En el tamizado por RT-PCR, se evalúa el nivel de mRNA en el tumor por creación de una copia de cDNA del mRNA seguido por la amplificación del cDNA por PCR.

Los métodos de amplificación de PCR, la selección de las primes, y las condiciones para la amplificación, son conocidas por una persona versada en el arte, las manipulaciones de ácido nucleico y PCR se llevan a cabo por métodos estándar, como se describe por ejemplo en Ausubel, F.M. et al., eds. Los protocolos actuales en biología molecular, 2004, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A.et-al., eds. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, Academia Press, San Diego. Reacciones y manipulaciones que involucran técnicas de asidos nucleicos también se describen en Sambrook et al., 2001, 3er Ed, Molecular Cloning: A LAboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente se puede usar un kit disponible comercialmente para RT-PCR (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o la metodología como esta

puesta en las patentes 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659; 5,272,057; 5,882,864 y 6,218,529 incorporadas aquí por referencia.

Un ejemplo de una técnica de hibridización in-situ para evaluar la expresión de mRNA debe ser fluorescencia de hibridación in-situ (FISH) (ver Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649).

Generalmente la hibridización en in-situ comprende los siguientes pasos mayores: (1) fijación del tejido al ser analizado; (2) tratamiento de prehibridización de la muestra para aumentar la accesibilidad al ácido nucleico blanco y reducir la unión no especifica; (3) hibridización de la mezcla de los ácidos nucleicos al ácido nucleico en la estructura biológica o tejido; (4) lavados de post-hibridización para remover los fragmentos de ácido nucleico no enlazados en la hibridización, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridizado. Las pruebas usadas en tales aplicaciones están típicamente marcadas, por ejemplo, con radioisótopos o reporteros fluorescentes. Preferiblemente las pruebas son suficientemente largas, por ejemplo, desde cerca de 50, 100, o 200 nucleótidos hasta cerca de 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación especifica con el(os) ácido(s) nucleico(s) blanco(s) bajo condiciones estrictas. Los métodos estándar para realizar el FISH se escriben en Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of

Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; Marzo 2004, pps 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Alternativamente; los productos de proteína expresados de los mRNAs se pueden evaluar por muestras de tumores por inmunohistoquímica, inmunoensayos en fase sólida con placas microtituladoras, electroforesis, Western blotting, en dos dimensiones en gel SDS de poliacrilamida, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en el arte para la detección de proteínas específicas, los métodos de detección deberán incluir el sitio de anticuerpos específicos. La persona versada en el arte reconocerá que tales técnicas bien conocidas para la detección de la sobre-regulación de la ciclina E, o perdida de p21, o p27, o detección de variantes de CDC4 deberá ser aplicable en el presente caso.

Por lo tanto todas estas técnicas se deberán usar también para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con inhibidores CDK. Los pacientes con manto de linfoma celular (MCL) deberán ser seleccionados para el tratamiento con un inhibidor CDK utilizando ensayo de diagnóstico de diagnóstico indicados aquí. MCL es una entidad clínico-patológica distintiva del linfoma de no-Hodgkin, caracterizado por la proliferación de linfocitos de tamaño pequeño a medio con co-expresión de CD5 y CD20, un curso clínico incurable y agresivo y frecuente translocación t(11;14)(q13;q32). La sobre-expresión de ciclina D1 mRNA, encontrado en el manto del linfoma de células (MCL), es un marcador de

diagnóstico critico. Yatabe et al (Blood. 2000 Ab 1;95 (7); 2253-61) propuso que la ciclina D1 positivamente deberá estar incluida como uno de los criterios estándar para MC, y que las terapias innovadoras para esta enfermedad incurable se deberá explorar bajo las bases de los nuevos criterios. Jones et al (J Mol Diagn. 2004 May;6(2):84-9), desarrollo cuantitativamente en tiempo real, un ensayo de trascripción reversa PCR para la expresión (CCND1) para ciclina D1 para ayuda en el diagnostico de manto de linfoma de células (MCL). Howe et al (Clin Chem. 2004 Jan;20(1):80-7) uso RT-PCR en cuantitativo en tiempo real para evaluar la expresión mRNA de ciclina D1 y encontró que la RT-PCR cuantitativa para ciclina D1 mRNA normalizada a CD19 mRNA se puede utilizar en el diagnostico de MCL en sangre, MARROW, y tejido. Alternativamente, los pacientes con cáncer de pecho se deberán seleccionar para el tratamiento con un inhibidor CDK usando los ensayos de diagnostico indicados anteriormente. Las células de tumor comúnmente sobre expresan ciclina E, y se ha mostrado que la ciclina E esta sobre – expresada en cáncer de pecho (Harwell et al, Cáncer Res, 2000, 60, 481 – 489). Por lo tanto el cáncer de pecho pude ser tratado en particular con inhibidor CDK.

Uso Antifungal

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos de las fórmulas (0), (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa). (VIb), (VII) o (VIII) y subgrupos de ellas como se define aquí como agentes anti-fungales.

TBA 182

Los compuestos pueden ser usados en medicina animal (por ejemplo en el tratamiento de mamíferos tales como humanos), en el tratamiento de plantas (e.g. en agricultura y horticultura), o como agentes antifungales generales, por ejemplo, como preservativos y desinfectantes.

En una incorporación, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (0) y subgrupos de ella tales como las fórmulas (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa). (VIb), (VII) o (VIII) y subgrupos de ellas como se define aquí para el uso den la profilaxis o tratamiento de una infección fungal en un mamífero tal como un humano.

También se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (0) y subgrupos de ella tales como las fórmulas (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa). (VIb), (VII) o (VIII) y subgrupos de ellas como se define aquí para la manufactura de un medicamento para el uso en la profilaxis o tratamiento de una infección fungal en un mamífero como un humano.

Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar a pacientes humanos que sufren de, o de riesgo de infección por, infecciones fungales tópicas causadas por entre otros organismos, especies de Candida, Trichophyton, Microsporum o Epidermophyton, o en infecciones de la mucosa causadas por

Candida albicans (e.g. candidiasis vaginal). Los compuestos de la invención también se pueden administrar para el tratamiento o profilaxis del infecciones sistémicas fungales causadas por, por ejemplo, Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Coccidiodies, Paracoccidioides, Histoplasma o Blastomyces.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición antifungal para uso en agricultura (incluyendo horticultura), que comprende un compuesto de la fórmula (I^0) y subgrupos de ella tales como las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) como se definió aquí antes junto con un diluyente aceptable agrícolamente o vehículo.

La invención además proporciona un método de tratamiento para un animal (que incluye un mamífero tal como un humano) planta o semilla que tiene una infección fangal, la cual comprende tratar dicho animal, planta o semilla o el locus de dicha planta o semilla, con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I^0) y subgrupos de ella tales como las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) como se definió aquí antes.

La invención proporciona también un método para tratar una infección fungal en una planta o semilla la cual comprende tratar la planta o la semilla con una

cantidad efectiva anti-fungal de la composición del fungicida como se definió antes aquí.

Los ensayos de tamizado diferencial se pueden usar para seleccionar aquellos compuestos de la presente invención con especificidad para enzimas CDK no humanas. Los compuestos que actúan específicamente sobre las enzimas CDK de patógenos eucarióticos se pueden usar como agentes anti-fungales o anti-para sicarios. Inhibidores de la quinasa CDK Candida, CKSI, pueden ser usadas en el tratamiento de la candidiasis. Los agentes anti-fungales se pueden usar contra infecciones definidas aquí antes, o infecciones oportunistas que comúnmente ocurren en pacientes debilitados o inmunosuprimidos tales como pacientes con leucemias y linfomas, personas que han recibido terapia inmusupresora , y pacientes con condiciones de predisposición tales como diabetes mellithud o SIDA como también para pacientes no - inmonusuprimidos.

Los ensayos descritos en el arte pueden usarse para tamizar los agentes para los cuales pueden ser útil la inhibición de al menos un hongo implicado en micosis tales como candidiasis, aspergillosis, mucormicosis, blastomicosis, geotrichosis, criptococosis, cromoblastomicosis, coccidiodomicosis, conidiosporsis, histoplasmosis, maduromicosis, rinosporidiosis, nocaidiosis, para-actinomicosis, penicilliosis, moniliasis, o esporotrichosis, los ensayos de tamizado diferencial se pueden usar para identificar agentes antifungales que pueden tener valor

terapéutico en el tratamiento de aspergillosis, haciendo uso de los genes clonados CDK de las levaduras tales como Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Aspergillus níger, Aspergillus nidulans, Aspergillus terreus, o donde la infección mitótica es micosis-mucon, el ensayo CDK se puede derivar de la levadura tal como Rhizopus arrhizus, Rhizopus oryzae, Absidia corymbisfera, Absidia ramosa, o Mucorpusillus. Fuentes de otras enzimas CDK incluyen el patógeno Pneumocystis carinii.

En vía de ejemplo, la evaluación *in vitro* de la actividad antinfungal de los compuestos se pueden llevar a cabo por determinación de la concentración mínima inhibitoria (M.i.C.) que es la concentración de los compuestos ensayados, en un medio adecuado, a la cual el crecimiento del microorganismo particular falla para que ocurra. En la practica, una serie de cajas de agar, cada una teniendo el compuesto ensayado incorporado en una concentración particular se inocula con un cultivo estándar de, por ejemplo, Candida albicans y cada caja entonces incuba por un periodo apropiado a 37°C. Las cajas se examinan para la presencia o ausencia de crecimiento de los hongos y se anota el valor apropiado M.I.C.

La evaluación *in vivo* de los compuestos se puede llevar a cabo en una serie de niveles de dosis por inyección intraperitoneal o intravenosa o por administración oral, a ratones que han sido inoculados con un hongo, e.g., una sepa de Candida albicans o Aspergillus flavus. La actividad de los compuestos de puede evaluar

sobre la base de la supervivencia de un grupo tratado de ratones después de la muerte de un grupo no tratado de ratones. La actividad se puede medir en términos de nivel de dosis al cual el compuesto proporciona 50% de protección contra el efecto letal de la infección (PD_{50}).

Para el uso antifungal en humanos, los compuestos se pueden administrar solos o en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado de acuerdo con la ruta que se le intenta de administración y practica farmacéutica estándar. Por lo tanto, por ejemplo, se pueden administrar oralmente, parenteralmente, intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente por medio de las formulaciones descritas anteriormente en la sección encabezada "Formulaciones Farmacéuticas".

Para administración oral o parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diaria de los compuestos antifungales de la invención pueden ser desde 0.01 a 10 mg/kg (en dosis divididas) dependiendo *Inter alia* la potencia de los compuestos cuando se administra ya sea por ruta oral o parenteral. Las tabletas o cápsulas de los compuestos pueden contener, desde 5 mg a 0.5 g del compuesto activo para administración única o 2 o más al tiempo en que sea apropiado. El medico en cualquier evento determinara la dosificación actual (cantidad efectiva) al cual la mayoría a la cual será mas adecuada para un paciente individual y variara con la edad, peso y respuesta particular del paciente.

Alternativamente, los compuestos antifungales se pueden administrar en la forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar tópicamente en la forma de una loción, solución, crema, ungüento, o un polvo fino. Por ejemplo, ellos pueden estar incorporados en una crema que consiste de una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina liquida; o se pueden incorporar, en una concentración entre 1 y 10% en un ungüento que consiste de una cera blanca o una parafina blanca suave juntos con estabilizadores y preservativos como se requieran.

En adición a los usos terapéuticos descr4itos anteriormente, los agentes antifungales desarrollados con tales ensayos de tamizaje se pueden usar, por ejemplo, como preservativos en alimentos, suplementos de alimentos para promover la ganancia de peso en ganaderías o e formulaciones desinfectantes para el tratamiento de materia no viva, e.g. para descontaminación de cuartos y equipo de hospital. De una manera similar una comparación lado por lado de la inhibición de un CDK mamífero y un CDK de insecto, tal como el CDK5 Drosophilia (Hellmich et al. (1994)FEBS lett 356:317-21), permitirá la selección entre los compuestos aquí de inhibidores que discriminan entre las enzimas de humano/mamífero e insecto. De esta manera, la presente invención expresamente contempla el uso y las formulaciones de los compuestos de la invención en insecticidas, tales como para el uso en gestión de Insectos como en la mosca de la fruta.

En aun otra incorporación, ciertos objetos de los inhibidores se pueden seleccionar sobre la base de especificidad inhibitoria para CDKs de plantas relativas a la enzima mamífera. Por ejemplo un CDK de planta se puede disponer en un tamizado diferencial con uno o más de las enzimas humanas para seleccionar aquellos compuestos de mayor selectividad para la inhibición de la enzima de plantas. Por lo tanto, la presente invención específicamente contempla formulaciones del objeto inhibidores CDK para aplicaciones agrícolas, tal como en la forma de un defoliante o similares. Para los propósitos de agricultura y horticultura los compuestos de la invención se pueden usar en la forma de una composición formulada como apropiada al uso particular o a la intención del propósito. Por lo tanto los compuestos se pueden aplicar en la forma de polvos finos, o gránulos, o cubiertas de semillas, soluciones acuosas, dispersiones o emulsiones, DIPS, sprays, aerosoles o humos. Las composiciones también pueden suministrarse en la forma de polvos dispersables, gránulos o granos, o concentrados para dilución antes de usarlos. Tales composiciones pueden contener vehículos convencionales, diluyentes o adyuvantes como son conocidos y aceptados en agricultura y horticultura y se pueden fabricar de acuerdo con procedimientos convencionales. Las composiciones también pueden incorporar otros ingredientes activos, por ejemplo, compuestos que tienen actividad herbicida o insecticida o además fungicida. Los compuestos y las composiciones se pueden aplicar en un número de maneras, por ejemplo, ella se pueden aplicar directamente al follaje de la planta, tallos, ramas, semillas o raíces o al suelo u otro

medio de crecimiento y se pueden usar no solamente para erradicar la enfermedad, sino también profilácticamente para proteger las plantas o semillas del ataque. En vía de ejemplo, las composiciones pueden contener desde 0.01 a 1% (en peso) del ingrediente activo. Para uso en campo las tasas de aplicación del ingrediente activo pueden ser desde 50 a 5000g/hectárea.

La invención también contempla el uso de los compuestos de la fórmula (0) y subgrupos de ella tales como las fórmulas (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa). (VIb), (VII) o (VIII) y subgrupos de ellas como se define aquí en el control de la degradación de la madera por hongos y en el tratamiento del suelo donde las plantas crecen, los campos de paddy para semilleros, o agua para perfusión. También contemplan la invención el uso de los compuestos de la fórmula (0) y subgrupos de ella tales como las fórmulas (I^0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VIa). (VIb), (VII) o (VIII) y subgrupos de ellas como se define aquí para proteger el grano almacenado y otro loci de no plantas de la infestación de hongos.

EJEMPLOS

La invención se ilustrará ahora, pero no está limitada, por referencia a las incorporaciones descritas en los siguientes ejemplos.

En los ejemplos, los compuestos preparados fueron caracterizados por cromatografía líquida y espectroscopia de masas (LC-MS) usando el sistema y

operando en las condiciones puestas más abajo. Donde el cloro está presente y un masa sencilla está citada, la masa citada para el compuesto es para ^{35}Cl. Los dos sistemas se equiparon con columnas de cromatografía idénticas y se corrieron bajo las mismas condiciones de operación. Las condiciones de operación usadas se describen abajo. En los ejemplos, los tiempos de retención se dan en minutos.

SISTEMA PLATAFORMA

Sistema:	Waters 2790/Platform LC
Detector espec. Masa:	Micromass Platform
Detector PDA:	Waters 996 PDA

Condiciones analíticas:

Eluente A:	5% CH_3CN en H_2O 95% (0,1% ácido fórmico)
Eluente B:	CH_3CN(0,1% ácido fórmico)
Gradiente:	10-95% de eluente B
Flujo:	1.2 ml/min
Columna:	Synergi 4µm Max-RP C_{12} 80 A, 50x 4.6 mm (Phenomenex)

Condiciones de MS:

Voltaje de capilaridad:	3.5 Kv
Voltaje de cono:	30 V
Temperatura de la fuente:	120° C

Sistema FractionLynx

Sistema:	Waters FractionLynx (analítica dual/prep.)
Detector espec. Masa:	Waters-Micromass ZQ
Detector PDA:	Waters 2996 PDA

Condiciones analíticas:

Eluente A:	H_2O (0,1% ácido fórmico)
Eluente B:	CH_3CN (0,1% ácido fórmico)
Gradiente:	5-95% de eluente B
Flujo:	1.5 ml/min
Columna:	Synergi 4µm Max-RP C_{12} 80 A, 50x 4.6 mm (Phenomenex)

Condiciones de MS:

Voltaje de capilaridad:	3.5 Kv
Voltaje de cono:	30 V
Temperatura de la fuente:	120° C
Temperatura desolvatación	300° C

Sistema analítico LC-MS

Algunos sistemas fueron usados, como se describe más adelante, y estos fueron equipados con lo puesto para correr bajo condiciones de operaciones similares cercanamente. Las condiciones de operación usadas se describen abajo.

Sistema HPLC: Waters 2795

Detector de Esp de masas. Micromass Platform LC

Detector PDA: Waters 2996 PDA

Condiciones analíticas acídicas:

Eluente A: H_2O (0,1% ácido fórmico)

Eluente B: CH_3CN (0,1% ácido fórmico)

Gradiente: 5-95% de eluente B en 3.5 minutos

Flujo: 0.8 ml/min

Columna: Phenomenex Synergi 4µm Max-RP C_{12} 80 A, 2.0x50 mm

Condiciones analíticas básicas:

Eluente A: H_2O (10 mM NH_4HCO_3, amortiguador ajustado a pH=3 con NH_4OH)

Eluente B: CH_3CN

Gradiente: 05-95% de eluente B en 3.5 minutos

Flujo: 0.8 ml/min

Columna: Termo Hypersil-Keystone BetaBasic-18 5µm 2.1 x 50 mm

o

Columna Phenomenex Luna C18(2) 5, 2.0x50 mm

Condiciones analíticas polares.

Eluente A: H_2O (0,1% ácido fórmico)

Eluente B: CH_3CN ((0,1% ácido fórmico)

Gradiente: 00-95% de eluente B en 3 minutos

Flujo: 0.8 ml/min

Columna: Thermo Hypersil-Keystone Hypurity Aquastar, 5µ, 2.1 x 50 mm

o

Columna Phenomenex Synergi 4µ MAX-RP 80 A, 2.0x50 mm

C ndiciones analíticas largas:

Eluente A: H_2O ((0,1% ácido fórmico)

Eluente B: CH_3CN (0,1% ácido fórmico)

Gradiente: 05-95% de eluente B en 15 minutos

Flujo: 0.4 ml/min

Columna: Phenomenex Synergi 4µ MAX-RP 80 A, 2.0x150 mm

Condici nes de MS:

Voltaje de capilaridad:	3.6 Kv
Voltaje de cono:	30 V
Temperatura de la fuente:	120° C
Intervalo de Scan:	165-700 uma
Modo de ionización:	Electrospray positivo o
	Electrospray negativo o
	Electrospray positivo y negativo

Sistema LC-MMS de purificación de masa directa

Los siguientes sistemas de cromatografía preparativa se pueden utilizar para purificar los compuestos de la invención.

- **Hardware:**

Sistema Waters Fractionlynx:

2767 Automuestreador /Colector de fracciones

2525 bomba preparativa

CFO (columna fluidita organiser) para selección de columna

RMA (reactivo de gestión Waters)comohace la bomba

Espectrómetro de masas Waters ZQ

Detector de arreglo de foto diodos Waters 2996

- **Software:** Massilynx 4.0
- **Columnas:**

1. Cromatografía de bajo pH: Phenomenex Synergi MAX-RP 10µ, 150 x 15 mm (alternativamente se usa el mismo tipo de columna con dimensiones 100 x 21.2 mm).

Cromatografía de pH alto: Phenomenex Luna C18(2) 10 µ, 100 x 21,2 mm (alternativamente se usaron Thermo Hypersil-Keystone BetaBasic C18 5µ 100 21.2 mm)

- **Eluentes:**

1. Cromatografía de bajo pH:

Solvente A: H_2O + 0.1% de ácido fórmico, pH 1.5

Solvente B. CH_3CN +0.1% de ácido fórmico.

2. Cromatografía de pH alto:

Solvente A: H_2O +10 mM NH_4HCO_3, + NH_4OH, pH 9.5

Solvente B: CH_3CN

3. arreglo del solvente: MeOH + 0.1% de ácido fórmico(para ambos tipos de cromatografía)

- **Métodos**

Antes de usar la cromatografía preparativa para separar y purificar los compuestos producto se debe usar primero LC-MS analítica (ver anteriormente) para determinar las condiciones más apropiadas para la cromatografía preparativa. Una rutina típica es correr LC-MS analítica utilizando el tipo de cromatografía (bajo o alto pH) más adecuado para la estructura del compuesto. Una vez la traza analítica muestra buena cromatografía, se puede escoger un método preparativo adecuado del mismo tipo. La condición típica de corrida para ambos métodos, para cromatografía de bajo pH y alto pH son.

Tasa de flujo: 24 ml/min

Gradiente: Generalmente todos los gradientes tienen un paso inicial de 0.4 min con 95% de A + 5% de B. Entonces de acuerdo a la traza analítica un gradiente de 3.6 min se escoge con el objeto de lograr buena separación. (e.g. desde 5% a 50% de B para compuestos de temprana retención, desde 35% a 80% de B para compuestos de mediana retención y así sucesivamente).

Lavado: El paso de lavado de 1 minuto se realiza en el final del gradiente.

Re-equilibrio: Un paso de re-equilibrio de 2.1 minutos se hace para preparar el sistema para la próxima corrida.

Arreglo de la tasa de flujo: 1ml/min

- **Solvente:**

Todos los compuestos se disolvieron en MeOh 100% o DMSO 100%

- **Condiciones de corrida de MS**

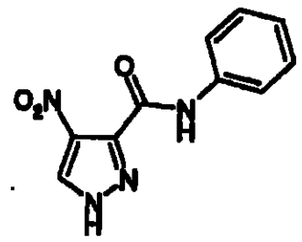
Voltaje de capilaridad:	3.2 Kv
Voltaje de cono:	30 V
Temperatura de la fuente: 120° C	
Multiplicador:	500 V
Rango del Scan:	125 – 800 uma
Modo de Ionización:	Electro spray positivo

Los materiales de partida de cada uno de los ejemplos están comercialmente disponibles a menos que se especifique de otra manera.

Ejemplo 1

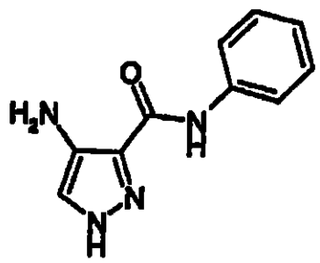
Fenilamida del ácido 4 – Amino – 1H – Pirazol -3 -carboxílico

1A. Fenilamida del ácido 4 – Nitro – 1H – Pirazol - 3 -carboxílico



ácido 4-Nitropitazol-3-carboxílico(2,5g;15.9 mmol) se adicionaron a una solución agitada de anilina (1.6ml; 17.5 mmol), EDC(3.7g;19.1 mmol) y HOBt (2.6g; 19.1 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (25ml), entonces se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se remueve por evaporación bajo presión reducida y el residuo se tritura con acetato de etilo/solución saturada de $NaHCO_3$. El sólido resultante se colecto por filtración, se lavo con agua y dietiléter luego se seco al vació para dar 2.85g del compuesto titulo (la sal de sodio) como un sólido amarillo/ café (LC/MS:Rt: 78, $[M+H]^+$232.95).

1B Fenilamida del ácido 4–Amino–1H–Pirazol-3-carboxílico

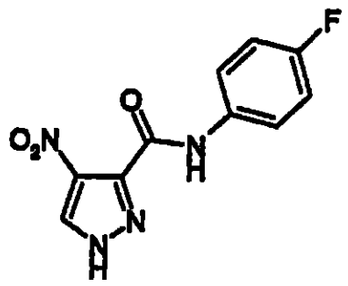


Fenilamina del ácido 4-nitro-1H-pirazol(100mg;043mmol) se disolvió en etanol (5ml), tratado con cloruro estaño (II)dihidratado (500mg; 2.15mmol) entonces se calienta a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporo. El residuo se particionó entre acetato de etilo y salmuera, la capa se acetato de etilo se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y evaporó. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna flash fluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:1 luego 5% de metanol / diclorometano, la evaporación del producto que contiene las fracciones siguió LC/MS preparativa dio 15 mg del producto como un sólido blanco (LC/MS:Rt: 1.40, $[M+H]^+$202.95).

Ejemplo 2

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-Acetilamino-1H-pirazol-3-carboxilico

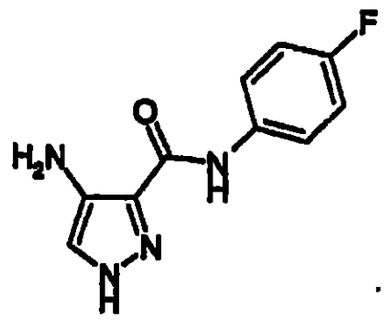
2A (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-Nitro-1H-pirazol-3-carboxilico



El ácido 4-Nitro-1H-pirazol-3-carboxilico (10g;63.66mmol) se adiciono a una solución agitada de 4-fluoroanilina (6.7ml;70mmol), EDC(14.6g;76.4mmol), y HOBt

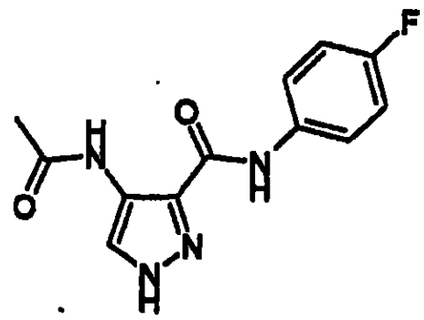
(10.3g;76.4mmol) en DMF(25ml), entonces se agito a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se removió por evaporación a presión reducida y el residuo se trituró con acetato / solución saturada de salmuera. El sólido amarillo resultante se colectó por filtración, se lavó con ácido clorhídrico 2M, luego se secó bajo vacio para dar un compuesto titulo (LC/MS:Rt: 2.92, $[M+H]^+$250.89)

2B (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-Amin-1H-pirazol-3-carboxilico



(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-Nitro-1H-pirazol-3-carboxilico (15g) se disolvió en 200ML de etanol, se trato con 1,5g de 10% de paladio sobre carbón bajo atmósfera de nitrógeno, entonces se hidrogeno a temperatura y presión ambiente toda la noche. El catalizador se removió por filtración a través de Celita y el filtrado se evaporo. El producto crudo se disolvió en acetona/agua (100ml: 100ml) y después de evaporación lenta de la acetona el producto se colecto por filtración como un sólido cristalino café (8.1g) (LC/MS:Rt: 1.58, $[M+H]^+$220.95).

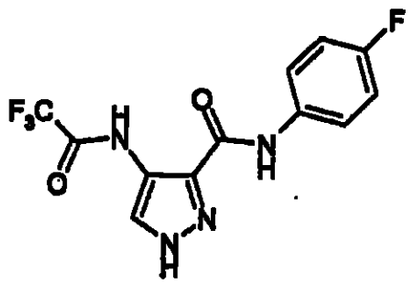
2C. (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-Acetilamino-1H-pirazol-3-carboxilico



(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-Amino-1H-pirazol-3-carboxilico(500mg;2.27mmol) se disolvió en 5ml de piridina, se trato con anhídrido acético (240µl,2,5mmol) luego se agita a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se remueve por evaporación y luego se adiciona diclorometano (20ml) y ácido clorhídrico 2m(20ml.el sólido no disuelto se colecto por filtración se lavo con mas diclorometano y agua y se seco bajo vació. El producto fue separado como un sólido blanco (275mg). (LC/MS:Rt: 2.96, $[M+H]^+$262.91).

Ejemplo 3

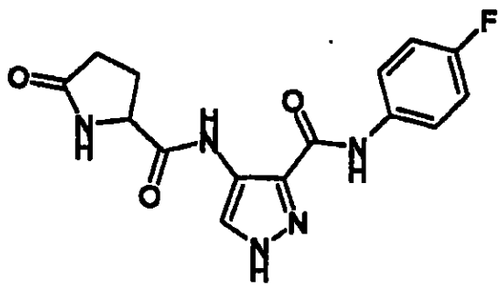
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2,2,2-Trifluoro-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxilico



(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxilico (ejemplo2B) (500mg;227mmol) se disolvió en 5ml de piridina, se trato con anhídrido trifluoroacético (320µl,2.5mmlo) se agita a temperatura ambiente durante toda la noche, el solvente fue removido por evaporación, el residuo fue particionado entre acetato de etilo (50ml) y ácido clorhídrico 2M (50ml), y la capa de acetato de etilo fue separada, lavada con salmuera (50ml) secada ($MgSO_4$), filtrada y evaporada para dar 560mg del producto como un sólido café. (LC/MS: $[M+H]^+$317).

Ejemplo 4

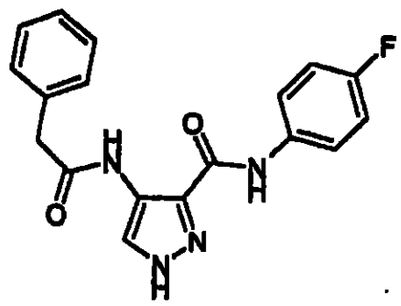
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(5-óxo-pirrolidina-2-carbonil)-amino]1H-pirazol-3-carboxilico



A una solución agitada de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxilico (ejemplo 2B) (502mg; 0.23mmol), EDAC (52mg; 0.27 mmol) y HOBt (37mg; 0.27 mmol) en 5ml de DMF se adicionó 2-óxoprolina (33mg; 0.25 mmol), y la mezcla entonces se dejo a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo purificado por LC/MS, preparativa para dar 24mg de un producto como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 2.27 $[M+H]^+$332).

Ejemplo 5

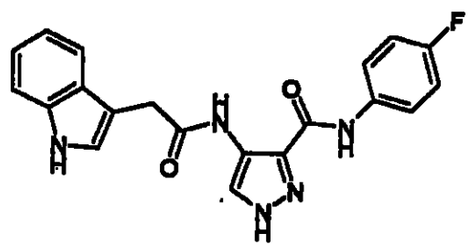
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-fenilacetilamino-1H-pirazol-3-carboxílico



la reacción se efectuó de manera análoga al ejemplo 4 pero usando ácido fenil acético (34 mg; 0,23 mmol) como material de partida . El compuesto título (14) mg) se aisló como un sólido blanco (LC/MS: Rt 3.24 $[M+H]^+$339).

Ejemplo 6

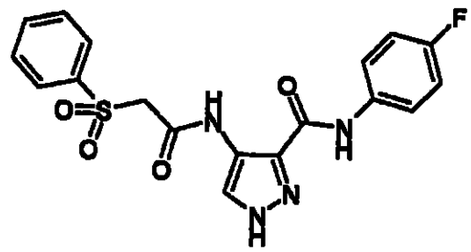
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-1H-indol-3-il-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxilico.



La reacción se realizó de manera análoga al ejemplo 4, pero usando ácido indol-3-acético (44 mg; 0.23 mmol) como material de partida. El producto título (14 mg) fue aislado como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 3.05 $[M+H]^+$378).

Ejemplo 7

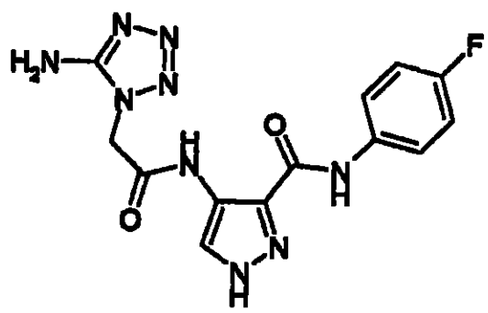
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-bencensulfonilo-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico.



La reacción se realizó de manera análoga al ejemplo 4, pero usando ácido 2-(fenilsulfonil) acético (50mg; 0.23 mmol) como material de partida . El compuesto título (29 mg) fue aislado como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 3.00 $[M+H]^+$ 403).

Ejemplo 8

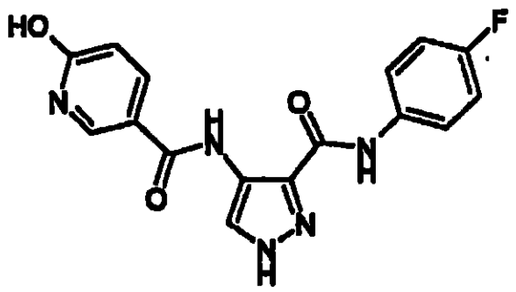
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(2-(5-Amino-tetrazol-1-il)-acetilamino]bencensulfonilo-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico.



La reacción se realizó de manera análoga al ejemplo 4, pero usando ácido 5-aminotetrazol-1-acético (36mg; 0.23 mmol) como material de partida . El compuesto título (23 mg) fue aislado como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 2.37 $[M+H]^+$ 346)

Ejemplo 9

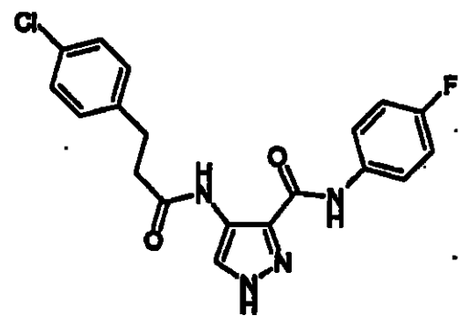
N-[3-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il]-6-hidróxi-nicotinamida



La reacción se realizó de manera análoga al ejemplo 4, pero usando ácido 6-hidroxinicotínico (38mg; 0.23 mmol) como material de partida . El compuesto título (17 mg) fue aislado como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 2.32 $[M+H]^+$ 342).

Ejemplo 10

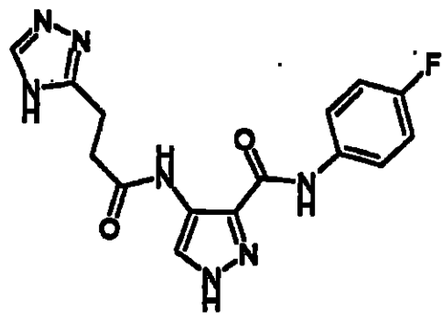
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-propionilamino]-1H-pirazol-3-carboxilico.



La reacción se realizó de manera análoga al ejemplo 4, pero usando ácido 3-(4-clorofenil)propiónico (36mg; 0.23 mmol) como material de partida . El compuesto título (40 mg) fue aislado como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 3,60 $[M+H]^+$ 388).

Ejemplo 11

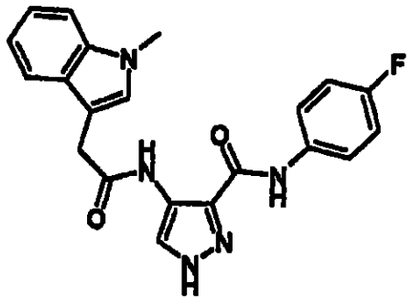
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3-4H-[1,2,4]triazol-3-il—propionilamino)-1H-pirazol-3-carboxilico



La reacción se realizó de manera análoga al ejemplo 4, pero usando ácido 3-triazol-3-il-propiónico (36mg; 0.23 mmol) como material de partida. El compuesto título (18 mg) fue aislado como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 2,39 $[M+H]^+$ 344).

Ejemplo 12

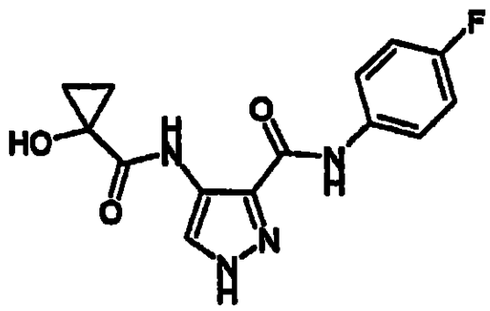
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetilamino]-1H-pirazol-3-carboxilico.



La reacción se realizó de manera análoga al ejemplo 4, pero usando ácido N-metil indol-3-acético (48mg; 0.23 mmol) como material de partida. El compuesto título (20 mg) fue aislado como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 3.34 $[M+H]^+$ 392).

Ejemplo 13

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[1-hidróxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxilico.

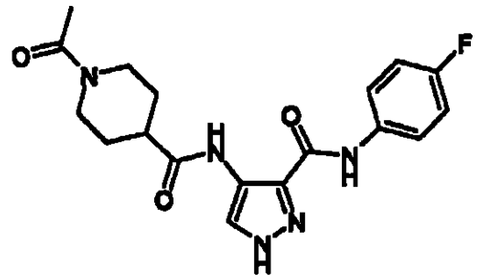


La reacción se realizó de manera análoga al ejemplo 4, pero usando ácido 1-hidroxiciclopropano carboxilico (26mg; 0.23 mmol) como material de partida. El compuesto título (24 mg) fue aislado como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 2.55 $[M+H]^+$ 305).

245
213

Ejemplo 14

[3-(4-fluoro-fenil)[3-(4-fluoro-fenilcarbamoil)1H-pirazol-4-il amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxilico.

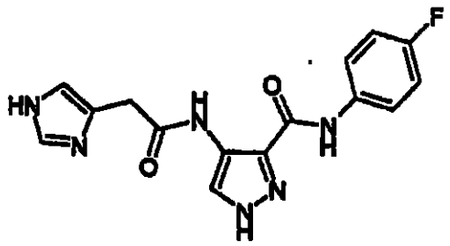


La reacción se realizó de manera análoga al ejemplo 4, pero usando ácido N-acetilpiperidina acético (43mg; 0.23 mmol) como material de partida. El compuesto título (19 mg) fue aislado como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 2.49 $[M+H]^+$ 374).

214
215

EJEMPLO 16

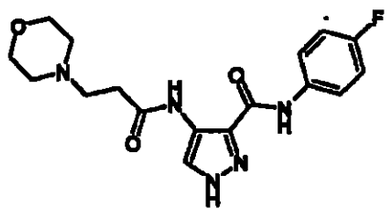
(4-fluorofenil)-amida del ácido 4-(2-1H-Imidazol-4-il-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



La reacción se llevó a cabo de manera análoga a la del ejemplo 4, pero mediante el uso del ácido imidazol-4-acético (32 mg; 0.23 mmol) como el material de partida. El compuesto del título (35 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 1.82 [M+H]+ 329).

EJEMPLO 17

(4-fluorofenil)-amida del ácido 4-(3-Morfolin-4-il-propionilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

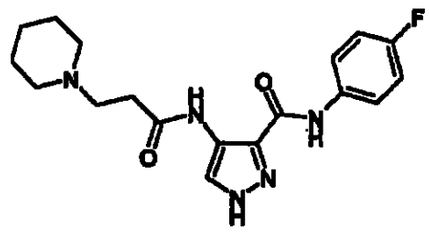


La reacción se llevó a cabo de manera análoga a la del ejemplo 4, pero mediante el uso del ácido 3-morfolin-4-il-propiónico (40 mg; 0.23 mmol) como

el material de partida. El compuesto del título (15 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 1.84 [M+H]+ 362).

EJEMPLO 18

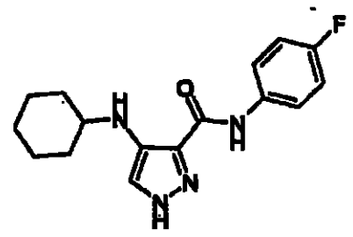
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3-Piperidin-1-il-propionilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



La reacción se llevó a cabo de manera análoga a la del ejemplo 4, pero mediante el uso del ácido 3-piperidin-4-il-propiónico (39 mg; 0.23 mmol) como el material de partida. El compuesto del título (19 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 1.92 [M+H]+ 360).

EJEMPLO 19

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-Ciclohexilamino-1H-pirazol-3-carboxílico

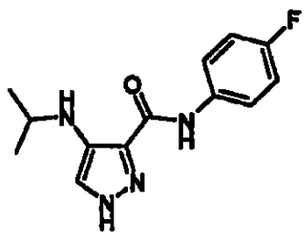


A una solución de 4-amino-1H-pirazol-3- carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida (200 mg; 1 mmol) y ciclohexanona (107 mg; 1.1 mmol) en diclorometano (10 ml) se adicionó tamiz molecular de 3A (1 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (315 mg; 1.5 mmol), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de

semana. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita , se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO4) y se evaporó hasta proporcionar 48 mg del producto como una goma gris. (LC/MS: R_t 2.95, $[M+H]^+$285).

EJEMPLO 20

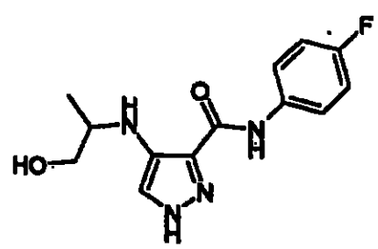
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-Isopropilamino-1H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al del ejemplo 19, pero mediante el uso de acetona en lugar de ciclohexanona. (LC/MS: Rt 2.08, [M+H]+ 245).

EJEMPLO 21

(4-fluorofenil)-amida del ácido 4-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



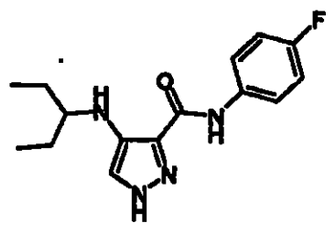
El compuesto se preparó de manera análoga al del Ejemplo 19, pero mediante el uso de hidroxiacetona en lugar de ciclohexanona. RMN1H (400MHz, D6-

220
218

DMSO): 9.9 (1H, br s), 7.8 (2H, dd), 7.3 (1H, s), 7.15 (2H, t), 5.15(1H, d), 4.7 (1H, br s), 3.4 (2H, m), 3.2(1H, m), 1.1 (3H, d).

EJEMPLO 22

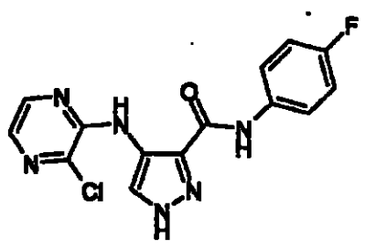
(4-fluoro-fenil)-amida del ácidio 4- (1-Etil-propilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto se preparó de manera análoga al del Ejemplo 19, pero mediante el uso de 3-pentanona en lugar de ciclohexanona. RMN^{1}H (400MHz, D6-DMSO): 12.85 (1H, br s), 9.9 (1H, br s), 7.8 (2H, br t), 7.3 (1H, s), 7.15 (2H, t), 5.0(1H, d), 2.9 (1H, br m), 1.5 (4H, m), 3.2(1H, m), 0.9 (6H, t).

EJEMPLO 23

(4-fluoro-fenil)- amida del ácido 4-(3-Cloro-pirazin-2-amino)-1H-pirazol-3-carboxílico

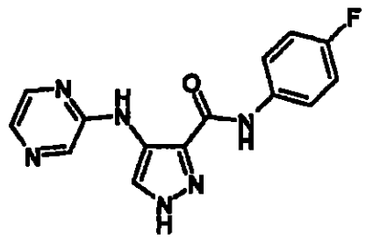


Una mezcla de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (50 mg; 0.23 mmol) y 2,3-dicloropirazina (140 mg; 0.92 mmol) se calentó a 150° C (50W) por 20 minutos en un sintetizador de microondas CEM Discover. La

mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía rápida en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (1: 3 luego 1: 2). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para proporcionar 15 mg del compuesto del título como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 4.06 M+H] + 332).

EJEMPLO 24

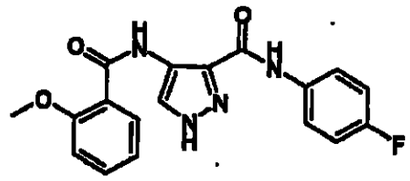
4-(Pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida



El compuesto se preparó de manera análoga al del Ejemplo 23, pero mediante el uso de 2-cloropirazina en lugar de 2, 3-dicloropirazina. (LC/MS: R_t 3.28 $[M+H]^+$ 299).

EJEMPLO 25

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

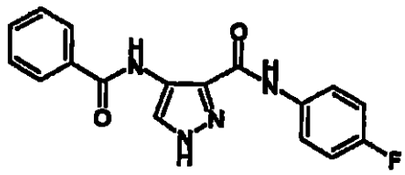


Se agregó ácido 2-metoxi-benzóico (38 mg, 0.25 mmol) a una solución de 4-amino-1H-pirazol-3- carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida (50 mg, 0.23 mmol), EDC (53 mg, 0.27 mmol), y HOBt (37 mg, 0.27 mmol) en DMF (5ml). La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó por LC/MS preparative y, después de la evaporación de las fracciones que contenían el producto, se produjo el producto como un sólido rosáceo (12 mg, 15%). (LC/MS:R_t 4. 00, [M+H] + 354. 67).

EJEMPLO 26

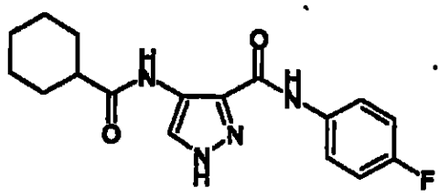
Síntesis de (4-fluoro-fenil)- amida del ácido 4-Benzoilamino-1H-pirazol-3-carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 25, mediante el uso de ácido benzóico (31 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido rosado (26 mg, 35%). (LC/MS: R_t 3.96, [M+H] + 324. 65).

EJEMPLO 27

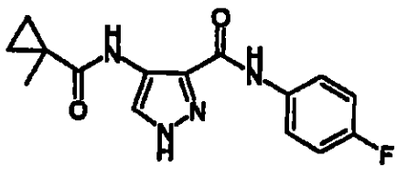
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(ciclohexanocarbonil-amino)-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 25 mediante el uso de ácido ciclohexancarboxílico (32 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido rosado (28 mg, 37%). (LC/MS: Rt 4.16, [M+H] + 330. 70).

EJEMPLO28

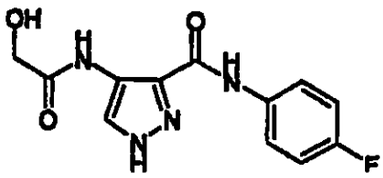
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(1-metil-ciclopropancarbonil)-aminol-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 25 mediante el uso del ácido 1-metil-ciclopropancarboxílico (25 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido rosado (24 mg, 35%). (LC/MS: Rt 3.72, [M+H]+ 302.68).

EJEMPLO 29

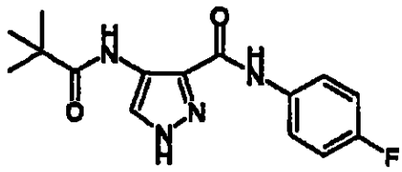
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido (2-Hidroxi-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 25 mediante el uso del ácido hidroxiacético (19 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (26 mg, 41%). (LC/MS: R_t 2.65, [M+H] + 278. 61).

EJEMPLO 30

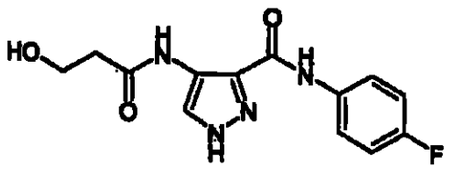
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2,2-dimetil-propionilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 25 mediante el uso del ácido 2,2-dimetil-propiónico (26 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido rosado (21 mg, 30%). (LC/MS: Rt 3.83, [M+H]+ 304.68).

EJEMPLO 31

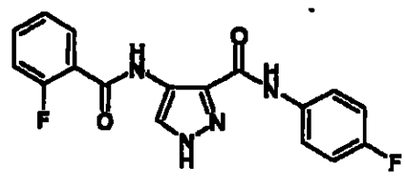
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida ddel ácido 4-(3-Hidroxi-propionilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 25 mediante el uso del ácido 3-hidroxi-propiónico (75.1 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido de color beige (5 mg, 8%). (LC/MS: Rt 2.58, [M+H] + 292. 65).

EJEMPLO 32

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

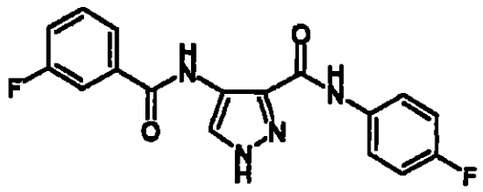


Se adicionó ácido 2-fluorobenzóico (36 mg, 0.25 mmol) a una solución de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H- pirazol-3- carboxílico (50 mg, 0.23 mmol), EDC (53 mg, 0.27 mmol) y HOBt (37 mg, 0.27 mmol) en DMSO (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 horas y se purificó por LC/MS preparativa. La evaporación de las fracciones que contenían el producto produjo el producto como un sólido blanco (15 mg, 19 %). (LC/MS: R_t 3.91, [M+H]+ 342.66).

EJEMPLO 33

226
224

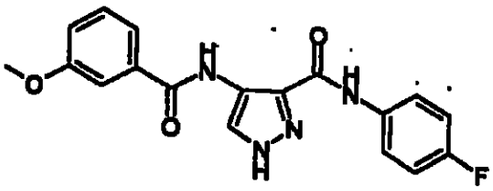
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3-fluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico ·



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 3-fluorobenzóico (36 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (19 mg, 24%). (LC/MS: Rt 4.03, [M+H] + 342. 67).

EJEMPLO 34

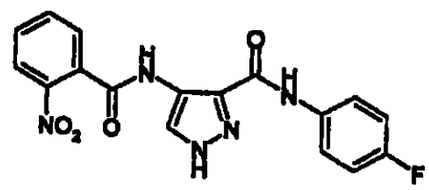
Síntesis de 4-(3-metoxi-benzoilamino)-IH-pirazol-3-carboxílico ácido (4-fluoro-fenil)-amida



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 3-metoxi-benzóico (39 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (20 mg, 25%). (LC/MS: Rt 3.97, [M+H]+ 354.68).

EJEMPLO 35

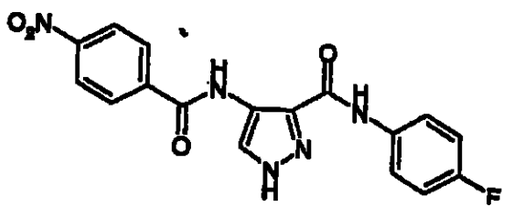
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido (2-nitro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 2-nitrobenzóico (43 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (17 mg, 20%). (LC/MS: Rt 3.67, [M+H] + 369. 66).

EJEMPLO 36

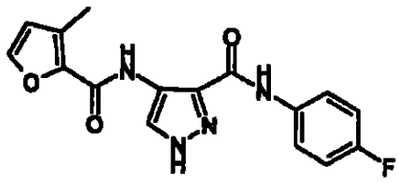
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(4-nitro-benzoilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 4-nitrobenzóico (43 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (15 mg, 18%). (LC/MS: Rt 3.98, [M+H] + 369. 63).

EJEMPLO 37

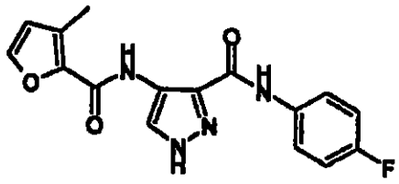
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(3-metil-furan-2-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 3-metil-2-furóico (32 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (15 mg, 20%). (LC/MS: Rt 3.86, [M+H]+328. 68).

EJEMPLO 38

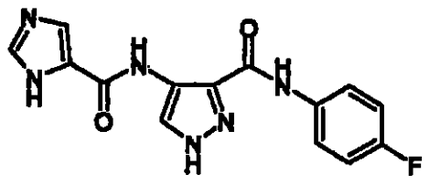
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(furan-2-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 2-furóico (29 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (18 mg, 25%). (LC/MS: R_t 3.56, [M+H]+ 314.64).

EJEMPLO 39

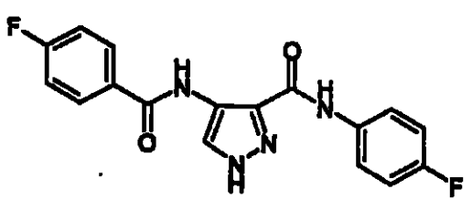
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(3H-imidazol-4-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (29 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (16 mg, 22%). (LC/MS: R_t 2.59, [M+H]+ 314.65).

EJEMPLO 40

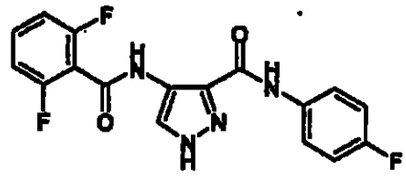
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(4-fluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 4-fluorobenzóico (36 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido coloreado cremoso (23 mg, 29%). (LC/MS: Rt 4.00, [M+H] + 342. 67).

EJEMPLO 41

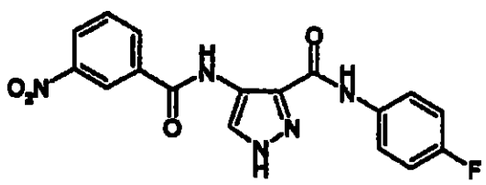
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 2,6-difluorobenzóico (40 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido coloreado cremoso (25 mg, 30%). (LC/MS: Rt 3.76, [M+H]+ 360.66).

EJEMPLO 42

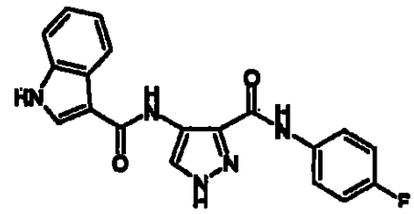
Síntesis de (4-fluoro- fenil-amida del ácido 4-(3-nitro-benzoilamino-1H-pirazol-3-carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 3-nitrobenzóico (43 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido coloreado cremoso (15 mg, 16%). (LC/MS: Rt 3.94, [M+H]+ 369.65).

EJEMPLO 43

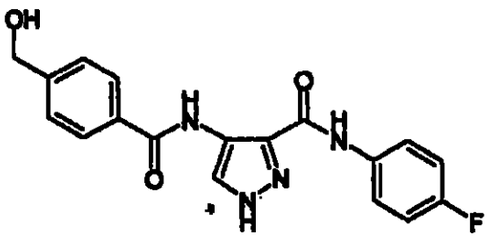
Síntesis de [3-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 1H-Indol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido indol-3-carboxílico (41 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un rust coloured solid (14 mg, 17%). (LC/MS: Rt 3.60, [M+H]+ 363.66).

EJEMPLO 44

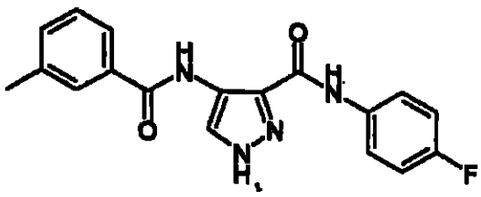
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(4-Hidroximetil-benzoilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 4-hidroximetilbenzóico (39 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco (19 mg, 23%). (LC/MS: Rt 3.12, [M+H]+ 354.68).

EJEMPLO 45

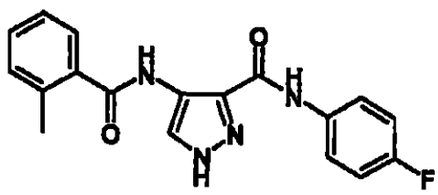
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3-metil-benzoilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 3-metilbenzóico (35 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco opaco (21 mg, 27%). (LC/MS: Rt 4.13, [M+H] + 338. 71).

EJEMPLO 46

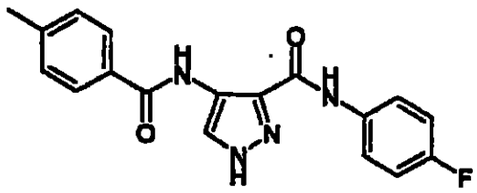
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-metil-benzoilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 2-metilbenzóico (35 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco opaco (20 mg, 26%). (LC/MS: R_t 4.05, [M+H] + 338. 69).

EJEMPLO 47

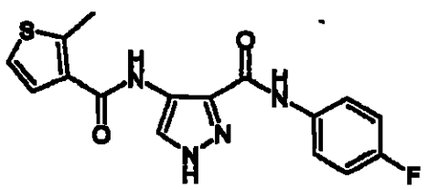
Síntesis de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(4-metil-benzoilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 32 mediante el uso del ácido 4-metilbenzóico (35 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido blanco opaco (19 mg, 24%). (LC/MS: Rt 4.16, [M+H] + 338. 70).

EJEMPLO 48

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



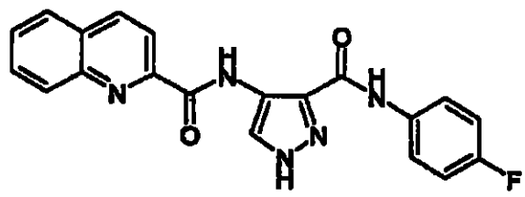
Se agregó ácido 2-metil-3-tiofencarboxílico (36 mg, 0.25 mmol) a una solución de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3- carboxílico (Ejemplo 2B) (50 mg, 0.23 mmol), EDC (53 mg, 0.27 mmol), y HOBt (37 mg, 0.27 mmol) en DMSO (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 horas.

La mezcla de reacción se adicionó gota a gota a agua (30 ml) y el sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó por aspiración.

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color beige (15 mg, 19%). (LC/MS: Rt 4.08, [M+H] + 344. 67).

EJEMPLO 49

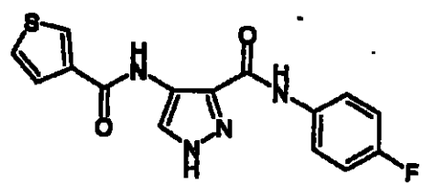
Síntesis de 3-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido Quinolin-2-carboxílico [



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 48 mediante el uso del ácido quináldico (44 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido marrón (16 mg, 19%). (LC/MS: Rt 4.29, [M+H] + 375. 66).

EJEMPLO 50

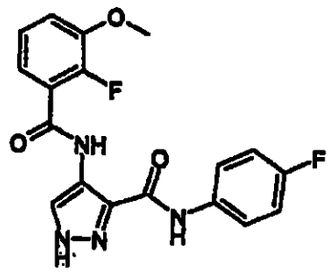
Síntesis de (4- fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(tiofen-3-carbonil-amino]-1H-pirazol-3- carboxílico



El experimento se llevó a cabo de manera análoga al del Ejemplo 48 mediante el uso del ácido tiofen-3-carboxílico (33 mg, 0.25 mmol) como el ácido de partida. El producto se aisló como un sólido de color beige (15 mg, 20%). (LC/MS: Rt 3.77, [M+H]+ 330.61).

EJEMPLO 51

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-fluoro-3-metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

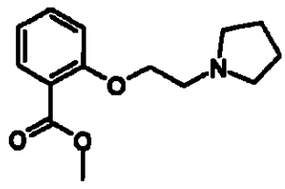


Se agitaron a temeperatura ambiente ácido 2-fluoro-3-metoxibenzóico (0.047 g, 0.28 mmol), (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 2B) (0.055 g, 0.25 mmol), EDC (0.58 g, 0.30 mmol) y HOBt (0.041 g, 0.30 mmol) en DMSO (1.25 ml) por 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y el sólido resultante se recolectó por filtración y se secó en un horno al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (0.058 g, 63 %). (LC/MS: Rt 3. 99, [MH] + 372. 98).

EJEMPLO 52

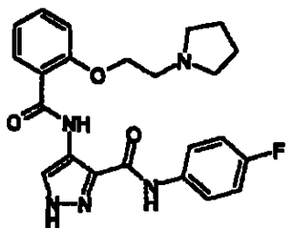
Síntesis de 4-fluorofenilamida del ácido 4-[2-(2-Pirrolidin-1-il-etoxy)-benzoilaminol-1H-pirazol-3- ácido carboxílico

52A Ester metílico del ácido 2-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-benzóico



Se adicionó gota a gota diisopropilazodicarboxilato (0.404 g, 2 mmol) a una solución de trifenilfosfina (0.524 g, 2 mmol) en THF (10 ml). Metil salicilato (0.304 g, 2 mmol) se agregó gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. 1,2-Hidroxietil pirrolidina (0.230 g, 2 mmol) se agregó gota a gota y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 1.5 horas adicionales. La solución resultante se redujo al vacío y se sometió a cromatografía rápida en columna, eluyendo con hexano: acetato de etilo (5: 1, 1 : 1) luego con acetato de etilo: metanol (4: 1) para proporcionar el producto como un aceite amarillo claro (0.104 g, 21 %). (LC/MS:Rt 0. 69,1. 62, [MH] + 250. 02).

52B. 4-fluorofenilamida del ácido 4-[2-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoilamino]-1H-pirazol-3- carboxílico



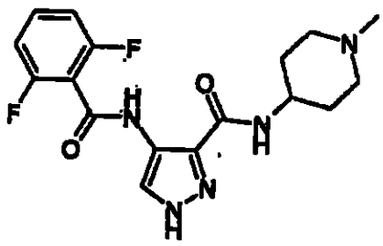
El éster metílico del ácido 2-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-benzóico (0.104 g, 0.42 mmol) se trató con NaaOH 2M acuoso (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 horas, luego se redujo al vacío y se realizó el azeotropo con tolueno (3 x 5 ml). Se agregó agua (50 ml) y la mezcla se llevó hasta pH 5 mediante el uso de HCl 1M acuoso. La solución resultante se redujo al vacío y se realizó el azeótropo con tolueno (3 x 5 ml) para proporcionar un sólido blanco, el cual se combinó con 4-amino-1H-pirazol-3- ácido carboxílico (4-fluoro-fenil)-amida (Ejemplo 2B) (0.055 g, 0.25 mmol),

EDC (0.058 g, 0.3 mmol) y HOBt (0.041 g, 0.3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en DMSO (3 ml) por 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y el sólido resultante se recolectó por filtración y se secó en un horno al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (0.015 g, 14 %).

(LC/MS: Rt 2.18, [MH] + 438.06).

EJEMPLO 53

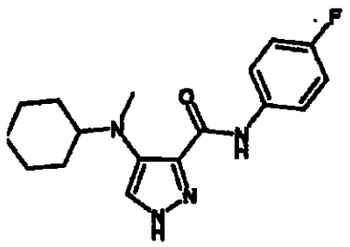
Síntesis de (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-perazol-3- carboxílico



Una mezcla de 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (134 mg, 0.50 mmol), 4-amino-N-metilpiperidina (50.0 µl, 0.45 mmol), EDAC (104 mg, 0.54 mmol) y HOBt (73.0 mg, 0.54 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se redujo al vacío, el residuo se llevó en EtOAc y se lavó de manera sucesiva con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se redujo al vacío para proporcionar 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico (1-metil-piperidin-4-il)-amida como un sólido blanco (113 mg, 69%). (LC/MS: Rt 2.52, [M+H] + 364. 19).

EJEMPLO 54

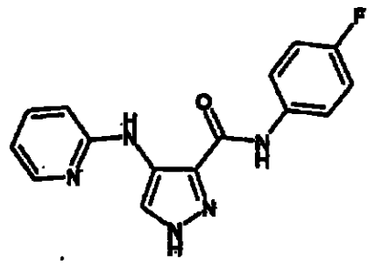
Síntesis de (4- fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(ciclohexil-metil-amino)-1H-pirazol-3- carboxílico



Este compuesto se preparó de manera análoga al del compuesto del Ejemplo 19 por alquilaciones redcutivas sucesivas mediante el uso primeramente ciclohexanona y luego formaldehido. (LC/MS: Rt 2.77 [MH]+316. 71).

EJEMPLO 55

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(Piridin-2-ilamino)-1H-pirazole-3- carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al del compuesto del Ejemplo 23. (LC/MS: Rt 2.07[MH]+ 298. 03).

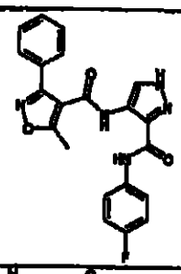
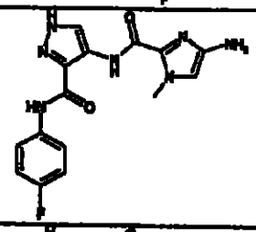
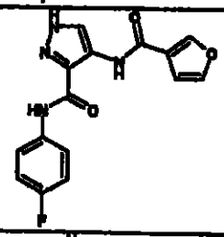
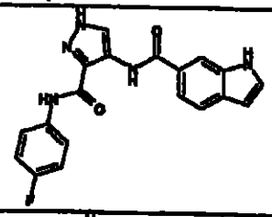
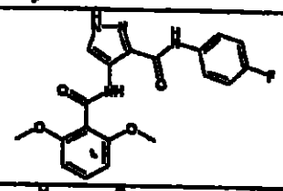
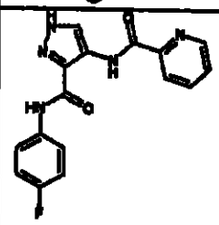
EJEMPLOS 56-81

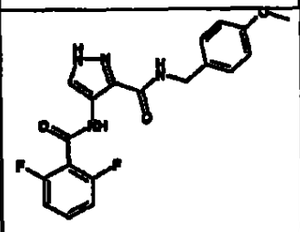
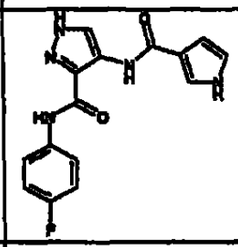
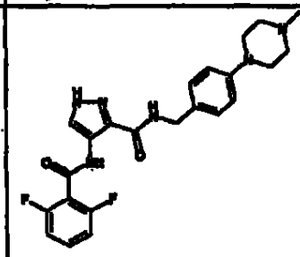
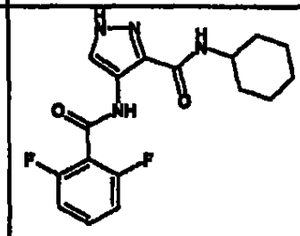
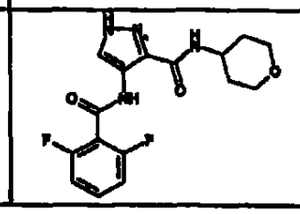
Mediante los siguientes procedimientos descritos en los ejemplos precedentes o los métodos análogos de la presente, o llevando a cabo las transformaciones químicas mediante la utilización de los compuestos descritos en los ejemplos

anteriores y los métodos sintéticos bien conocidos para la persona versada en la materia, se prepararon los compuestos señalados en la Tabla 3

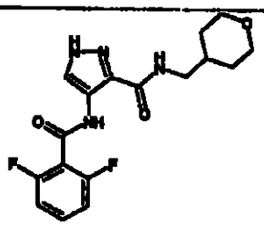
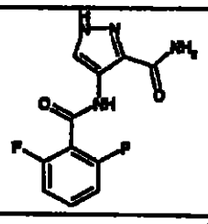
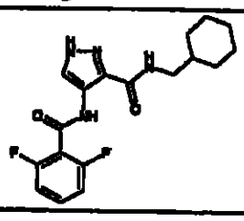
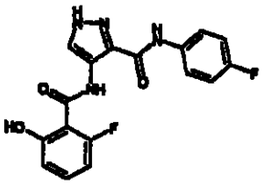
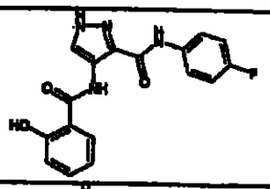
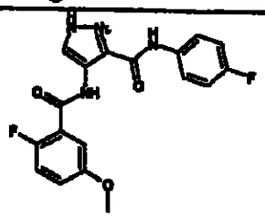
INSERTAR TABLAS PAGINA 150-154

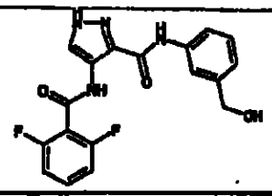
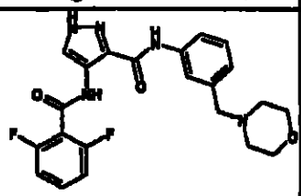
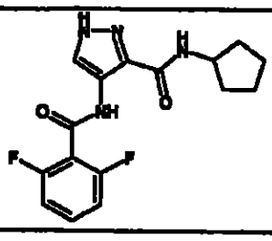
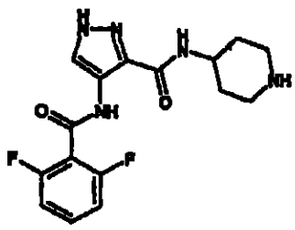
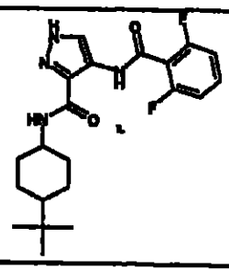
240
238

Ejemplo No.	Estructura	Preparado utilizando el método análogo al ejemplo No	Diferencias con el ejemplo?	LCMS
56		4		R_t 3.20 min $[M+H]^+$ 406.07
57		4	Entonces la remoción del grupo protector t-Boc con TFA como se describió en el ejemplo 82	R_t 2.35 min m/z 343.72
58		4	Se utilizó DMSO en cambio de DMF como solvente	R_t 3.51 min m/z 314.62
59		4	Se utilizó DMSO en cambio de DMF como solvente	R_t 3.79 min m/z 363.67
60		48	Purificado mediante cromatografía de columna utilizando EtOAC: Eter de petroleo	R_t 3.68 min m/z 384.69
61		48	Purificado mediante cromatografía de columna utilizando EtOAC: Eter de petroleo	R_t 3.61 min m/z 326.10

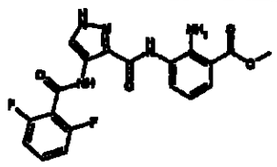
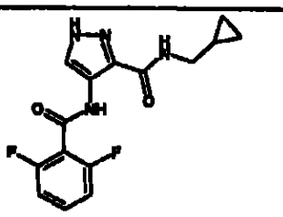
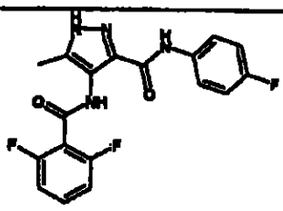
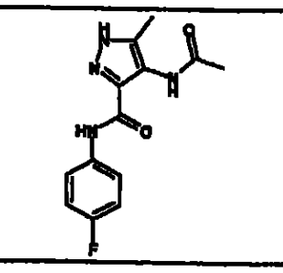
Ejemplo No.	Estructura	Preparado utilizando el método análogo al ejemplo No	Diferencias con el ejemplo?	LCMS
62		48	Purificado mediante cromatografía de columna utilizando EtOAC: Éter de petróleo	R_t 3.51 min m/z 387.11
63		48		R_t 3.11 min m/z 313.65
64		48	Purificado mediante cromatografía de columna utilizando EtOAC: Éter de petróleo	R_t 2.20 min m/z 455.19
65		53		R_t 3.95 min m/z 349.09
66		48	Purificado mediante cromatografía de columna utilizando EtOAC: Éter de petróleo	R_t 2.39 min m/z 351.07

240

Ejemplo No.	Estructura	Preparado utilizando el método análogo al ejemplo No	Diferencias con el ejemplo?	LCMS
67		48	Purificado mediante cromatografía de columna utilizando EtOAC: Éter de petróleo eluyente	R_t 2.83 min m/z 365.13
68		Remoción del grupo PMB del compuesto del ejemplo 62 utilizando TFA-anisol		R_t 2.10 min m/z 266.97
69		48	Se utilizó DMF En cambio de DMSO como solvente	R_t 3.22 min m/z 363.10
70		48		R_t 4.48 min m/z 358.96
71		48		R_t 3.93 min m/z 340.96
72		48		R_t 4.11 min m/z 373.01

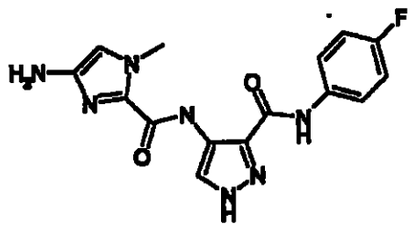
Ejemplo No.	Estructura	Preparado utilizando el método análogo al ejemplo No	Diferencias con el ejemplo?	LCMS
73		48	Se utilizó DMF En cambio de DMSO como solvente	R_t 2.56 min m/z 373.05
74		Obtenido mediante la oxidación y posterior aminación del ejemplo 73		R_t 1.99 min m/z 442.09
75		53	Purificado mediante cromatografía de columna utilizando DMC:MeOH (1:0 to 19:1) eluyente	R_t 3.65 min m/z 335.03
76		25	Purificado mediante cromatografía de columna. Entonces la remoción del grupo protector t-Boc con acetato de tilo /HCl saturado	R_t 1.57 min m/z 350.10
77		53		R_t 5.05 min m/z 405.14

244
242

Ejemplo No.	Estructura	Preparado utilizando el método análogo al ejemplo No	Diferencias con el ejemplo?	LCMS
78		53		R_t 2.87 min m/z 416.07
79		53	Purificado mediante cromatografía de columna utilizando EtOAC: Eluyente de éter de petróleo (1:1)	R_t 3.41 min m/z 321.03
80		2A, 2B & 53	Comercialmente disponible ácido 5-Metil pirazol-1H-3-carboxílico utilizado como material inicial. Purificado mediante cromatografía de columna Utilizando EtOAc: eluyente de Hexano (1:3 a 1:1)	R_t 3.42 min m/z 375.05
81		2C	Purificado mediante columna cromatografía utilizando EtOAC: eluyente de Hexano (1:1 a 1:0)	R_t 2.37 min m/z 277.04

EJEMPLO 82

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

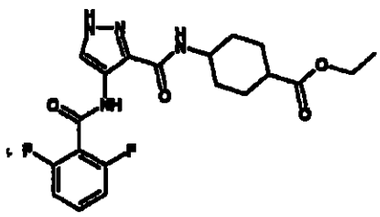


Se agregó ácido trifluoroacético (200 µl) a una suspensión agitada del éster Tert-butílico del ácido {2-[3-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-1-metil-1H-imidazol-4-il}-carbámico (30 mg) en diclorometano (5 ml), luego se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se evaporó luego se re-evaporó con tolueno (2 x 10 ml). El residuo se trituró con dietiléter y el sólido resultante se recolectó por filtración. El sólido se lavó con dietiléter lueg os e secó con vacío para proporcionar 15 mg de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-[(4-amino-1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco opaco. (LC/MS:[M+H] +343. 72).

EJEMPLO 83

Síntesis del ácido 4-{[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclohexancarboxílico

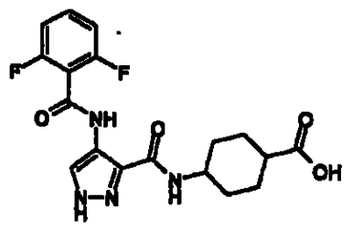
83A. Ester etílico del ácido 4-{[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclohexancarboxílico



Se agregó lentamente cloruro de tionilo (0.32 ml, 4.40 mmol) a una mezcla de ácido 4-aminociclohexancarboxílico (572 mg, 4.00 mmol) en EtOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se redujo al vacío, y se realizó el azeótropo con tolueno, para proporcionar el correspondiente éster etílico (650 mg) como un sólido claro.

Una mezcla del éster etílico (103 mg, 0.60 mmol), ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (134 mg, 0.50 mmol), EDC (115 mg, 0.60 mmol) y HOBt (81 mg, 0.60 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se redujo al vacío y e l residuo se tomó en EtOAc y se lavó de manera sucesiva con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se redujo al vacío para proporcionar el éster etílico del ácido 4-{[4-(2,6- difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclohexancarboxílico (112 mg).

<u>83B. Ácido 4-{[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonyl]-amino}-ciclohexancarboxílico</u>

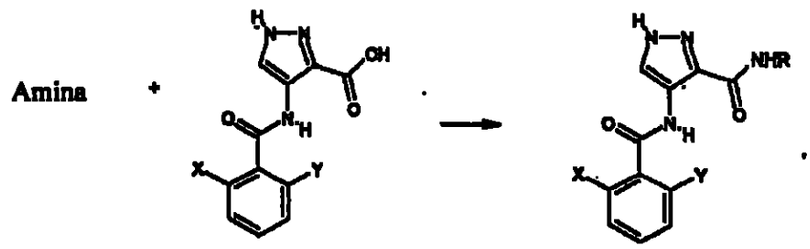


una mezcla del éster (45 mg) (a partir de 83A) en MeOH (2.5 ml) y NaOH acuoso 2M (2.5 ml) se agitó a temperatura ambienet por 16 horas. Los volátiles se retiraron al vacío, se agregó agua (10 ml) y la mezcla se llevó hasta pH 5, mediante el uso de HCl acuoso 1M. El precipitado formado se recolectó por filtración y se purificó por cromatografía en columna mediante la utilización de EtOAc/MeOH (1: 0-9: 1) para proporcionar el ácido 4-{[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclohexancarboxílico (11 mg) como un sólido blanco y mezcla de los isómeros *cis-/trans*. (LC/MS: Rt 2. 78 y 2.96, [M+H]+ 393.09).

EJEMPLOS 84-152

Procedimiento General A

Preparación de la amida a partir del ácido pirazolcarboxílico

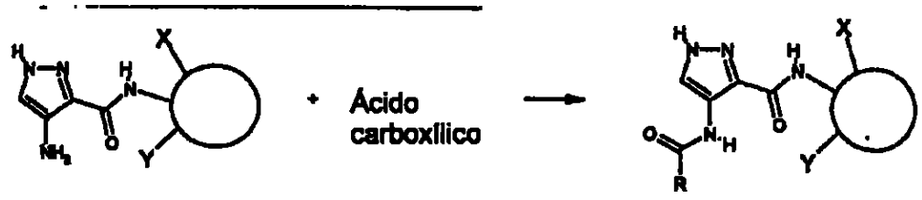


Una mezcla del ácido benzoilamino-1H-pirazol-3-carboxílico apropiado (0.50 mmol), EDAC (104 mg, 0.54 mmol), HOBt (73.0 mg, 0.54 mmol) y la correspondiente amina (0.45 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura

ambeinte por 16 horas. La mezcla se redujo al vacío, el residuo se tomó en EtOAc y se lavó de manera sucesiva con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se redujo al vacío para proporcionar el producto deseado

Procedimiento General B

Preparación de la amida a partir del amino-pirazol



A una solución agitada de la amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico apropiado (0.23 mmol), EDAC (52 mg; 0.27 mmol) y HOBt (37 mg; 0.27 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida, se agregó el correspondiente ácido carboxílico (0.25 mmol), y la mezcla luego se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante LC/MS preparativa, para proporcionar el producto.

Procedimiento General C

Desprotección del nitrógeno del anillo de piperidina mediante la remoción del grupo tert-butoxicarbonilo

Un producto del procedimiento a o del Procedimineto B que contiene un grupo piperidina que soporta un grupo protector N-tert-butoxicarbonilo (t-Boc) (40 mg) se trató con acetato de etilo/HC saturado, y se agitó a temperatura

ambiente por 1 hora. Un sólido precipitaado de la mexcla de reacción, el cual se filtró exhaustivamente, se lavó con éter, y luego se secó para proporcionar 25 mg del producto (LC/MS:[M+H] + 364).

Procedimiento L

Preparación de materiales de partida de amina

El siguiente método se empleó para preparar las siguientes aminas:

4-tiomorfolin-4-il-ciclohexilamina;

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

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

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

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

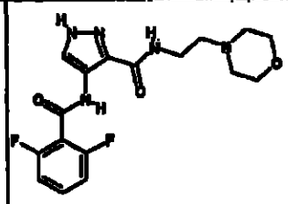
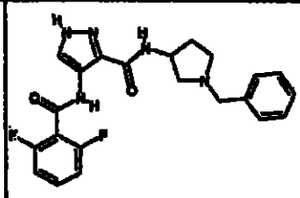
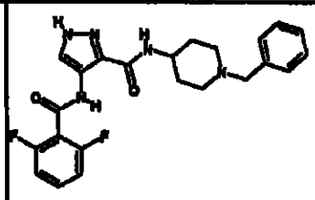
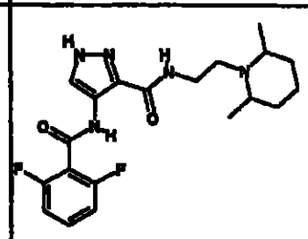
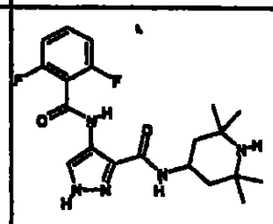
4-morfolin-4-il-ciclohexilamina.

Una solución de N-4-Boc-aminociclohexanona (0.5 g, 2.3 mmol) en THF (10 ml) se trató con la amina apropiada, por ejemplo tiomorfolina (0.236 g, 2.3 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.715 g, 2.76 mmol) y ácido acético (0.162 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con carbonato de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar un sólido blanco el cual se empleó sin purificación adicional en el siguiente paso. El sólido blanco se trató con HCl/EtOAc saturaso, se agitó a temperature ambiente por 1 hora, se evaporó hasta sequedad y luego se re-evaporó con tolueno. Las aminas resultantes se aislaron como la sal se clorhidrato. (LC/MS: Rt 1.75, [M+H] +201).

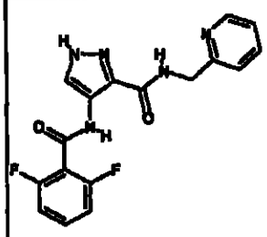
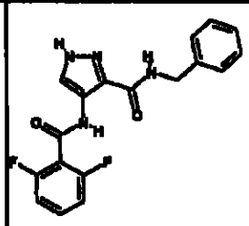
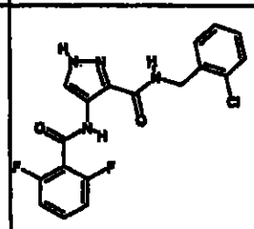
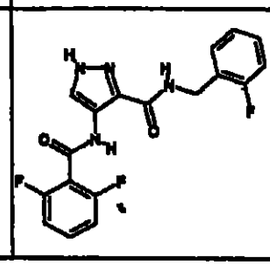
250
248

Mediante los procedimientos generales A, B, C y L, modificados donde se establecen, se prepararon los compuestos señalados en la Tabla 4.

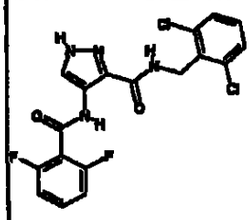
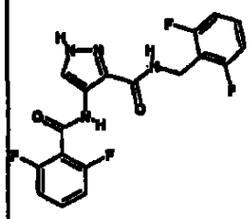
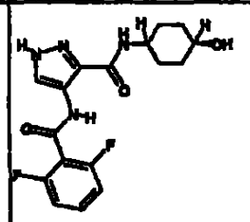
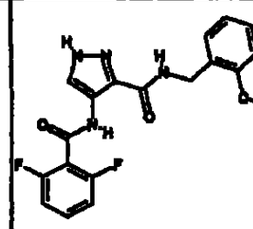
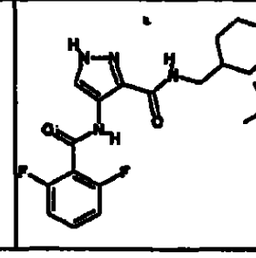
Tabla 4

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
84		Procedimiento A	$[M+H]^+$ 380 R_t 1.42
85		Procedimiento A	$[M+H]^+$ 426 R_t 1.93
86		Procedimiento A	$[M+H]^+$ 440 R_t 1.87
87		Procedimiento A	$[M+H]^+$ 406 R_t 2.78
88		Procedimiento A	$[M+H]^+$ 406 R_t 2.55

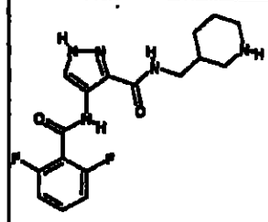
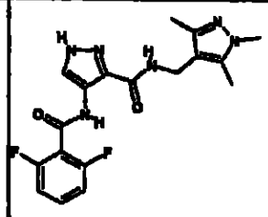
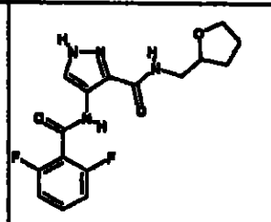
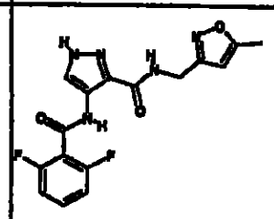
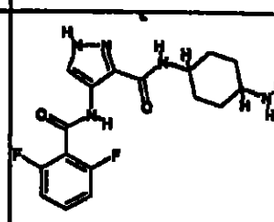
252
250

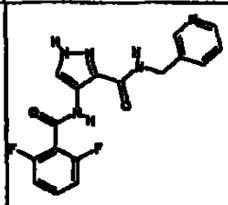
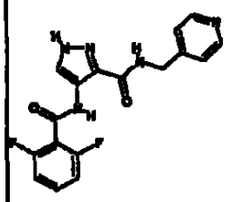
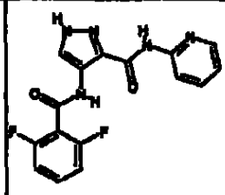
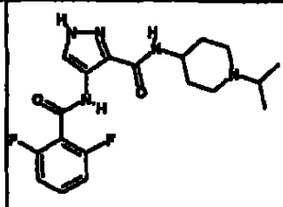
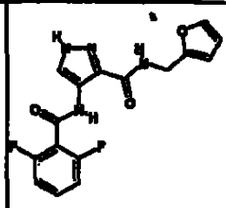
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
89		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 358 R_t 1.98
90		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 357 R_t 3.37
91		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 391 R_t 3.16
92		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 375 R_t 3.02

5

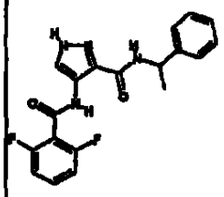
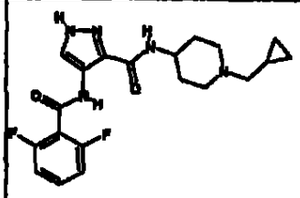
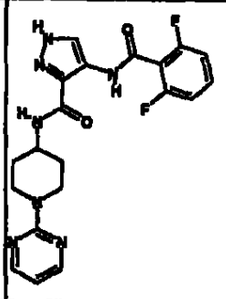
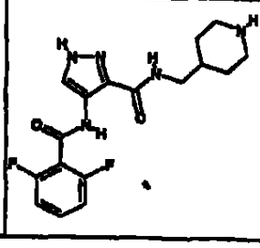
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
93		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 425 R_t 3.27
94		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 393 R_t 3.01
95		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 365 R_t 2.22
96		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 387 R_t 3.05
97		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 464 R_t 3.17

264
252

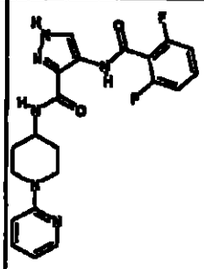
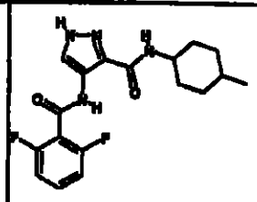
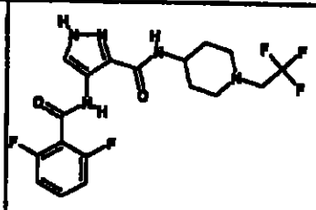
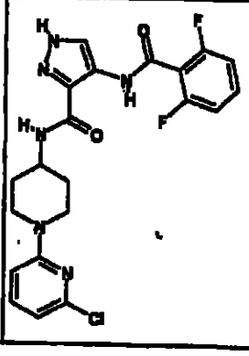
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
98		Procedimiento C utilizando el producto del ejemplo 97 como material inicial	$[M+H]^+$ 364 R_t 1.76
99		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 389 R_t 2.36
100		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 351 R_t 2.55
101		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 362 R_t 2.63
102		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF La amina inicial preparada de acuerdo con el Procedimiento L	$[M+H]^+$ 364 R_t 1.75

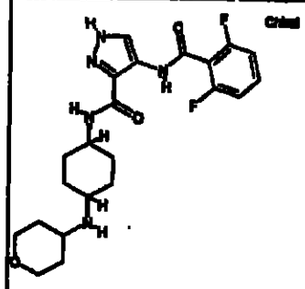
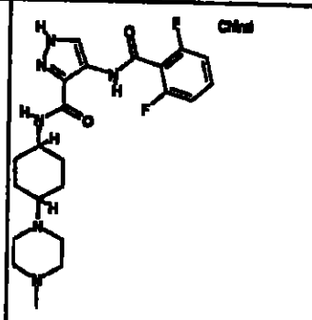
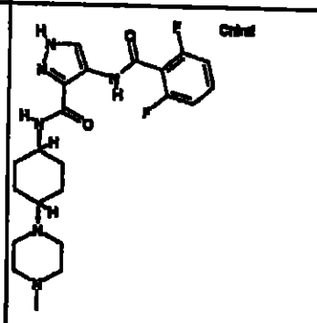
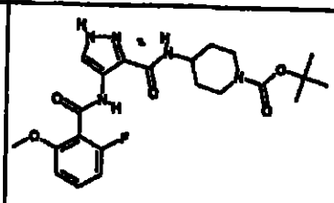
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
103		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 358 R_t 3.2
104		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 358 R_t 1.77
105		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 344 R_t 2.71
106		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 392 R_t 2.57
107		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 347 R_t 2.8

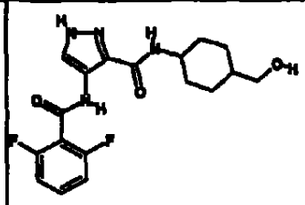
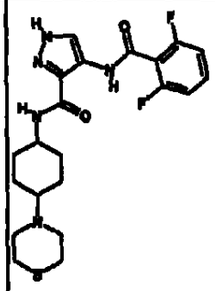
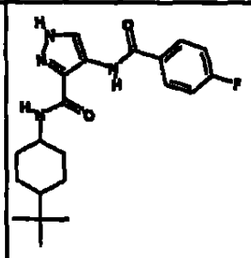
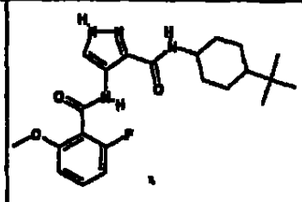
256
254

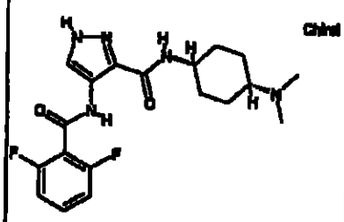
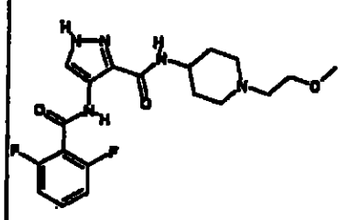
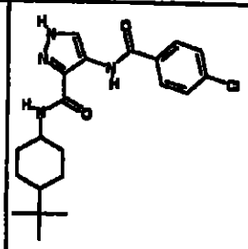
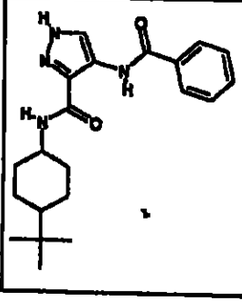
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
108		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 371 R_t 3.1
109		Procedimiento A Et_3N 1 equiv., DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 404 R_t 2.7
110		Procedimiento A Et_3N 2 equiv., HOAt en lugar de HOBt, DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 428 R_t 2.63
111		Procedimiento Procedimiento A seguido del Procedimiento C Et_3N 2 equiv HOAt en lugar de HOBt, DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 364 R_t 1.75

5

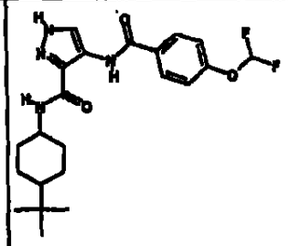
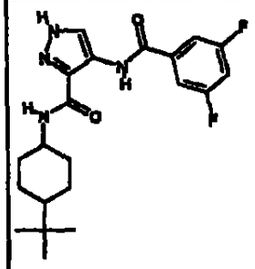
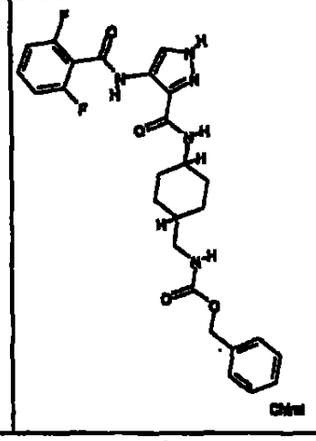
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
112		Procedimiento A Et_3N 2 equiv., HOAt en lugar de HOBt, DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 427 R_t 2.71
113		Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt, DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 363 R_t 3.34
114		Procedimiento A EI3N2equiv., HOAt en lugar de HOBt, DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 432 R_t 2.63
115		Procedimiento A	$[M+H]^+$ 461 R_t 3.3

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
116		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF Et_3N 2 equiv La amina inicial preparada de acuerdo al Procedimiento L	$[M+H]^+$ 448 R_t 1.87
117		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF Et_3N 2 equiv La amina inicial preparada de acuerdo al Procedimiento L	$[M+H]^+$ 447 R_t 1.65
118		Procedimiento A DMSO en lugar de DMF, Et_3N 2 equiv La amina inicial preparada de acuerdo al Procedimiento L	$[M+H]^+$ 447 R_t 1.72
119		Procedimiento B	$[M+H]^+$ 462 R_t 2.97

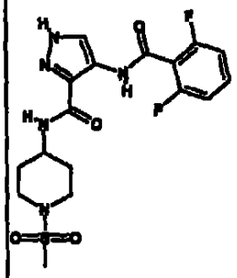
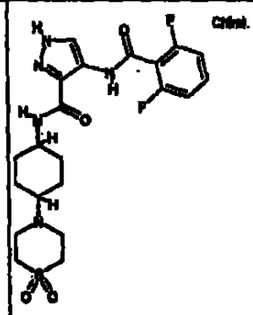
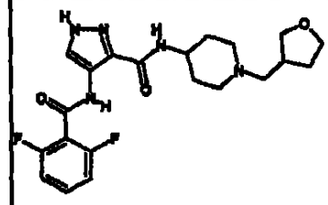
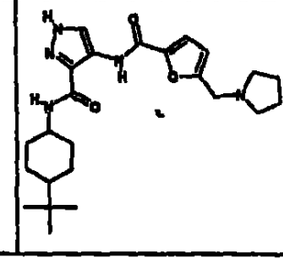
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
120		Procedimiento A N-etil-morfolino (NEM) 2 equiv	$[M+H]^+$ 379 R_t 2.45
121		Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt DMSO en lugar de DMF Et_3N 2 equiv La amina inicial preparada de acuerdo al Procedimiento L	$[M+H]^+$ 450 R_t 1.97
122		Procedimiento B	$[M+H]^+$ 387 R_t 3.83
123		Procedimiento B	$[M+H]^+$ 417 R_t 3.65

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
124		Procedimiento A HOAT en lugar de HOBt Et_3N 2 equiv	$[M+H]^+$ 392 R_t 1.85
125		Procedimiento A HOAT en lugar de HOBt Et_3N 2 equiv	$[M+H]^+$ 408 R_t 1.82
126		Procedimiento B	$[M+H]^+$ 403 R_t 4.02
127		Procedimiento B	$[M+H]^+$ 369 R_t 3.78

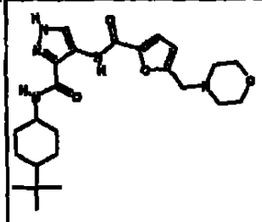
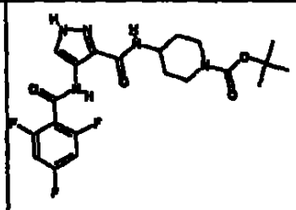
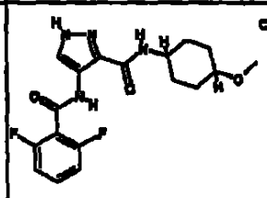
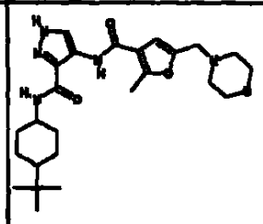
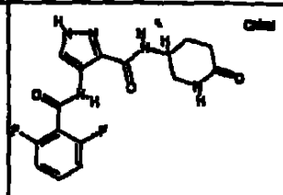
5

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
128		Procedimiento B	$[M+H]^+$ 435 R_t 3.83
129		Procedimiento B	$[M+H]^+$ 405 R_t 3.96
130		Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt	$[M+H]^+$ 512 R_t 3.1

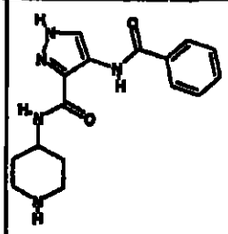
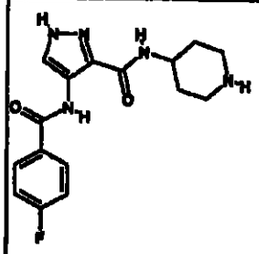
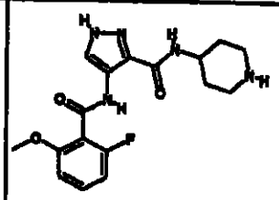
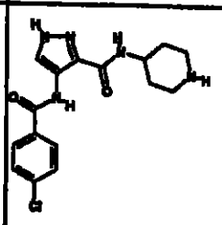
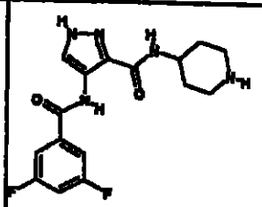
5

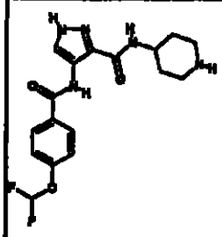
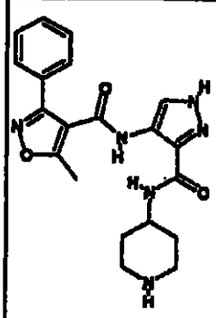
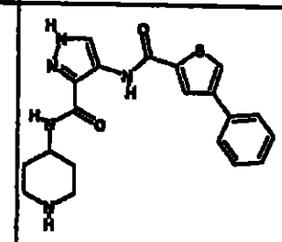
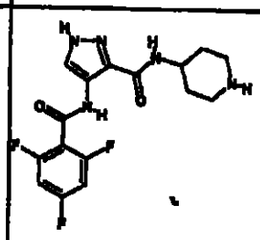
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
131		Procedimiento A HOAT en lugar de HOBt	$[M+H]^+$ 428 R_t 2.45
132		Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt Et_3N_2 equiv. Isómeros Cis y trans se separaron luego del paso de acoplamiento de la amina La amina inicial preparada de acuerdo al Procedimiento L	$[M+H]^+$ 482 R_t 1.96
133		Procedimiento A HOAt en lugar de HOBt DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 434 R_t 2.3
134		Procedimiento B	$[M+H]^+$ 442 R_t 2.39

5

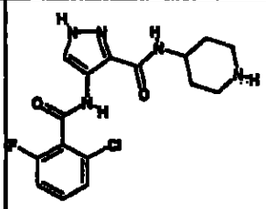
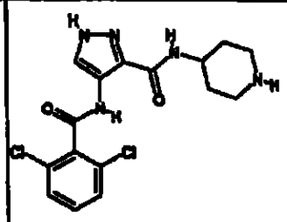
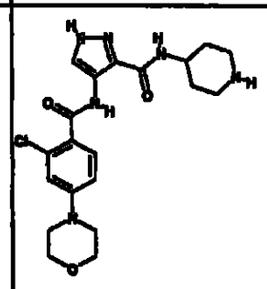
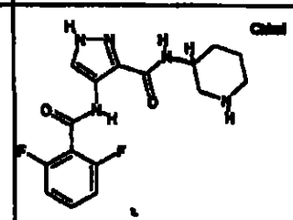
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
135		Procedimiento B	$[M+H]^+$ 458 R_t 2.26
136		Procedimiento B HOAt en lugar de HOBt,	$[M+H]^+$ 468 R_t 3.07
137		Procedimiento A Et3N2 equiv., HOAt en cambio de HOBt,	$[M+H]^+$ 379 R_t 2.6
138		Procedimiento B	$[M+H]^+$ 472 R_t 2.40
139		Procedimiento A Et3N2 equiv., HOAt en cambio de HOBt, DMSO en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 364 R_t 2.1

262

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
140		Procedimiento B seguido del Procedimiento C	$[M+H]^+$ 314 R_t 1.78
141		Procedimiento B seguido del Procedimiento C	$[M+H]^+$ 332 R_t 1.89
142		Procedimiento B seguido del Procedimiento C	$[M+H]^+$ 362 R_t 1.78
143		Procedimiento B seguido del Procedimiento C	$[M+H]^+$ 348 R_t 2.01
144		Procedimiento B seguido del Procedimiento C	$[M+H]^+$ 350 R_t 1.97

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
145		Procedimiento B seguido del Procedimiento C	$[M+H]^+$ 380 R_t 2.01
146		Procedimiento B seguido del Procedimiento C	$[M+H]^+$ 395 R_t 1.94
147		Procedimiento B seguido del Procedimiento C	$[M+H]^+$ 396 R_t 2.11
148		Procedimiento B seguido del Procedimiento C HOAt en lugar de HOBt	$[M+H]^+$ 368 R_t 1.76

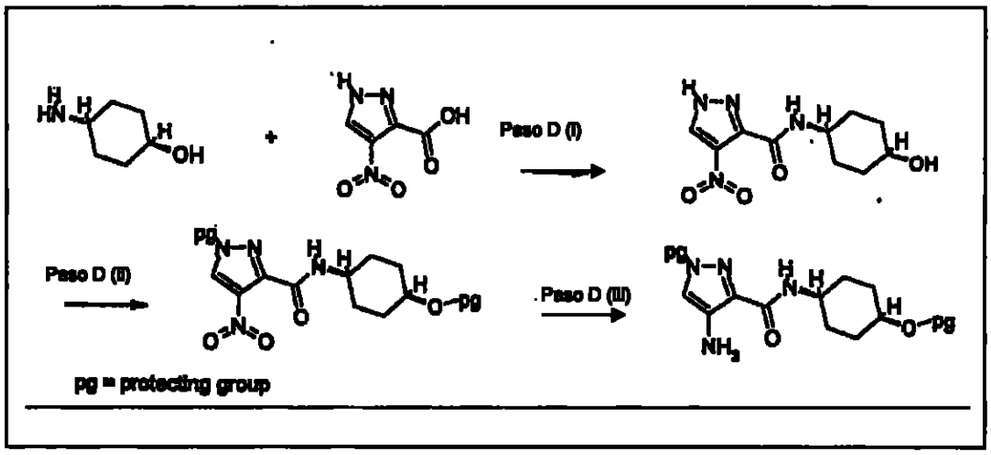
5

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
149		Procedimiento B seguido del Procedimiento C	$[M+H]^+$ 366 R_t 1.78
150		Procedimiento B seguido del Procedimiento C	$[M+H]^+$ 383 R_t 1.87
151		Procedimiento B seguido del Procedimiento C	$[M+H]^+$ 433 R_t 1.89
152		Procedimiento A seguido del procedimiento C HOAt en lugar de HOBt	$[M+H]^+$ 350 R_t 1.76

EJEMPLOS 153-165

Procedimiento General D

Preparación de la 4-hidroxi-ciclohexilamida del ácido 4-amino-pirazol-3-i carboxílico



Paso D (i):

Una mezcla del ácido 4-nitro-3-pirazolcarboxílico (4.98 g, 31.7 mmol), *trans* 4-aminociclohexanol (3.65 g, 31.7 mmol), EDAC (6. 68 g, 34.8 mmol) y HOBt (4.7 g, 34.8 mmol) en DMF (120 ml) se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se redujo al vacío, el residuo se tomó en CH_2Cl_2 y se lavó de manera sucesiva con ácido cítrico al 5%, bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. El produco fue encontrado para estar principalmente en el lavado con ácido cítrico, el cual se tornó básico y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó para proporcionar un sólido blanco, el cual se trituró con $CHCl_3$ para proporcionar 1.95 g de la 4-hidroxi-ciclohexilamida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (LC/MS: Rt 1.62, [M+H] +255).

Paso D (ii) :

Introducción del grupo protector Tetrahidro-piran-2-il

Una solución de la 4-hidroxi-ciclohexilamida del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (1.95 g; 7.67 mmol) en una mezcla de THF (50 ml) y cloroformo (100 ml), se trató con 3,4-dihidro-2H-pirano (1.54 ml, 15.34 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se agregó pirano en exceso (0.9 ml) en total a fin de alcanzar la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó de manera sucesiva con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. La solución resultante se redujo al vacío y se sometió a cromatografía en columna con Biotina, eluyendo con hexano (2 longitudes de columna) seguido por acetato de etilo : hexano al 30% (10 longitudes de columna), acetato de etilo : hexano al 70% (10 longitudes de columna) para proporcionar 1.25 g de [4- (tetrahidro-piran-2-iloxi) -ciclohexil]-amida del ácido 4-nitro-1-(tetrahidro-piran-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico. (LC/MS: Rt 2.97, [M+H] +423).

Paso D (iii) :

Una solución de la [4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)ciclohexil]-amida del ácido 4-nitro-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (0.3 g; 0.71 mmol) en metanol 825 ml), se trató con paladio al 10 % sobre carbono (30 mg) luego se hidrógenoó a temperatura ambiente y presión durante la noche. Se retiró el catalizador mediante filtración y se lavó tres veces con metanol. El filtrado se evaporó para proporcionar 0.264 g del compuesto requerido. (LC/MS: Rt 2.39, [M+H]+ 393).

Procedimiento General E

Procedimiento para la Retirar el grupo protector Tetrahidropiran-2-il

A una suspensión de la [4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclohexil]-amida del ácido 4-(2-metoxi-benzoilamino)-1-(tetrahidropiran-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (0.125 g, 0.23 mmol) en EtOH (10 ml) se agregó hidrato del ácido p-toluensulfónico (90 mg, 0.46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C por 1 hora. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó de manera sucesiva con agua y salmuera. La solución resultante se redujo al vacío para proporcionar un sólido blanco, el cual contenía trazas del hidrato de ácido p-toluensulfónico. Lueego el sólido se tomó en EtOAc y se lavó con NaOH 1M y luego con salmuera. La solución resultante se redujo al vacío y entonces se trituró con éter/hexano para proporcionar 10 mg del producto requerido (LC/MS: Rt 2.29 [M+H]+ 359.

Procedimiento General F

Preparación de una úrea a partir de la amida del áido 4-amino-pirazol-3-carboxílico

A una solución de la [4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclohexil]-amida del ácido 4-amino-1-(tetrahidropiran-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (80 mg, 0.2 mmol) en tolueno (2 ml) se agregó fenil isocianato (929 mg, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C por 1 hora. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó de manera sucesiva con agua y salmuera. La solución resultante se redujo al vacío hasta proporcionar un aceite amarillo. Éste se empleó sin purificación adicional. (LC/MS: Rt 2.28, [M+H] + 344).

270
268

Procedimiento General G

Conversión de un grupo 4-amino-pirazol en un grupo 4-(morfolin-4-carboxilamino)-pirazol

A una solución de [4-tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclohexil]-amida (0.1 g, 0.255 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a -10°C, se agregó agregó de manera gota a gota una solución al 20% de fosgeno en tolueno. La mezcla de reacción se agitó a -10° C por 15 minutos y luego se adicionó morfolina (0.765 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó de manera sucesiva con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La solución resultante se redujo al vacío para proporcionar un aceite Amarillo el cual se empleó sin purificación adicional. (LC/MS: Rt 1.68, [M+H]+ 338).

Procedimiento General H

Preparación de N-óxidos

A una suspensión del compuesto del ejemplo 53 (7.7 mg, 0.02 mmol) en CH_2Cl_2 (0.5 ml) se adicionó ácido *meta*-cloroperbenzóico (MCPBA) (3.6 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante LC/MS preparative, para proporcionar 3 mg del producto requerido (LC/MS: Rt 1.83, [M+H] + 380)

Procedimiento General I

Remoción del grupo protector Benciloxicarbonilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 130 (0.2 g; 0.39 mmol) en EtOAc (40 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (20 mg) y luego se realizó la hidrógenoación a temperatura ambiente y presión por 3 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración y se lavó tres veces con EtOAc. El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía mediante el uso de MeOH-CH_2Cl_2 al 10% y luego con MeOH-CH_2Cl_2 al 20% para proporcionar 80 mg del compuesto requerido. (LC/MS: Rt 1.88, [M+H]+ 378).

Procedimiento General J

Mesilación de una amina

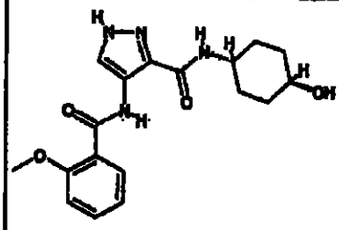
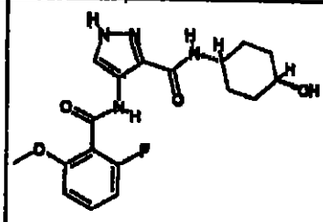
A una solución del compuesto del Ejemplo 163 (20 mg, 0.05 mmol) en CH_3CN (3 ml) se adicionó cloruro de metan-sulfonilo (0.0045 ml, 0.058 mmol) seguido de la Base de Hunig (0.018 ml, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante LC/MS preparative para proporcionar 8 mg del producto requerido. (LC/MS: Rt 2.54, [M+H] + 456).

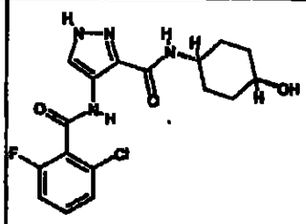
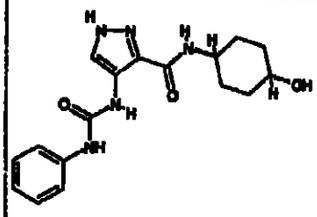
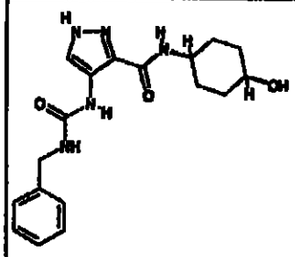
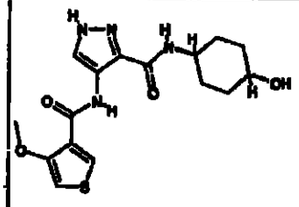
Mediante los siguientes procedimientos A hasta L, se prepararon los compuestos señalados en la Tabla 5

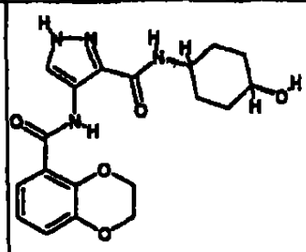
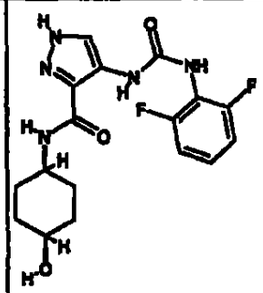
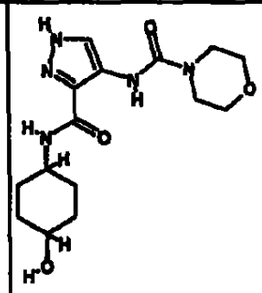
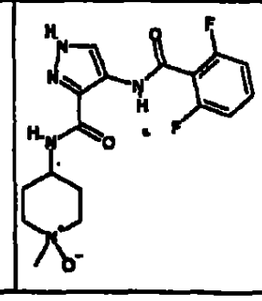
Tabla 5

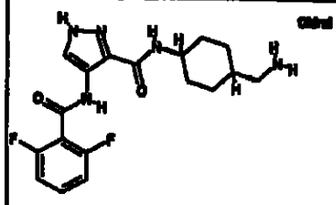
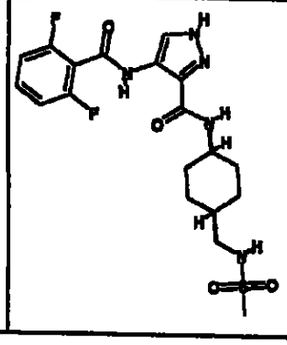
292
270

Tabla 5

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
153		Procedimiento D seguido de B y luego E +HOAt en lugar de HOBt, CH_2Cl_2 en lugar de DMF	$[M+H]^+$ 359 R_t 2.29
154		Procedimiento D seguido de B y luego E HOAt en lugar de HOBt, CH_2Cl_2 de DMF	$[M+H]^+$ 377 R_t 2.22

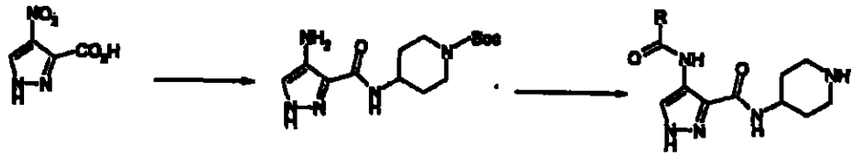
Ejemplo No.		Método de Preparación	LCM
155		Procedimiento D seguido por B entonces E HOAt en lugar de HOBt CH_2Cl_2 en lugar de DMF	$[M+H]^+$ R_t 2.3
156		Procedimiento D seguido de F entonces E	$[M+H]^+$ R_t 2.2
157		Procedimiento D seguido de F entonces E	$[M+H]^+$ R_t 2.2
158		Procedimiento D seguido por B entonces E HOAt en lugar de HOBt CH_2Cl_2 en lugar de DMF	$[M+H]^+$ R_t 2.21

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
159		Procedimiento D seguido de B y E luego E HOAt en lugar de HOBt, CH_2Cl_2 de DMF	$[M+H]^+$ 387 R_t 2.29
160		Procedimiento D seguido de F y E luego E	$[M+H]^+$ 380 R_t 2.17
161		Procedimiento D seguido de G y luego E	$[M+H]^+$ 338 R_t 1.68
162		Procedimiento H	$[M+H]^+$ 380 R_t 1.83

Ejemplo No.		Método de Preparación	LCMS
163		Procedimiento A (HOAt en lugar de HOBt) para obtener el componente del ejemplo 130 seguido del procedimiento I	$[M+H]^+$ 378 R_t1.78
164		Procedimientos A (HOAt en lugar de HOBt y el I para obtener el componente del ejemplo 163 seguido del Procedimiento J	$[M+H]^+$ 456 R_t2.54

Procedimiento General M

Formación del grupo pirazol 4-amida



Se agregó ácido 4-nitropirazol-3-carboxílico (7.3 g; 15.9 mmol) se adicionó a una solución agitada de 4-amino-1-Boc-piperidina (10.2 mg; 51 mmol), EDC (10.7 g; 55.8 mmol), y HOAt (55.8 g; 19.1 mmol) en DMF (100 ml), y luego se agitó a temperature ambiente durante la noche. El solvente se retiró mediante evaporación bajo presión reducida y se trituró el residuo on agua (250 ml). El sólido cremoso resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y luego se secó bajo vacío para proporcionar 13.05 g del éster Tert-butílico del ácido 4-

296
274

[(4-nitro-1H-pirazzol-3-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (LC/MS: Rt 2.50, [M+H]+ 340).

Se disolvió el éster Tert-butílico del ácido 4-[(4-nitro-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (13.05 g) en etanol/DMF 8300 ml/75 ml), se trató con paladio al 10% sobre carbono (500 mg) y luego se realizó la hidrógenoación a temperatura ambiente y presión durante la noche. Se removió el catalizador mediante filtración a través de Celita y se evaporó el filtrado y se re-evaporó con tolueno. El material crudo se filtró mediante cromatografía rápida en columna eluyendo con EtOAc y luego MeOH/EtOAc al 2%, luego con MeOH/EtOAc al 5%. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron hasta producir 8.78 del éster Tert-butílico del ácido 4-[(4-amino-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico como una espuma marrón. (LC/MS: Rt 1.91, [M+H]+ 310).

A una solución agitada del éster tert-butílico del ácido 4-[(4-amino-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (200 mg; 0.65 mmol), EDAC 8150 mg; 0.78 mmol) y HOBt (105 mg; 0.78 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida, se agregó el correspondiente ácido carboxílico (0.25 mmol), y la mezcla luego se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución sautara de bicarbonato de sodio acuoso y el producto de recolectó mediante filtración y se secó bajo vacío. El compuesto Boc-protegido se disolvió en HCl/EtOAc saturado y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El producto se recolectó por filtración, se lavó con dietiléter y se secó bajo vacío.

Procedimiento General N

Preparación de 1-tert-butil-piperidin-4-ilamina



A una solución de 1-etil -4-oxopiperidina (25 g, 0.197 mol) en acetona (250 ml) a TA en un baño de agua, se le agregó yoduro de metilo (15.5 ml, 0.25 mol) a tal velocidad que se mantuviera la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con acetona y se secó para producir el yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (45 g) (LC/MS: Rt 0.38, [M+H] + 143).

Paso N (ii)

A una solución de t-butilamina (78.2 ml, 0.74 mol) en tolueno (400 ml) se adicionó una solución de yoduro de 1-etil-l-metil-4-oxopiperidinio (40g, 0.148 mol) y bicarbonato de sodio (1.245 g, 0.014 mol) en agua (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a 78°C por 6 horas y luego se dejó enfriar hasta la temperature ambiente. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con EtOAc. Las orgánicas se combninaron y lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y redujeron al vacío para proporcionar 1-tert-butil-4-oxopiperidina filtered y reduced en vacuo a yield1-tert-butil-4-oxopiperidine (14g) (LC/MS: Rt 0.39, [M+H]+ 156).

278
276

Paso N (iii)

Una solución de 1–tert-butil-4-oxopiperidina (3.6g, 23.1), bencilamina (5.1ml, 46.8 mmol), ácido acético (1.5 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (7.38 g, 34.8 mmol) se agitó a temperatura ambiente por 2 días. La mezcla de reacción se redujo al vacío, el residuo se particionó entre K_2CO_3 acuoso y EtOAc. La porción orgánica se secó ($Na2SO_4$), se filtró y redujo al vacío. El residuo se sometió a cromatografía mediante el uso de CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH (87/12/1) como eluyente para proporcionar N-bencil-1-tert-butilpiperidin-4-amina (1.5g) (LC/MS: Rt 0.45, [M+H]+ 247).

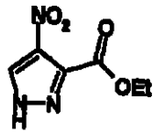
Paso N (iv)

Una solución de N-bencil-l-tert-butilpiperidin-4-amina (1.56 g) y paladio al 10% sobre carbono (2 g) en MeOH (250 ml) se hidrógenolizó en un agitador de Parr a 50 psi por 16 horas. La solución se filtró y la mezcla de reacción se redujo al vacío, para proporcionar 1-tert-butilpiperidin-4-amina (0.64 g) (LC/MS: Rt 02.31, sin [M+H] +).

EJEMPLO 165

Síntesis de 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3- carboxílico[5-fluoro-2- (l-methyl-piperidin-4-iloxi)-fenil]-amida

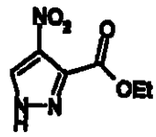
165A Síntesis del éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico



279
277

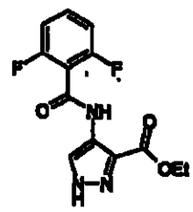
Se agregó cloruro de tionilo (2.90 ml, 39.8 mmol) a una mezcla de ácido 4-nitro-3- pirazolcarboxílico (5.68 g, 36.2 mmol) en EtOH (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla seagitó por 48 horas. La mezcla se redujo al vacío y se secó a través del azeótropo con tolueno para producir el éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco (6.42 g, 96%). (RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8 14.4 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 4.4 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)).

65B. Síntesis del éster etílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico



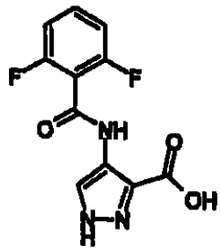
Una mezcla del éster etílico del ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (6.40 g, 34.6 mmol) y Pd/C al 10% (650 mg) en EtOH (150ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 20 horas. La mezcla se filtró a través de un colchón de Celita, se redujo al vacío y se secó a través del aceótropo con tolueno para producir el éster etílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido rosado (5.28 g, 98%). (RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12. 7 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 4. 8 (s, 2H), 4.3 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)).

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



Una mezcla del ácido 2,6-difluorobenzóico (6.32 g, 40.0 mmol), éster etílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (5.96 g, 38.4 mmol), EDC (8.83 g, 46.1 mmol) y HOBt 86.23 g, 46.1 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla se redujo al vacío, se agregó agua y el sólido formado se recolectó mediante filtración y se secó al aire, para proporcionar el éster etílico del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico como el componente principal de una mezcla (15.3 g). (LC/MS: Rt 3.11, [M+H]+ 295.99).

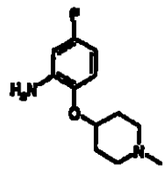
165D. Síntesis del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



Una mezcla del éster etílico del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (10.2 g) en NaOH acuoso 2M/MeOH (1:1, 250 ml) se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. Se retiraron los materiales volátiles al vacío, se agregó agua (300 ml) y la mezcla se llevó hasta pH 5, mediante el uso de HCl 1M acuoso. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó a través del azeótropo con tolueno para producir el ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol como un sólido rosado (5.70 g). (LC/MS: Rt 2.33, [M+H]+ 267.96).

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

281
279



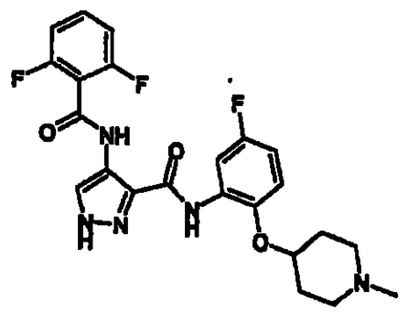
Se disolvieron 3,4-dinitrofluorobenceno (1.86 g, 10 mmol) y 4-hidroxi-1-metilpiperidina (1.38 g, 12 mmol) en THF (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente, en tanto que se adicionaba hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.40 g, 10 mmol) en varias porciones pequeñas. La mezcla de reacción se agitó por una hora y luego se redujo al vacío, se particionó entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se redujo al vacío.

El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con MeOH/DCM al 5% para proporcionar un sólido amarillo (1.76 g, proporción 2:1 de 4-(3,4-dinitro-fenoxi)-1-metil-piperidina y 4-(4-fluoro-2-nitro-fenoxi)-1-metil-piperidina).

Se disolvió una muestra de los productos obtenidos (0.562 g) en DMF (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó paladio sobre carbono (10%, 0.056 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 40 horas. Ls sólidos se retiraron mediante filtración y el filtrado se redujo al vacío, se tomó en acetato de etilo, se lavó (solución acuosa saturada de cloruro de amonio, luego salmuera acuosa saturada), se secó ($MgSO_4$) y se redujo al vacío para proporcionar 5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina) como un aceite marrón (0.049 g, 7 %). (RMN ^1H (400 MHz, MeOD-d4) δ 6.6 (m, 2H), 6.4 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H)).

282
280

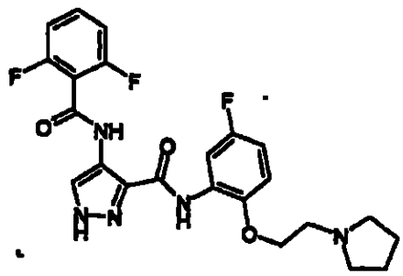
165F. Síntesis de [5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi]amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



Se combinó 5-fluoro-2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina) (0.049 g, 0.22 mmol) con ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico(0.053 g, 0.20 mmol), EDC (0.048 g, 0.25 mmol), HOBt (0.034 g, 0.25 mmol) y DMF (1 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se redujo al vacío y se purificó mediante LC/MS preparativa para proporcionar [5-fluoro-2- (1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico como sólido amarillento. (0.010 g, 11 %) (LC/MS: Rt 2. 19, [M+H]+474. 27).

EJEMPLO 166

Síntesis de [5-fluoro-2-)-fenil-amida del ácido 4-(26-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



Se disolvieron 3,4-dinitrofluorobenceno (0.93 g, 5 mmol) y 1-(2-hidroxietilpirrolidina) (0.69 g, 6 mmol) en THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente en tanto que se agregaba hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.24 g, 6 mmol) varias porciones pequeñas. La mezcla de reacción se agitó por 5 horas, se diluyó con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se redujeron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con MeOH/DCM al 5% para proporcionar un aceite color naranja (0.94 g, proporción 1:1 de 1-[2-(3,4-dinitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina y 1-[2-(4-fluoro-2-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina.

Se disolvió una muestra de la mezcla de los productos obtenidos (0.281 g) en DMF (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se adicionó paladio sobre carbono (10 %, 0.028 g) y la mezcla de reacción was agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 20 horas. Se retiraron los sólidos por filtración y el filtrado se redujo al vacío y se combinó con ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (0.134 g, 0.50 mmol), EDC (0.116 g, 0.60 mmol), HOBt (0.081 g, 0.60 mmol) y DMF (2.5 ml) y la mezcla de reación resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se particionó entre acetato de etilo (50 ml) y solución acuosa

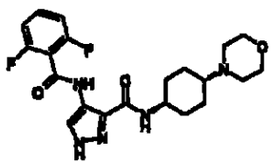
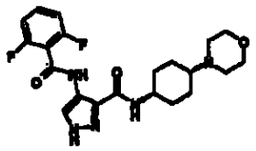
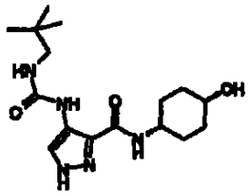
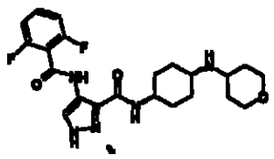
saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y redujo al vacío para proporcionar las amidas intermediarias. Se adicionó ácido acético (10 ml) a la amida cruda y la mezcla se calentó a reflujo por 3 horas y luego se redujo al vacío. Se aisló la [5-fluoro-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico a partir del residuo mediante LC/MS preparativa como un sólido blanco opaco (0.040 g, 5.6 %). (LC/MS: Rt 2.38, [M+H] + 474.33).

EJEMPLOS 167-23

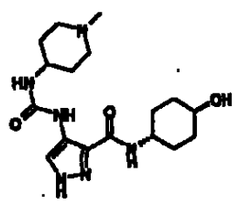
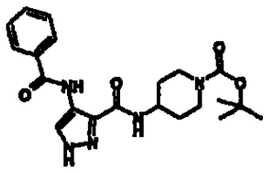
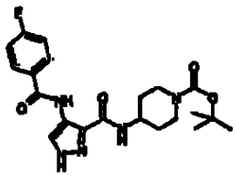
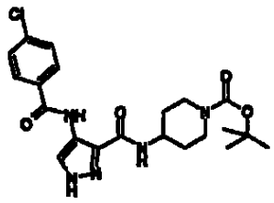
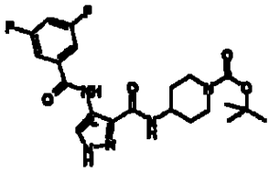
Mediante los procedimentos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos señalados en la Tabla 6

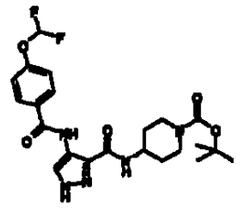
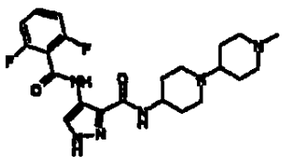
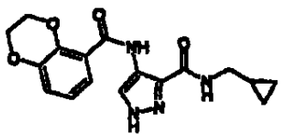
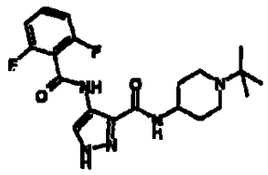
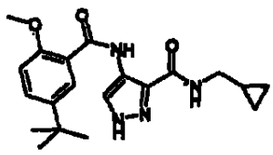
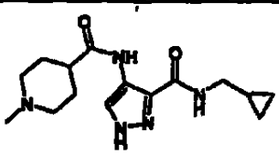
285
283

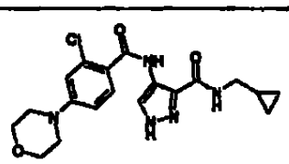
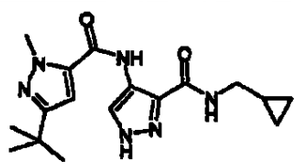
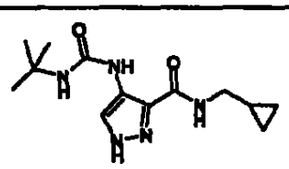
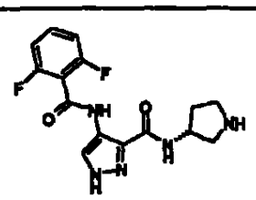
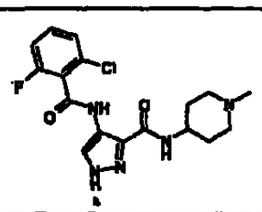
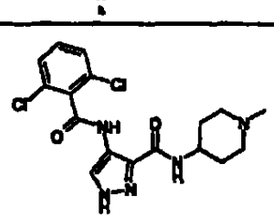
Tabla 6

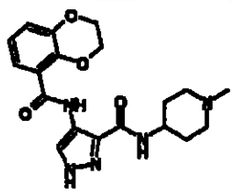
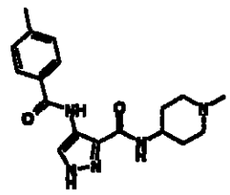
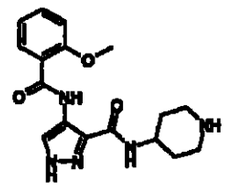
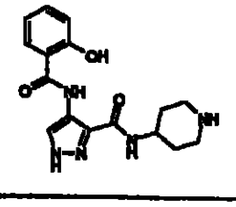
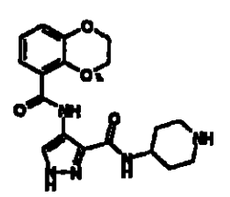
Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
167		A Amina inicial preparada de acuerdo al procedimiento L	HOAt en lugar de HOBt DMSO como solvente en lugar de DMF Et_3N 2eq Purificado mediante HPLC Isomeros Cis/Trans separados luego de la preparación del amino (L)	$[M+H]^+$ 434 R_t 1.97
168		A Amina inicial preparada de acuerdo al procedimiento L	HOAt en lugar de HOBt DMSO como solvente en lugar de DMF Et_3N 2eq Purificado mediante cromatografía 10% $MeOH/CH_2Cl_2$ Isomeros Cis/ trans separados luego de la preparación del amino (L)	$[M+H]^+$ 434 R_t 2.03
169		Procedimiento D seguido de G y luego E		$[M+H]^+$ 338 R_t 2.28
170		A Amina inicial preparada de acuerdo al procedimiento L	DMSO como solvente en lugar de Et_3N eq Calentado a 80° C durante 4 horas luego RT O/N Purificado mediante HPLC Cis/ isómeros separados luego del paso final	$[M+H]^+$ 448 R_t 1.97

5

Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
171		Procedimiento D seguido de G y luego E		$[M+H]^+$ 365 R_t 0.34
172		B	Purificado mediante la cromatografía de columna (pet. Éter-EtOAc (1:1))	$[M+H]^+$ 414.13 R_t 3.05
173		B	Purificado mediante la cromatografía de columna (pet. Éter-EtOAc (1:1))	$[M+H]^+$ 432.12 R_t 3.12
174		B	Purificado mediante la cromatografía de columna (pet. Éter-EtOAc (1:1))	$[M+H]^+$ 448.06 R_t 3.33
175		B	Purificado mediante la cromatografía de columna (pet. Éter-EtOAc (1:1))	$[M+H]^+$ 450.08 R_t 3.29

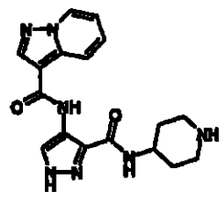
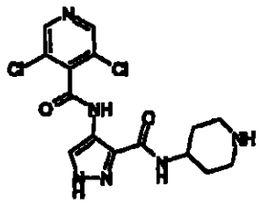
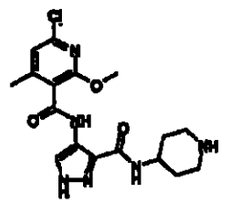
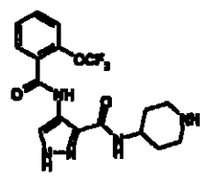
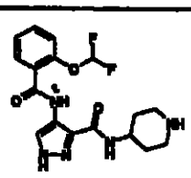
Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
176		B	Purificado mediante cromatografía de columna (pet. Eter-EtOAc (1:1))	$[M+H]^+$ 480.05 R_t 3.18
177		A Amino inicial preparado de acuerdo al procedimiento L	HOAt en lugar de HOBt DMSO como solvente en lugar de DMF Et3N 2 eq Purificado mediante HPLC y la formacion de la sal HCl	$[M+H]^+$ 447 R_t 2.01
178		B		$[M+H]^+$ 343.05 R_t 3.38 (polar method)
179		A Butil piperidina-4-ilamino preparado mediante el procedimiento N	HOAt en lugar de HOBt Purificado mediante trituración con Me OH	$[M+H]^+$ 406 R_t 1.85
180		B		$[M+H]^+$ 371.09 R_t 3.27 (polar method)
181		B		$[M+H]^+$ 306.06 R_t 1.53

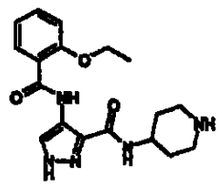
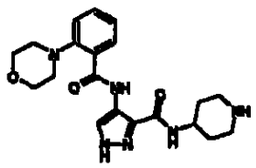
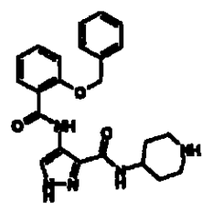
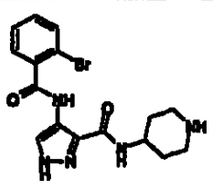
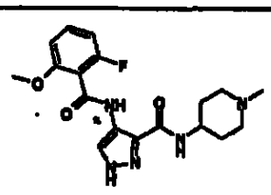
Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
182		B		$[M+H]^+$ 403.98 R_t 2.78
183		B		$[M+H]^+$ 345.05 R_t 3.03
184		B		$[M+H]^+$280.05 R_t 3.75 (basic method)
185		A	HOAt en lugar de HOBt seguido de EtOAc/ACl Desprotección	$[M+H]^+$ 336 R_t 1.67
186		A		$[M+H]^+$ 380.05 R_t 1.78
187		A		$[M+H]^+$ 396.02 R_t 1.86

Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
188		A		$[M+H]^+$ 386.10 R_t 1.88
189		A		$[M+H]^+$ 342.10 R_t 1.95
190		M		$[M+H]^+$ = 344 R_t = 1.87
191		M		$[M+H]^+$ = 330 R_t = 1.80
192		M		$[M+H]^+$ = 372 R_t = 1.87

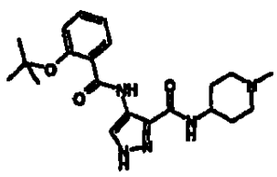
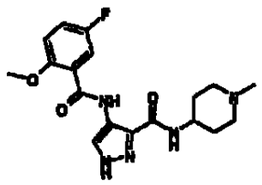
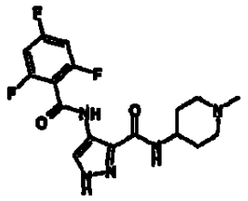
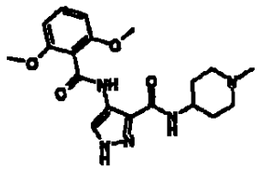
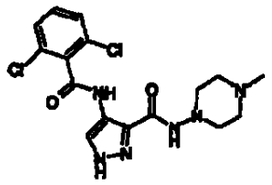
5

290
288

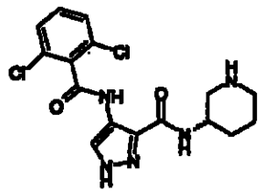
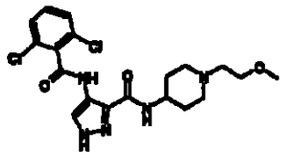
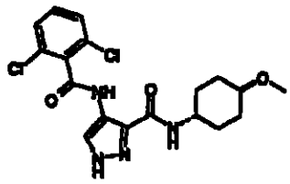
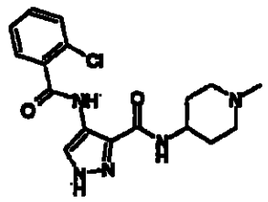
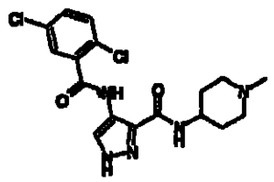
Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
193		M		$[M+H]^+ = 354$ $R_t = 1.77$
194		M	Purificado mediante cromatografía rápida eluida con diclorometano 120 ml, metanol 16, ácido acético 3 ml, agua 2 ml (DMAW 120)	$[M+H]^+ = 383 / 385$ $R_t = 1.72$
195		M	Purificado mediante cromatografía rápida eluida con DMAW 120	$[M+H]^+ = 393 / 395$ $R_t = 1.86$
196		M		$[M+H]^+ = 398$ $R_t = 1.94$
197		M		$[M+H]^+ = 330$ $R_t = 1.80$

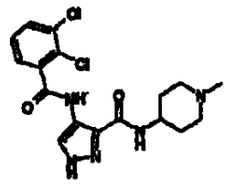
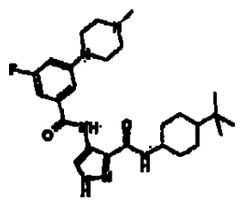
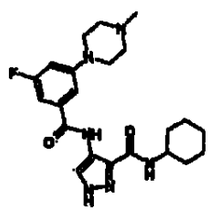
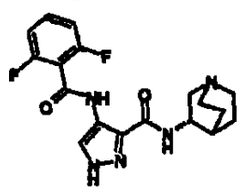
Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
198		M		$[M+H]^+ = 358$ $R_t = 1.89$
199		M		$[M+H]^+ = 399$ $R_t = 1.88$
200		M		$[M+H]^+ = 420$ $R_t = 2.13$
201		M		$[M+H]^+ = 392 / 394$ $R_t = 1.84$
202		B	Purificado mediante cromatografía rápida (CH_2Cl_2-MeOH-AcOH_H_2O (90:18:3.2))	$[M+H]^+$ 376.14 R_t 1.78

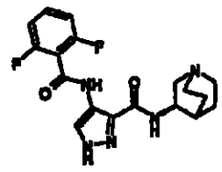
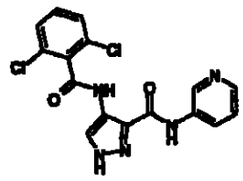
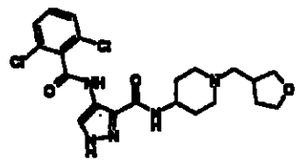
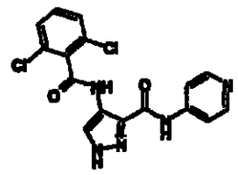
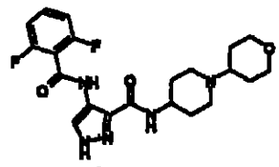
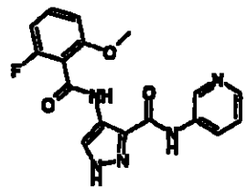
5

Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
203		B	Purificado mediante cromatografía rápida (CH_2Cl_2-MeOH-AcOH_H_2O (90:18:3:2))	$[M+H]^+$ 400.17 R_t 2.08
204		B	Purificado mediante cromatografía rápida (CH_2Cl_2-MeOH-AcOH_H_2O (90:18:3:2))	$[M+H]^+$ 376.15 R_t 1.92
205		B	Purificado mediante cromatografía de columna (CH_2Cl_2-MeOH-AcOH_H_2O (90:18:3:2))	$[M+H]^+$ 382.12 R_t 1.77
206		B	Purificado mediante cromatografía de columna (CH_2Cl_2-MeOH-AcOH_H_2O (90:18:3:2))	$[M+H]^+$ 388.18 R_t 1.73
207		A	Purificado mediante cromatografía rápida eluida con DMAW 120	$[M+H]^+$ = 397 / 399 R_t = 1.83

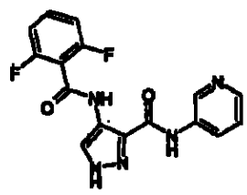
5

Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
208		A	Acoplamiento mediante el uso (S)-3-amino-1-N-BOC-Piperidina. Desprotección como el procedimiento M. Purificado utilizando la cromatografía de columna (CH_2Cl_2-MeOH-AcOH_H_2O (90:18:3:2))	$[M+H]^+$ 382.02 R_t 1.82
209		A		$[M+H]^+$ 440.22 R_t 1.92
210		A		$[M+H]^+$ 411.20 R_t 2.97
211		A	Purificado mediante LCMS luego su realización	$[M+H]^+$ 362.11 R_t 1.91
212		A	Purificado mediante LCMS luego su realización	$[M+H]^+$ 396.08 R_t 2.06

Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
213		A	Purificado mediante la pre. LCMS luego su realización	$[M+H]^+$ 396.06 R_t 2.04
214		B	La mezcla fue reducida al vacío, el residuo tomado en EtOAc y lavado sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado acuoso, agua y salmuera. La parte orgánica fue secada ($MgSO_4$) y se redujo al vacío para obtener el producto deseado	$[M+H]^+$ 485 R_t 2.59
215		B	La mezcla fue reducida al vacío, el residuo tomado en EtOAc y lavado sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado acuoso, agua y salmuera. La parte orgánica fue secada ($MgSO_4$) y se redujo al vacío para obtener el producto deseado	$[M+H]^+$ 429 R_t 2.25
216		A	Purificada mediante cromatografía rápida y eluida con DMAW 120	$[M+H]^+$ = 376 R_t = 1.85

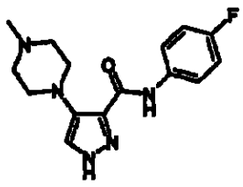
Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
217		A	Purificado mediante cromatografía rápida eluida con DMAW 120	$[M+H]^+ = 376$ $R_t = 1.87$
218		A	Purificado mediante cromatografía rápida eluida al 5% después al 10% MeOH/DCM	$[M+H]^+ = 376 / 378$ $R_t = 2.23$
219		A Amino inicial preparado de acuerdo al procedimiento L	Purificado mediante cromatografía rápida eluida con DMAW 90	$[M+H]^+ = 466 / 468$ $R_t = 1.98$
220		A	Purificada mediante cromatografía rápida eluida al 5% luego al 10% MeOH/DCM	$[M+H]^+ = 376 / 378$ $R_t = 2.09$
221		A Amino inicial preparado de acuerdo al procedimiento L	Purificada mediante cromatografía rápida eluida con DMAW 90	$[M+H]^+ = 434$ $R_t = 1.82$
222		A	Purificada mediante cromatografía rápida eluida al 5% luego al 10% MeOH/DCM	$[M+H]^+ = 356$ $R_t = 2.11$

294

Ejemplo No.	Estructura	Método	Diferencias	LCMS
223		A	Purificado mediante cromatografía rápida eluyendo con 5% luego 10% MeOH / DCM	$[M+H]^+ = 344$ $R_t = 2.09$

EJEMPLO 224

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

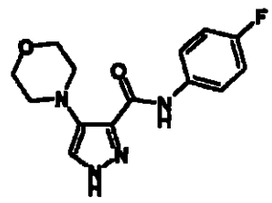


Se adicionó Bis(2-cloroetil)metilamina clorhidrato (97mg; 0.5mmol) a una solución agitada de la (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (100mg ; 0.45mmol), yoduro de tetrabutilamonio (20mg; 0.045mmol) y diisopropietilamina (200 µl, 1.13mmol) en DMF (5ml), y la mezcla resultante se calentó a 200°C (100W) por 30 minutos en un sintetizador de microondas CEM[MR] Discover. Se retiró la DMF bajo vacío, luego se prificó por cromatografía rápida en columna, eluyendo con diclorometano/metanol/ácido acético/agua (90: 18: 3: 2). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron, y se trató con HCl en acetato de etilo y luego se re-evaporó con tolueno (2x20ml) para proporcionar un sólido blanco opaco (27mg). (LC/MS: Rt 1.64, [M+H] + 378).

295

EJEMPLO 225

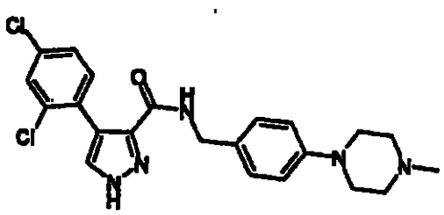
(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-morfolin-4-il-1H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto se preparó de manera análoga al del Ejemplo 224, pero mediante el uso del bis(2-cloroetil)éter en lugar de bis(2-cloroetil)metilamina clorhidrato. (LC/MS: Rt 2.48 [M+H]+ 291).

EJEMPLO 226

4-(4-metil-piperazin-1-il-bencilamida del ácido 4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico



226A. Preparación del ácido 4-(2,4-dicloro-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución del éster etílico del ácido 4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (205 mg; 0.72 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (125 mg; 2.9 mmol) en 1:1 THF/agua (10 ml) se calentó a 60°C durante la noche. El THF se retiró mediante evaporación, la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1M luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase de acetato de etilo se

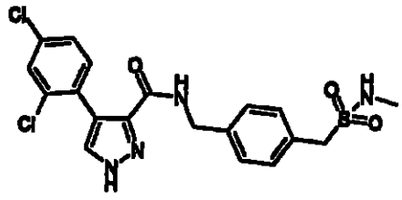
secó ($MgSO_4$), se filtró y evaporó para proporcionar 200 mg del ácido 4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico. (LC/MS: [M+H] +256. 85).

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

Una solución de ácido 4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (70 mg; 0.27 mmol), 4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencilamina (62 mg; 0.3 mmol), EDAC (63 mg; 0.33 mmol) y HOBt (45 mg; 0.33 mmol) en 5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. La reacción se evaporó y el residuo se particionó entre acetato de etilo y salmuera. La fase de acetato de etilo se separó, secó ($MgSO_4$), filtró y evaporó, luego se secó adicionalmente bajo vacío para proporcionar 34 mg de la 4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencilamida del ácido 4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico. (LC/MS: Rt 2.42 [M+H]+ 444).

EJEMPLO 227

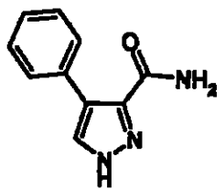
4-metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 4-(2,4-dicloro-fennil)-1H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al del Ejemplo 226, pero mediante el uso de la (4-aminometil-fenil)-N-metil-metansulfonamida como el material de partida. Se aisló 6 mg del producto como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 3.56 [M+H]+ 440).

EJEMPLO228

Amida del ácido 4-fenil-1H-pirazol-3carboxílico



228A. 2-Benciliden-but-3-inonitrilo

A una solución de benzaldehido (2 g; 18.9 mmol) y malononitrilo (1.37 g; 20.7 mmol) en etanol (40 ml) se adicionó 5 gotas de piperidina y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reación se enfrió, evaporóy luego se purificó por cromatografía rápida en columna eluyuendo con acetato de etilo/hexano 1:9 y las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para proporcionar 930 mg de 2-benciliden-but-3-ino nitrilo.

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

Se adicionó n-Butillitio (solución 2.7 M en heptano) (3.3 ml, 9 mmol) gota a gota a una solución agitada de trimetesilildiazometano (solución 2 M en dietiléter) (4.5 ml, 9 mmol) en THF anhidro (10 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se agitó por 30 minutos adicionales. A ésta se agregó gota a gota una solución de 2-benciliden-but-3-ino nitrilo (920 mg; 6 mmol) en THF anhidro (5 ml), la mezcla se agitó por 30 minutos a -78°C luego se dejó de manera gradual calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetate de etilo (30 ml) luego se lavó con solución saturada de cloruro de amonio seguido de salmuera. La fase de acetato de etilo se separó, secó ($MgSO_4$), filtró y evaporó. El producto crudo se

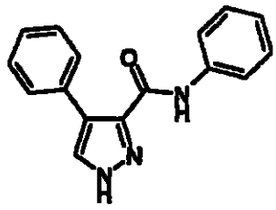
purificó por cromatografía rápida en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:8 y luego 1:4 y las fracciones que contenían el producto fueron combinadas y evaporadas para proporcionar 1.0 g de 4-fenil-5-trimetesilanil-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

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

Se disolvió 4-fenil-5-trimetesilanil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (500 mg; 2.1 mmol) en 1 ml de etanol, se trató con hidróxido de potasio (600 mg) en agua (3 ml) luego se calentó a 150° C (100 W) por 30 minutos y luego a 170° C (100 W) por 20 minutos en un sintetizador de microondas CEM Discover[MR]. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, se diluyó con agua (40 ml), entonces se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se separaron, secaron ($MgSO_4$), filtraron y evaporaron para proporcionar una mezcla 3:1 del ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico y la amida del ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico. Se purificó un lote de 50 mg del material crudo mediante cromatografía rápida en columna eluyendo con metanol/diclorometano al 5%, y las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para proporcionar 15 mg de la amida del ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 2.15 [M+H]+188).

EJEMPLO 229

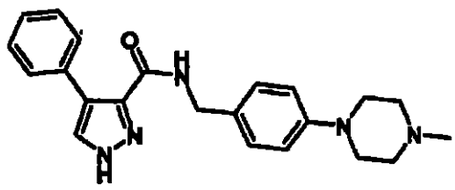
Fenilamida del ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico



Una solución de ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (75 mg; 0.4 mmol) (preparado de acuerdo con el Ejemplo 228C), anilina (45 µl; 0.48 mmol), EDAC (92 mg; 0.48 mmol) y HOBt (65 mg; 0.48 mmol) en 5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se evaporó y luego se purificó por cromatografía rápida en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:3 y luego 1: 2. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para proporcionar 30 mg de la fenilamida del ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 3.12 [M+H]+264).

EJEMPLO 230

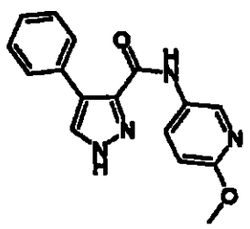
4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencilamida del ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto se preparó de manera análoga al del Ejemplo 229, pero mediante el uso del 4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencilamina como el material de partida.Se aisló 6 mg del producto como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 2.05 [M+H]+ 376).

EJEMPLO 231

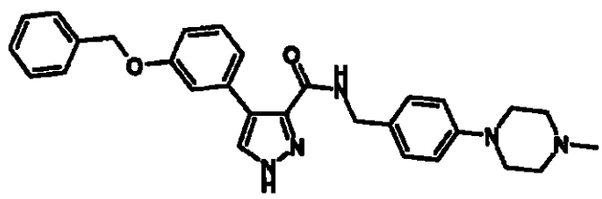
(6-metoxi-piridin-3-il)amida del ácido 4-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto se preparó de manera análoga al del Ejemplo 230, pero mediante el uso del 3-amino-6-metoxipiridina como el fragmento de amina. Se aisló 100 mg del producto como un sólido marrón pálido. (LC/MS: Rt 3.17 [M+H] +295).

EJEMPLO 232

4-(4-metil-piperazin-1-il-bencilamida del ácido 4-4-(3-Benciloxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

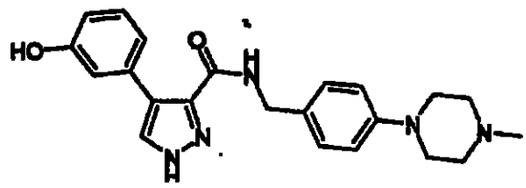


El compuesto se preparó de manera análoga al del Ejemplo 226. El producto se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 2.65 [M+H] + 482).

EJEMPLO 233

4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencilamida del ácido 4-(3-Hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

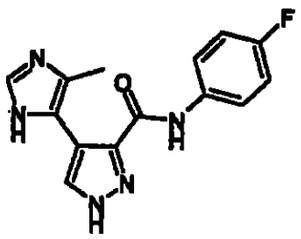
303
301



Una solución de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencilamida del ácido 4-(3-benciloxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (25 mg ; 0.05mmol) en metanol (5 ml), se trató con paladio sobre carbono al 10% (10 mg), luego se realizó la hidrogenación a temperatura ambiente y presión durante la noche. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita y se evaporó el filtrado. La purificacón por LC/MS preparativa proporcionó 8 mg del producto requerido como un sólido crema. (LC/MS: Rt 1.67 [M+H]+392).

EJEMPLO 234

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(5-metil-3H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

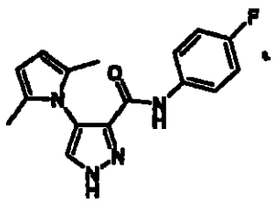


El compuesto se preparó de manera análoga al del Ejemplo 226, pero mediante el uso del 4-metil-5-formilimidazol como el material de partida en el paso de condensación. El producto (6 mg) se aisló como un sólido blanco. (LC/MS: Rt 2.00 [M+H]+ 286).

EJEMPLO 235

302

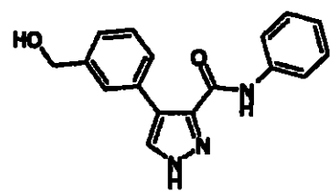
(4-fluoro-fenil)- amida del ácido 4-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



Una mezcla de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (100 mg) y arcilla de Montmorilonita KSF (100 mg) en acetonilacetona, se calentó a 120°C (50 W) por 15 minutos en un sintetizador de microonda CEM discover. La mezcla de reacción se diluyó con se diluyó con metanol/diclorometano al 5%, se filtró y evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano1: 2, y las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para proporcionar 65 mg de la molécula objetivo como un sólido de color marrón pálido. (LC/MS: Rt 3. 75 [M+H]+ 299).

EJEMPLO 236

Fenilamida del ácido 4-(3-hidroximetil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico



236A. Fenilamida del ácido 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxílico

Se adicionó gota a gota una solución acuosa de nitrito de sodio (760 mg) en 2 ml de agua a una suspensión de fenilamida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (2 g; 10 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) a 0°C, luego se agitó a 0°C por 60 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con acetona (10 ml) luego se trató con yoduro de potasio (1.8 g) y yoduro de cobre (I) (2.1 g) y se agitó a temperatura ambiente por 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y acetato de etilo, luego se lavó con solución saturada de tiosulfato de sodio. La fase de acetato de etilo se separó, se secó ($MgSO_4$), filtró y evaporó para proporcionar 680 mg de la fenilamida del ácido 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxílico.

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

Una solución de fenilamida del ácido 4-yodo-1H-pirazol-3-carboxílico (670 mg; 2.14 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató con carbonato de potasio (360 mg; 2.57mmol) seguido de cloruro de 4-metoxibencilo (320 µl; 2.35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo se particionó entre acetato de etilo y salmuera; la fase de acetato de etilo se separó, secó ($MgSO_4$), filtró y evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía rápida en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano 1: 3 y las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para proporcionar 660 mg de fenilamina del ácido 4-yodo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico.

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

Una mezcla de fenilamida del ácido 4-yodo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (50 mg; 0.11 mmol), bis (tri-tert-butilfosfina) paladio (12 mg), carbonato de potasio (100 mg; 0.66 mmol) y ácido 3-(hidroximetil)bencenborónico (21mg ; 0. 14mmol) en etanol/tolueno/agua (4 ml: 1 ml: 1 ml) se calentó a 120° C (50 W) por 15 minutos en un sintetizador de microondas CEM Discover. La reacción se evaporó y el residuo se particionó entre acetato de etilo y salmuera. La fase de acetto de etilo se separó, secó ($MgSO_4$), filtró y evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía rápida en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:2 y luego 2:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para proporcionar 60 mg de fenilamina del ácido 4-(3-hidroximetil-fenil)-1- (4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico.

236D. Fenilamida del ácido 4-(3-hidroximetil-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico

Una mezcla de fenilamina del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (20 mg) y anisol (20 µl) en ácido trifluoroacético (1 ml) se calentó a 120°C (50 W) por 15 minutos en un sintetizador de microondas CEM Discover. La reacción se evaporó luego se purificó por cromatografía rápida en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano 2:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para proporcionar 5 mg del producto . (LC/MS: Rt 2.55 [M+H]+ 297.

EJEMPLO 237

Preparación del clorhidrao de piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-carboxílico

237A ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico

Se adicionó de manera cautelosa cloruro de 2,6-diclorobenzoil 88,2 g; 39.05 mmol) a una solución del éster metílico del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (preparado de manera análoga a 165B) (5 g; 35.5 mmol) y trietilamina (5.95 ml; 42.6 mmol) en dioxano (50 ml) luego se agió a temperatura ambiente por 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se trató con metanol (50 ml) y solucilón de hidróxido de sodio 2M (100 ml), se calentó a 50 °C por 4 horas, y luego se evaporó. Se adicionó 100 ml de agua al residuo que luego se acidificó con ácido clorhídrico conentrado. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó por aspirado para proporcionar 10.05 g del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido violeta pálido.

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

Una mezcla del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (6.5 g, 21.6 mmol), 4-amino-1-BOC-piperidina (4.76 g, 23.8 mmol), EDC (5.0 g, 25.9 mmol) y HOBt (3.5 g, 25.9 mmol) en DMF (75 ml) se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. La mezcla de reacción se redujo al vacío y el residuo se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se

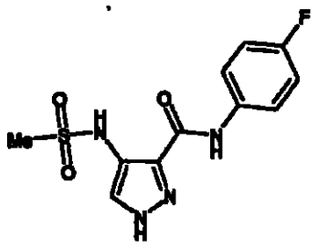
secó ($MgSO_4$) y se redujo al vacío. El residuo se tomó en MeOH-DCM al 5% (~30 ml). Se recolectó el material insoluble por filtración y se lavó con DCM y se secó al vacío para para proporcionar el éster tert butílico del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (5.38 g) como un sólido blanco. El filtrado se redujo al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de elusión de gradiente EtOAc/hexano 1:2 hasta EtOAc para proporcionar adicional éster tert-butílico del ácido 4-[[4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (2.54 g) como un sólido blanco.

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

Una solucón del éster tert-buitilico del ácido 4-[[4-(2,7-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (7.9 g) en MeOH (50 mL) y EtOAc(50ml) se trató con HCl-EtOAc saturado (40 mL) luego se agitó a T.A. durante la noche. El producto no cristalizó debido a la presencia de metanol, y por lo tanto la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituró con EtOAc. El sólido blanco opaco resultante se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó por aspiración sobre una placa sinterizada para proporcionar 6.3g de la piperidin-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico como la sal de clorhidrato. (LC/MS: Rt 5.89, [M+H] + 382/384).

EJEMPLO 238

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-Metansulfonilamino-1H-pirazol-3-carboxílico



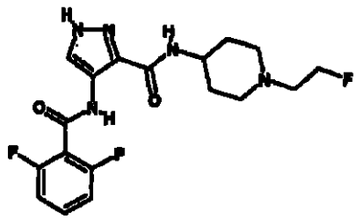
Una solución de la (4-fluorofenil)-amida del ácido 4-amino-1H-pirazol-3-carboxílico (50mg) (Ejemplo 2B) y anhídrido metansulfónico (45mg) en piridina (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche luego se evaporó y purificó por cromatografía rápida en columna eluyendo con EtOAc/hexano 2: 1. La evaporación de las fracciones que contenían el producto proporcionó 20 mg del compuesto del título. (LC/MS: Rt 2.87; [M+H+] 299).

EJEMPLOS 239 A 245

Los compuestos de los Ejemplos 239 a 245 fueron preparados mediante el uso de los métodos descritos anteriormente o métodos cercanamente análogos a ellos.

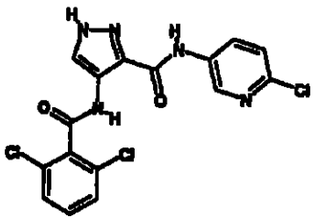
EJEMPLO 239

[1-(2-fluoro-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



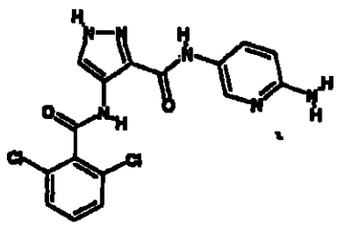
EJEMPLO 240

(6-cloro-piridin-3- il)-amida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



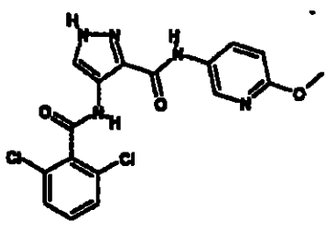
EJEMPLO 241

(6-amino-piridin-3-il-amida del ácido 4-(2,6-Dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxilico



EJEMPLO 242

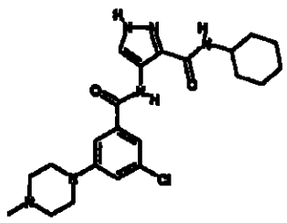
(6-metoxi-piridin-3-il)-amida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



EJEMPLO 243

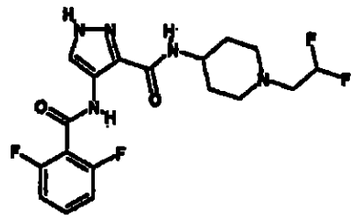
304

Ciclohexilamida del ácido 4-[3-Cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-pirazol-3-carboxílico



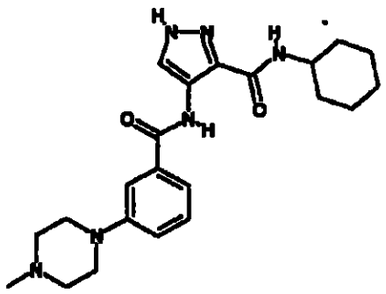
EJEMPLO 244

[1-(2,2-difluoro-etil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico



EJEMPLO 245

Ciclohexilamida del ácido 4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-pirazol-3-carboxílico



ACTIVIDAD BIOLÓGICA

EJEMPLO 246

Medición de la Actividad Inhibidora de Quinasa CDK2 (IC_{50})

Los compuestos de la invención fueron probados para la actividad inhibidora de quinasa mediante el uso de los siguientes protocolos o por el protocolo de quinasa CKD2/ciclina A activado descrito en el Ejmelplo 241.

Se diluyó 1.7 µl de CDK"/ciclina A activo (Upstate Biotechnology, I0 U/µl) en solución amortiguadora de ensayo (200mM MOPS pH 7.2, 250m mM de β-glicerofosfato, 50mM EDTA,150mM $MgCl_2$), 11.27 µl 10mM ATP, 2.5 µl1M DTT, 25, µl 100mM de ortovanadato de sodio, 708.53 µl H20), y 10 µl mezclado con 10 µl de mezcla de sustrato de histona (60µl de histona bovina H1 (Upstate Biotechnology, 5 mg/ml), 940 µl H2O, 35 µCi γ^{33}P-ATP) y se agregó a placas de 96 pozos junto con 5 µl de varias disoluciones del compuesto de prueba en DMSO (hasta 2.5%), La reacción se permitió seguir por 5 horas antes de ser detenida con un exceso de ácdio orto-fosfórico (30 µl a 2%).

El γ^{33}P-ATP ue permanecía sin incorporar en la histona H1, se separó de la historia H1 fosforilada sobre una placa de filtro Millipore MAPH. Los pozos de la placa MAPH se humedecieron con ácido ortofosfórico al 0.5%m y luego los resultados de la rección fueron filtrados con la unidad de filtración al vacío de Millipore a través de los pozos.

A continuación de la filtració, el residuo se lavó dos veces con 200 µl del ácido ortofosfórico. Una vez secos los filtros, se agfregó 25 µl de Microscint 20 scintillant, y luego se contó en un Topcount Packard por 30 segundos.

El porcentaje de inhibición de la actividad de CDK2 se calculó y se realizó la gráfica con el fin de determinar la concentración del compuesto de prueba requerida para inhibir el 50 por ciento de la actividad de CDK2 (IC_{50}).

Mediante el protocolo establecido anteriormente, se encontró que los compuestos de los ejemplos 2C a 87, 89-92, 94, 96-101, 104-105, 165, 166, 224, 225, 227, 229, 231, 233, 234 y 236 cada uno tiene valores de IC_{50} menores que 20 µM o proporcionan al menos el 50 por ciento de inhibición de la actividad de CDK2 en una conentraciÓn de 10 µM. Los compuestos de los Ejemplos 88, 93, 226, 228, 230 y 235 cada uno tienen valores de IC_{50} menores que 750 µlM

EJEMPLO 247

Ensayos de Selectividad CDK

Los compuestos de la invención se probaron para la actividad inhibidora de quinasa contra un número de diferentes quinasas mediante el uso del protocolo general descrito en el Ejemplo 239, pero modificado como se establece más abajo.

Las quinasas son diluidas hasta un patrón de trabajo de 10 x en 20 mM MOPS pH 7.0, 1 mM EDTA, 0.1% γ-mercaptoetanol, 0.01% Brij-35,5% glicerol, 1

mg/ml BSA. Una unidad iguala la incorporación de 1 nmol de fosfato por minuto en 0.1 mg/ml de histona H1, o péptido sustrato de CDK7 a con una conentración final de ATP de 100 μM.

El sustrato por todos los ensayos de CDK (excepto CDK7) es histona H1, diluida hasta un patrón de trabajo de 10 X en 20 mM MOPS pH 7.4 antes de usarse. El sutrato para CDK7 es un péptido específico obtenido de Upstate diluido hasta un patrón de trabajo 10X en agua desionizada.

Procedimiento de ensayo para KI/ciclinaB, CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CDK3/ciclinaE, CDK5/p35, CDK6/ciclinaD3:

En un volumen final de reacción de 25 μl, la enzima (5-10 mU) es encubada con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.1 mg/ml de histona H1, 10 mM MgAcetato y [γ-^{33}P-ATP] (actividad específica aproximada de 500 cpm/pmol, concentración así requerida). La reacción es iniciada por la adición de Mg^{2+} [γ-^{33}P-ATP]. Después de la incubación por 40minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene por la adición de 5 μl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se detiene 10 ml de la reacción sobre un filtro P30 mat y se lava tres veces por 5 miutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en methanol antes del secado y del conteo.

En el ensayo CDK3/ciclina, el compuesto del Ejemplo 150 tuvo una IC_{50} de menos de 20 μM

En el ensayo de CDK5/p35, los compuestos de los Ejemplos 41 y 150 tuvieron una IC_{50} de menos de 20 μm.

En el ensayo de CDK6/ciclinaD3, el compuesto del Ejemplo 150 tuvo una IC_{50} de menos de 20 μM.

Procedimiento de ensayo APRA CDK7/ciclinaH/MAT1

En un volumen final de reacción de 25 μl, la enzima (5-10 mU) es incubada con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 500 μM de pèptido, 10 mM de MgAcetato y y [γ-^{33}P-ATP] (actividad específica aproximada de 500 cpm/pmol, concentración así requerida). La reacción es iniciada por la adición de Mg^{2+} [γ-^{33}P-ATP]. Después de la incubación por 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción es detenida por la adición de 5μl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se mancha 10 ml de la reacción sobre un filtromat P30 y se lava tres veces por 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de ¡l secado y del conteo.

EJEMPLO 248

A. Medición del ensayo de la Actividad Inhibidora de Quinasa de CDK2/CiclinaA activada (IC_{50})

Los compuestos de la invencón fueron probados para la actividad inhibidora de quinasa mediante el uso del siguiente protocolo.

La CDK2/CiclinaA activada (Brown et al, Nat. Cell Biol.,1,pp438-443, 1999; Lowe, E. D. , et al Biochemistry, 41, pp15625-15634, 2002) es diluida hasta 125 pM en solución amortiguadora de fuerza 2.5 X (50 mM MOPS pH 7.2, 62.5 mM -glicerofosfato, 12.5 mM EDTA, 37.5 mM MgCl2, 112.5 mM ATP, 2.5 mM DTT, 2.5 mM ortovanadato de sodio, 0.25 mg/ml albúina de suero bovino), y 10 µl mezclados con 10 µl de mezcla de sustrao de histona (60 µl histona H1 de bovino (Upstate Biotechnology, 5 mg/ml), 940µl H20, 35, µCi γ^{33}P-ATP) y se adicionó a placas de 96 pozos junto con 5 µl varias diluciones del compuesto de prueba en DMSO (hasta 2.5%). La reacción se dejó proseguir por 2 a 4 horas antes de ser detenida con un exceso de ácido ortofosfórico (5 µl a 2%).

El γ^{33}P-ATP que permanence sin incorporar en la histona H1 se separó de la histona H1 fosforilada sobre una placa de filtro MAPH de Millipore. Los pozos de la placa MAPH se humedecieron con ácido ortofosfórico al 0.5%, y luego los resultados de la reacción se filtraron con una unidad de filtración al vacío de Millipore a traves de los pozos. A continuación de la filtración, el residuo se lavó dos veces con 200 µl de ácido fosfórico al 0.5%. Una vez secos los filtros, se agregó 20 µl de Microsciint 20 scintillant y luego se contó en un Topcount Packar por 30 segundos.

El porcentaje de inhibición de la actividad CDK2 se calculó y se realizó la gráfica con el fin de determinar la concentración del compuesto de prueba requerida para inhibir el 50 por ciento de la actividad de CDK2 (IC_{50}).

Mediante el protocolo anteriormente descrito, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 95, 96, 99-104, 106-121, 123-125,130-137, 139, 142-145, 147-150, 152-156, 158- 160, 162-164, 167-173, 177-179, 181-182, 184-190, 194, 196-204, 208-213 y 215 tienen uvalores de IC_{50} menores de 20 µM. Los compuestos de los Ejemplos 122,126-129, 140, 141, 146, 157 y 161 cada uno tiene valores de IC_{50} menores de 750 µM y la mayoría tiene valores de IC_{50} menores de 100 µM.

B. Ensayo de CDK1/ciclinaB.

El ensayo de CDK1/CiclinaB es idéntico al de la CDK2/CiclinaA anterior, excepto en que la CDKI/CiclinaB (Upstate Discovery) es empleada y la enzima es diluida hasta 6.25 nM.

En el ensayo de CDK1 llevado a cabo anteriormente o por medio del protocolo señalado en el Ejemplo 240, los compuestos 2C, 41, 48, 53, 64, 65, 66, 73, 76, 77, 91, 95, 102, 106, 117, 123, 125, 133, 137, 142, 150, 152, 154, 167, 186, 187, 189, 190, 193, 194, 196, 199, 202-204, 207, 208-213, 215 y 218-223 se encontró que tienen valores de IC_{50} menores de 20 µM, y los compuestos de los ejemplos 188 y 206, se encontró que tienen valores de IC_{50} menores de 100 µM.

EJEMPLO 249

Procedimiento de ensayo para CDK4

Los ensayos para la actividad inhibidora de CDK4 fueron llevados a cabo por Proqinase GmbH, Freiburg, Alemania, mediante el uso de su propio Ensayo de

Actividad 33Pan Qinase®. Los ensayos se realizaron en Placas FlashPlates^{MR} de 96 pozos (PerkinElmer). En cada caso, el coctel de reacción (volumen final de 50 µl) estaba compuesto de: 20 µl de solución amorgguafora deensayo (composición final 60 mM HEPES-NaOH, pH 7.5, 3 mM $MgCl_2$,3, µM de Na-ortovanadato, 1.2mM DTT, 50, µg/ml PEG_{2000},. 5µl de solución de ATP (concentración final 1µM [γ-^{33}P]-ATP (aprox 5x10^5 cpm por pozo)), 5µl de compuesto de prueba (en 10% de DMSO), 10 µl de substrato/ 10 µl de solución de enzima (premezclada).

Las cantidades de enzima y sustrato fueron como sigue:

Quinasa	Quinasa ng/50 µl	Sustrato	Sustrato ng/50 µl
CDK4/CycD1	50	Poli (Ala, Glu, Lys, Tyr) &:2:5:1	500

El coctel de reacción se incubó a 30°C por 80 minutos. La reacción se detuvo con 50 µl de H_3PO_4 al 2%, las placas se aspiraron y se lavaron dos veces con 200 µl de NaCl al 02.9%. La incorporación de ^{33}P se determinó con un contador de sentelleo de microplaca. Los valores de ruido se sustrajeron de los datos antes de calcular las actividades residuales para cada uno de los pozos. La IC_{50} se calculó mediante el uso de Prism 3.03.

El compuesto del Ejemplo 150 tiene una IC_{50} menor de 5 µM en este ensayo.

EJEMPLO 250

Actividad Anti-proliferativa

Las actividades antiproliferativas de los compuestos de la invención se dterminaron por la medición de la capacidad de los compuestos de inhibir el crecimiento celular en un número de líneas celulares. La inhibición del crecimiento celular es medido mediante el uso del ensayo Alamar Blue (Nociari, M. M, Shalev, A. , Benias, P. , Russo, C. *Journal de Immunological Methods* 1998, 213, 157-167). El método se encuentra basado en la capaicad de células viables para reducir la resazurina hasta su su producto fluorescente resofurina. Para cada ensayo de proliferación, las células se colocaron en placas de 96 pozos y se dejaron recuperar por 16 horas antes de la adición de los cmpuestos inhibidores por unas 72 horas adicionales. Al final del perlodo de incubación se agregó Alamar Blue 10% (v/v) y se incubó por unas 6 horas adicionales antes de la determinacion del producto de fluorescencia a 535 nm ex/590 nm em. En el caso del ensayo de no proliferación celular, las células se mantuvieron en confluencia por 96 horas antes de la adición de compestos inhibidores por unas 72 horas adicionales. El número de células viables es determinado por ensayo de Alamar Blue como anterior. Todas las líneas celulares son obtenidas de ECACC (European collection of Cell Cultures).

En ensayos contra la línea cellular carcinoma de colon humano HCT 116 (ECACC No. 91091005), los compuestos de los Ejemplos 10, 25-27, 41, 44, 46, 48, 50, 52, 53, 60, 62, 64-67, 69, 73-77, 79, 80, 83A, 86, 90-93, 95-98,100-104, 106, 107, 109-121, 123-125,131-134, 136-143,147-155, 158, 159, 162-164, 166, 167, 178, 179, 185- 190, 192-205, 207-215 y 218-223 poseen valores de IC_{50} de menos de 20 μM y los cmpuestos de los Ejemplos 2C, 3, 29, 38,39, 49,

51, 85, 89, 99, 108, 135, 160, 182, 183, 206 y 216 poseen Valoes de IC_{50} de menos de 100 µM.

EJEMPLO 251

Medición de la antividad inhibidora contra glucógeno Sintasa Kinasa 3 (GKS-3)

Las actividades de los compuestos de la invención como inhibidores de GSK-3 se determinaron mediante el protocolo a o el protocolo B más abajo.

Protocolo A

La GSK3-P (Upstate Discovery) es diluida hasta 7.5 nM en 25 mM MOPS, pH 7.00, 25 mg/ml BSA, 0.0025% Brij-35RTM, 1.25% glicerol, 0.5 mM EDTA, 25 mM $MgCl_2$, 0.025% β-mercaptoetanol, 37.5 mM ATP y 10 µl mezclados con 10 µl de mezcla de sustrato. La mezcla de sustrato es 12.5pM péptido de fosfo-glicogeno sintasa-2 (Upstate Discovery) en 1ml de agua con 35, Ci γ^{33}P-ATP. La enzima y el sustrato se adicionaron a placas de 96 pozos junto con 5 µl de varias diluciones del compuesto de prueba en DMSO 8hata 2.55). La reacción se dejó proseguir por 3 horas antes de ser detenida con un exceso de ácido ortofosfórico (5 µl a 2%). El proceso de filtración es como para el ensayo de CDK2/ciclinaA actiada anterior.

Protocolo B

La GSK3β (humana) es diluida hasta un patron de trabajo de 10x en 50mM de Tris pH 7.5, 01mM EGTA, 0.1mM de vanadato de sodio, 0.1% β-mercaptoetanol, 1mg/ml BSA. Una unidad iguala la incorporación de 1 nmol de fosfato por péptido de fosfo-glucógeno sintasa-2 por minuto.

En un volumen final de reacción de 25 µl, la GSK3β (5-10 mU) es incubada con 8mM MOPS 7.0, 0.2mM EDTA,20µM de YRRAAVPPSPSLSRHSSFQS(p) EDEEE (peptide fosfo GS2), 10mM MgAcetato y [γ-^{33}P-ATP] (actividad específica aproximada de 500cpm/pmol, concentration así requerida). La reacción es iniciada por la adición de Mg^{2+} [γ-^{33}P-ATP]. Luego de la incubación por 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción de detuvo por la adición de 5 ul de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se manchó 10 µl de la reacción sobre un filtro mat P30 y se lavó 3 veces por 5 minutos en 50 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y el conteo.

A partir de los resultados de losensayos de GSK3-B llevados acabo mediante el uso de cualquiera de los dos protocolos establecidos anteriormente, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 2C, 26,48, 53,65, 76, 77, 84, 86, 95, 102,106, 119,122, 123,126, 127,128, 129, 131, 134, 135, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150 y 151 cada uno posee valores de IC_{50} de menos de 10µM.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

EJEMPLO 252

(i) Formulación en Tableta

Una composición en tableta que contiene un compuesto de la formula (I) es preparada por la mezcla de 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato de cómo un lubricante y comprendiendo la forma de una tableta de manera conocida.

320

(ii) Formulacion en Cápsula

Una formulación en cápsula es preparada por la mezcla de 100 mg de un compuesto de la fórmula (I) con 100 mg de lactosa y llenando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura opacas comunes.

(iii) Formulaciones inyectables I

Una composición parenteral para la administración por inyección, puede ser preparada por la disolución de un compuesto de la fórmula (I) (p. ej., en una forma de sal) en agua que contiene 10% de propilen glicol para proporcionar una concentración de compuesto activo de 1.5% en peso. La solución luego se esteriliza por filtración, se rellena dentro de una ampolleta y se sella.

(iv) Formulación inyectable II

Una composición parenteral para la inyección, se prepara por disolución en agua de un compuesto de la fórmula (I) (p. ej., en forma de sal) (2 mg/ml) y manitol (50 mg/ml), la filtración estéril de la solución y el rellenado en ampolletas o viales de 1 ml sellables.

(iv) formulación de inyección subcutánea

Una composición para la administracion sub-cutánea, se prepara por la mezcla de un compuesto de la fórmula (I) con un aceite de maíz grado farmacéutico para proporcionar una concentración de 5 mg/ml. La composición es esterilizada y rellenada een un recipiente adecuado.

EJEMPLO 253

Determinación de la Actividad Antifúngica

La actividad antifúngica de los compuestos de la fórmula (I) es determinada mediante el uso del siguiente protocolo.

Los compuestos son probados contra un panel de hongos, que incluyen Candida parpsilosis, Candida tropicalis, Candida albicans-ATCC 36082 y Cryptococcusneoformans. Los organismos probados son mantenidos sobre agar de Dextrosa Sabourahd en declive a 4°C. Suspensiones escogidas de cada organismo son preparadas por crecimiento de levadura durante la noche a 27°C sobre un tambor rotatorio en caldo a base de nitrógeno –levadura (YNB) con aminoácidos (Difco, Detroit, Mich.), pH 7.0 con 0.05 ácido morfolinpropansulfónico (MOPS). Luego, la suspensión se centrifuga y lava dos veces con NaCl al 0.85% antes de sonicar la suspensilÓn celular lavada por 4 segundos. (Branson Sonifier, modelo 350, Danbury, Conn.). Los blastósporos escogidos son contados en un hemocitómetro y ajustados a la concentración adecuada en NaCl al 0.85%.

La actividad de los compuestos de prueba se determina mediante el uso de una modificación de una técnica de microdilucilón. Los compuesto son diluidos en DMSO hasta una proporción de 10 mg/ml, luego se diluye hasta 64 µg/ml en caldo YNB, pH 7.0 con MOPS (Se emplea el Fluconazol como el control) a fin de proporcionar una soluciÓn de trabajo para cada compuesto. Mediante el uso de unaplaca de 96 pozos, los pozos 1 y 3 a través de 12 son preparados con caldo YNB, se realizan 10 veces las diluciones de la soluciÓn del

322

compuesto en los pozos 2 a 11 (intervaloes de concentración son 64 hasta 0.125 µg/ml). El pozo 1 sirve como un control estéril y blanco para los ensayos de espectrofotometría. El pozo 12 sirve como un control de cremcimiento. Las placas de microtítulo son incubadas con 10 µl en cada uno de los pozos 2 a 11 (tamaño del inóculo final 10^4 organismos/ml). Las placas son inoculadas por 48 horas a 35°C. Los valores MIC son determinados de manera espectrofotométrica por medición de la absorbancia a 420 nm (Lector de microplaca Automático, DuPont Instruments, Wilmington, Del.) después de la agitación de las placas por 2 minutos con un mezclador-vortex (Vorte-Genie 2 Mixer, Scientific Industries, Inc., Bolemia, N. Y.). El punto final MIC es definido como la concentraciÓn más baja del fármaco que muestra aproximadamente el 50% (o más) de reducción del crecimiento comparado con el pozo control. Con los ensayos de tubidez, este es definido como la concetración más baja del fármaco a la cual la turbidez en el pozo es <50% del control (IC_{50}). Las Concenraciones Citolíticas Mínimas (MCC) son determinadas por el sub-cultivo de todos los pozos a partir de la placa de 96 pozos sobre una placa de Agar de Dextrosa Sabourahd (SDA), incubada por 1 a 2 días a 35°C y luego agitada con viabilidad.

EJEMPLO 254

Protocolo para la Evaluación Biológica del Control de infección de la Planta fungica completa in vivo

Los compuestos de la formula (I) son disueltos en acetone, con las subsiguientes seriales diluciones en acetona a fin de obtener un intervalo de concetraciones deseadas. Los volúmenes finales de tratamiento son obtenidos

por la adición de 9 volúmenes de Tween-20™ acuoso al 0.05% o Triton X-100™ al 0.01%, dependiendo del patógeno.

Las composiciones luego son empleadas para probar la actividad de los compuestos de la invención contra tomate infestados (Fytophthora infestans) mediante el uso del siguiente protocolo. Los tomates (cultivar Rutgers) son crecidos a partir de la semilla en una mezcla de maceta a base de turba sin suelo hasta que el plantón está 10-20 cm de alto. Luego las plantas son rociadas hasta acabar con el compuesto de prueba a una tasa de 100 ppm. Después de 24 horas, las plantas de prueba son inoculadas por rociado con una suspensión sporangia acuosa de Fytophthora infestans, y permanecen en una cámara de rocío durante la noche. Las plantas son luego transferidas a un invernadero hasta que la enfermedad se desarrolle sobre las plantas no trtadas de control.

Los protocolos similares también son empleados para probar la actividad de los compuestos de la invención para combatir la Roya Café del Trigo (Puccinia), Moho Polvoroso del Trigo (Ervsiphe vraminis), Trigo (cultivar Monon), Leaf Mancha de la hoja del Trigo (Septoria tritici), y Mancha de Gluma del Trigo (Leptosphaeria nodorum).

Equivalencias

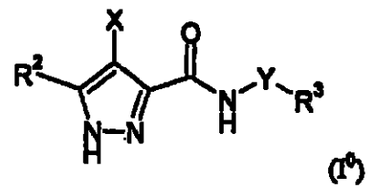
Los ejemplos precedents son presentados para el propósito de ilustrar la invención y no deben ser interpretados para imponer alguna limitación al alcnace de la invención. Será fácilmente manifiesto que se pueden realizar

numerosas modificaciones y alteraciones a las realizaciones específicas de la invención descritas anteriormente e ilustradas en los ejemplos sin apartarse de los principios que subyacen a la invención. Todas estas modificaciones y alteraciones son pretendidas apra ser incluidas por esta solicitud.

325

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto para la fabicación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediada por una quinasa dependiente de ciclina, el compuesto que tiene la formula (0):



(I^0)

o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde

X es un grupo R^1-A-NR^4- ó un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros;

A es un enlace, SO_2, C=O, NR^0(C=O) ú O(C=O) en donde R^0 es hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi C_{1-4};

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

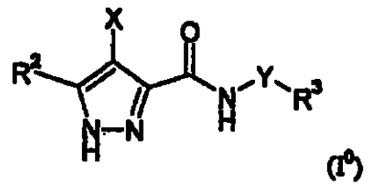
R^1 es hidrógeno; un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene desde 3 hasta 12 miembros por anillo; o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno (p. ej. flúor), hidroxi, hidrocarbilo C_{1-4}, amino, monio- ó dihidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclico o heterocíclico que tiene desde 3 hasta 12 miembros por anillo, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden opcionalmente ser reemplazados por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO_2;

R^2 es hidrógeno; halógeno; alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi); ó un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (p. ej., flúor), hidroxilo o alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi);

R^3 es seleccioado de hidrógeno y grupos carbocíclico y heterocíclico que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo; y

R^4 es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (p. ej., flúor), hidroxilo ó alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi).

2. El uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición asociada por una quinasa dependiente de ciclina, el compuesto que tiene la fórmula (I):



(I^0)

o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde

X es un grupo R^1-A-NR^4-o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros;

A es un enlace, C=O, NR^8(C=O) u O(C=O) en donde R^8 es hidrógeno o Hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi C_{1-4};

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

R^1 es hidrógeno; un grupo carbocíclico o heterocíclico que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo; o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno (p. ej., fluor),

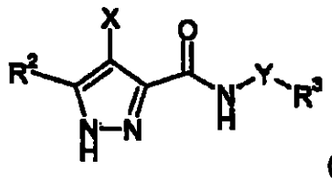
hidroxi, hidrocarbiloxi C_{1-4}, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser opcionalmente reemplazados por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO_2 ;

R^2 es hidrógeno; halógeno; alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi); o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (p. ej., fluor), hidroxil o alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi);

R^3 es seleccionado de hidrógeno y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo; y

R^4 es hidrógeno o grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (p. ej., fluor), hidroxil o alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi).

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el compuesto tiene la fórmula (I):



(I)

o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo; en donde

X es un grupo R^1-A-NR^4-;

A es un enlace, C=O, NR^8 (C=O) u O(C=O) en donde R^8 es hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi C_{1-4};

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

330
328

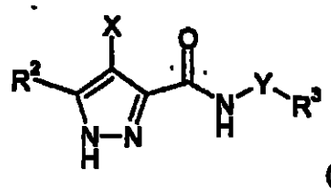
R^1 es hidrógeno; un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene desde 3 hasta 12 miembros por anillo; o un grupo hidrocarbilo C1-8 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, hidrocarbiloxi C_{1-4}, amino, mono-o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser opcionalmente reemplazados por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO_2;

R^2 es hidrógeno; halógeno; alcoxi C_{1-4}; o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil o alcoxi C_{1-4};

R3 es seleccionado de hidrógeno y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo; y

R^4 es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil o alcoxi C_{1-4}.

4. Un compuesto para uso en medicina, el compuesto que tiene la fórmula (Ia):



(Ia)

o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde

X es un grupo R^1-A-NR^4-;

A es un enlace, C=O, NR^g(C=O) u O(C=O) en donde R^g es hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi C_{1-4};

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

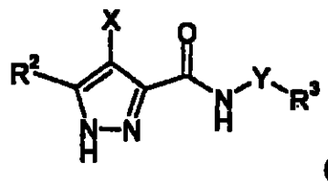
R^1 es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo; o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor, hidroxi, hidrocarbiloxi C_{1-4}, amino, mono-o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser opcionalmente reemplazados por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH,SO,SO_2;

R^2 es hidrógeno; halógeno; alcoxi C_{1-4}; o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil o alcoxi C_{1-4};

R^3 es seleccionado de hidrógeno y grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo; y

R^4 es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil o alcoxi C_{1-4}.

5. Un compuesto de la fórmula (Ib):



(Ib)

o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde

X es un grupo R^1-A-NR^4-;

A es un enlace, C=O, NR^9(C=O) ú O(C=O) en donde R^9 es hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi C_{1-4};

330

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

R^1 es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene desde 3 hasta 12 miembros por anillo; o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor, hidroxi, hidrocarbiloxi C_{1-4}, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser opcionalmente reemplazados por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO,SO_2;

R^2 es hidrógeno; halógeno; alcoxi C_{1-4}; o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno o alcoxi C_{1-4};

R3 es seleccionado de grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo; y

R^4 es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil o alcoxi C_{1-4}..

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde A es C=O.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6 en donde R^4 es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en donde R^2 es hidrógeno o metil, preferiblemente hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 en donde Y es un enlace.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 en donde Y es una cadena de alquileno que contiene 1 ó 2 átomos de carbono (p. ej.,-(CH_2)-).

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10 en donde R^1 es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene desde 3 hasta 12 miembros por anillo (p. ej., 5 a 10 miembros por anillo).

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10 en donde R^1 es un grupo hidrocarbil C_{1-4} (p. ej., un grupo hidrocarbil C_{1-4} opcionalmente sustituido, tal como un grupo hidrocarbil C_{1-4} hidroxi-sustiuido) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor, hidroxi, hidrocarbiloxi C_{1-4}, amino, mono-o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden ser opcionalmente reemplazados por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO_2.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en donde R^1 es un grupo hidrocarbilo C_{1-4} (p. ej., metil o etil, preferiblemente metil) sustituido por un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene desde 3 hasta 12 miembros por anillo (p. ej., desde 5 a 10 miembros por anillo).

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos son monocíclicos.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos son bicíclicos.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 en donde los grupos monocíclicos o bicíclicos son grupos arilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en donde el grupo arilo es un grupo fenilo insustituido.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15 en donde los grupos monocíclico o bicíclico son grupos heteroarilo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en donde el grupo heteroarilo contiene hasta 4 heteroátomos (por ejemplo hasta 3 heteroátomos) seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno y es seleccionado de anillos monocíclicos de 5 miembros, anillos monocíclicos de 6 miembros, grupos bicíclicos fomados por anillos fusionados de 5 y 6 miembros y grupos bicíclicos formados por dos anillos fusionado de 6 miembros.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 en donde el grupo heteroarilo es seleccionado de furanil (p. ej., 2-furanil o 3-furanil), indolil (p. ej., 3-indolil, 6-indolil), 2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxinil (p. ej., 2,3-dihidro-

benzo [1,4]dioxin-5-il), pirazolil (p. ej., pirazol-5-il), pirazolo [1, 5-a] piridinil (p. ej., pirazolo[1, 5-a] piridin-3-il), oxazolil (p. ej.,), isoxazolil (p. ej., isoxazol-4-il), piridil (p. ej., 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil), quinolinil (p. ej., 2-quinolinil), pirrolil (p. ej., 3-pirrolil), imidazolil y tienil (p. ej., 2-tienil, 3-tienil).

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 en donde el grupo heteroarilo es seleccionado de piridil, pirrolil, furanil, tienil, imidazolil, oxazolil, oxadiazolil, oxatriazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, triazinil, triazolil, tetrazolil, quinolinil, isoquinolinil, benzfuranil, benztienil, cromanil, tiocromanil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzisoxazol, benztiazolil y benzisotiazol, isobenzofuranil, indolil, isoindolil, indolizinil, indolinil, isoindolinil, purinil (p. ej., , adenina, guanina), indazolil, benzodioxolil, cromenil, isocromenil, isocromanil, benzodioxanil, quinolizinil, benzoxazinil, benzodiazinil, piridopiridinil, quinoxalinil, quinazolinil, cinnolinil, ftalazinil, naftiridinil y pteridinil.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en donde el grupo heteroarilo es seleccionado de indolil, tetrazolil, piridil, triazolil, oxazolil, imidazolil, furanil, tienil, quinolinil, pirrolil y pirazinil.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15 en donde los grupos monocíclico o bicíclico son grupos no aromáticos.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en donde los grupos no aromáticos son grupos heterocíclicos (p. ej., son grupos monocíclico)

que contiene 1, 2, 3 ó 4 (preferiblemente 1 ó 2) miembro de anillo de heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en donde los grupos no aromáticos son seleccionadoss de:

(i) grupos carbocíclicos tal como grupos cicloalquilo monocíclicos insustituidos o sustituidos, por ejemplo ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil y cicloheptil (particularmente ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil y ciclohexil, p. ej., ciclopropil y ciclohexil);

(ii) grupos heterocíclico monocíclicos de 5, 6 y 7 miembors tal como morfolino, piperidino (p. ej., 1-piperidinil, 2-piperidinil 3-piperidinil y 4-piperidinil), pirrolidino (p. ej., 1-pirrolidinil, 2-pirrolidinil y 3- pirrolidinil), pirrolidona, piran (2H-piran o 4H-piran), dihidrotiofen, dihidropiran, dihidrofuran, dihidrotiazol, tetrahidrofuran, tetrahidrotiofen, dioxan, tetrahidropiran (p. ej., 4- tetrahidro piranil), imidazolino, imidazolidinona, oxazolino, tiazolino, 2-pirazolino, pirazolidino, piperazino, y N-alquil piperazinos tal como N-metil piperazino;

(iii) tiomorfolino y su S-óxido y S, S-dióxido (particularmente tiomorfolino); y

(iv) N-alquil piperidinos tal como N-metil piperidino.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en donde los grupos heterocíclicos son seleccionadoss de morfolino, piperidino, pirrolidino, pirrolidona, piran, dihidrotiofen, dihidropiran, dihidrofuran, dihidrotiazol, tetrahidrofuran, tetrahidrotiofen, dioxan, tetrahidropiran, imidazolino,

imidazolidinona, oxazolino, tiazolino, pirazolino, pirazolidino, piperazino, y N-alquil piperazinos tal como N-metil piperazino, y en particular son seleccionadoss de piperidino, N-metil piperazino, morfolino y imidazolidinona.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 26 en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos son sustituidos por uno o más (p. ej.,1 ó 2 ó 3 ó 4) grupos susitituyentes R^{10} seleccionado de halógeno, hidroxi, trifluorometil, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo; un grupo R^a-Rb en donde R^a es un enlace,O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NRC, SO_2NR^c o NR^cSO_2 ; y R^b es seleccionado de hidrógeno, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo, y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, grupos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo y en donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-8} pueden ser reemplazados por O, S, SO,SO_2,NR^C, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$;

R^c es seleccionado de hidrógeno e hidrocarbilo C_{1-4}; y

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

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 en donde los grupos susitituyentes R^{10} son seleccionados del grupo R^{10a} que consiste de halógeno, hidroxi, trifluorometil, ciano, nitro, carboxi, un grupo R^a-R^b en donde

R^a es un enlace,O, CO, X^3C (X^4), $C(X^4)$ X^3, X^3C (X^4) X^3, S, SO, o SO_2, y R^b es seleccionado de hidrógeno . y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi y grupos carbocíclicos no aromáticos monocíclicos o heterocíclicos que tienen desde 3 a 6 miembros por anillo; en donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbil C_{1-8} pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO_2, $X^3C(X^4)$, $C(X^4)$ X^3 o $X^3C(X^4)X^3$; X^3 es O o S; y X^4 es =0 o =S.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 en donde los sustituyentes son seleccionados de halógeno, hidroxi, trifluorometil, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace ú O, y R^b es seleccionado de hidrógeno y grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno (preferiblemente fluor) y grupos carbocíclicos y heterocíclicos saturados de 5 y 6 miembros.

30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29 en donde R^1 es un anillo de fenilque tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes localizados en las posiciones 2-, 3-, 4-, 5- ó 6- al rededor del anillo .

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30 en donde el grupo fenil es 2-monosustituido, 3-monosustituido, 2,6-disustituido, 2,3-disustituido, 2,4-disustituido 2, 5-disustituido, 2,3, 6-trisustituido o 2,4, 6-trisustituido.

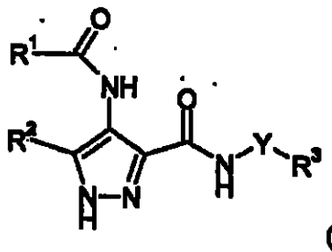
32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 en donde el grupo fenil es:

(i) monosustituido en la posición 2-, o disustituido en las posiciones 2-y 3-, o disustituido en las posiciones 2- y 6- con sustituyentes seleccionados de fluor, cloro y R^a-R^b, donde R^a es O y Rb es alquil C_{1-4}; o

(ii) monosustituido en la posición 2 con un sustituyente seleccionado de fluor; cloro; alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más átomos de fluor; o disustituido en las posiciones 2- y 5 con sustituyentes seleccionados de fluor, cloro y metoxi.

33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 32 en donde A es CO y R^1-CO- es seleccionado de los grupos enlistados en la Tabla 1 en la presente, particularmente los grupos J, AB, AH, AJ, AL, AS, AX, AY, AZ, BA, BB, BD, BH, BL, BQ y BS, ymás particularmente los grupos AJ, AX, BQ, BS y BAI, y preferiblemente los grupos AJ y BQ.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula (II):



(II)

en donde R^1, R^2, R^3 y Y son son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 33.

340
338

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34 en donde R^1 es seleccionado de:

(i) fenil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (p. ej., 1, 2 o 3) seleccionado de fluor; cloro; hidroxi; grupos heterocíclicos saturados de 5 y 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo los grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos alquilo C_{1-4}; hidrocarbiloxi C_{1-4}; e hidrocarbil C_{1-4}; en donde el hidrocarbil C_{1-4} y los grupos hidrocarbiloxi C_{1-4} son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes escogidos de hidroxi, fluor, alcoxi C_{1-2}, amino, mono y di-alquilaminoC_{1-4}, fenil, halofenil, grupos carbocíclicos saturados que tienen 3 a 7 miembros por anillo (más preferiblemente 4, 5 ó 6 miembros por anillo, p. ej., 5 o 6 miembros por anillo) o grupos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros por anillo y que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N ; o 2,3-dihidro-benzo[1, 4dioxin ; o

(ii) un grupo heteroaril monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N; o grupo heteroarilo bicíclico que contiene a heteroátomo sencillo seleccionado de O, S y N; los grupos heteroarilo monocíclico y bicíclico sinedo cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor; cloro; hidrocarbiloxi C_{1-3}; e hidrocarbil C_{1-3} opcionalmente sustituido por hidroxi, fluor, metoxi o un grupo heterocíclico o carbocíclico saturado de cinco o seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, S y N;

(iii) un grupo cicloalquilo sustituido o insustituido que tienen desde 3 a 6 miembros por anillo; y

(iv) un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor; hidroxi; hidrocarbiloxi C_{1-4}; amino; mono-o di-hidrocarbilamino C_{1-4}; y grupos carbocíclicos o heterocíclicos que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo, y en donde uno de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo puede ser opcionalmente reemplazado por un átomo o grupo seleccionado de O, NH, SO y SO_2.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 en donde R^1 es seleccionado de grupos susitituyentes (i) donde (i) consiste de fenil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluor; cloro; hidroxi; hidrocarbiloxi C_{1-3} ; e hidrocarbil C_{1-3} en donde el grupo hidrocarbil C_{1-3} es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes escogidos de hidroxi, fluor, alcoxi C_{1-2}, amino, mono y di- alquilamino C_{1-4}, grupos carbocíclicos saturados que tienen 3 a 7 miembros por anillo (más preferiblemente 4, 5 ó 6 miembros por anillo, p. ej., 5 o 6 miembros por anillo) o grupos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros por anillo y que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados deO, S y N.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 o la reivindicación 36 en donde R^1 es seleccionado de los grupos susitituyentes (i), (ii) y (iii).

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 o la reivindicación 36 en donde R^1 es seleccionado del grupo de sustituyentes (i).

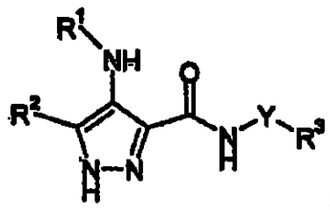
342
340

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 en donde R^1un grupo fenil insustituido o un grupo fenil 2-monosustituido, 3-monosustituido, 2,3 disustituido, 2,5 disustituido o 2,6 disustituido o 2,3-dihidro- benzo [1, 4] dioxin, donde los sustituyentes son seleccionados de halógeno; hidroxil; alcoxi C_{1-3}; y grupos alquilo C_{1-3} en donde el grupo alquilo C_{1-3} es opcionalmente sustituido por hidroxi, fluor, alcoxi C_{1-2}, amino, mono y di-alquilamino C_{1-4}, o grupos carbocíclicos saturados que tienen 3 a 6 miembros por anillo y/o grupos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros por anillo y que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39 en donde R^1 es seleccionado de fenil isustituido, 2-fluorofenil, 2-hidroxifenil, 2-metoxifenil, 2-metilfenil, 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-fenil, 3-fluorofenil, 3-metoxifenil, 2,6-difluorofenil, 2-fluoro-6-hidroxifenil, 2-fluoro-3-metoxifenil, 2-fluoro-5-metoxifenil, 2-cloro-6-Metoxifenil, 2-fluoro-6-metoxifenil, 2,6-diclorofenil y 2-cloro-6-fluorofenil; y es opcionalmente además seleccionado de 5-fluoro-2-metoxifenil.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40 en donde R^1 es seleccionado de 2,6-difluorofenil, 2-fluoro-6-metoxifenil, 2,6-diclorofenil y 2-cloro-6-fluorofenil.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula (III) :



(III)

en donde R^1, R^2, R^3 y Y son son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 41.

43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 42 en donde R^3 es seleccionado de grupos carbocíclicos monocíclicos y heterocíclicos que tienen desde 3 a 6 miembros por anillo.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 en donde R^3 es un grupo arilo o heteroarilo.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44 en donde R^3 es unm grupo fenilo insustituido o sustituido.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44 en donde R^3 es un grupo piridil insustituido o sustituido.

47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 58 o la reivindicación 59 en donde el grupo arilo o heteroarilo es sustituido por uno o más grupos R^{10} como se definió en la reivindicación 27.

48. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 47 en donde el grupo arilo o heteroarilo es sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo R^{10a} que consiste de halógeno, hidroxi, trifluorometil, ciano, grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 7 (típicamente 5 o 6) miembros por anillo, y un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c,SO_2NR^C o NR^CSO_2; y Rb es seleccionado de hidrógeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-7 miembros por anillo y un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono-o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-7 miembros por anillo y en donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbil C_{1-8} pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO_2, NR, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$.

49. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 48 en donde uno o más sustituyentes son seleccionados del grupo R^{10} que consiste de halógeno; hidroxi; grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 6 miembros por anillo y que contienehasta 2 heteroátomos miembros por anillo seleccionados de O, N y S; y a grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace,O, CO, $C0_2$, SO_2, NH, SO_2NH o $NHSO_2$; y R^b es seleccionado de hidrógeno, un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-6 miembros por anillo y que contiene hasta 2 heteroátomos miembros por anillo seleccionados de O, N y S; y un hidrocarbil C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilo amino C_{1-4}, un grupo carbocíclico o heterocíclico con 3-6 miembros

por anillo y que contiene hasta 2 heteroátomos miembros por anillo seleccionadoz de O, N y S; y en donde uno o dos átomos de carbono del grupo hidrocarbilo C_{1-8} pueden ser reemplazados por O, S, SO,SO_2 o NH.

50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 49 en donde los sustituyentes R^{10a} son seleccionados de halógeno, un grupo R^a-R^b en donde R^a es un enlace, O, CO, $C(X^2)X^1$, y R^b es seleccionado de hidrógeno, grupo heterocíclico que tiene 3-7 miembros por anillo y un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, carboxi, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos heterocíclicosque tienen 3-7 miembros por anillo.

51. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 50 en donde los grupos susitituyentes R^{10a} son seleccionados de halógeno, especialmente fluor, alcoxi C_{1-3} tal como metoxi, e hidrocarbilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por fluor, hidroxi (p. ej., hidroximetil), alcoxi C_{1-2}o un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros tal como piperidino, morfolino, piperazino y N-metilpiperazino.

52. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 51 en donde el grupo arilo o heteroarilo es sustituido por 1 o 2 sustituyentes (p. ej., 1 sustituyente).

53. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 en donde R^3 es seleccionado de grupos no aromáticos.

54. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 en donde los grupos no aromáticos son seleccionados de grupos cicloalquil, oxa-cicloalquil, aza-cicloalquil, diaza-cicloalquil, dioxa-cicloalquil y aza-oxa-cicloalquil, y opcionalmente también de grupos azabicicloalquil C_{7-10}, en donde los grupos no aromáticos son opcionalmente sustituidos por uno o más grupos susitituyentes R^1 o R^{10a} como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

55. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 54 en donde los grupos no aromáticos son seleccionados de grupos sustituidos e insustituidos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahidropiran, morfolino, tetrahidrofuran, piperidino y pirrolidino.

56. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 55 en donde los grupos no aromáticos son seleccionados de grupos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahidropiran, tetrahidrofuran, piperidino y pirrolidino.

57. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 56 en donde los grupos carbocíclicos y heterocíclicos son sustituidos por 1, 2 o 3 (típicamente 1 o 2, p. ej., 1) sustituyentes seleccionados de:

- halógeno (p. ej., fluor y cloro)
- alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi y etoxi) opcionalmente sustituido por uno o sustituyentes seleccionado sde halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-2}y anillos heterocíclicos saturados de cinco y seis miembros que contienen 1 o

2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo los anillos heterocíclicos opcionalmente además sustituidos por uno o más grupos C_{1-4} (p. ej., metil) y en donde La S, cuando está presente, puede estar presente como S, SO o SO_2;

- alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquilsulfonilamino C_{1-4}, grupos cicloalquilo de 3 a 6 miembros (p. ej., ciclopropil), fenil (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, metil, metoxi y amino) y anillos heterocíclicos saturados de cinco y seis miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo los anillos heterocíclicos opcionalmente además sustituidos por uno o más grupos C_{1-4} (p. ej., metil) y en donde la S, cuando está presente, puede estar presente como S, SO o SO_2;
- hidroxi;
- amino, mono- alquilamino C_{1-4}, di- alquilamino $C1_{-4}$, benciloxicarbonilamino y alcoxicarbonilamino C_{1-4};
- Carboxi y alcoxicarboni C_{1-4};
- alquilaminosulfonilC_{1-4} y alquilsulfonilamino C_{1-4};
- alquilsulfonil C_{1-4}
- un grupo O-Het^s o NH-Het^s donde Hets es un anillo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo los anillos heterocíclicos opcionalmente además sustituidos por uno o más grupos C_{1-4} (p. ej.,

metil) y en donde la S, cuando está presente, puede estar presente como S, SO o SO_2;

- anillos heterocíclicos saturados de cinco y seis miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, siendo los anillos heterocíclicos opcionalmente además sustituidos por uno o más grupos C_{1-4} (p. ej., metil) y en donde la S, cuando está presente, puede estar presente como S, SO o SO_2;
- oxo; y
- anillos arilo y heteroalo de seis miembros que contienen hasta dos nitrógenos miembros por anillo y siendo opcionalmente sustituidos por uno o sustituyentes seleccionados de halógeno, metil y metoxi.

58. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^3 es un grupo carbocíclico o heterocíclico R^{3a} seleccionado de fenil; cicloalquil C_{3-6}; anillos heterocíclico no aromáticos saturados de cinco o seis miembros que contienen hasta dos heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N, O, S y SO_2 ; anillos heteroarilo de seis miembros que contienen uno, dos o tres nitrógenos miembros por anillo; y anillos heteroarilo de cinco miembros que tienen hasta tres heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N,O y S;

en donde cada grupo carbocíclico o heterocíclico R^{3a} es opcionalmente sustituido por hasta cuatro, preferiblemente hasta tres, y más preferiblemente hasta dos (p. ej., uno) sustituyentes seleccionados de amino; hidroxi; oxo; fluor; cloro; alquilC_{1-4}-$(O)_q$- en donde q es 0 o 1 y la parte alquil C_{1-4} es opcionalmente sustituida por fluor, hidroxi o alcoxi C_{1-2};mono-alquilaminoC_{1-4};

di-alquilaminoC$_{1-4}$; alcoxicarbonilC$_{1-4}$; carboxi; un grupo R^{e}-R^{16} donde R^{e} es un enlace o una cadena dealquileno C$_{1-3}$ y R^{16} es seleccionado de alquilsulfonilC$_{1-4}$; alquilaminosulfonil C$_{1-4}$; alquilsulfonilaminoC$_{1-4}$-; amino; mono- alquilamino C$_{1-4}$; di-alquilamino C$_{1-4}$; -hidrocarbiloxicarbonilamino C$_{1-7}$; grupos aromáticos de seis miembros que contienen hasta tres nitrógenos miembros por anillo; cicloalquil C$_{3-6}$; grupos no aromáticos saturados de cinco o seis miembros heterocíclicos que contienen uno o dos heteroátomos miembros por anillo seleccionado de N,O, S y SO_2, el grupo R^{16} cuando un grupo no aromático saturado es opcionalmente sustituido por uno o más grupos metil, y el grupo R^{16} cuando es aromático es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de fluor, cloro, hidroxi, alcoxi C$_{1-2}$ y alquil C$_{1-2}$.

59. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^{3} es seleccionado de:

- grupos aril monocíclicos opcionalmente sustituidos por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej.1) sustituyentes R^{1} o R^{10a} ;
- grupos cicloalquiloC$_{3}$-C$_{7}$ opcionalmente sustituidos por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej.,1) sustituyentes R^{1} o R^{10a};
- anillos heterocíclicos saturados de cinco miembros que contienen 1 heteroátomo de anillo seleccionado de O, N y S y que es opcionalmente sustituido por un grupo oxo y/o por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej., 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a}; anillos heterocíclicos saturados de seis miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados de O, N y S y que es

opcionalmente sustituido por un grupo oxo y/o por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej., 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a};

- anillos heteroarilo de cinco miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados de O, N y S y que es opcionalmente sustituido por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej., 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a};
- anillos heteroarilo de seis miembros que contienen 1 o 2 nitrógeno miembros por anillo (preferiblemente 1 nitrógeno miembro por anillo) y que es opcionalmente sustituido por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej., 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a}
- grupos mono-azabiciclоalquil y diazabiciclоalquil cada uno teniendo 7 a 9 miembros por anillo y que es opcionalmente sustituido por 1-4 (por ejemplo 1-2, p. ej., 1) sustituyentes R^{10} o R^{10a}.

60. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 59 en donde el grupo $Y\text{-}R^3$ es seleccionado de los grupos establecidos en la Tabla 2 en la presente.

61. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 60 en donde el grupo $y\text{-}R^3$ es seleccionado de los grupos CL, CM, ES, ET, FC, FG y FH establecidos en la Tabla 2 en la presnete, preferiblemente los grupos CL, CM y ES, y más preferiblemente CL y CM.

62. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 61 en donde, R^1 es un grupo $R^{1a}(V)_n$- donde :

n es 0 ó 1 ;

V es seleccionado de CH_2, CH_2CH_2 y SO_2CH_2 ; y

R^{1a} es un grupo carbocíclico o heterocíclico seleccionado de seleccionado de fenil;

anillos heteroarilo de cinco miembros que tienen hasta 4 heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N,O y S; anillos heteroarilo de seis miembros que contiene uno o dos nitrógeno miembros por anillo;

anillos heterocíclicos no aromáticos saturados de cinco o seis miembros que contienen uno o dos heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N,O, S y SO_2 ;

grupos cicloalquil C_{3-6}; indol; y quinolino;

en donde cada uno de los grupos carbocíclicos y heterocíclicos R1[a] pueden ser opcionalmente sustituidoa por uno o más sustituyentes seleccionados de grupos no aromáticos saturados de cinco o seis miembros carbocíclicos y heterocíclicos que contienen hasta dos heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N,O, S y SO_2 ; hidroxi; amino; oxo; mono-alquilamino C_{1-4};di- alquilamino C_{1-4}; fluor; cloro; nitro; alquil C_{1-4}- $(O)_q$- en donde q es 0 ó 1 y la parte alquil C_{1-4} es opcionalmente sustituida por fluor, hidroxi, alcoxi C_{1-2} o un grupo heterocíclico o carbocíclico no aromático saturado de cinco o seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos miembros por anillo seleccionados de N,O, S y SO_2; fenil y -alquilene C_{1-2}dioxi.

63. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 62 en donde Y es un enlace, CH_2, CH_2CH_2 o CH_2CH (CH_3).

352
350

64. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 63 en donde A es un enlace y R^1 es un grupo carbocíclico o heterocíclico que tienen desde 3 a 7 miembros por anillo.

65. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 64 en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, metoxi, o grupo hidrocarbilo C_{1-3} (p. ej., un grupo hidrocarbilo C_{1-2}) opcionalmente sustituido por fluor, hidroxil o metoxl.

66. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 65 en donde :

(I) ni R^1 ni R^3 contiene un grupo tetrazole sustituido; y/o

(Ii)Y-R3 es diferente a un grupo pirimidinil sustituido o insustituido; y/o

(iii) X y R^3 son cada uno diferentess a una parte que contiene un grupo fusionado benzo bicíclico en donde el anillo de benceno del grupo benzo-fusionado tiene un grupo cíclico adicional unido por un enlace sencillo ahí; y/o

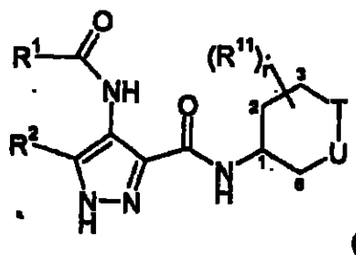
(iv) R^2 es diferente a butilterciario;y/o

(v) cuando A es un enlace y R^1 es un grupo alquilo, entonces R^3 es diferente a un anillo piperidino o un anillo piperidino sustituido por una cadenadealquileno a la cual está unido un grupo bicíclico; y/o

(vI) R^3 es diferente a un grupo 4-cianofenil sustituido o insustituido; y/o

(vii) R^3 es diferente a un grupo bicíclico que comprende anillos de cinco y seis miembros, fusionado y que contiene desde 2 a 4 nitrógenos miembros por anillo.

67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula (IV):



(IV)

o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde R^1 y R^2 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones anteriores; un segundo enlace opcional puede estar presente entre los átomos de carbono numerados 1 y 2;

uno de U y T es seleccionado de CH_2,CHR^{13}, $CR^{11}R^{13}$, NR^{14}, $N(O)R^{15}$, O y $S(O)_t$; y el otro de U y T es seleccionado de NR^{14}, O, CH_2, CHR^{11}, $C(R^{11})_2$, y C=O ; r es 0, 1, 2, 3 ó 4; t es 0, 1 2,

R^{11} es seleccionado de hidrógeno, halógeno (particularmente fluor), alquil C_{1-3} (p. ej., metil) y alcoxi C_{1-3} (p. ej., Metoxl);

R^{13} es seleccionado de hidrógeno, NHR^{14}, NOH, NOR^{14} y R^a-R^b ;

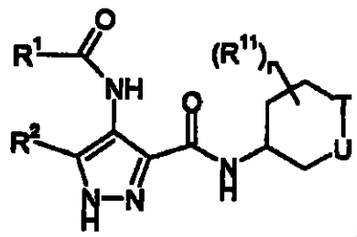
R^{14} es seleccionado de hidrógeno y R^d-R^b ;

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

R^a, R^b y R^c son como se definieron anteriormente; y

R^{15} es seleccionado de hidrocarbil C_{1-4} saturado opcionalmente sustituido por hidroxi, alcoxi C_{1-2}, halógeno o un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclicos de 5 o 6 miembros, co la condición deque U y T no pueden ser O simultáneamente.

68. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 67 que tiene la fórmula (IVa) :



(IVa)

o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

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

R^{11} es seleccionado de hidrógeno y alquilC_{1-3} ;

R^{13} es seleccionado de hidrógeno y R^a-R^b ;

R^{14} es seleccionado de hidrógeno y R^d-R^b ;

R^d es seleccionado de un enlace, CO, C (X^2) X^1,SO_2 y SO_2NR^c ;

R^{15} es seleccionado de hidrocarbil saturado C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxi, alcoxi C_{1-2}, halógeno o un un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclicos de 5 ó 6 miembros; y R^1, R^2, R^a, R^b y R^c son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

69. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 68 en donde T es seleccionado de CH_2,CHR^{13}, $CH^{11}R^{13}$, NR^{14}, $N(O)R^{15}$ O y $S(O)_t$.

70. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 68 o 69 en donde U es seleccionado de CH_2, CHR^{11}, $C(R^{11})_2$, y C=O.

71. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 70 en donde R^{11} es seleccionado de hidrógeno y metil (preferiblemente hidrógeno).

72. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 71 en donde R^{13} es seleccionado de hidrógeno y R^a-R^b en donde R^b es seleccionado de hidrógeno; grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 7 miembros por anillo; e hidrocarbilo C_{1-4} (más preferiblemente grupos acíclicos saturdos C_{1-4}) opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, amino, mono- o di-hidrocarbiloamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 7 miembros por anillo (más preferiblemente 3 a 6 miembros por anillo) y en donde uno o más átomos de carbono del grupo hidrocarbil C_{1-4} pueden ser reemplazados por O, S, SO,SO_2,NRC, $X^1C(X^2)$, C $(X^2)X^1$;

R^c es seleccionado de hidrógeno y

Hidrocarbil C_{1-4}; y

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

73. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 72 en donde R^{13} es seleccionado de hidrógeno; hidroxi; halógeno; ciano; amino; mono-saturado hidrocarbilaminoC$_{1-4}$; di-saturado hidrocarbilamino C_{1-4}; grupos heterocíclicos y carbocíclicos monocíclicos de 5 ó 6 miembros; hidrocarbil C_{1-4} saturado

opcionalmente sustituido por hidroxi, alcoxi C_{1-2}, halógeno o un grupo heterocíclico o carbocíclico monocíclico de 5- ó 6- miembros.

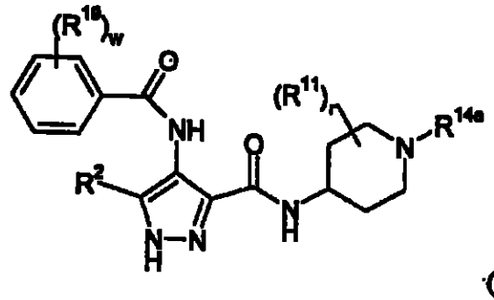
74. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 73 en donde R^{13} es seleccionado de hidroxi, amino,alquilamino C_{1-2} (p. ej., metilamino) alquil C_{1-4} (p. ej., metil, etil, propil y butil), alcoxi C_{1-2} (p. ej., metoxi), C1-2 alquilsulfonamido C_{1-2} (p. ej., metansulfonamido), hidroxi-alquil C_{1-2} (p. ej., hidroximetil),alcoxic$_{1-2}$-alquilC_{1-2} (p. ej., Metoximetil y Metoxietil), carboxi, alcoxi carbonil C_{1-4} (p. ej., etoxicarbonil) y amino-alquilC_{1-2} (p. ej., aminometil).

75. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 74 en donde R^{14} es seleccionado de hidrógeno y R^d-R^b donde R^b es seleccionado de hidrógeno; grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 7 miembros por anillo; e hidrocarbil C_{1-4} (más preferiblemente grupos acíclicos C_{1-4} saturados) opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, amino, mono- o di-hidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclicos y heterocíclicos monocíclicos que tienen desde 3 a 7 miembros por anillo (más preferiblemente 3 a 6 miembros por anillo) y en donde uno o más átomos de carbono degrupo hidrocarbil C1-4 pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO_2, NR^c, X^1C (X^2), C(X^2) X^1; R^c es seleccionado de hidrógeno e hidrocarbil C_{1-4}; y X^2 es =O, =S ó =NR^C

76. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 75 en donde R^{14} se selecciona de hidrógeno, alfil C_{1-4} opcionalmente sustituido por flúor o un

grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros (p. ej., metil, etil, n-propil, i-propil, butil, 2,2,2-trifluoroetil y tetrahidrofuranmetil), ciclopropilmetil. Piridil sustiuido o insustituido-alquil C_{1-2} (p. ej., 2-piridilmetil), fenil sustituido o insustituido-alquilC_{1-2} (p. ej., bencil), alcoxicarbonilC_{1-4} (p. ej., etoxicarbonil y t-butiloxicarbonil), fenil sustituido o insustituido-alcoxicarbonilC_{1-2} (p. ej., bencilosicarbonil), grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituidos o insustituidos tal como piridil (p. ej., 2-piridil y 6-cloro-2-piridil) y pirimidinil (por ejemplo 2-pirimidinil), alcoxiC_{1-2} –alquil C_{1-2} (p. ej., metoximetil y metoxietil) y alquilsulfonil C_{1-4} 8p. ej., metansulfonil).

77. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 76 que tiene la fórmula (Va):



(Va)

o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde R^{14a} es seleccionado de hidrógeno, alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro (p. ej., metil, etil, n-propil, i-propil, butil y 2,2, 2-trifluoroetil), ciclopropilmetil, fenil-alquil C_{1-2} (p. ej., bencil), alcoxicarbonil C_{1-4} (p. ej., etoxicarbonil y t-butiloxicarbonil), fenil-alcoxicarbonilC_{1-2} (p. ej., benciloxicarbonil), -alcoxi C_{1-2}-alquilC_{1-2} (p. ej., Metoximetil y Metoxietil), y alquilsulfonil C_{1-4} (p. ej., metansulfonil), en donde las partes de fenilo cuando están presentes son opcionalmente sustituidas por uno a tres sustituyentes

seleccionados de fluor, cloro, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxiC_{1-2}, y alquilC_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxiC_{1-2} ;

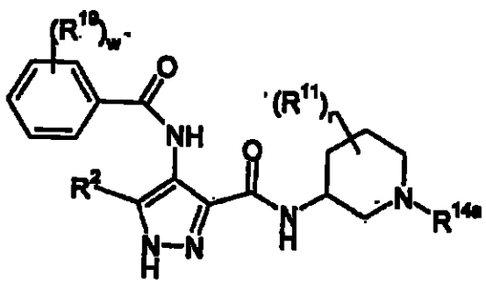
w es 0, 1, 2 ó 3 ;

R^2 es hidrógeno o metil, más preferiblemente hidrógeno;

R^{11} y r son son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 82 a 90; y

R^{19} es seleccionado de fluor; cloro; alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcox C_{1-2}; y alquilC_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxiC_{1-2}.

78. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 76 que tiene la fórmula (Vb) :



(Vb)

o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde R^{14a} es seleccionado de hidrógeno, alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro (p. ej., metil, etil, n-propil, i-propil, butil y 2,2, 2-trifluoroetil), ciclopropilmetil, fenil-alquil C_{1-2} (p. ej., bencil), alcoxicarbonil C_{1-4} (p. ej., etoxicarbonil y t-butiloxicarbonil), fenil-alcoxicarbonilC_{1-2} (p. ej., benciloxicarbonil), -alcoxi C_{1-2}-alquilC_{1-2} (p. ej., Metoximetil y Metoxietil), y alquilsulfonil C_{1-4} (p. ej., metansulfonil), en donde las partes de fenilo cuando están presentes son opcionalmente sustituidas por uno a tres sustituyentes

seleccionados de fluor, cloro, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxiC_{1-2}, y alquilC_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxiC_{1-2} ;

w es 0, 1, 2 ó 3 ;

R^2 es hidrógeno o metil, más preferiblemente hidrógeno;

R^{11} y r son son como se definieron anteriormente; y

R^{19} es seleccionado de fluor; cloro; alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxi C_{1-2}; y alquilC_{1-4} opcionalmente sustituido por fluoro o alcoxiC_{1-2}.

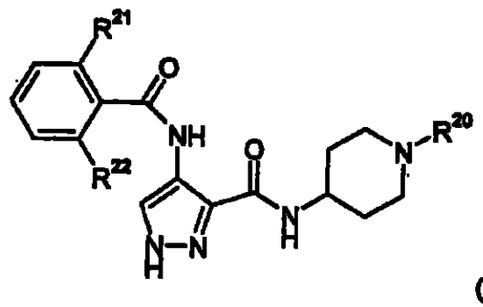
79. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 77 o la reivindicación 78 en donde w es 0 o w es 1,2 ó 3 y el anillo de fenil es 2-monosustituido, 3-monosustituido, 2,6- disustituido, 2,3-disustituido, 2,4-disustituido 2,5-disustituido, 2,3, 6- trisustituido o 2,4, 6-trisustituido.

80. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 79 en donde el anillo fenil es disustituido en las posiciones 2- y 6- con sustituyentes seleccionados de fluor, cloro y Metoxi.

81. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 80 en donde R^{11} es hidrógeno.

82. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 68 a 81 en donde R^{14a} es hidrógeno o metil.

83. Un compuesto de la fórmula (VIa) :



(VIa)

o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

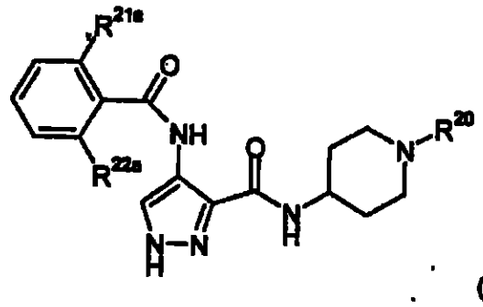
en donde R^{20} es seleccionado de hidrógeno y metil;

R^{21} es seleccionado de fluor y cloro; y

R^{22} es seleccionado de fluor, cloro y Metoxi; o

Uno de R^{21} y R^{22} es hidrógeno y el otro es seleccionado de cloro, Metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y benciloxi.

84. Un compuesto de la fórmula (VIb):



(VIb)

o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde R^{20} es seleccionado de hidrógeno y metil ;

R^{21a} es seleccionado de fluor y cloro; y

R^{22a} es seleccionado de fluor, cloro y Metoxi.

364
359

85. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 84 seleccionado de: piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico; (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico; piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico; y piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2-fluoro-6-Metoxi-benzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico.

86. Un compuesto de la fórmula (Ib) en donde el compuesto es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 85 con la condición que:

(a-i) cuando A es un enlace y Y-R^3 es un alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente a un grupo sustituido o insustituido dihidronaftaleno, dihidrocroman, dihidrotiocroman, tetrahidroquinolino o tetrahidrobenzfuranil ; y/o

(a-ii) X y R^3 son cada uno diferentes a una parte que contiene un grupo maleimido en donde el grupo maleimido tiene átomos de nitrógeno unidos a las posiciones 3- y 4- del mismo; y/o

(a-iii) R^1 es diferente a la parte que contiene a grupo purino nucleosido; y/o

(a-iv) X y R^3 son cda uno diferente a una parte que contiene un grupo ciclobuten-1,2-diona en donde el grupo ciclobuten-1,2-diona tiene átomos de nitrógeno unidos en las posiciones 3- y 4- del mismo; y/o

(a-v) R^3 es diferente a ua parte que contiene un grupo 2-piridil o 2-pirimidinil 4-monosustituido o 4,5-disustituido o un grupo 1,2,4-triazin-3-il o 3-piridazinil 5-monosustituido o 5,6-disustituido; y/o

362
360

(a-vi) X y R^3 son cada uno diferentes a una parte que contiene un grupo pirazol-3-ilamina sustituido o insustituido enlazado a un grupo piridino, diazino o triazino sustituido o insustituido; y/o

(a-vii) cuando A es C=O y Y-R^3 es un grupo alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente a un grupo tetrahidronaftaleno, tetrahidroquinolinil, tetrahidrocromanil o tetrahidrotiocromanil sustituido o insustituido;y/o

(a-ix) R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo 1,2,8,8a-tetrahidro-7-metil- ciclopropa [c]pirrolo[3,2,e]indol-4- (5H)-ona; y/o

(a-xi) X es diferente a 4-(tert-butiloxicarbonilamino)-3-metilimidazol-2-ilcarbonilamino; y/o

(b-i) R^3 es diferente a un grupo azabiciclo puenteado y/o

(b-il) cuando A es un enlace, entones R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo fenil insustituido o sustituido que tiene unido a una posición *orto* del mismo, un grupo carbamoilo o tiocarbamoilo sustituido o insustituido; y/o

(b-iii) cuando A es un enlace, entonces R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo isoquinolino o quinoxalino cada uno que tiene unido ahí un anillo piperidino o peperizino sustituido o insustituido; y/o

(b-iv) cuando A es un enlace y R^1 es un grupo alquil, entonces R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo tiatriazino; y/o

(b-v) cuando R^1 o R^3 contiene una parte en la cual un anillo heterocíllico que tiene un miembro de anillo $S(=O)_2$ está fusionado a un anillo carbocíclico, dicho anillo carbocíclico es diferente a un anillo de benceno sustituido o insustituido; y/o

(b-vi) Cuando A es un enlace, R^1 es diferente a un grupo arilalquil, heteroarilalquil o piperidinilalquil, cada uno que tiene unido ahí un sustituyente seleccionado de ciano, y amino, aminoalquil, amidino, guanidino sustituido o insustituido, y grupos carbamoil; y/o

(b-vii) Cuando X es un grupo R^1-A-NR^4-, A es un enlace y R^1 es un grupo no aromático, entonces R^3 es diferente a un grupo heteroarilo o arilo monocíclico de seis miembros enlazado directamente a un grupo heteroarilo bicíclico 5,6-fusionado;y/o

(c-i) cuando A es un enlace, R^1 es diferente a un grupo arilalquil, heteroarilalquil o piperidinilalquil y/o

(c-ii) Cuando X es un grupo amino o alquilamino y Y es un enlace, R^3 es diferente a un grupo tiazolil disustituido en donde uno de los sustituyentes es seleccionado de ciano y fluoroalquil.

87. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 86 en donde la formula (Ib) es sometido a todas las condiciones (a-i) a (a-xi), (b-i) a (b-vii), (c-i) y (c-ii).

88. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 86 en donde el compuesto está en la forma de una sal.

89. El uso de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el compuesto de la fórmula (I) es se definió en la reivindicación 3 con la condición de que:

(a-i) cuando A es un enlace y Y-R^3 es un alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R^1 es

diferente a un grupo dihidronaftaleno, dihidrocroman, dihidrotiocroman, tetrahidroquinolino o tetrahidrobenzfuranil sustituido o insustituido; y/o

(a-ii) X y R^3 son cada uno diferentes a una parte que contiene un grupo maleimido en donde el grupo maleimido tiene átomos de nitrógeno unidos a las posiciones 3- y 4- del mimso; y/o

(a-iii) R^1 es diferente a una parte que contiene un grupo purin ucleósido; y/o

(a-iv) X y R^3 son cada uno diferentess a una parte que contiene un grupo ciclobuten-1,2-diona en donde el grupo ciclobuten-1,2-diona tiene átomos de nitrógeno unidos a las posiciones 3- y 4- del mismo; y/o

(a-v) R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo 2-piridil o 2-pirimidinil 4-monosustituido o 4,5- disustituido o un grupo 1,2,4-triazin-3-il o 3-piridazinil 5-monosustituido o 5,6-disustituido; y/o

(a-vi) X y R^3 son cada uno diferentess a una parte que contiene un grupo pirazol-3-ilamina sustituido o insustituido enlazado a un grupo piridino, diazino o triazino sustituido o insustituido; y/o

(a-vii) cuando A es C=O y Y-R^3 es un grupo alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente a un grupo tetrahidronaftaleno, tetrahidroquinolinil, tetrahidrocromanil o tetrahidrotiocromanil sustituido o insustituido;y/o

(a-viii) cuando R^3 es H y A es un enlace, R^1 es diferente a una parte que contiene un grupo bis-aril, bis-heteroaril o aril heteroaril; y/o

(a-ix) R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo 1,2,8,8a-tetrahidro-7-metil- ciclopropa[c]pirrolo[3,2,e]indol-4-(5H)-ona; y/o

(a-x) cuando Y es un enlace, R^3 es hidrógeno, A es CO y R^1 es un grupo fenil sustituido, cada sustituyente sobreel grupo fenilo es diferente a un grupo CH_2-$P(O)R^XR^Y$ donde R^x y R^Y son cada uno seleccionados de grupos alcoxi y fenil; y/o

(a-xi) X es diferente a 4-(tert-butiloxicarbonilamino)-3-metilimidazol-2-ilcarbonilamino.

90. El uso de acuerdo con la reivindicación 89 en donde la formula (I) se somete a todas las condiciones (a-i) a (a-xi).

91. Un compuesto de la fórmula (Ia) para uso en medicina, siendo el compuesto como se definió en la reivindicación 4, con la condición de que:

(a-I) cuando A es un enlace y Y-R^3 es un alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente a un grupo sustituido o insustituido dihidronaftaleno, dihidrocroman, dihidrotiocroman, tetrahidroquinolino o tetrahidrobenzfuranil ; y/o

(a-II) X y R^3 son cada uno diferentes a una parte que contiene un grupo maleimido en donde el grupo maleimido tiene átomos de nitrógeno unidos a las posiciones 3- y 4- del mismo; y/o

(a-iii) R^1 es diferente a la parte que contiene a grupo purino nucleosido; y/o

(a-Iv) X y R^3 son cda uno diferente a una parte que contiene un grupo ciclobuten-1,2-diona en donde el grupo ciclobuten-1,2-diona tiene átomos de nitrógeno unidos en las posiciones 3- y 4- del mismo; y/o

(a-v) R^3 es diferente a ua parte que contiene un grupo 2-piridil o 2-pirimidinil 4-monosustituido o 4,5-disustituido o un grupo 1,2,4-triazin-3-il o 3-piridazinil 5-monosustituido o 5,6-disustituido; y/o

(a-vi) X y R^3 son cada uno diferentes a una parte que contiene un grupo pirazol-3-ilamina sustituido o insustituido enlazado a un grupo piridino, diazino o triazino sustituido o insustituido; y/o

(a-vii) cuando A es C=O y Y-R^3 es un grupo alquil, cicloalquil, fenil opcionalmente sustituido o fenilalquil opcionalmente sustituido, entonces R^1 es diferente a un grupo tetrahidronaftaleno, tetrahidroquinolinil, tetrahidrocromanil o tetrahidrotiocromanil sustituido o insustituido;y/o

(a-viii) cuando R^3 es H y A es un enlace, R^1 es diferente a una parte que contiene un grupo bis-aril, bis-heteroaril o heteroaril, y/o

(a-ix) R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo 1,2,8,8a-tetrahidro-7-metil- ciclopropa [c]pirrolo[3,2,e]indol-4- (5H)-ona; y/o

(a-X) cuando Y es un enlace, R^3 es hidrógeno, a es CO y R^1 es un grupo fenil sustituido, cada sustituyente sobre el grupo fenilo es diferente a un grupo CH_2-P(O)R^xR^y donde R^x y R^y son cada uno seleccionados de grupos alcoxi y fenil; y/o

(a-xi) X es diferente a 4-(tert-butiloxicarbonilamino)-3-metilimidazol-2-ilcarbonilamino; y/o

(b-i) R^3 es diferente a un grupo azabiciclo puenteado y/o

(b-ii) cuando A es un enlace, entones R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo fenil insustituido o sustituido que tiene unido a una posición

orto del mismo, un grupo carbamoilo o tiocarbamoilo sustituido o insustituido; y/o

(b-iii) cuando A es un enlace, entonces R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo isoquinolino o quinoxalino cada uno que tiene unido ahí un anillo piperidino o peperizino sustituido o insustituido; y/o

(b-iv) cuando A es un enlace y R^1 es un grupo alquil, entonces R^3 es diferente a una parte que contiene un grupo tiatriazino; y/o

(b-v) cuando R^1 o R^3 contiene una parte en la cual un anillo heterocílico que tiene un miembro de anillo $S(=O)_2$ está fusionado a un anillo carbocíclico, dicho anillo carbocíclico es diferente a un anillo de benceno sustituido o insustituido; y/o

(b-vi) Cuando A es un enlace, R^1 es diferente a un grupo arilalquil, heteroarilalquil o piperidinilalquil, cada uno que tiene unido ahí un sustituyente seleccionado de ciano, y amino, aminoalquil, amidino, guanidino sustituido o insustituido, y grupos carbamoil; y/o

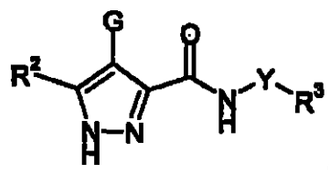
(b-vii) Cuando X es un grupo R^1-A-NR^4-, A es un enlace y R^1 es un grupo no aromático, entonces R^3 es diferente a un grupo heteroarilo o arilo monocíclico de seis miembros enlazado directamente a un grupo heteroarilo bicíclico 5,6-fusionado;y/o

92. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 91 en donde la formula (Ia) es sometida a todas las condiciones (a-i) a (a-xi) y (b-i) a (b-vii).

93. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 92.

94. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 92.

95. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto está representado por la fórmula (VII):



(VII)

en donde R^2, R^3 y Y son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y

G es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

96. Un compuesto de la fórmula (VII) como se definió en la reivindicación 95, por ejemplo para uso en medicina.

97. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

98. Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición asociada por una quinasa dependiente de ciclina, dicho método comprende la administración a un sujeto que requiere del mismo, un copuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95.

99. Un método de inhibición de una quinasa dependiente de ciclina, dicho método comprende poner en contacto la quinasa con el compuesto inhibidor de quinasa como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95.

100. Un método de modulación del proceso celular (por ejemplo división celular) por la inhibición de la actividad de una quinasa dependiente de ciclina mediante el uso de un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95.

101. Un método para tratar una enfermedad o condición comprendida u originada del crecimiento celular anormal en un mamífero, el método comprende la administración al mamífero de un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95 en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal.

102. Un método para tratar una enfermedad o condición comprendida u originada del crecimiento celular anormal en un mamífero, el método que comprende administrar al mamífero un compuesto como de definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95 en una cantidad efectiva para inhibir la actividad de CDK (p. ej., actividad de CDK1 o CDK2).

103. El uso de un compuesto son como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis

o el tratamiento de un estado o condición asociada por quinasa glucógeno sintasa-3.

104. Un método para la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición asociada por quinasa glucógeno sintasa-3, dicho método comprende la administración a un sujeto que requiere del mismo, un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95.

105. Un método de inhibición de quinasa glucógeno sintasa-3, dicho método comprende poner en contacto la quinasa con el compuesto inhibidor de quinasa como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95.

106. Un método de modulación de proceso celular (por ejemplo división celular) por la inhibición de la actividad de la quinasa glucógeno sintasa -3 mediante e uso de un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95.

107. Un método por tartar una enfermedad o condición comprendida u originada del crecimiento celular anormal en un mamífero, el método que comprende administrar al mamífero, un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95 en una cnatidad efectiva para inhibir la actividad de la quinasa glucógeno sintasa -3

108. Un compuesto para uso, o un método como se definió en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la condición o estado

de enfermedad es seleccionado de desórdenes proliferativo tal como cánceres y condiciones tal como infecciones virales, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

109. Un método por aliviar o reducir la incidencia de unaenfrmedad o condición comprendida u originada del crecimiento celular anormal en un mamífero, dicho método comprende la administraciÓn al mamífero de un compuesto de la fórmula (0), (I^0),(I), (Ia) o (Ib) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en unacantidad efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal.

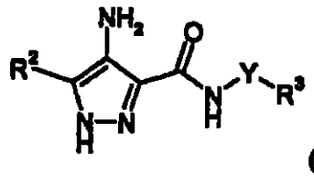
110. Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado o condición asociada por una quinasa dependiente de ciclina o quinasa glucogeno sintasa-3, dicho método cpmrende la administración a un sujeto que reuiere del mismo, un compuesto de la fórmula (0), (I^0),(I), (Ia) o (Ib) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

111. Un compuesto para uso, o un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el estado de enfermedad o codición es un cáncer seleccionado de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cancer esofagal, cáncer escamoso, carcinomas pulmonares celular grandes.

112. un proceso para la preparaciÍón de un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, dicho proceso comprende;

342
370

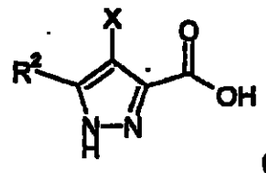
(i) la reacción de un ácido carboxílico de la fórmula R^1-CO_2H o un derivado activado del mismo con un 4-amino-pirazol de la fórmula (XII):



(XII)

en donde Y, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones anteriores; o

(ii) la reacción de un compuesto de la fórmula (XIII):



(XIII)

Con un compuesto de la fórmula R^3-Y-NH_2 donde X, R^2 y R^3 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

113. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95 para uso como un agente antifúngico.

114. Un método para el diagnóstico y el tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una quinasa dependiente de ciclina, dicho método comprende (i) seleccionar un paciente para determinar si una enfermedad o codición a partir de la cual el paciente está o puede estar padeciendo es una que sería suceptible para tratarse con un copuesto que tiene actividad contra quinasas dependietes de ciclina; (ii) donde está indicado

que la enfermedad o condición a partir de la cual el paciente es así susceptible, entonces administrarle al paciente un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95.

115. El uso de un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un estado de enfermedad o condicón en un paciente quien se ha seleccionado y se ha determinado que sufre de, o que se encuentra en riesgo de sufrir de, una enfermedad o condición que sería susceptible para tratarse con un compuesto que tiene actividad contra qinasa dependiente de ciclina.

2024/D. 394
372

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/012256 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 231/38, 231/42, 403/12, 401/12, 405/12, 409/12, 413/12, 401/14, A61K 31/4155, A61P 35/00, 31/10, 31/12, 37/00, 25/28

(21) International Application Number: PCT/GB2004/003179

(22) International Filing Date: 22 July 2004 (22.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0317127.9 22 July 2003 (22.07.2003) GB
60/489,046 22 July 2003 (22.07.2003) US
60/569,763 10 May 2004 (10.05.2004) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ASTEX TECHNOLOGY LIMITED [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB).

(72) Inventors; and

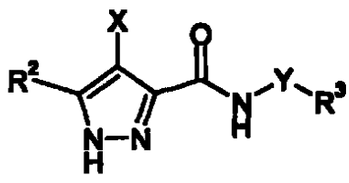
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BERDINI, Valerio [IT/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). O'BRIEN, Michael, Alistair [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). CARR, Maria, Grazia [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). EARLY, Theresa, Rachel [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). GILL, Adrian, Liam [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). TREWARTHA, Gary [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). WOOLFORD, Alison, Jo-Anne [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). WOODHEAD, Andrew, James [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). WYATT, Paul, Graham [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB).

(74) Agent: HUTCHINS, Michael, Richard; M.R. Hutchins & Co., 23 Mount Sion, Tunbridge Wells, Kent TN1 1TZ (GB).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,

[Continued on next page]

(54) Title: 3, 4-DISUBSTITUTED 1H-PYRAZOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS CYCLIN DEPENDENT KINASES (CDK) AND GLYCOGEN SYNTHASE KINASE-3 (GSK-3) MODULATORS



(0)

(57) Abstract: The invention provides compounds of the formula (0) or salts or tautomers or N-oxides or solvates thereof for use in the prophylaxis or treatment of disease states and conditions such as cancers mediated by cyclin-dependent kinase and glycogen synthase kinase-3. Formula (0). In formula (0): X is a group R^1-A-NR^4- or a 5- or 6-membered carbocyclic or heterocyclic ring; A is a bond, SO_2, C=O, NR^a(C=O) or O(C=O) *wherein* R^a *is hydrogen or* C_{1-4} *hydrocarbyl optionally substituted by hydroxy or* C_{1-4} alkoxy; Y is a bond or an alkylene chain of 1, 2 or 3 carbon atoms in length; R^1 is hydrogen; a carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 12 ring members; or a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from halogen (e.g. fluorine), hydroxy, C_{1-4} hydrocarbyloxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, and carbocyclic or heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members, and wherein 1 or 2 of the carbon atoms of the hydrocarbyl group may optionally be replaced by an atom or group selected from O, S, NH, SO, SO_2; R^2 is hydrogen; halogen; C_{1-4} alkoxy (e.g. methoxy); or a C_{1-4} hydrocarbyl group optionally substituted by halogen (e.g. fluorine), hydroxyl or C_{1-4} alkoxy (e.g. methoxy); R^3 is selected from hydrogen and carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members; and R^4 is hydrogen or a C_{1-4} hydrocarbyl group optionally substituted by halogen (e.g. fluorine), hydroxyl or C_{1-4} alkoxy (e.g. methoxy).

WO 2005/012256 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tional Application No
/GB2004/003179

373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/38 C07D231/42 C07D403/12 C07D401/12 C07D405/12
C07D409/12 C07D413/12 C07D401/14 A61K31/4155 A61P35/00
A61P31/10 A61P31/12 A61P37/00 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/062804 A (FELDER EDUARD ; BERTA DANIELA (IT); VULPETTI ANNA (IT); VILLA MARZIA () 15 August 2002 (2002-08-15) intermediates (VI) in claim 19 page 3, lines 1-6; claim 1; example 3	1-115
A	WO 01/98290 A (PEVARELLO PAOLO ; VARASI MARIO (IT); FANCELLI DANIELE (IT); PHARMACIA) 27 December 2001 (2001-12-27) cited in the application claim 1	1-115
A	WO 02/22601 A (KAY DAVID ; BINCH HAYLEY (GB); GOLEC JULIAN (GB); KNEGTEL RONALD (GB);) 21 March 2002 (2002-03-21) claims 1,8,10; examples III-81—III-100	1-115

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 October 2004	20/10/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Schuemacher, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tional Application No
/GB2004/003179

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/064586 A (ARONOV ALEX ; STRAUB JUDY (US); TANG QING (US); VERTEX PHARMA (US); CA) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application scheme VI, p.82, compound 8. claims 20,21,29	1-115
A	WO 02/18346 A (SANNER MARK ALLEN ; PFIZER PROD INC (US); WAGER TRAVIS T (US); COOPER) 7 March 2002 (2002-03-07) claims 1,11; example 64	1-115
P,X	EP 1 348 707 A1 (USTAV EXPERIMENTALNI BOTANIKY AV CR , CZECH REP.) 1 October 2003 (2003-10-01) scheme 1, p.20, compound V; exemple 6, starting material XX	1-115

374

375

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2004/003179

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: –
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB2004/003179

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 98-111 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
Although claim 114 is directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No /GB2004/003179

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02062804 A	15-08-2002	CA 2437260 A1	15-08-2002
		WO 02062804 A1	15-08-2002
		EP 1377589 A1	07-01-2004
		JP 2004520394 T	08-07-2004
		US 2004180881 A1	16-09-2004
WO 0198290 A	27-12-2001	US 6414013 B1	02-07-2002
		AU 8574501 A	02-01-2002
		CA 2414085 A1	27-12-2001
		WO 0198290 A2	27-12-2001
		EP 1294707 A2	26-03-2003
		JP 2004501146 T	15-01-2004
WO 0222601 A	21-03-2002	AU 9091201 A	26-03-2002
		AU 9091401 A	26-03-2002
		AU 9094401 A	26-03-2002
		AU 9101301 A	26-03-2002
		AU 9267001 A	26-03-2002
		AU 9455801 A	26-03-2002
		AU 9687101 A	26-03-2002
		AU 9687501 A	26-03-2002
		BR 0114088 A	17-06-2003
		CA 2422299 A1	21-03-2002
		CA 2422354 A1	21-03-2002
		CA 2422367 A1	21-03-2002
		CA 2422371 A1	21-03-2002
		CA 2422377 A1	21-03-2002
		CA 2422378 A1	21-03-2002
		CA 2422379 A1	21-03-2002
		CA 2422380 A1	21-03-2002
		CN 1469874 T	21-01-2004
		CN 1469875 T	21-01-2004
		CN 1473161 T	04-02-2004
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003
		EP 1317449 A1	11-06-2003
		EP 1317450 A1	11-06-2003
		EP 1317452 A1	11-06-2003
		EP 1318814 A2	18-06-2003
		HU 0302172 A2	29-09-2003
		HU 0302173 A2	29-09-2003
		HU 0302411 A2	28-11-2003
		JP 2004509113 T	25-03-2004
		JP 2004509114 T	25-03-2004
		JP 2004525075 T	19-08-2004
		JP 2004512277 T	22-04-2004
		JP 2004509115 T	25-03-2004
		JP 2004509116 T	25-03-2004
		JP 2004509117 T	25-03-2004
		JP 2004509118 T	25-03-2004
		NO 20031188 A	13-05-2003
		NO 20031189 A	13-05-2003
		NO 20031190 A	13-05-2003
		NO 20031191 A	13-05-2003
		WO 0222603 A1	21-03-2002
		WO 0222601 A1	21-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tional Application No
/GB2004/003179

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02064586 A	22-08-2002	BR 0207114 A	25-02-2004
		CA 2437767 A1	22-08-2002
		EP 1363906 A2	26-11-2003
		HU 0304052 A2	28-04-2004
		JP 2004520402 T	08-07-2004
		NO 20033491 A	08-10-2003
		WO 02064586 A2	22-08-2002
		US 2003092714 A1	15-05-2003
WO 0218346 A	07-03-2002	AU 8000901 A	13-03-2002
		BG 107455 A	30-09-2003
		BR 0113574 A	22-07-2003
		CA 2420363 A1	07-03-2002
		CZ 20030468 A3	12-05-2004
		EP 1313710 A1	28-05-2003
		HR 20030140 A1	30-04-2003
		HU 0302669 A2	29-12-2003
		WO 0218346 A1	07-03-2002
		JP 2004507526 T	11-03-2004
		NO 20030958 A	28-02-2003
		SK 2002003 A3	06-04-2004
		US 2002103185 A1	01-08-2002
EP 1348707 A1	01-10-2003	WO 03082872 A1	09-10-2003

RECEIVED PCT/GB2004/003179
23 SEP 2005

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HUTCHINS, Michael, Richard
M.R. Hutchins & Co.
23 Mount Sion
Tunbridge Wells
Kent TN1 1TZ
United Kingdom

Date of mailing (day/month/year)	
16 September 2005 (16.09.2005)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
AST15(WO)	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/GB2004/003179	22 July 2004 (22.07.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [ ] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
ASTEX TECHNOLOGY LIMITED	GB	GB
	Telephone No. +44 1223 226 200	
	Facsimile No. +44 1223 226 201	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [X] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED	GB	GB
	Telephone No. +44 1223 226 200	
	Facsimile No. +44 1223 226 201	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Frederick SAMUELS
Facsimile No. (41-22) 338.88.65	Telephone No. (41-22) 338 9471

387
380

CERTIFICATE OF INCORPORATION

ON CHANGE OF NAME

Company No. 3751674

The Registrar of Companies for England and Wales hereby certifies that

ASTEX TECHNOLOGY LIMITED

having by special resolution changed its name, is now incorporated

under the name of

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

Given at Companies House, Cardiff, the 27th June 2005

THE OFFICIAL SEAL OF THE REGISTRAR OF COMPANIES

Companies House
— for the record —

HC008A

PATENT COOPERATION TREATY

885
381

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/GB2004/003179	22.07.2004	22.07.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D231/38, C07D231/42, C07D403/12, C07D401/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D413/12, C07D401/14,

Applicant
ASTEX TECHNOLOGY LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Schuemacher, A Telephone No. +49 89 2399-7818

38A

WRITTEN OPINION F THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. 382
PCT/GB2004/003179

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was field, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ in written format

      ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in computer readable form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

385
383

WRITTEN PINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/GB2004/003179

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

   ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).

   ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

   Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

386-384

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/GB2004/003179

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 98-111,114

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 98-111 and 114 for industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

WRITTEN OPINI N OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2004/003179

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-115
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-115
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-97,112, 113
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No. PCT/GB2004/003179

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 98-111 and 114 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:
   - D1: WO 02/062804 A (PHARMACIA ITALIA SPA) 15 August 2002
   - D2: WO 01/98290 A (PHARMACIA & UPJOHN SPA) 27 December 2001
   - D3: WO 02/22601 A (VERTES PHARMACEUTICALS INC) 21 March 2002
   - D4: WO 02/064586 A (VERTEX PHARMA (US); CA) 22 August 2002
   - D5: WO 02/18346 A (PFIZER PRODUCTS INC) 07 March 2002

2.

With regard to the prior art disclosed in the documents cited above the subject-matter of the present application, i.e the compounds of formula (0), (I^0),(I)(Ia) and (Ib) of claims 1-5, appears to fulfil the requirements of novelty, cf. Article 33(2) PCT:

Intermediates (VI) of claim 19 and specific example 3 in D1 are also used for the manufacture of a medicament useful to treat diseases mediated by cyclin dependent kinase (CDK) but these compounds differ from those currently claimed on account of a different substitution pattern of the pyrazole ring (see e.g. example 3 p.61 of D1).
The compounds of D2 have a thiophene ring instead of a pyrazole ring.
The compounds of D3 (see e.g. example III-94 of table 2 in D3), of D4 (see compound 8 in scheme VI on p.82 of D4) and of D5 (see example 64 on p.78) miss the substituent in the 4-position of the pyrazole.
Thus, the requirements for novelty of Art. 33(2) PCT are considered to be satisfied.

3.

The present application is related to 3,4-disubstituted 1H-pyrazole compounds and their use in the manufacture of medicament useful to treat diseases mediated by CDK and Glycogen synthase kinase (GSK-3).
All prior art documents D1-D5 are also related to then same technical field as they all disclose CDK or GSK inhibitors, however, D3-D5 seem to be the closest prior art documents.
The technical problem to be solved may therefore be seen in the provision of further CDK inhibitors.
Due to the structural differences re the active compounds in D3-D5 (the missing substituent -X in the 4-position of the pyrazole ring) it cannot be said with any degree of accuracy that the skilled person, faced with the problem of providing further novel compounds with CDK and/or GSK-3 inhibitory activity, would have been unambiguously led to prepare the compounds of the present application.
Thus, an inventive step, based on the unexpected activity as shown by biological data provided in the description pp.213-219, could be acknowledged.

4.
For the assessment of the present claims 98-111 and 114 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI
Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
EP1348707	01.10.2003	28.03.2002	28.03.2002

This document discloses 4-acetamido-5-isopropyl-3-carboxamide XX in example 6 as intermediate for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease state or condition mediated by a cyclin dependent kinase.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

388 390

RECEIVED
01 MAR 2005

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

HUTCHINS, Michael, Richard
M.R. Hutchins & Co.
23 Mount Sion
Tunbridge Wells
Kent TN1 1TZ
ROYAUME-UNI

Date of mailing (*day/month/year*)	
24 February 2005 (24.02.2005)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTICE
AST15(WO)	

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/GB2004/003179	22 July 2004 (22.07.2004)	22 July 2003 (22.07.2003)

Applicant: ASTEX TECHNOLOGY LIMITED et al

1. ATTENTION: For any designated Office(s) for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does apply, please see Form PCT/IB/308 (Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
10 February 2005 (10.02.2005)

CH

In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

LU, SE, TZ, UG, ZM

In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of **19 months** from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **20 MONTHS** from the priority date.

In practice, time limits other than the 20-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For regular updates on the applicable time limits (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nora Lindner
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 89 65

Form PCT/IB/308(First Notice) (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/GB04/003179

From the INTERNATIONAL BUREAU

389 394

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

RECEIVED

108 DEC 2004

HUTCHINS, Michael, Richard
M.R. Hutchins & Co.
23 Mount Sion
Tunbridge Wells
Kent TN1 1TZ
ROYAUME-UNI

Date of mailing *(day/month/year)* 02 December 2004 (02.12.2004)	
Applicant's or agent's file reference AST15(WO)	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB04/003179	International filing date *(day/month/year)* 22 July 2004 (22.07.2004)
International publication date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)* 22 July 2003 (22.07.2003)
Applicant ASTEX TECHNOLOGY LIMITED et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
22 July 2003 (22.07.2003)	0317127.9	GB	17 August 2004 (17.08.2004)
22 July 2003 (22.07.2003)	60/489,046	US	20 October 2004 (20.10.2004)
10 May 2004 (10.05.2004)	60/569,763	US	08 November 2004 (08.11.2004)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer

Smahi Abderrazak

Facsimile No. +41 22 338 89 65
Telephone No. +41 22 338 8021

RECEIVED
24 FEB 2005
390

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

COMMUNICATION IN CASES FOR WHICH NO OTHER FORM IS APPLICABLE

To:

HUTCHINS, Michael, Richard
M.R. Hutchins & Co.
23 Mount Sion
Tunbridge Wells
Kent TN1 1TZ
ROYAUME-UNI

Date of mailing (*day/month/year*) 17 February 2005 (17.02.2005)	
Applicant's or agent's file reference AST15(WO)	REPLY DUE see paragraph 1 below
International application No. PCT/GB2004/003179	International filing date (*day/month/year*) 22 July 2004 (22.07.2004)
Applicant ASTEX TECHNOLOGY LIMITED	

1. ☐ REPLY DUE within _____ months/days from the above date of mailing

☒ NO REPLY DUE, however, see below

☒ IMPORTANT COMMUNICATION

☒ INFORMATION ONLY

2. COMMUNICATION:

It has been brought to the attention of the International Bureau that in respect of the above-mentioned application, the international publication No. WO 05/012256 published on 10 February 2005 (10.02.05) incorrectly indicated, on the front page under items (72) (75), the name of "NAVARRO, Eva, Figueroa" as an applicant and inventor for the designation of the United States of America only. The name should **not** have appeared on the front page of the pamphlet.

The International Bureau shall republish a correction in Section II of the PCT Gazette. A corrected version of the front page of the corresponding PCT pamphlet will be published as early as possible.

A copy of this notification is being sent to the receiving Office (United Kingdom Patent Office) and to the designated/elected Offices concerned.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Frederick SAMUELS
Facsimile No. (41-22) 338.89.65	Telephone No. (41-22) 338.94.71

Form PCT/IB/345 (July 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

391

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HUTCHINS, Michael, Richard
M.R. Hutchins & Co.
23 Mount Sion
Tunbridge Wells
Kent TN1 1TZ
United Kingdom

RECEIVED
26 NOV 2004

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
19 November 2004 (19.11.2004)	
Applicant's or agent's file reference AST15(WO)	
International application No. PCT/GB2004/003179	**International filing date (day/month/year)** 22 July 2004 (22.07.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:
[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
NAVARRO, Eva, Figueroa		
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:
[X] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
Deletion of inventor and applicant for US.

4. A copy of this notification has been sent to:
[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Anman QIU
Facsimile No. (41-22) 338.89.85	Telephone No. (41-22) 338 9098

Form PCT/IB/308 (March 1994) 008512353

PATENT COOPERATION TREATY

392

From the INTERNATIONAL BUREAU

RECEIVED
14 APR 2005

PCT

NOTIFICATION CONCERNING TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

HUTCHINS, Michael, Richard
M.R. Hutchins & Co.
23 Mount Sion
Tunbridge Wells
Kent TN1 1TZ
ROYAUME-UNI

Date of mailing *(day/month/year)*	
07 April 2005 (07.04.2005)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTICE**
AST15(WO)	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/GB2004/003179	22 July 2004 (22.07.2004)	22 July 2003 (22.07.2003)

Applicant: ASTEX TECHNOLOGY LIMITED et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

☐ copy of the international application as published by the International Bureau on under No. WO

☑ copy of international application as republished by the International Bureau on 07 April 2005 (07.04.2005) under No. WO 2005/012256
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (*as the case may be*) on the front page of the attached document.

The International Bureau of WIPO	Authorized officer
34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Nora Lindner
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 89 65

Form PCT/IB/311 (January 2004)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/012256 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 231/38, 231/42, 403/12, 401/12, 405/12, 409/12, 413/12, 401/14, A61K 31/4155, A61P 35/00, 31/10, 31/12, 37/00, 25/28

(21) International Application Number: PCT/GB2004/003179

(22) International Filing Date: 22 July 2004 (22.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0317127.9	22 July 2003 (22.07.2003)	GB
60/489,046	22 July 2003 (22.07.2003)	US
60/569,763	10 May 2004 (10.05.2004)	US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ASTEX TECHNOLOGY LIMITED [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB).

(72) Inventors; and

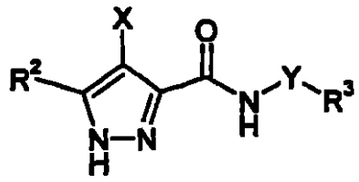
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BERDINI, Valerio [IT/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). O'BRIEN, Michael, Alistair [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). CARR, Maria, Grazia [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). EARLY, Theresa, Rachel [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). GILL, Adrian, Liam [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). TREWARTHA, Gary [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). WOOLFORD, Alison, Jo-Anne [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). WOODHEAD, Andrew, James [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). WYATT, Paul, Graham [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB).

(74) Agent: HUTCHINS, Michael, Richard; M.R. Hutchins & Co., 23 Mount Sion, Tunbridge Wells, Kent TN1 1TZ (GB).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,

[Continued on next page]

(54) Title: 3, 4-DISUBSTITUTED 1H-PYRAZOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS CYCLIN DEPENDENT KINASES (CDK) AND GLYCOGEN SYNTHASE KINASE-3 (GSK-3) MODULATORS



(0)

(57) Abstract: The invention provides compounds of the formula (0) or salts or tautomers or N-oxides or solvates thereof for use in the prophylaxis or treatment of disease states and conditions such as cancers mediated by cyclin-dependent kinase and glycogen synthase kinase-3. Formula (0). In formula (0): X is a group R^1-A-NR^4- or a 5- or 6-membered carbocyclic or heterocyclic ring; A is a bond, SO_2, C=O, $NR^4(C=O)$ or O(C=O) wherein R^4 is hydrogen or C_{1-4} hydrocarbyl optionally substituted by hydroxy or C_{1-4} alkoxy; Y is a bond or an alkylene chain of 1, 2 or 3 carbon atoms in length; R^1 is hydrogen; a carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 12 ring members; or a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from halogen (e.g. fluorine), hydroxy, C_{1-4} hydrocarbyloxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, and carbocyclic or heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members, and wherein 1 or 2 of the carbon atoms of the hydrocarbyl group may optionally be replaced by an atom or group selected from O, S, NH, SO, SO_2; R^2 is hydrogen; halogen; C_{1-4} alkoxy (e.g. methoxy); or a C_{1-4} hydrocarbyl group optionally substituted by halogen (e.g. fluorine), hydroxyl or C_{1-4} alkoxy (e.g. methoxy); R^3 is selected from hydrogen and carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members; and R^4 is hydrogen or a C_{1-4} hydrocarbyl group optionally substituted by halogen (e.g. fluorine), hydroxyl or C_{1-4} alkoxy (e.g. methoxy).

WO 2005/012256 A1

GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(48) **Date of publication of this corrected version:**
7 April 2005

(15) **Information about Correction:**
see PCT Gazette No. 14/2005 of 7 April 2005, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

397
395

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
M.R. HUTCHINS & CO
Attn. Hutchins, Michael R.
23 Mount Sion
Tunbridge Wells
Kent TN1 1TZ
UNITED KINGDOM

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

	Date of mailing (day/month/year) 20/10/2004
Applicant's or agent's file reference AST15 (WO)	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/GB2004/003179	International filing date (day/month/year) 22/07/2004
Applicant ASTEX TECHNOLOGY LIMITED	

1. [x] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

   Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Federico Bonomelli

Form PCT/ISA/220 (January 2004) *(See notes on accompanying sheet)*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tional Application No
/GB2004/003179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D231/38 C07D231/42 C07D403/12 C07D401/12 C07D405/12
C07D409/12 C07D413/12 C07D401/14 A61K31/4155 A61P35/00
A61P31/10 A61P31/12 A61P37/00 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/062804 A (FELDER EDUARD ; BERTA DANIELA (IT); VULPETTI ANNA (IT); VILLA MARZIA () 15 August 2002 (2002-08-15) intermediates (VI) in claim 19 page 3, lines 1-6; claim 1; example 3	1-115
A	WO 01/98290 A (PEVARELLO PAOLO ; VARASI MARIO (IT); FANCELLI DANIELE (IT); PHARMACIA) 27 December 2001 (2001-12-27) cited in the application claim 1	1-115
A	WO 02/22601 A (KAY DAVID ; BINCH HAYLEY (GB); GOLEC JULIAN (GB); KNEGTEL RONALD (GB);) 21 March 2002 (2002-03-21) claims 1,8,10; examples III-81—III-100	1-115

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 October 2004	20/10/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Schuemacher, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tional Application No
/GB2004/003179

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/064586 A (ARONOV ALEX ; STRAUB JUDY (US); TANG QING (US); VERTEX PHARMA (US); CA) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application scheme VI, p.82, compound 8. claims 20,21,29	1-115
A	WO 02/18346 A (SANNER MARK ALLEN ; PFIZER PROD INC (US); WAGER TRAVIS T (US); COOPER) 7 March 2002 (2002-03-07) claims 1,11; example 64	1-115
P,X	EP 1 348 707 A1 (USTAV EXPERIMENTALNI BOTANIKY AV CR , CZECH REP.) 1 October 2003 (2003-10-01) scheme 1, p.20, compound V; exemple 6, starting material XX	1-115

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2004/003179

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB2004/003179

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 98-111 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
Although claim 114 is directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
/GB2004/003179

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02062804 A	15-08-2002	CA 2437260 A1	15-08-2002
		WO 02062804 A1	15-08-2002
		EP 1377589 A1	07-01-2004
		JP 2004520394 T	08-07-2004
		US 2004180881 A1	16-09-2004
WO 0198290 A	27-12-2001	US 6414013 B1	02-07-2002
		AU 8574501 A	02-01-2002
		CA 2414085 A1	27-12-2001
		WO 0198290 A2	27-12-2001
		EP 1294707 A2	26-03-2003
		JP 2004501146 T	15-01-2004
WO 0222601 A	21-03-2002	AU 9091201 A	26-03-2002
		AU 9091401 A	26-03-2002
		AU 9094401 A	26-03-2002
		AU 9101301 A	26-03-2002
		AU 9267001 A	26-03-2002
		AU 9455801 A	26-03-2002
		AU 9687101 A	26-03-2002
		AU 9687501 A	26-03-2002
		BR 0114088 A	17-06-2003
		CA 2422299 A1	21-03-2002
		CA 2422354 A1	21-03-2002
		CA 2422367 A1	21-03-2002
		CA 2422371 A1	21-03-2002
		CA 2422377 A1	21-03-2002
		CA 2422378 A1	21-03-2002
		CA 2422379 A1	21-03-2002
		CA 2422380 A1	21-03-2002
		CN 1469874 T	21-01-2004
		CN 1469875 T	21-01-2004
		CN 1473161 T	04-02-2004
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003
		EP 1317449 A1	11-06-2003
		EP 1317450 A1	11-06-2003
		EP 1317452 A1	11-06-2003
		EP 1318814 A2	18-06-2003
		HU 0302172 A2	29-09-2003
		HU 0302173 A2	29-09-2003
		HU 0302411 A2	28-11-2003
		JP 2004509113 T	25-03-2004
		JP 2004509114 T	25-03-2004
		JP 2004525075 T	19-08-2004
		JP 2004512277 T	22-04-2004
		JP 2004509115 T	25-03-2004
		JP 2004509116 T	25-03-2004
		JP 2004509117 T	25-03-2004
		JP 2004509118 T	25-03-2004
		NO 20031188 A	13-05-2003
		NO 20031189 A	13-05-2003
		NO 20031190 A	13-05-2003
		NO 20031191 A	13-05-2003
		WO 0222603 A1	21-03-2002
		WO 0222601 A1	21-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tional Application No
/GB2004/003179

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 02064586	A	22-08-2002	BR	0207114 A	25-02-2004
			CA	2437767 A1	22-08-2002
			EP	1363906 A2	26-11-2003
			HU	0304052 A2	28-04-2004
			JP	2004520402 T	08-07-2004
			NO	20033491 A	08-10-2003
			WO	02064586 A2	22-08-2002
			US	2003092714 A1	15-05-2003
WO 0218346	A	07-03-2002	AU	8000901 A	13-03-2002
			BG	107455 A	30-09-2003
			BR	0113574 A	22-07-2003
			CA	2420363 A1	07-03-2002
			CZ	20030468 A3	12-05-2004
			EP	1313710 A1	28-05-2003
			HR	20030140 A1	30-04-2003
			HU	0302669 A2	29-12-2003
			WO	0218346 A1	07-03-2002
			JP	2004507526 T	11-03-2004
			NO	20030958 A	28-02-2003
			SK	2002003 A3	06-04-2004
			US	2002103185 A1	01-08-2002
EP 1348707	A1	01-10-2003	WO	03082872 A1	09-10-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
/GB2004/003179

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/064586 A (ARONOV ALEX ; STRAUB JUDY (US); TANG QING (US); VERTEX PHARMA (US); CA) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application scheme VI, p.82, compound 8. claims 20,21,29	1-115
A	WO 02/18346 A (SANNER MARK ALLEN ; PFIZER PROD INC (US); WAGER TRAVIS T (US); COOPER) 7 March 2002 (2002-03-07) claims 1,11; example 64	1-115
P,X	EP 1 348 707 A1 (USTAV EXPERIMENTALNI BOTANIKY AV CR , CZECH REP.) 1 October 2003 (2003-10-01) scheme 1, p.20, compound V; exemple 6, starting material XX	1-115

407
403

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06017702 00000000 Folios: 406
Fecha (AMD): 2006-02-22 16:01:16
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FREE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(X)
-Descripción de la invención.	( )	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	(X)
COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: _____

404

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud: 06-17702.

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
Reino Unido de la Gran Bretaña	0317127.9	22/07/03	GB
Estados Unidos de América	60/489,046	22/07/03	US
Estados Unidos de América	60/569,763	10/05/04	US

(51) Int Cl: C07D 231/38 , 231/42 , 403/12, 401/12, 405/12, A61K31/415, A61P35/00

(71)Solicitante(s) ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

(72) Inventor(es) BERDINI, Valerio //
O'BRIEN, Michael, Alistair //
CARR, Maria, Grazia //
EARLY, Theresa, Rachel //
GILL, Adrian, Liam //
TREWARTHA, Gary //
WOOLFORD, Alison, Jo-Anne //
WOODHEAD, Andrew, James //
WYATT, Paul, Graham.

(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE

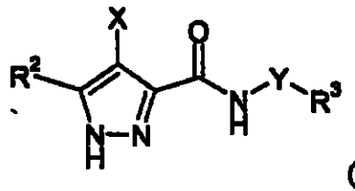
(85) Fecha inicio fase nacional: 22/02/2006
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *Fecha 22/07/04*
No. de solicitud *PCT/GB2004/003179*

(87) Publicación internacional
Fecha: *Fecha (dd/mm/aa) 10/02/05*
N° publicación: *WO 2005/012256 A1*

(54) Título: **COMPUESTOS DE PIRAZOL – 1H 3,4 DISUSTITUIDOS Y SU USO COMO MODULADORES DE QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA (CDK) Y QUINASA-3 GLICOGENO SINTASA (GSK-3).**

Reivindicación(es):

1. El uso de un compuesto para la fabicación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediada por una quinasa dependiente de ciclina, el compuesto que tiene la formula (0):



(0)

o sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos del mismo;

en donde

X es un grupo R^1-A-NR^4- ó un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros;

A es un enlace, SO_2, C=O, NR^8(C=O) ú O(C=O) en donde R^8 es hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi C_{1-4};

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

R^1 es hidrógeno; un grupo carbocíclico o heterocíclico que tiene desde 3 hasta 12 miembros por anillo; o un grupo hidrocarbilo C_{1-8} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno (p. ej. flúor), hidroxi, hidrocarbilo C_{1-4}, amino, mono- ó dihidrocarbilamino C_{1-4}, y grupos carbocíclico o

heterocíclico que tiene desde 3 hasta 12 miembros por anillo, y en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden opcionalmente ser reemplazados por un átomo o grupo seleccionado de O, S, NH, SO, SO_2;

R^2 es hidrógeno; halógeno; alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi); ó un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (p. ej., flúor), hidroxilo o alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi);

R^3 es seleccionado de hidrógeno y grupos carbocíclico y heterocíclico que tienen desde 3 hasta 12 miembros por anillo; y

R^4 es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno (p. ej., flúor), hidroxilo ó alcoxi C_{1-4} (p. ej., metoxi).

408
406

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA

REFERENCIA	Radicación No.	06 17702
	Solicitud internacional	GB2004/003179
	Fecha inicio fase nacional	22/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

07128

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

4. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

407 409

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Radicación No.:6 17702

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 JUL. 2006
jramos